



Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 74 Sayı-Issue: 2 Ağustos-August 2021

Davetli Derleme / Invited Paper

- Çocuk Hastalarda Evde İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları: Güncel Rehberler ve Yol Haritası

Özgün Makaleler / Research Articles

- Hemşirelerin Ölüme Karşı Tutumları ve İlişkili Faktörler: Farklı İki Hastane Örneği
- Kedi Ovaryumunun Tespitinde Zamanlamanın ve Kullanılan Fiksatiflerin Folikül Korunması Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması
- Aktif Psöratik Artrit Hastalarının Secukinumab Tedavisine Yanıtlarının Değerlendirilmesi- Tek Merkez Deneyimi
- Effects of COVID-19 Pandemic on Treatment, Follow-up, and Lifestyle and Behavioral Characteristics in People Living with HIV
- Sural Sinir İletim Çalışmalarında Yakın Sinir Yönteminin Özgüllüğü
- Comparison of Stump Closure Methods in Laparoscopic Appendectomies Performed for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Retrospective Cohort Study
- Does the Timing of Ileostomy Closure Does not Impact the Development of Complications During Ileostomy and After Its Reversal? A Retrospective Study in A Single Colorectal Center
- COVID-19 Pandemisi Sırasında Uzaktan Kontrollü Aletli Periton Diyalizi ile Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulayan Hastaların Karşılaştırılması
- Jaw Bite Force to Predict Masseter Muscle Thickness and Swallowing Functions
- Tip 1 Diyabetli Sıçan Kalbi Elektriksel ve Mekanik Aktivitelerine Antiagregan Ajan Tikagreloron Etkisinin İncelenmesi
- Erken Evre Kronik Lenfositik Lösemide Tiroid Antikorları ve İnsülin Direnci Sıklığının Araştırılması
- İnce Yapı İncelemelerinde Beyin ve Medulla Spinalisin Beş Farklı Tespit Solüsyonuyla Korunmasının Karşılaştırılması
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencilerinin Aile İzlem Çalışması ile İlgili Değerlendirmeleri
- Is Sugammadex a Reliable Option for Extubation Conditions in Patients Without Neuromuscular Monitorisation Guidance? A Randomised Clinical Study
- Yaşa Bağlı Kalp Fonksiyon Değişiklikleri ve miRNA'lar
- Anorektik Ajan Sibutraminin Metabolik Sendromlu Sıçan Ventrikül Hücrelerinin Elektriksel Aktivitesine Toksik Etkilerinin Konsantrasyona Bağlı İncelenmesi
- İnsülin-dirençli Memeli Kalp Fonksiyon Bozukluğunda Mitokondri-Hedefli Antioksidan Mitotempo Uygulamasının Pozitif Etkileri
- Meme Başı Adenomu Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguları
- Elastofibroma Dorsi: Tek Merkez Deneyimi



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

Prof. Dr. H. Serdar Öztürk
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 Yayinevi 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

Aysel Balta
Meltem Acar
Duygu Yıldırım
Hatice Sever
Gamze Aksoy
Gülşay Akın
Özlem Çelik Çekil
Pınar Akpınar
Rabia Palazoğlu
Melike Eren

Araştırma & Geliştirme/Research & Development

Melisa Yiğitoğlu
Nihan Karamanlı
Dijital Pazarlama Uzmanı/Digital Marketing Specialist
Seher Altundemir

Yayinevi 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: Mayıs 2021 / May 2021

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

Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

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

Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

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

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

Peer-Review

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

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

Ethic

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

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

CONSORT statement for randomized controlled trials

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

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

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

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

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

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

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

Guidelines

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

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

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

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

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

Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by following files:

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

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

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

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

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

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



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

Original Articles

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

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

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

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

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

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

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

Case Reports

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

Review Articles

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

References

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

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

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

Reference Format

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

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

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

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

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

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

Figures and Tables

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

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

Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Turkey, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

Correspondence

Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

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

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

Davetli Derleme / Invited Paper

- 139** Çocuk Hastalarda Evde İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları: Güncel Rehberler ve Yol Haritası
Pediatric Home Invasive Ventilation: Current Guidelines and Road Map
Yaşar Bildirici; Eskişehir, Türkiye

Özgün Makaleler / Research Articles

- 149** Hemşirelerin Ölümüne Karşı Tutumları ve İlişkili Faktörler: Farklı İki Hastane Örneği
Nurses' Attitudes Towards Death and Related Factors: Two Different Hospital Examples
Halit Emin Alıncılar, Rukuye Aylaz, Gülşen Güneş, Meltem Çöl; Ankara, Malatya, Türkiye
- 156** Kedi Ovaryumunun Tespitinde Zamanlamanın ve Kullanılan Fiksatiflerin Folikül Korunması Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması
Comparison of the Effects of Timing and Fixatives Type Used in the Detection of the Feline Ovary on the Protection of the Follicles Integrity
Ferda Topal Çelikkan, Duygu Baki Acar, Mürşide Ayşe Demirel, Burcu Ekim, Sinan Özkavukçu, Halit Kanca, Seçkin Salar, Ayhan Baştan, Esra Erdemli; Ankara, Afyonkarahisar, Türkiye
- 161** Aktif Psöratik Artrit Hastalarının Secukinumab Tedavisine Yanıtlarının Değerlendirilmesi- Tek Merkez Deneyimi
Response to Secukinumab Treatment in Active Psoriatic Arthritis Patients- Single Center Experience
Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Serdar Sezer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Müçteba Enes Yayla, Murat Torgutalp, Emine Uslu Yurteri, İlyas Ercan Okatan, Didem Şahin Eroğlu, Mehmet Levent Yüksel, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı, Aşkın Ateş; Ankara, Türkiye
- 166** Effects of COVID-19 Pandemic on Treatment, Follow-up, and Lifestyle and Behavioral Characteristics in People Living with HIV
COVID-19 Pandemisinin HIV ile Yaşayan Bireylerde Takip, Tedavi, Yaşam Tarzı ve Davranış Özelliklerine Etkisi
Müge Ayhan, Bircan Kayaaslan, Adalet Aypak, Rahmet Güner; Ankara, Turkey
- 172** Sural Sinir İletim Çalışmalarında Yakın Sinir Yönteminin Özgüllüğü
The Specificity of Near Nerve Method on Sural Nerve Conduction Studies
Mustafa Aykut Kural, Hatice Tankisi; Aarhus, Danimarka
- 176** Comparison of Stump Closure Methods in Laparoscopic Appendectomies Performed for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Retrospective Cohort Study
Komplike Olmayan Akut Apandisitte Uygulanan Laparoskopik Apendektomilerde Gündük Kapatma Yöntemlerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Kohort Çalışması
Elvan Onur Kırımker; Ankara, Turkey
- 183** Does the Timing of Ileostomy Closure Does not Impact the Development of Complications During Ileostomy and After Its Reversal? A Retrospective Study in A Single Colorectal Center
İleostomi Kapamanın Zamanlaması İleostomi Varlığında ve Kapanması Sonrasında Komplikasyonların Gelişimini Etkiler Mi? Tek Bir Kolorektal Merkeze Ait Retrospektif Bir Çalışma
Mehmet Arif Usta, Arif Burak Çekiç; Trabzon, Turkey
- 190** COVID-19 Pandemisi Sırasında Uzaktan Kontrollü Aletli Periton Diyalizi ile Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulayan Hastaların Karşılaştırılması
Comparison of Remote Controlled Automated Peritoneal Dialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis During COVID-19 Pandemic
Rezzan Eren Sadioğlu, Merve Aktar, Güliden Bolat Çelik, Elif Açıkgöz, Şayeste Akkan Eren, Kenan Ateş; Ankara, Türkiye
- 200** Jaw Bite Force to Predict Masseter Muscle Thickness and Swallowing Functions
Masseter Kas Kalınlığı ve Yutma Fonksiyonlarını Tahmin Etmede Çene Isırma Kuvvetinin Yeri
Gözde Şengül Ayçiçek, Güneş Arık, Muhammet Cemal Kızırlanoğlu, Büşra Can, İhsan Yıkılğan, Mahmut Duymuş, Zekeriya Ülger; Kırıkkale, Ankara, Konya, İstanbul, Turkey

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 206** **Tip 1 Diyabetli Sıçan Kalbi Elektriksel ve Mekanik Aktivitelerine Antiagregan Ajan Tikagrelorun Etkisinin İncelenmesi**
Investigation of the Effect of the Antiaggregant Agent Ticagrelor on the Electrical and Mechanical Activities of Rat Heart With Type 1 Diabetes
Ayşegül Durak, Erkan Tuncay, Sinan Değirmenci, Belma Turan; Ankara, Türkiye
- 213** **Erken Evre Kronik Lenfositik Lösemide Tiroid Antikorları ve İnsülin Direnci Sıklığının Araştırılması**
Investigation of The Frequency of Thyroid Antibodies and Insulin Resistance in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia
Didar Yanardağ Açıık; Adana, Türkiye
- 220** **İnce Yapı İncelemelerinde Beyin ve Medulla Spinalisin Beş Farklı Tespit Solüsyonuyla Korunmasının Karşılaştırılması**
Comparison of the Brain and Medulla Spinalis Ultrastructural Evaluation Using Five Different Fixatives
Ferda Topal Çelikkın, Esra Erdemli; Ankara, Türkiye
- 226** **Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencilerinin Aile İzlem Çalışması ile İlgili Değerlendirmeleri**
Evaluations on the Family Home Visit Programme of 3rd Grade Students' in Ankara University School of Medicine
Halit Emin Alicılar, Meltem Çöl, Mine Esin Ocaktan, Deniz Çalışkan; Ankara, Türkiye
- 233** **Is Sugammadex a Reliable Option for Extubation Conditions in Patients Without Neuromuscular Monitorisation Guidance? A Randomised Clinical Study**
Nöromusküler Monitorizasyon Rehberliğinin Olmadığı Hastalarda, Sugammadex Ekstübasyon için Güvenilir bir Seçenek Midir? Randomize Klinik Çalışma
Çiğdem Yıldırım Güçlü, Zekerriyya Alanoğlu, Başak Ceyda Meço, Menekşe Özçelik, Sanem Çakar Turhan, Barış Adaklı, Neslihan Alkış; Ankara, Turkey
- 239** **Yaşa Bağlı Kalp Fonksiyon Değişiklikleri ve miRNA'lar**
Age-related Alterations in Cardiac Function and miRNA's
Yusuf Olgar, Deniz Billur, Belma Turan; Ankara, Türkiye
- 245** **Anorektik Ajan Sibutraminin Metabolik Sendromlu Sıçan Ventrikül Hücrelerinin Elektriksel Aktivitesine Toksik Etkilerinin Konsantrasyona Bağlı İncelenmesi**
The Concentration-dependent Investigation of the Toxic Effects of the Anorectic Agent Sibutramine on the Electrical Activity of the Cardiomyocytes in Metabolic Syndrome Rat Heart
Yusuf Olgar, Feyza Alyu, Yusuf Öztürk, Belma Turan; Ankara, Eskişehir, Türkiye
- 252** **İnsülin-dirençli Memeli Kalp Fonksiyon Bozukluğunda Mitokondri-hedefli Antioksidan Mitotempo Uygulamasının Pozitif Etkileri**
Beneficial Effect of a Mitochondrial-targeted Antioxidant Mitotempo in Insulin-resistant Mammalian Cardiac Dysfunction
Ceylan Verda Bitirim, Yusuf Olgar, Deniz Billur, Kamil Akçalı, Belma Turan; Ankara, Türkiye
- 259** **Meme Başı Adenomu Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguları**
The Histopathological and Immunohistochemical Features of Nipple Adenoma
Ayça Kırmızı, Serpil Dizbay Sak; Ankara, Türkiye
- 264** **Elastofibroma Dorsi: Tek Merkez Deneyimi**
Elastofibroma Dorsi: Single Center Experience
Hüseyin Fatih Sezer, Aykut Eliçora, Salih Topcu, Galbinur Abdullayev; Kocaeli, Türkiye

Çocuk Hastalarda Evde İnvaziv Mekanik Ventilasyon Uygulamaları: Güncel Rehberler ve Yol Haritası

Pediatric Home Invasive Ventilation: Current Guidelines and Road Map

Yaşar Bildirici

Eskişehir Şehir Hastanesi, Pediatri Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Öz

Evde mekanik ventilasyon (EMV) desteği uygulanan çocukların sayısında son 25 yıl içinde artış olduğu bilinmektedir. Bu çocukların güvenli bir şekilde taburcu olmaları ve evde etkin bir şekilde takip edilmelerini sağlamak amacıyla, kanıta dayalı klinik uygulama rehberleri geliştirilmiştir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, hastaların güvenliğini tehlikeye sokmadan taburcu edilme süreçlerinin hızlandırılması üzerine odaklanmıştır. Bu amaçla; hastanede ve toplumda farklı disiplinlerde çalışan ekipler arasında işbirliği sağlanması, olgu koordinatörleri, güvenli trakeostomi için kalite geliştirme girişimleri gibi uygulamalar ile hastaların takip süreçleri yönetilmeye başlanmıştır. Ayrıca, hastanın bakımını sağlayacak kişilere eğitim verilmesinin (simülasyon eğitimleri, taburculuk sonrasında eğitimlere devam edilmesi, kompleks bakım merkezleri kurulması, elektronik sistemler ve teletip) evde hemşirelik bakımı, dayanıklı tıbbi ekipman sağlanması gibi uygulamalarla desteklenmesinin de süreç üzerinde olumlu etkileri olduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği'ne dahil ülkelerde, EMV uygulaması konusundaki süreçlerin ve yapıların değerlendirilmesi amacıyla gerçekleştirilen anket çalışmalarında sağlık hizmetlerinin yetersiz kaldığı ve bakım kalitesinin geliştirilmesi için mevcut program ve yöntemlerin ciddi bir şekilde gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. EMV uygulamalarına ilişkin rehberler kaynak alınarak hazırlanan bu derlemede, güncel bilgilerin aktarılmasının yanı sıra, söz konusu hastaların morbiditelerinin azaltılabilmesi için, mevcut koşullar altında ülkemizde yapılabilecek düzenlemelere dair önerilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Evde İnvaziv Mekanik Ventilasyon, Pediatrik Hastalar, Trakeostomi

Abstract

The number of children requiring long-term home ventilation (HMV) has consistently increased over the last 25 years. Evidence-based clinical practice guidelines are developed for the safe hospital discharge and home management of children requiring chronic invasive ventilation.

Recent studies have focused on improving discharge processes without jeopardizing patient safety by means of establishing standardized discharge processes (multidisciplinary collaborative teams providing both primary and subspecialty care, case coordinators, quality improvement initiatives of safe tracheostomy practices, etc.), emphasizing caregiver education and consistency of care (training programmes including the use of simulation training, ongoing education of family and in-home professional caregivers in the outpatient setting, complex care centres, novel approaches such as electronic systems, telemedicine), and advocacy efforts for providing home nursing and durable medical equipment.

On the other hand, survey studies conducted in United States of America and European Union countries have assessed the structures and processes of care in place for these children and concluded that health services are not yet coping with this growing number of children and that rigorous evaluation of current programs and practices is needed in order to improve care quality.

In the current review, we aim to establish best practices required for enhanced care to reduce morbidities in this vulnerable population in our country according to the recent published studies and guidelines.

Key Words: Invasive Home Mechanical Ventilation, Pediatric Patients, Tracheostomy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Yaşar Bildirici

Eskişehir Şehir Hastanesi, Pediatri Kliniği, Eskişehir, Türkiye

Tel.: +90 542 416 15 01 E-posta: drybildirici@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4784-7810

Geliş Tarihi/Received: 26.06.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 07.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Evde mekanik ventilasyon (EMV) desteği uygulanan çocukların sayısında son 25 yıl içinde artış olduğu bilinmektedir (1). Hastanede yatış sürelerinin uzun olması, hastaneye başvurma sıklığı, birçok alanda görev yapan sağlık personeli tarafından takip edilmelerinin gerekmesi, hastane kaynaklarını yüksek oranda kullanmaları ve bakımları için gerekli koordinasyonun sağlanmasındaki güçlükler gibi birçok nedenden ötürü, EMV desteği gereken hastaların sağlık sistemi üzerindeki etkileri büyüktür (2-5).

EMV uygulamalarının güvenli bir şekilde gerçekleştirilebilmesi ve bunun ailenin günlük hayatına adapte edilebilmesi için; hastanede yatış sırasında iyi yapılandırılmış bir geçiş yönetim planı hazırlanması ve aileye destek sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla, güncel araştırmaları ve uzman görüşlerini kapsayan, kanıta dayalı klinik uygulama rehberleri geliştirilmiştir (6-9).

Kanada Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehberde, EMV uygulama endikasyonları, hangi hastalarda EMV başlatıldığı ve kullanılan teknolojilerin yanı sıra, bu uygulamaların hasta sonuçları üzerindeki etkilerinin, ulusal düzeyde kayıt altına alınarak izlenmesi; böylece hastalarda EMV uygulamalarının gerçek rolü ve endikasyonları hakkında objektif veri sağlanması konusunda görüş birliği vardır (8).

EMV uygulamalarına ilişkin rehberler kaynak alınarak hazırlanan bu derlemede; güncel bilgilerin aktarılmasının yanı sıra, söz konusu hastaların morbiditelerinin azaltılabilmesi için, ülkemizde mevcut koşullar altında yapılabilecek düzenlemelere dair önerilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Derlemenin hazırlanması sırasında, Pub-Med veri tabanında 2020 yılının Ağustos ayına kadar yayınlanmış olan çalışmalarla, bunların referans kısmında yer alan makaleler incelenmiştir. Araştırma için kullanılan anahtar kelimeler arasında: "çocuk hastalarda EMV", "invaziv EMV", "uzun süreli ventilasyon", "komplike bakım ihtiyacı olan çocuklar", "çocuklarda trakeostomi", "kronik hastalıkları olan çocuklar", "teknoloji bağımlı çocuklar" yer almaktadır. Evde non-invaziv ventilasyon uygulanan çocuk hastalar ile ilgili araştırmalar, bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır. Ülkemizde, ICD-10 tanı kodunda Z 99.1 respiratöre bağımlılık olarak tanımlanmıştır, fakat endikasyonlar açısından bir ayırım yapılmamıştır; bu durum, derlemenin kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır.

Prevalans ve Endikasyonlar

EMV desteği uygulanan çocukların sayısında son 25 yıl içinde artış olduğu bilinmektedir; fakat tüm dünyada olduğu

gibi ülkemizde de, gerçek prevalansa dair kesin bilgiler mevcut değildir (1,10). Bu durum, söz konusu hastaların tıbbi bakımları için gerekli olan sağlık bakım hizmetlerinin gerçekçi bir şekilde planlanmasına engel teşkil etmektedir.

İngiltere'de yapılan bir çalışmada, 1994 ve 2010 yılları arasında, EMV uygulanan çocuk hastaların prevalansında 20 kat artış olduğu ve 6,7/100.000'a ulaştığı saptanmıştır (1).

Gowans ve ark. (11) çalışmalarında, Utah'da 1996 ve 2004 yılları arasında invaziv EMV uygulanan çocukların prevalansında çok az değişiklik olduğunu (1996 yılında 5,0/100.000 ve 2004 yılında 6,3/100.000) tespit etmişlerdir. EMV uygulanmaya başlandığında çocukların ortalama 6,5 aylık olduğunu; anormal solunum kontrolü (%47), kronik akciğer hastalığı (%25), hava yolu anomalileri (%16) ve nöromusküler güçsüzlüğün (%13) en sık rastlanan endikasyonlar arasında yer aldığını ve bu endikasyonların da yıllar içinde değişmediğini belirlemişlerdir (11).

Berry ve ark. (12) tarafından yapılan bir çalışma, dolaylı şekilde prevalans hakkında da bilgi vermektedir. 2013 yılında Medicaid kayıtlarında yer alan 12 ülkeye ait verilerin incelendiği, yaşları 1-18 arasında değişen 20.352 çocuğu kapsayan bu kohort araştırmada, 7.060 çocuğun evde respiratuvar medikal ekipman kullandığı belirlenmiştir. Bu ekipmanların kullanım sıklığı: Oksijen (%47), aspirasyon cihazı (%28), non-invaziv pozitif basınçlı ventilatör (%22), trakeostomi (%17), ventilatör (%8), mekanik insuflatör-eksuflatör (%5), yüksek frekanslı göğüs duvarı ossilatörü (%4) olarak bildirilmiştir. Ayrıca bu ekipmanları kullanan çocukların %93'ünde kronik bir hastalık, %26'sında ise ≥ 6 hastalık olduğu tespit edilmiştir (12).

Kompleks kronik hastalıkları olan çocuk hastalarda trakeostomi açılma sıklığının giderek arttığını belirten retrospektif kohort bir çalışmada; %62 hastada kompleks kronik bir hastalık, %43 hastada ise 3 veya daha fazla kronik hastalık olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca %29 hastada, trakeostomiye ek olarak başka bir medikal teknoloji kullanıldığı (örn: gastrik beslenme tüpleri, ventriküloperitoneal şant, vs) belirlenmiştir (13).

Ertürlü ve ark. (14), EMV uygulanan 61 hastanın sonuçlarının analizini yaptıkları çalışmalarında; bu hastaların %60'ının 12 aylıktan küçük olduğunu ve ortalama yaşın 8,5 ay (2-196 ay) olduğunu tespit etmişlerdir. En sık nöromusküler ve santral sinir sistemine ait hastalıklarda (%94) ve hastanede ortalama $38 \pm 37,2$ gün mekanik ventilasyon (MV) desteği ile takip edilen hastalarda, EMV uygulama kararının verildiğini belirlemişlerdir. Nörolojik hastalıklara bağlı olarak EMV uygulanan hastaların %12'sinde EMV ihtiyacının ortadan kalktığını; ayrıca hastaların %69'unun antropometrik ölçümlerinde ilerleme olduğunu saptamışlardır. Ek olarak, EMV uygulanan tip-1 SMA hastalarının ortalama 6,7 yaşına kadar (4,9-12,6 yaş) hayatta kalabildikleri de tespit edilmiştir (14).

Can ve ark. (15) tarafından yapılan başka bir çalışmada; 1 yaşın altında trakeostomi için en sık endikasyonun nöromusküler hastalıklar (%42,4); 1 yaşın üzerinde ise nörolojik hastalıklar (%63,3) olduğu saptanmıştır.

Bayrakci ve ark. (16) tarafından 2014 yılında yayınlanan bir çalışmada, ülkemizde pediatrik yoğun bakım servis yataklarının % 42'sinin kronik tıbbi bakım ihtiyacı olan hastalar tarafından işgal edildiği; bu hastaların %24'ünün tıbbi açıdan stabil olup, evde destek tedavi alabilecek hastalar olduğu vurgulanmıştır (16).

Klinik Uygulama Rehberleri

Yurt dışında, taburculuk sırasında ve sonrasındaki organizasyonun ventilasyon merkezleri tarafından yürütüldüğü; fakat günümüzde bu merkezlerin net bir tanımı olmadığı belirtilmiştir. Alman Ulusal Rehberi'nde, weaning merkezi ve EMV merkezi şeklinde tanımlanan iki ayrı organizasyon mevcuttur. Başarısız weaning nedeniyle sürekli/aralıklı invaziv EMV ventilasyona ihtiyaç duyan hastalar weaning merkezi tarafından değerlendirilmektedir (6-9).

Amerika Toraks Derneği (ATS) tarafından yayınlanan rehberde ise, multi-disipliner bir ekip tarafından işbirliği içinde hastanın takip sürecinin yönetilmesi "Medical Home" kavramı ile açıklanmaktadır.

Rehberlerde, hastanın bakımını üstlenecek bütün bireylerde, resmi bir eğitim programı bulunması gerektiği belirtilmiştir. Birçok programda, taburculuk öncesinde son adım olarak, çocuk hastanede yatarken bir süre boyunca bakımının aile tarafından sağlanmasının ve gerekli olduğu takdirde yardıma hemen ulaşılabilmesinin önemi vurgulanmaktadır. Ayrıca, taburculuk öncesinde ailede bakım verecek kişilerin temel yaşam desteği sertifikasına sahip olması gerektiği ve taburculuğa yakın bir zamanda onların bilgi ve becerilerinin tekrar değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. Programların çoğunun benzer protokolleri içerdiğinin, fakat çocuğun bakımı için gereken bilgi ve becerilerin vurgulandığı, validasyonu yapılmış kriterlerin olmadığına da altı çizilmiştir (Tablo 1).

ABD ve Avrupa Birliği Ülkeleri'nde Yapılan Anket Çalışmalarının Sonuçları

Avrupa Birliği tarafından Horizon 2020 programı kapsamında finanse edilen MOCHA (Models of Child Health Appraised) projesinin odaklandığı önemli konulardan biri de kompleks bakım ihtiyacı olan çocuklar olmuştur. Brenner ve ark. (1) tarafından, EMV desteği uygulanan çocuklara etkin bir bakım sağlanması için gereken unsurların belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen bu anket çalışmasında, üç ana düşünce açığa çıkmıştır: "eve geçiş sürecinde ailenin hazır olması", "uzman bakımı için koordine bir yol izlenmesi", "yasal ve idari yapı". Araştırmada, taburculuk sonrasındaki bakım konusuna daha fazla odaklanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Kalitatif

öğeleri içeren, deneysel olmayan, tanımlayıcı nitelikteki bu araştırmada, "örnek bir olgu" sunumu yapıldıktan sonra 27 ülkeden gelen anket cevapları analiz edilmiştir. Alt grupları ile birlikte 6 ana başlıktan oluşan ankete yanıt veren ülkelerin hiçbirinde, bu temel komponentlerin tamamının uygulanmadığı açığa çıkmıştır. İtalya'da, 4 ana başlıkta yer alan planlama ve yöntemlerin tamamının uygulandığı saptanmıştır (1) (Tablo 2).

Sonuç olarak, ailelerin çocuğun bakımı konusunda yeterli bilgi ve beceri düzeyine sahip olabilmeleri açısından, taburculuk planlanmasında kademeli bir yol izlenmesi önerilmiştir. Ayrıca, gerek taburculuk sonrasında hastanın bakımını üstlenecek birimlere hastanın klinik durumu ve ihtiyaçlarıyla ilişkili tüm bilgilerin aktarılması; gerekse teknik desteğin uygun şekilde planlanması ve hasta taburcu olmadan önce yerine ulaşmasının sağlanması gibi konularda, merkez rolü üstlenmesi gereken bir "koordinatör"ün bulunması da önerilmiştir. Taburculuk sonrasında, acil olan ve olmayan durumlarda, nasıl bir yol izlenmesi gerektiğinin aileler tarafından açık bir şekilde anlaşılması da, araştırmada vurgulanan önemli konulardan biridir. Acil olmayan durumlar arasında, evde yapılan aylık uzman vizitleri, psikolojik destek, ailelerin ihtiyaç duyduğu durumlarda çocuğun bakımını sağlayabilecek kişilerin mevcudiyeti ve kompleks bakım merkezleri gibi konular yer almaktadır (1).

Çeşitli sağlık ve sosyal hizmet uzmanlarını barındıran kompleks bakım merkezlerinin kurulması, hasta ve aileleri açısından en bütüncül çözüm olarak nitelendirilmiştir. Ayrıca, bu çocuklara bakım sağlanması için geliştirilen politikalar veya ulusal sistemlerde, ailelerin görüşlerinin daha fazla dikkate alınması gerektiği de vurgulanmıştır (1).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan ve 45 eyaleti kapsayan bir başka anket çalışmasında ise, invaziv EMV uygulanan pediatrik hastaların bakımı ile ilgilenen sağlık servislerinin yapıları, uygulanan programlar, hastane içinde ve dışındaki hasta bakım ekiplerinin kompozisyonu ve hastalara kaliteli bir bakım sağlanmasına engel olan etkenler değerlendirilmiştir. Araştırmada, ATS tarafından yayınlanan rehberde yeralan önerilerle (bir göğüs hastalıkları uzmanı ve pratisyen hekimin işbirliğiyle hastanın birlikte yönetildiği "medical home" modeli, hastaya bakım veren kişilerin eğitimine taburculuk sonrasında da devam edilmesi), mevcut uygulamaların hangi ölçüde örtüştüğünün bilinmediği de vurgulanmıştır (5,9).

Ekip yapılarındaki farklılıklara rağmen, evde bakım konusunda yaşanan sorunların benzer olduğu, bunların başında da evde hemşire bakımının kısıtlı olmasının geldiği saptanmıştır. Bu durumun, hasta ve ailesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu; ayrıca, taburculukta gecikmeye neden olarak, sağlık bakım harcamalarında artışa ve sınırlı sayıdaki yoğun bakım yataklarının kapasitesinde azalmaya yol açtığı vurgulanmıştır. Evde hemşire bakımının kısıtlı olmasının, hastaneye tekrar başvuru sıklığı üzerinde, hangi düzeyde etkili olduğunun da

bilinmediği ifade edilmiştir (5). Bazı makalelerde ise, bu kişilerin eğitim ve bilgi düzeylerine ilişkin hususların göz ardı edildiği vurgulanmıştır (6,7).

Araştırmada, bu hastaların eve taburcu olmadan önce geçici bir süre, uzun-sürelili bakım servisleri (%41), rehabilitasyon merkezleri (%33), geçiş servisleri (%20), hastanede ventilatör bağımlı hastaların bulunduğu servisler (%19) ve alt-basamak servisler (%14) gibi diğer birimlere nakledildikleri tespit edilmiştir (5).

Sonuç olarak, ülke çapında invaziv EMV uygulanan çocuklara bakım desteği veren sağlık personelinin ve ekiplerin yapılarının heterojen olduğu; bakım kalitesinde artış sağlanması için, mevcut program ve uygulamaların ciddi bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (5).

Literatürdeki Güncel Araştırmalar

Kanada Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehberde, invaziv MV uygulanmaya başlandıktan sonra, hastaların hastanede kalış sürelerinin 46 gün ile 9,6 ay arasında değiştiği bildirilmiştir (8).

Sobotka ve ark. (17), trakeostomi ve MV ile taburcu edilen 72 çocuk hasta üzerinde yaptıkları retrospektif araştırmada, taburculuk esnasında gecikmeye neden olan sebepleri ve evde hemşirelik hizmeti verilen süreleri incelemiştir. Tıbbi açıdan stabil hale geldikten sonra 10 günden daha uzun sürede taburcu edilen hastalar, gecikmiş taburculuk olarak tanımlanmıştır. Araştırmada, en sık kronik akciğer hastalığı (%65) nedeniyle uzun süreli MV gerektiği ve ortalama trakeostomi açılma yaşının 1,8 yaş olduğu saptanmıştır (17).

Üçüncü basamak ve referans merkezi olarak faaliyet gösteren bir çocuk hastanesinde "Pulmoner Rehabilitasyon Programı"na dahil olan ve ilk defa EMV ile taburcu olması planlanan çocuk hastaları kapsayan bu araştırmada, hastaların %54'ünde taburculuğun geciktiği belirlenmiştir. Bu duruma yol açan etkenlerin, sıklık sırasına göre, evde hemşire bakımı olmaması, hastanın bakımını üstlenecek kişinin eğitiminde gecikme, ailenin sağlık durumu ve sosyal faktörler, geçici bakım servisinde boş yatak bulunmaması olduğu tespit edilmiştir (Tablo 3).

Sadece invaziv EMV uygulanan çocukları kapsayan ve bu hastaların toplumda başarılı bir şekilde yaşamasına yardımcı olabilmek için evde hemşire bakım desteği ve tıbbi ekipman sağlanmasını kolaylaştırmayı amaçlayan "Pulmoner Rehabilitasyon Programı"nın 1976 yılından beri faaliyet gösterdiği belirtilmiştir. Araştırmada, bu programın 160 çocuk hastaya hizmet verdiği, ideal olarak haftada 7 gün ve 16 saat/gün olacak şekilde evde hemşire desteği sağlanmasının hedeflendiği; fakat personel sayısının yeterli olmaması nedeniyle, bütün hastalara haftada en az 5 gün toplam 40 saat olacak şekilde özel hemşire desteği sağlandığı belirtilmiştir. Ailede hastaya

Tablo 1: Kanada Toraks Derneği tarafından yayınlanan rehberde hasta taburcu olmadan önce alınması gereken önlemler ile ilgili öneriler (8)

Hasta tıbbi açıdan stabil olduktan sonra, mümkün olan en erken sürede ev tipi ventilatörün kullanılmaya başlanması önerilir. Bu şekilde, hem hasta cihaza daha kolay uyum sağlayabilir, hem de sorunlar daha erken farkedilebilir.

Taburculuk öncesinde ventilatör ayarlarının düzenlenmesi ve 24 saatlik periyot içinde ventilatörün kullanılmayacağı sürelerin mümkün olan en üst düzeye çıkarılması önerilir.

İnvaziv EMV uygulanan çocuklarda, 2 hafta veya daha uzun süre boyunca stabil ventilatör ayarları ile yeterli gaz değişimi sağlanabildiği takdirde eve taburculuk planlanabilir.

Taburculuk işleminin başarılı şekilde gerçekleşmesi çocuğun bakımını üstlenecek kişilere yazılı bir taburculuk bakım planı verilmesi gerekir. Bu bakım planı, ventilatör desteğinin düzeyini, altta yatan hastalık ve prognoz ile ilgili klinik bilgileri, mevcut ventilatör ayarlarını; akut bir hastalık, klinik durumda bozulma veya acil durumlarda yapılacakları, temas kurulacak kişilerin isimlerini ve iletişim bilgilerini kapsamalıdır.

Çocuğun ventilatöre bağımlılık düzeyi, medikal durumu, beslenme şekli, ailenin çocuğun ihtiyaçları ile baş edebilme kapasitesi gibi faktörler göz önüne alınarak; çocuğun bakımını üstlenmesi planlanan kişilerin mevcudiyeti ve bu kişilerin bakım konusunda uygun eğitim düzeyine sahip olup olmadıkları taburculuk öncesinde belirlenmelidir.

İnvaziv MV bakıcı eğitim programının süresi, bakıcıların hazır olup olmamalarına ve yeteneklerine bağlı olarak genellikle 6-8 hafta arasında değişmektedir. Bu kişiler, hem ventilatör hem de trakeostomi bakımı hakkında bilgi sahibi olmalıdır.

Herhangi bir zamanda olumsuz bir olay gelişebileceği için, trakeostomili bir çocuğun "7/24" saat süre ile uyanık, alert ve eğitimli bir bakıcı tarafından gözetilmesi önerilir. Bu durumda, çocuğun evde bakılabilmesi için ventilatör ve trakeostomi bakımını sağlayabilecek kapasite ve isteğe sahip olan en az 2 kişi bulunmalıdır.

Çocuğun bakımını üstlenecek bütün bireylerde resmi bir eğitim programı bulunmalıdır. Taburculuk öncesinde, hastaya bakım verecek kişiler temel yaşam desteği sertifikasına sahip olmalıdır ve taburculuğa yakın bir zamanda onların bilgi ve becerileri tekrar değerlendirilmelidir.

Taburculuk öncesinde, evde bakım hizmetleri, rehabilitasyon merkezleri gibi kamu hizmetleri ile bağlantı kurulmalıdır.

EMV: Evde mekanik ventilasyon, MV: Mekanik ventilasyon

bakabilecek kişi sayısına ve kişilerin sağlık durumları gibi çeşitli sosyal faktörlere bağlı olarak, bu sürelerde değişiklik yapılabildiği de vurgulanmıştır. Araştırmada "evde hemşire bakımı olmaması"nın; program koordinatörü, hastane personeli ve ailenin ortak kararıyla belirlenen ve hastanın güvenli şekilde taburcu olabilmesi için gerekli olan hemşire bakım desteği süresinin yetersiz olması anlamına geldiği belirtilmiştir (17).

Araştırmada, hastaya evde bakım verecek kişilerin eğitimine, çocuk hastanede yatarken mümkün olan en erken zamanda başlanması gerektiği de belirtilmiştir. Ayrıca, eğitim programlarında, ailenin diğer önceliklerinin de (çalışma, diğer kardeşlerin bakımı vs) dikkate alınmasının önemli olduğu

Tablo 2: Uzun süreli ventilasyon desteği gereken çocukların desteklenmesi için yapılan planlama ve yöntemler (1)

Anket Başlık ve Alt Başlıkları	Koşulları sağlayan ülkelerin yüzdesi (sayısı)
Tarama ve değerlendirme	
Önleyici tarama, değerlendirme ve rutin gelişimsel değerlendirmeler için yönlendirme konusunu destekleyen politikalar ve girişimler	46,2 (12)
Değerlendirme ve tarama sonuçlarını kayıt altına alan ve çocuğa bakım veren bütün birimler ile iletişime geçen mekanizmaların varlığı	46,2 (12)
Değerlendirme ve tarama sonuçları hakkında aile/veli ile iletişime geçilmesini sağlayan mekanizmaların varlığı	38,5 (10)
Bakım hizmetlerine ulaşım	
Çocuğa bakım sağlanması için gerekli olan bütün sağlık bakım çalışanlarını belirleyen mekanizmaların varlığı	53,8 (14)
Çocuğun hastane randevularına ulaşabilmesi için transport desteği	30,8 (8)
Aileye uygun bir dil ile bilgi verilmesini sağlayan politikaların veya girişimlerin varlığı	41,7 (12)
Aileye kültürel açıdan uygun olarak bilgi verilmesini sağlayan politikaların veya girişimlerin varlığı	42,3 (11)
Bakım hizmetlerinin koordinasyonu	
Bakım hizmetlerinin koordinasyonunu sağlayan politikaların ve girişimlerin varlığı	53,8 (14)
Pediatri bölümlerinde/hastanelerinde taburculuk planlama koordinatörlerinin varlığı	42,0 (11)
Aile/veli ile konsültasyon yapılarak bireysel bakım planı oluşturulması	84,6 (22)
Bütün sağlık bakım uzmanları ile konsültasyon yapılarak bireysel bakım planı oluşturulması	73,1 (19)
Toplumsal hizmet ve destek	
Evde ve toplumsal hizmetlerde önerilerde bulunmak amacıyla taşıyan aile destek grupları	38,5 (10)
Pediyatrik palyatif bakım ve yaşam sonu bakımını destekleyen politikaların varlığı	65,4 (11)
Aile/veli ve kardeşlere psikolojik destek sağlanması	84,6 (22)
Aile-uzman işbirliği	
Çocuğun bakım planını etkileyen politika ve girişimlerin geliştirilmesine katkıda bulunan aile destek grupları	46,2 (12)
Ulusal düzeyde bakım kalitesinin artırılmasında aile/velilerin katılımı	30,8 (8)
Hasta/aile bilgilendirmesinin gözden geçirilmesinde aile/velilerin katılımı	38,5 (10)
Kalite güvencesi	
Bakım hizmeti verenlerde kalite konusunu garanti altına almayı destekleyen politika veya girişimlerin varlığı	57,7 (15)
Bakım konusunda aile/velilerin tecrübelerinden elde edilen verilerin toplanması	30,7 (8)
Bakım konusunda kardeşlerin tecrübelerinden elde edilen verilerin toplanması	11,5 (3)

vurgulanmıştır. Hastanede geçirilen gün sayısındaki en ufak bir azalmanın bile, daha etkin ve daha düşük maliyetli bakım koordinasyon programları için kaynak oluşturabileceği belirtilmiştir. Hastane ve evde sağlık bakım hizmetleri arasında entegrasyon sağlayabilecek küçük değişiklikler yapılmasının ve evde sağlık bakım iş gücünün desteklenmesinin; bütün sağlık bakım sistemine, maliyet açısından fayda getirebileceği vurgulanmıştır (17).

Ülkemizde Oktem ve ark. (18) tarafından yapılan araştırmada, ev tipi ventilatör temini aşamasında prosedürlerin uzaması nedeniyle, hastaların yoğun bakım servislerinde yatış sürelerinin ortalama 64 gün uzadığı tespit edilmiştir.

Ülgen Tekerek ve ark. (19) ise, evde hemşirelik bakımı olmamasının, taburculuk sürecinin uzamasındaki en önemli etkenlerden biri olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar, ülkemiz şartlarında sürekli olarak mümkün olmasa da, hasta taburcu olduktan sonraki özellikle ilk bir ayda, gerek hastanın gerekse ailenin uyumu açısından, evde hemşirelik bakımını verilmesinin uygun olacağını belirtmişlerdir (19).

Akangire ve ark. (20) tarafından yapılan bir çalışmada, trakeostomi açılmış olan ve invaziv-EMV ile takip edilen infantlarda, multi-disipliner ve standardize edilmiş yaklaşım ile hem sağkalımda artış sağlandığı, hem de daha erken ve zamanında dekanülasyon yapılabildiği bildirilmiştir. Ayrıca, trakesotomi endikasyonuna bağlı olmaksızın, bütün hastaların büyüme ve gelişmelerinde taburculuk sonrası ilk yıl içinde önemli bir ilerleme kaydedildiği; bunun 3 yaşına kadar tutarlı şekilde devam ettiği de saptanmıştır. Oral yolla beslenmesi yetersiz olan bütün hastaların gastrotomi ile taburcu edildiği; diyetisyen tarafından hastaların büyümelerinin yakından takip edilerek, nutrisyon desteğinin hastanın kalori ihtiyacına (bazal durum, akut bir hastalık veya weaning sırasında) göre düzenlendiği belirtilmiştir (20).

Bir yaşın altında trakeostomi açılmış olan ve 4 yaşına kadar "İnfant Trakeostomi ve Evde Ventilatör Kliniği" tarafından takip edilen 204 infant, bu araştırmaya dahil edilmiştir. Genetik hastalıklarla ilişkili üst hava yolu hastalığı olan infantlar çalışma kapsamına alınmamıştır. Bu süreç içinde hastalar komorbiditeler (pulmoner hipertansiyon, disfaji, astım, nöbet, obstrüktif uyku apnesi, adrenal yetmezlik) açısından da değerlendirilmiştir. En sık trakeostomi endikasyonunun %40,2 sıklıkla bronkopulmoner displazi (PBD) olduğu; bunu alt hava yolu, üst hava yolu, kardiyak, nörolojik ve diğer hastalıkların takip ettiği saptanmıştır. Trakeostomi açıldığı sırada hastaların ortalama yaşının 4,5 aylık olduğu (medyan yaş 3 aylık) ve bunun tüm trakeostomi endikasyonları için benzer olduğu belirtilmiştir. Bütün infantların ortalama 6,5 aylık iken (medyan yaş 7 aylık) taburcu olduğu ve taburcu olmadan önce hastaların sadece %19,1'inin (39/204) MV desteğinden ayrılabilirdiği saptanmıştır.

Tablo 3: Taburculukta gecikme nedenleri (17)

Taburculukta gecikme nedenleri	Gecikme nedenlerinin sıklığı (%)	Taburculukta gecikme süresi (gün)
Evde hemşire bakımı olmaması	%62	28 (11-268)
Bakım verecek kişinin eğitiminde gecikme (hastanın trakeostomi kanülünü değiştirememesi vs)	%18	41 (17-53)
Ailenin sağlık durumu ve sosyal koşulları (ev koşulları, yardımcı olabilecek ikinci bir kişinin olmaması)	%8	38 (33-55)
Geçici bakım servisinde boş yatak bulunmaması	%8	19 (13-21)

Takip süresince 80 infantın dekanülasyonunun mümkün olduğu ve bu hastaların %30'unun 48 aylık iken dekanüle edildiği bildirilmiştir. En fazla BPD nedeniyle trakeostomi açılmış olan hastaların (%50) dekanüle edildiği tespit edilmiştir. Prematür infantların, term infantlara kıyasla, mekanik ventilatörden ayrılma ve dekanülasyon oranlarının daha yüksek olduğu; bu bulgunun da diğer araştırmacıların çalışmaları ile uyumlu olduğu vurgulanmıştır (20-22).

Ayrıca araştırmada, dekanülasyon öncesi hastaların %30'una uyku çalışması, %20'sine ise laringotrakeoplasti yapıldığı; bu şekilde hastaların birçoğunun daha erken dekanüle olabildiği belirtilmiştir. Toplam mortalite oranının %21,1 ve ölen hastaların %81,8'inin 2 yaş altında olduğu tespit edilen çalışmada; 17 hastanın evde kardiyak arrest gelişmesi sonucu, 8 hastanın ise trakeostomi ile ilişkili (kaza ile dekanülasyon, kanülün tıkanması) nedenlerle kaybedildiği saptanmıştır (20).

Ong ve ark. (23), "güvenli trakeostomi uygulamaları" şeklinde tanımladıkları; hastaların bronkoskopi ile izlenmesi, hemşirelerin eğitilmesi ve klinik ziyaretler sırasında hastanın muayene edilmesi ile gözden kaçabilecek olayların tespit edilmesini kapsayan kalite geliştirme girişimleri ile trakeostomi-ilişkili mortalitede önemli bir azalma sağladıklarını bildirmişlerdir (23).

Maunsell ve ark. (24) tarafından yapılan bir çalışmada, üç yıl içinde hastaların %22,5'inde dekanülasyon mümkün olmuştur. Bu süreç içinde mortalite oranının %18,1 olduğu, sadece %1,3'ünün doğrudan trakeostomi ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (24).

Watters ve ark. (13) tarafından yayınlanan derlemede, farklı dekanülasyon algoritmalarının nasıl uygulandığı konusu, detaylı bir şekilde gözden geçirilmiştir. Araştırmacıya göre, en az 3 ay süre ile invaziv MV uygulanmayan hastalarda, ideal bir dekanülasyon protokolü, şu uygulamalardan bazılarını içermelidir: trakeostomi kanül çapının küçültülmesi ve klinik gözlem; hava yolunun tam olarak değerlendirilmesi (fleksibl laringoskopi ve direk laringoskopi bronkoskopi); evde, gün içinde kanül tıkaçı uygulanması; kanül tıkaçı ile polisomnografi; dekanülasyon sırasında ve sonrasında 24-48 saat süre ile hastanede gözlem; non-invaziv ventilasyon (4,11).

Benzer bir başka araştırmada ise; multidisipliner bir Ventilatör Bakım Programı ile takip edilen ve EMV ile taburcu

edilen hastaların, yoğun bakım servislerinde yatış sürelerinin %32, hastanede toplam yatış sürelerinin ise %42 azaldığı; ayrıca acil servise başvurularda ve mortalitede artış olmadığı tespit edilmiştir (25).

Araştırmada, taburculuk sürecini standardize etmek amacıyla: "Süreç haritası" olarak tanımlanan metod kullanılmış, eğitim materyalleri geliştirilmiş, hastaya bakım verecek kişiler için "kronik ventilasyon yol haritası" hazırlanmış, hastanın taburculuğa hazır olup olmadığını takip etmek için elektronik medikal kayıt sistemi kullanılmış, hastanın bakımı multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmiş, evde hemşirelik desteğinin vaktinde koordine edilmesi sağlanmıştır. Süreç haritası ile hastanın takibinde standardizasyon sağlandığı, ayrıca bu yöntemin acil servis gibi başka birimlerde de başarıyla uygulandığı ifade edilmiştir (25).

Araştırmanın metod bölümünde, ekibin üyeleri ve iş bölümüne ilişkin detaylardan ayrıntılı şekilde bahsedilmiştir. EMV desteği ile taburculuğa karar verildiği anda, tıbbi ekipmanın ve evde hemşire bakımının sağlanması için gerekli girişimlerde bulunulduğu; trakeostomi açıldıktan 5-7 gün sonra, kanülünün ilk değişiminin yoğun bakım ortamında ve hasta servise nakledilmeden önce yapıldığı da vurgulanmıştır. Servis sürecinde ise, hastaya bakım verecek kişilerin eğitilmesi ve bu konuda yeterli seviyeye ulaşmalarının sağlanması amaçlanmıştır. Araştırmacılar, hastaların yoğun bakımdan direkt olarak eve taburcu edilmelerinden ziyade, bir süre serviste takip edilmeleri gerektiği konusunda ısrarcı davranmışlardır. Literatürde bu görüşü savunan başka yayınlar da mevcuttur (25,26).

Araştırmada, bakım koordinasyon aktivitelerini kolaylaştırmak amacıyla, elektronik medikal kayıt sistemi kullanılmıştır. Ayrıca, trakeostomi kanülünün tıkanması ve ventilatör arızası gibi durumlarda yapılması gerekenler üzerine odaklanmış olan iki adet "acil yaklaşım simülasyon modülü" de bu eğitimlere eklenmiştir. Resmi taburculuk formları ve eğitim materyallerinin (hastanın ailesi ve kardeşleri de dikkate alınarak hazırlanmış olan videolar, broşürler, vs) yanı sıra, taburculuk sürecinde aile ile daha iyi iletişim kurabilmek amacıyla "kronik ventilasyon yol haritası" hazırlanarak, hasta odalarının duvarlarına asılmıştır. Bu harita, zaman içinde kaydedilen gelişmeleri ailelere göstermek amacıyla kullanılmıştır. Ek

olarak, iki farklı dönemde (hastanın yoğun bakımdan servise nakledileceği, servisten de eve taburcu olacağı zamanlar) olmak üzere, ailenin ve evde hastaya bakması planlanan hemşirelerin de katıldığı iki toplantı düzenlenmiştir (25).

Araştırmacılar, standardize edilmiş yaklaşımlarda, hastanın bireysel özelliklerinin kesinlikle göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır (25).

Edwards ve ark. (27), konjenital kalp hastalığı olan hastalarda EMV uygulamalarının sonuçlarının kötü olduğunu tespit etmişler; karar aşamasında hasta ile ilgili faktörlerin dikkate alınmasının önemini vurgulamışlardır.

Üniversiteye bağlı olan bir EMV programında takip edilen 164 çocuk hastayı ve 26 yıllık bir süreci kapsayan retrospektif bir araştırmada da; teknolojiye gelişmelerin, bu hastaların bakımını nasıl etkilediği araştırılmıştır. Araştırmacılar, hastanelerinde 1993 yılında, göğüs hastalıkları bölümünün gözetimi altında bir ventilatör servisinin kurulmasıyla; hastaların trakeostomi sonrasında pediatrik yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin yaklaşık 3 kat azaldığını saptamışlardır (28).

Araştırmada, hastaların %53'ünün nöromüsküler hastalıklar nedeniyle EMV desteğine ihtiyaç duyduğu; son yıllarda daha fazla hastanın sub-akut bakım tesislerine taburcu edildiği tespit edilmiştir. Hastalara kaliteli hemşirelik bakım desteği verilmesi, çocuk ve ailelerinin birlikte katılabileceği rehabilitasyon aktivitelerinin olması ve ailelerin dinlenmesine olanak sağlaması gibi, çeşitli faydaları olan bu merkezlerin sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, ventilatör destek düzeyinin yüksek olması nedeniyle, evde takip edilmesi çok uygun olmayan hastalar için de; bu merkezlerin daha kabul edilebilir bir çözüm olduğu belirtilmiştir (28).

Komorbidite Nedenleri ve Tedavi Yaklaşımları

Akangire ve ark. (20) çalışmalarında, invaziv EMV uygulanan infantlarda en sık karşılaşılan uzun süreli komorbiditenin disfaji (%55) olduğunu, bunu obstrüktif uyku apnesi (%35,3), nöbet (%32,8), pulmoner hipertansiyon (%29,9) ve astım veya hava yolu hiperaktivitesinin (%21,1) takip ettiğini tespit etmişlerdir (21).

Rehberlerde, hastaların yılda bir kez pediatrik kardiyolog (sağ ventikül fonksiyonları, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği) ve kulak burun boğaz hekimi (kanül boyutlarının doğru ayarlanması, trakeal granülom veya ülser gibi komplikasyonlar açısından trakeoskopi) tarafından değerlendirilmeleri önerilmektedir (6-9).

Bir başka çalışmada, bu hastaların %90'ında primer hastalığın nörolojik kökenli olması nedeniyle gastroözefageal reflünün de önde gelen komorbidite (%28) etkeni olduğu saptanmıştır. Nörolojik hastalıklarda cerrahi komplikasyonların daha sık olması nedeniyle, sadece medikal tedaviyle yanıt alınamayan hastalarda cerrahi tedavi yapılması önerilmiştir (29).

Oral yol ile beslenemeyen ve kronik solunum desteği ihtiyacı olan hastalarda ilk tercihin gastrostomi olması gerektiği vurgulanmıştır. Gastrostomi planlanan bütün hastalarda, öncelikle gastroözefageal reflü varlığının araştırılması, fundoplikasyon ile gastrostomi işleminin eş zamanlı olarak gerçekleştirilmesi gerektiği belirtilmiştir (14).

Sekresyonların yönetimi konusunda, rehberlerde yeralan önerilerden bazıları şunlardır: Sekresyonların temizlenmesi ve aspirasyonu için steril koşullar yerine temiz bir ortamın hazırlanması ve minimal invaziv bir yaklaşım uygulanması; ısı-nem değiştirici yerine ısıtılmış nemlendiricilerin tercih edilmesi; yeterli hidrasyon sağlanması; gerekli olduğunda mekanik insuflatör-eksuflatör kullanılması (6-9).

Solunum fizyoterapisi uygulanan hastalarda, ventilatör ilişkili pnömoni insidansının azaldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (14,30,31).

EMV Uygulamaları Sırasında Kullanılan Ekipman ve Eklere İlgili Teknik Özellikler

Spontan solunum kapasitesi çok azalmış olan hastalarda (günlük ventilasyon süresi ≥ 16 saat), ikinci bir ventilasyon cihazı ve yeterli kapasitede harici bir batarya gereklidir.

Ventilatörler arasında tetikleme özellikleri, basınç stabilitesi, basınç yükselme hızı vs. açılarından dikkate değer ölçüde farklılıklar vardır; bu nedenle eşdeğer ayarlar kullanılsa dahi, hastaların ventilasyonunda ciddi klinik farklılıklar tespit edilebilir.

Ventilatör devresi ayrıldığında, devrenin uç kısmının, hasta veya yataktaki malzemeler tarafından tıkanması nedeniyle oluşan basınca bağlı olarak, düşük basınç alarmının tetiklenemeyeceği belirtilmiştir. Ayrıca, kaza ile dekanülasyon meydana geldiğinde; özellikle küçük çaplı trakeostomi kanüllerinde direnç daha fazla olduğu için, ventilatör ayarlarına ve özelliklerine bağlı olarak (basınç ve akım) basınçta yeterli bir azalma olmayabileceği de saptanmıştır. Deneysel bir çalışmada, iç çapı $< 5,0$ mm olan kanüllerde dekanülasyon sırasında, düşük basınç alarmının tetiklenmediği tespit edilmiştir (32). Bu bulgular, ventilatörlerde düşük dakika volümü alarmlarının mutlaka düzenlenmesi ve hafıza kaydı incelenebilen puls oksimetre gibi harici monitörlerin kullanılması konusunda, rehberlerde yeralan önerilerin gerekçesini oluşturmaktadır.

Sekresyon yönetimi: İnvaziv ventilasyon uygulanan hastalarda iki aspiratör cihazı bulunması gerekir. Cihazlardan biri, güç kesintisi olduğunda aspirasyon yapılabilmesi için, batarya ile de çalışabilme seçeneğine sahip olmalıdır.

Nemlendirme ve ısıtma: İnvaziv ventilasyon sırasında aktif veya pasif nemlendirme sistemleri devamlı kullanılmalıdır. Konuşma valfleri, kafsız veya açıklığı olan kanüller kullanıldığında, larinksten hava kaçacağı olacağı için, ısı ve nem

değiştirici filtre kullanılması yetersiz veya etkisiz olabilir. Aktif nemlendirme uygulanması ise, hastanın mobilizasyonunu önemli ölçüde zorlaştırır. Bazı zamanlarda, bu iki yöntemin birbirleriyle dönüşümlü olarak kullanılması gerekebilir.

Trakeostomi kanülü: Trakeostomi kanül boyutlarının, hem çocuğun hava yolu boyutlarına, hem de klinik endikasyona uygun olarak seçilmesi çok önemlidir. Aynı boyutlarda yedek bir kanüle ilaveten, acil durumlarda kanülün değiştirilmesinde zorluk olduğu takdirde, kanülasyonu kolaylaştırmak için, daha küçük boyutlarda bir kanül de hazır bulunmalıdır.

MV uygulanan çocuklarda normalde kafsız kanüller kullanılır. Kafalı trakeal kanüllerin kullanımı, belirgin yutma bozuklukları ve yüksek aspirasyon riski olan çocuklarla sınırlandırılmalıdır. Kafalı bir trakeal kanül, uzun süreler boyunca kafı şişirilmeden kullanılmamalıdır, çünkü pek çok kanülün kafaları trakeal hasarlanmaya neden olabilecek keskin kenarlara sahiptir. Günümüzde, neonatal ve pediatrik silikon tight to shaft (TTS) trakeostomi kanülleri mevcuttur; bu kanüllerdeki kafaların özelliği, düşük volüm-yüksek basınçlı olmaları, kanülün gövdesine sıkı yapışmaları (TTS) ve steril su ile şişirilmeleridir. Kafsız bir kanüle geçmesine gerek kalmadığı için, hastaların ventilatörden ayrılmaları sırasında kullanılmalarının yanı sıra konuşma açısından da fayda sağlarlar.

Komplikasyonlar

EMV desteği uygulanan hastalarda ölüm sebeplerinin araştırıldığı bir çalışmada, beklenmedik ölümlerin çoğunlukta olduğu ve altta yatan hastalık ile doğrudan ilişkili olmayan sebeplerden kaynaklandığı tespit edilmiştir (33).

EMV ile ilişkili olumsuz 220 olayın analizinin yapıldığı bir çalışmada, 89 olayda (%41) çocuğun zarar gördüğü belirlenmiştir. Buna yol açan etkenlerin başında, hastanın bakımı ile ilgilenen kişi sayısının yetersiz olması ve ekipmanların kullanımı ile problemlerin geldiği tespit edilmiştir. Hastaya bakım veren kişinin bilgi ve becerisinin yeterli olup olmadığının değerlendirilmesi ve eğitim programlarının standardize edilmesinin önemli olduğu belirtilmiştir (34).

EMV uygulamalarında, teknik ekipmanın yetersiz/hatalı olması veya uygun olmayan şekilde kullanılmaları da komplikasyonların gelişmesine neden olabilir, fakat bu konuda literatürde yeterli veri yoktur. EMV uygulamasını başlatan hastanelerin sadece %56'sı tarafından, ailenin ekipman konusundaki bilgi düzeyinin (cihazların temizliği, doğru kullanımı) değerlendirildiği saptanmıştır (10,35,36).

Ertuğrul ve ark. (14) çalışmalarında, EMV uygulanan hastaların takipleri sırasında 21 hastada (%46) komplikasyon geliştiğini, ventilatör devrelerinin ayrılmasının ve ventilatör arızalarının önde gelen nedenler olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, EMV desteğine ihtiyacı kalmayan hastalar da dahil

olmak üzere, toplam mortalite oranı %46,6 olarak belirlenmiştir (14).

Son 30 yıl içinde trakeostomi açılmış olan çocuklarda gelişen komplikasyonlar ile ilgili literatürlerden oluşan bir derlemede; azalan sıklık sırasına göre en sık görülen komplikasyonların, granülom oluşumu, enfeksiyon, kanülün tıkanması, istem dışı dekanülasyon ve dekanülasyon sonrası trakeokutanöz fistül gelişimi olduğu belirtilmiştir (25). Trakeostomi uygulandığı sırada çocuğun yaşının küçük olması ile suprastomal kollaps insidansındaki artışın doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Ölümlerin en sık sebepleri arasında, birinci sırada obstrüksiyon yer almaktadır; bunu kanülün yanlış yerleşimi ve kaza ile dekanülasyon takip etmektedir. Toplam mortalitenin %2,2-%59 arasında değiştiği, trakeostomi ile ilişkili mortalite sıklığının ise %0-%5,9 arasında olduğu saptanmıştır (37).

Trakeostomi ile takip edilen asemptomatik hastalara yıllık direk laringobronkoskopi yapıldığında; hastaların çoğunda (%58) optimal hava yolu açıklığı sağlanabilmesi için cerrahi müdahaleye gerek olduğu görülmüştür (38).

Suprastomal hava yolunda ciddi şekilde tıkanmaya, kanamaya veya konuşma için hava geçişine engel olmayan granülomların, sadece dekanülasyondan hemen önce çıkarılması önerilmektedir. Fakat hava yolunda tıkanmaya neden olan bir suprastomal granülom, kaza ile dekanülasyon olduğu takdirde çocuğu risk altında bırakmaktadır (39).

McCormick ve ark. (40) tarafından yapılan bir çalışmada, trakeostomi ile evde takip edilen hastaların yaklaşık %40'ının ilk bir ay içerisinde çeşitli sebeplerle (mukus tıkaçı, istenmeyen dekanülasyon, evde sağlık hizmetlerinin yeterli olmaması, mekanik ventilatör veya aspirasyon cihazları ile ilgili sorunlar), acil servise müracaat ettikleri tespit edilmiştir. Bu çalışmada, evde basit müdahalelerle çözülebilecek sorunlar için hastanelere başvuruların önlenmesi amacıyla, taburculuk öncesinde yeterli bilgilendirme yapılmasının çok önemli olduğu vurgulanmıştır (40).

Sonuç

Literatürde yer alan çalışmalarda ve son zamanlarda yayınlanmış olan rehberlerde; hastaların taburculukları sırasında ve sonrasında, takiplerinin nasıl organize edilebileceği hakkında çok kapsamlı bilgiler yer almaktadır.

Öncelikle, ülkemizde ulusal düzeyde yapılacak çok merkezli çalışmalarla, EMV desteği gereken çocukların endikasyonları ve prevalansı belirlenebilir. Bu hastalarda komorbiditeye neden olabilecek ek hastalıkların da kayıt altına alınması, sağlık bakım hizmetlerinin ve harcamalarının daha gerçekçi bir şekilde planlanmasına katkı sağlayabilir.

Türkiye'de yapılan retrospektif çalışmalardaki bulguları ve klinik gözlemlerimizi bir araya getirdiğimizde; EMV uygulanması

planlanan hastaların taburcu edilmesinde gecikmelere neden olan unsurların başında, cihaz temin edilmesindeki güçlükler ve hasta bakımı konusunda ailelerin kaygılı olmaları gelmektedir.

Ülkemizde faaliyet göstermekte olan palyatif servislere benzer şekilde, hastane içinde ventilasyon servisleri kurulabilir. Klinik açıdan stabil olduktan sonra, EMV desteği ile yoğun bakım servislerinden taburcu edilen hastalar, öncelikle ventilasyon servislerine kabul edilebilir. Ayrıca, dekanülasyon yapılması planlanan pediatrik hastaların takipleri de bu servislerde yapılabilir. Yoğun bakım tecrübesi olan bir pediatri veya göğüs hastalıkları hekimi, servisin sorumlu hekimi olarak görev yapabilir.

Bazı ülkelerde, ev ortamında EMV ile takip edilen hastalara, günün belli saatlerinde hemşirelik bakımı verildiği bilinmektedir. Ancak tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de bu konuda eğitilmiş hemşire sayısı yeterli değildir; ayrıca mevcut koşullarda, bu hastalara, günün belirli saatlerinde ev ortamında hemşirelik bakımı verilebilmesi de mümkün değildir. Hastanelerde ventilasyon servisleri kurulduğu takdirde; EMV ile takip edilen hastaların bakımını üstlenecek kişilerin eğitimi konusundaki zorlukların büyük ölçüde aşılabileceğini düşünmekteyiz. Bu hastalar servise kabul edildiklerinde; aspirasyon, postural drenaj, trakeostomi bakımı, beslenme vs gibi işlemler hasta yakınlarının yanında, öncelikle hemşireler tarafından yapıldıktan bir süre sonra; hasta yakınları da, hemşirelerin gözetimi altında, hastalarının bakım sürecine katılabilir. Bu süreçte deneyim kazanan hasta yakınlarının endişeleri azalır; taburculuk sonrasında hastalarına dikkatli ve etkin bir bakım sağlamaları mümkün olabilir. Yurtdışında olduğu gibi; broşürler, afişler, eğitim videoları, simülasyon çalışmaları gibi yöntemlerle, hasta yakınlarının eğitim düzeyinde artış sağlanabilir.

Rehberlerdeki öneriler doğrultusunda, son 5 yıl içinde en az 3 yıl süre ile aktif olarak yoğun bakım servislerinde çalışmış ve pediatrik yoğun bakım hemşireliği sertifikasına sahip olan hemşirelerin, servis sorumlusu olarak görev almalarının da, bu konuda çok olumlu katkıları olabilir.

Ayrıca, ventilasyon servisleri ile bağlantılı şekilde çalışacak ventilasyon poliklinikleri de açılarak; hastaların taburcu olduktan sonraki rutin kontrollerin yapılması, diğer bölümler ile ilgili randevuların planlanması ve evde sağlık hizmetleri ile koordinasyon sağlanması gibi hizmetler, bu poliklinikler tarafından yürütülebilir.

Ülkemizde, EMV uygulanmakta olan erişkin hastaların takip edildiği, "Yoğun Bakım Polikliniği" olarak adlandırılan ve aktif olarak hizmet veren birimler mevcuttur. Kardiyopulmoner rehabilitasyon, fizik tedavi, yara bakımı, beslenme, psikolojik danışmanlık ve sosyal hizmetler gibi birimlerin de, bu hastaların takip sürecine olumlu katkıları olacağı aşikardır.

EMV desteği gereken hastalara daha etkin ve güvenli bir bakım sağlayabilmek amacıyla; ailelerin tecrübe ve önerilerini de dikkate alarak, hasta yakınlarına verilen eğitim kalitesinin artırılmasına yönelik prospektif çalışmalar yapmayı planlamaktayız.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Brenner M, O'Shea MP, Larkin P, et al. Key constituents for integration of care for children assisted with long-term home ventilation: a European study. *BMC Pediatr.* 2020;20:71.
2. Benneyworth BD, Gebremariam A, Clark SJ, et al. Inpatient health care utilization for children dependent on long-term mechanical ventilation. *Pediatrics.* 2011;127:1533-1541.
3. Liu C, Heffernan C, Saluja S, et al. Indications, Hospital Course, and Complexity of Patients Undergoing Tracheostomy at a Tertiary Care Pediatric Hospital. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151:232-239.
4. Sobotka SA, Hird-McCorry LP, Goodman DM. Identification of Fail Points for Discharging Pediatric Patients With New Tracheostomy and Ventilator. *Hosp Pediatr.* 2016;6:552-557.
5. Sobotka SA, Gaur DS, Goodman DM, et al. Pediatric patients with home mechanical ventilation: The health services landscape. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:40-46.
6. Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation - Revised Edition 2017: Part 2. *Respiration.* 2018;96:171-203.
7. Windisch W, Geiseler J, Simon K, et al. German National Guideline for Treating Chronic Respiratory Failure with Invasive and Non-Invasive Ventilation: Revised Edition 2017 - Part 1. *Respiration.* 2018;96:66-97.
8. Amin R, MacLusky I, Zielinski D, et al. Pediatric home mechanical ventilation: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline executive summary. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine.* 2017;1:7-36.
9. Sterni LM, Collaco JM, Baker CD, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: Pediatric Chronic Home Invasive Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193:16-35.
10. King AC. Long-term home mechanical ventilation in the United States. *Respir Care.* 2012;57:921-930.
11. Gowans M, Keenan HT, Bratton SL. The population prevalence of children receiving invasive home ventilation in Utah. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:231-236.
12. Berry JG, Goodman DM, Coller RJ, et al. Association of Home Respiratory Equipment and Supply Use with Health Care Resource Utilization in Children. *J Pediatr.* 2019;207:169-175.
13. Watters K, O'Neill M, Zhu H, et al. Two-year mortality, complications, and healthcare use in children with medicaid following tracheostomy. *Laryngoscope.* 2016;126:2611-2617.
14. Ertuğrul A, Baykacı B, Ertuğrul I, et al. Clinical Evaluation of Invasive Home Mechanical Ventilation Dependent Pediatric Patients. *Iran J Pediatr.* 2017;27:9531.
15. Can FK, Anıl AB, Anıl M, et al. The outcomes of children with tracheostomy in a tertiary care pediatric intensive care unit in Turkey. *Turk Pediatri Ars.* 2018;53:177-184.
16. Bayrakci B, Kesici S, Kendirli T, et al. Evaluation report of pediatric intensive care units in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2014;44:1073-1086.

17. Sobotka SA, Foster C, Lynch E, et al. Attributable Delay of Discharge for Children with Long-Term Mechanical Ventilation. *J Pediatr.* 2019;212:166-171.
18. Oktem S, Ersu R, Uyan ZS, et al. Home ventilation for children with chronic respiratory failure in Istanbul. *Respiration.* 2008;76:76-81.
19. Ülgen Tekerek N, Dursun A, Akyıldız BN. Çocuklarda Ev Tipi Mekanik Ventilasyon Uygulamaları: Erciyes Üniversitesi Deneyimi. *J Turk Soc Intens Care.* 2017;15:28-33.
20. Akangire G, Taylor JB, McAnany S, et al. Respiratory, growth, and survival outcomes of infants with tracheostomy and ventilator dependence. *Pediatr Res.* 2020:1-9.
21. Cristea AI, Carroll AE, Davis SD, et al. Outcomes of children with severe bronchopulmonary dysplasia who were ventilator dependent at home. *Pediatrics.* 2013;132:727-734.
22. Wang CS, Kou YF, Shah GB, et al. Tracheostomy in Extremely Preterm Neonates in the United States: A Cross-Sectional Analysis. *Laryngoscope.* 2020;130:2056-2062.
23. Ong T, Liu CC, Elder L, et al. The Trach Safe Initiative: A Quality Improvement Initiative to Reduce Mortality among Pediatric Tracheostomy Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163:221-231.
24. Maunsell R, Avelino M, Caixeta Alves J, et al. Revealing the needs of children with tracheostomies. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2018;135:93-97.
25. Baker CD, Martin S, Thrasher J, et al. A Standardized Discharge Process Decreases Length of Stay for Ventilator-Dependent Children. *Pediatrics.* 2016;137:20150637.
26. Ambrosio IU, Woo MS, Jansen MT, et al. Safety of hospitalized ventilator-dependent children outside of the intensive care unit. *Pediatrics.* 1998;101:257-259.
27. Edwards JD, Kun SS, Keens TG, et al. Children with corrected or palliated congenital heart disease on home mechanical ventilation. *Pediatr Pulmonol.* 2010;45:645-659.
28. Amirnovin R, Aghamohammadi S, Riley C, et al. Analysis of a Pediatric Home Mechanical Ventilator Population. *Respir Care.* 2018;63:558-564.
29. Ottonello G, Ferrari I, Pirroddi IM, et al. Home mechanical ventilation in children: retrospective survey of a pediatric population. *Pediatr Int.* 2007;49:801-805.
30. Ntoumenopoulos G, Presneill JJ, McElholm M, et al. Chest physiotherapy for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2002;28:850-856.
31. Pattanshetty RB, Gaude GS. Effect of multimodality chest physiotherapy in prevention of ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. *Indian J Crit Care Med.* 2010;14:70-76.
32. Kun SS, Nakamura CT, Ripka JF, et al. Home ventilator low-pressure alarms fail to detect accidental decannulation with pediatric tracheostomy tubes. *Chest.* 2001;119:562-564.
33. Edwards JD, Kun SS, Keens TG. Outcomes and causes of death in children on home mechanical ventilation via tracheostomy: an institutional and literature review. *J Pediatr.* 2010;157:955-959.
34. Nawaz RF, Page B, Harrop E, et al. Analysis of paediatric long-term ventilation incidents in the community. *Arch Dis Child.* 2020;105:446-451.
35. Margolan H, Fraser J, Lenton S. Parental experience of services when their child requires long-term ventilation. Implications for commissioning and providing services. *Child Care Health Dev.* 2004;30:257-264.
36. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. *Eur Respir J.* 2005;25:1025-1031.
37. Dal'Astra AP, Quirino AV, Caixeta JA, et al. Tracheostomy in childhood: review of the literature on complications and mortality over the last three decades. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83:207-214.
38. Richter A, Chen DW, Ongkasuwan J. Surveillance direct laryngoscopy and bronchoscopy in children with tracheostomies. *Laryngoscope.* 2015;125:2393-2397.
39. Watters KF. Tracheostomy in Infants and Children. *Respir Care.* 2017;62:799-825.
40. McCormick ME, Ward E, Roberson DW, et al. Life after Tracheostomy: Patient and Family Perspectives on Teaching, Transitions, and Multidisciplinary Teams. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153:914-920.

Hemşirelerin Ölümüne Karşı Tutumları ve İlişkili Faktörler: Farklı İki Hastane Örneği

Nurses' Attitudes Towards Death and Related Factors: Two Different Hospital Examples

© Halit Emin Alıcılar¹, © Rukuye Aylaz², © Gülşen Güneş¹, © Meltem Çöl¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²İnönü Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Bu araştırma, hemşirelerin ölümüne karşı tutumları ve bazı ilişkili faktörlerin incelenmesi ile elde edilen bulgular ışığında hemşirelerin bu konudaki eğitim gereksinimlerinin saptanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kesitsel tipteki araştırmanın evrenini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çalışmakta olan toplam 1430 hemşire oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü 303 olarak belirlenmiştir. Her bir hastaneden 131 olmak üzere toplam 262 hemşireye ulaşılmıştır. Veriler yüz yüze görüşme yöntemi ile kişisel bilgi formu ve ölümüne karşı tutum ölçeği (ÖKTÖ) kullanılarak toplanmıştır. Ölçekten alınan toplam puan yükseldikçe ölümüne karşı negatif tutum geliştiği (kötü) yönünde değerlendirilmektedir.

Bulgular: Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 33,49±7,46 yıl idi ve %79,4'ü kadın olup çoğu lisans mezunu idi. %55,2'si ölüm konusunda bir eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir. ÖKTÖ puanları kadınlarda 136,39, erkeklerde 127,86 olarak bulunmuştur (p=0,009). Ankara Üniversitesi'nde çalışan hemşirelerde 136,46, İnönü Üniversitesi'nde çalışan hemşirelerde ise 133,50 idi (p=0,294). Çekirdek aile olarak yaşayanlarda 134,37, yalnız yaşayanlarda 156,66 idi (p=0,072). ÖKTÖ puanları en düşük olan hemşireler fiziksel tıp ve rehabilitasyon, gastroenteroloji, psikiyatri bölümlerinde çalışanlar; en yüksek puan alanlar ise yoğun bakım ve acil bölümünde çalışan hemşirelerdi. Ölçeğin ölüm korkusu alt boyutundan alınan puan çalışılan bölümlere göre anlamlı olarak farklı çıkmıştır. Acil ve yoğun bakım bölümlerinde çalışan hemşirelerde ölüm korkusu puanı en yüksek bulunmuştur.

Sonuç: Araştırmada kadın hemşirelerde, yalnız yaşayanlarda, yoğun bakımda ve acilde çalışan hemşirelerde ölümüne karşı daha olumsuz bir tutum saptanmıştır. Acil ve yoğun bakım bölümlerinde çalışan hemşirelerde ölüm korkusu puanı en yüksek bulunmuştur. Özellikle acil ve yoğun bakımlarda, ölümüne yönelik eğitimlerin verilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ölüm Kaygısı, Hemşireler, Ölümüne Karşı Tutum

Abstract

Objectives: This study was carried out in order to determine educational needs of nurses in the light of the findings obtained by examining attitudes of nurses towards death and some factors.

Materials and Methods: The population of this cross-sectional study consisted of 1430 nurses working in Cebeci Research and Application Hospital of Ankara University and Turgut Özal Medical Center of İnönü University. Sample size was determined as 303. A total of 262 nurses were reached, 131 from each hospital. Data were collected by face-to-face interview using personal information form and death attitudes profile (DAP). As total score of the scale increases, negative attitude towards death develops (bad).

Results: The mean age of the nurses participating in the study was 33.49±7.46 years, 79.4% were female and most of the nurses had bachelor's degrees. 55.2% of nurses stated that they received a training on death. The DAP scores of nurses were found as 136.39 in women and 127.86 in men (p=0.009). It was 136.46 for nurses working at Ankara University and 133.50 for those working at İnönü University (p=0.294). It was 134.37 in nurses living in nuclear family and 156.66 for those living alone (p=0.072). Nurses with the lowest DAP scores were those working in physical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Halit Emin Alıcılar,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 534 511 22 08 E-posta: eminalicilar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6342-9707

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

medicine, gastroenterology, and psychiatry departments, and nurses working in intensive care and emergency departments had the highest scores. The scores obtained from the fear of death subscale of the DAP were found to be significantly different among the departments studied. The fear of death score was found highest among nurses working in emergency and intensive care units.

Conclusion: The study found more negative attitudes towards death among nurses who were female, living alone and working in intensive care and emergency units. The fear of death score was found highest among nurses working in emergency and intensive care units. Especially in emergency and intensive care units, training for death is recommended.

Key Words: Death Anxiety, Nurses, Attitude Towards Death

Giriş

Ölmekte olan hastaya hizmet vermek, sağlık çalışanlarının en çok zorlandığı görevlerden biridir. Özellikle yoğun bakım ve palyatif bakım servislerinde hastaların en çok etkileşim halinde olduğu sağlık personelleri hemşirelerdir. Hemşireler diğer sağlık personellerine göre hastalarla daha çok vakit geçirmektedir. Mortalite hızı yüksek olan bu servislerde görev yapan hemşireler, ölümle sıklıkla iç içedir. Ancak ölümle sıkça karşılaşmak, sürecin kolaylaştığı anlamına gelmez. Her hastanın sosyo-kültürel yapısı, beklentileri, tepkileri farklıdır. Hemşireler her hastaya yönelik olarak süreci ayrı ayrı şekillendirmelidir (1-4).

Hemşirelik, hastaya çok yönlü bir bakım sunmayı gerektirir. Öyle ki hemşirelerin yoğun bakım ve palyatif bakım servislerinde, hastaların fiziksel sorunlarını dindirmek ve ölüm sürecini rahatlatmak başlıca görevleri gibi görünse de ölümü bekleyen hasta ve yakınlarının duygularını anlamak, onlarla empati kurabilmek, onların beklentilerini karşılayabilmek de önemli sorumluluklarındandır. Hastalar günlerinin büyük bölümünü yalnız geçirirler. Bu dönemlerde hemşirelerin desteğini hissedebilmeleri çok önemlidir. Ancak tüm bunları eksiksiz yapabilmek elbette kolay değildir. Güç bir süreç yaşayan bu insanları anlayabilmek, bu sürece tanık olurken hemşirelerin kendi psikolojilerini de koruyabilmeleri ve güçlü kalabilmelerine bağlıdır. Aynı şekilde hemşirelerin ölümüne karşı tutumları da bakım vermeyi etkiler (1,5).

Hemşirelik öğrencilerinde yapılan bir araştırmada öğrencilerin yaşamın sonundaki hastaya bakım verme tutumlarının sıklıkla olumsuz olduğu görülmüştür (5). Bu durum, hemşirelik eğitiminde yaşatmanın öneminin vurgulanması kadar palyatif bakım ve ölümle ilgili eğitim gereksiniminin de ne derece gerekli olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada kadın öğrencilerin erkeklere göre daha çok ölüm kaygısı yaşadığı ve ölüm kaygısı fazla olan öğrencilerin ölmekte olan hastadan kaçınma davranışlarının daha fazla olduğu görülmüştür. Hemşirelerde yapılan benzer bir araştırmada hemşirelerin %82,5'inin ölmekte olan hastaya bakmak istemediği sonucuna ulaşılmıştır (2). Çalışmaya katılan hemşirelerin %63'ünün ölümle

ilgili eğitim aldığı ancak sadece %10'unun bu eğitimi yeterli bulduğu görülmüştür.

Ölümüne yakın hastaların bakımında önemli rolü olan hemşirelerin ölümüne karşı tutumlarının, sunulan bakımın niteliği açısından belirleyici olması bu konunun araştırılmasını önemli kılmaktadır. Bu araştırma hemşirelerin ölümüne karşı tutumlarının ve ilişkili faktörlerin saptanması amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kesitsel tipteki bu araştırma Mayıs-Ağustos 2019 tarihleri arasında yapılmıştır. Araştırmanın evrenini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nde çalışmakta olan 730 ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde çalışmakta olan 700 olmak üzere toplam 1430 hemşire oluşturmuştur. Örneklem büyüklüğü OpenEpi programı aracılığıyla evreni bilinenlerde minimum örneklem büyüklüğü hesaplama yöntemiyle hesaplanmıştır. Prevalansın bilinmediği durumda tasarım etkisi 1 alınarak %95 güven aralığı ile minimum örneklem büyüklüğü 303 olarak belirlenmiştir. Hemşirelerin bölümlerine göre tabakalama yapılmamıştır. Araştırmanın Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi'nden 155 ve İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nden 150 olmak üzere toplam 305 hemşireyle yapılması amaçlanmıştır. Araştırma sonunda geçersiz formlar çıkarıldığında her bir hastaneden 131 olmak üzere toplam 262 hemşireyle çalışma sonuçlanmıştır.

Veri Toplama Araçları

1. Tanımlayıcı Bilgi Formu

Literatürdeki kaynaklardan yararlanılarak oluşturulan form, hemşirelerin sosyo-demografik ve mesleki deneyimlerle ilgili özelliklerini (çalışma yeri, yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk sayısı, evde birlikte yaşadığı kişi sayısı, aile yapısı, eğitim seviyesi, en uzun süre yaşanan yer, gelir düzeyi, çalıştığı anabilim dalı, çalıştığı birim, çalışma biçimi, çalışma süresi, iş memnuniyeti, ölümle ilgili eğitim alma durumu, ölüm eğitimini nerede aldığı, ölüm eğitiminden memnuniyet, 1. dereceden yakın kaybetme durumu, kronik hastalık durumu, kronik hastalık türü) içeren 21 sorudan oluşmaktadır.

2. Ölümüne Karşı Tutum Ölçeği (ÖKTÖ)

Bireylerin ölümüne karşı tutumlarını değerlendiren ÖKTÖ Wong ve ark. (6) tarafından 1994 yılında geliştirilmiştir. Türkçeye uyarlama ve geçerlik güvenirlik çalışması Işık ve ark. (7) tarafından 2009 yılında yapılmış olup iç tutarlılık Cronbach α katsayısı 0,81 olarak bulunmuştur. Ölçek ölüm korkusu, ölümden sakınma, ölümü tarafsız kabullenme, yaklaşımı kabullenme ve kaçıışı kabullenme olmak üzere beş boyuttan oluşur. 7'li Likert tipindeki ölçek toplam 26 maddeden oluşmaktadır. 1-Kesinlikle katılmıyorum ve 7-Kesinlikle katılıyorum şeklinde puanlanır. Ölçekten alınan toplan puan yükseldikçe ölümüne karşı negatif tutum geliştiği anlamı taşır.

Verilerin Toplanması

Araştırmanın verileri yüz yüze görüşme yöntemiyle toplanmıştır. Araştırma öncesinde hemşirelerin aydınlatılmış onamları alınmış ve sadece gönüllü olan hemşirelere anket uygulanmıştır. Çalışma için İnönü Üniversitesi Etik Kurul onayı alınmıştır (karar no: 2019/276, tarih: 02.07.2019).

İstatistiksel Analiz

Verilerin Analizi

Veriler SPSS 24.0 paket programında analiz edilmiştir. Ölçekten alınan puanın normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle yapılmış, ölçek toplam puanı normal dağılıma uyduğundan ikili karşılaştırmalarda Student's t-testi, ikiden fazla değişkenlerde varyans analizi kullanılmıştır.

Bulgular

Araştırmaya katılan hemşirelerin yaş ortalaması 33,49±7,46 yıldır. %79,4'ü kadın, %20,6'sı erkektir. Hemşirelerin %50'si Ankara Üniversitesi, %50'si İnönü Üniversitesi'nde çalışmaktadır. %61,1'i evli, %32,8'i bekar ve %6,1'i duldur. %50,2'sinin çocuğu yoktur. Hemşirelerin %89,3'ü çekirdek ailede yaşamakta, %5'inin ailesi geniş, %3,4'ü parçalanmış yapıda olup %2,3'ü yalnız yaşamaktadır. En uzun süre yaşanan yerler %70,8'inde il, %19,2'sinde metropol, %5,8'i ilçe ve %4,2'sinde köydür. %71,5'i gelirinin giderini karşıladığını belirtmiştir. Hemşirelerin %23,2'sinin kronik bir hastalığı vardır.

Hemşirelerin çoğu (%85,1) lisans mezunudur. %5,3'ü lise ve ön lisans, %9,5'i yüksek lisans mezunudur. %46,9'u klinikte, %43,1'i yoğun bakımda, %4,6'sı poliklinikte ve %5,3'ü diğer birimlerde çalışmaktadır. %65,8'i gündüz + nöbet, %29,6'sı sadece gündüz ve %4,7'si sadece nöbet şeklinde çalışmaktadır. %64,8'i işinden memnun olduğunu belirtmiştir.

Çalışmaya katılan 262 hemşirenin 25'i (%9,5) çocuk sağlığı ve hastalıkları, 24'ü (%9,2) göğüs hastalıkları, 10'u (%3,8) kardiyoloji bölümlerinde, 84'ü (%32,1) cerrahi bölümlerde (kalp-damar, plastik, kadın hastalıkları ve doğum, anestezi, genel cerrahi), 38'i (%14,5) yoğun bakımlarda, 9'u (%3,4) erişkin

acil servisinde, 40'ı (%15,2) hematoloji-onkoloji bölümlerinde ve 32'si (%12,2) diğer bölümlerde [fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR), gastroenteroloji, psikiyatri] çalışmaktadır.

Hemşirelerin %55,2'si ölüm konusunda bir eğitim aldıklarını ifade etmişlerdir. Eğitim alanların %81,8'i bu eğitimi lisans düzeyinde almıştır. Ölüm eğitimi alan hemşirelerin %20'si tamamen, %67,6'sı kısmen bu eğitimi yeterli bulmuş; %12,4'ü yeterli bulmamıştır.

Hemşirelerin ÖKTÖ'den aldığı puanların sosyo-demografik özelliklere göre karşılaştırılması Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre ÖKTÖ puanı kadınlarda ortalama 136,4±19,5; erkeklerde ise 127,9±26,4 bulunmuştur. Cinsiyete göre ÖKTÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p=0,009). Yaş gruplarına göre ÖKTÖ toplam puanı incelendiğinde 25 yaş ve altı grupta ortalama puan 139,3±26,7; 26-34 yaş grubunda 133,0±20,4; 35-44 yaş grubunda 134,7±22,7; 45 yaş üzeri grupta 139,7±18,1'dir. Yaş gruplarına göre toplam puanlar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p=0,377).

Evlilerde ÖKTÖ puanı ortalama 134,3±21,7; bekarlarda 134,4±20,1 ve dul ya da boşanmış olanlarda 142,3±25,8'dir. Medeni duruma göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,432). Çocuğu olmayanlarda 133,8±22,6; çocuğu olanlarda ise 135,8±20,2'dir (p=0,49). Çekirdek aile olarak yaşayanlarda 134,4±20,8; geniş ailelerde 135,4±26,6; parçalanmış ailelerde 128,3±19,4 ve yalnız yaşayanlarda 156,7±27,0'dır. Aile yapısına göre farklar istatistiksel açıdan anlamlılık sınırındadır (p=0,072).

En uzun yaşadığı yer metropol olanlarda ÖKTÖ puanı ortalama 137,1±21,3; il olanlarda 134,7±20,6; ilçe olanlarda 140,0±14,3; köy olanlarda 124,7±35,9'dur (p=0,293). Sağlık meslek lisesi ve ön lisans mezunlarında ÖKTÖ toplam puanı ortalama 125,2±15,4; lisans mezunlarında 135,5±21,7 ve yüksek lisans mezunlarında 133,4±21,0'dır. Eğitim seviyesine göre ÖKTÖ puanlarında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,293). Gelir durumuna göre ÖKTÖ puanı geliri giderini karşılayanlarda 135,2±22,3; geliri giderini karşılamayanlarda ise 134,6±19,0'dır (p=0,833).

Son 1 ayda yakın kaybı olanlarda 133,5±25,7; yakın kaybı olmayanlarda 135,5±18,5'tir (p=0,536). Kronik hastalığı olanlarda 132,5±25,0; olmayanlarda 135,2±20,3'tür (p=0,342). Ölüm eğitimi alanlarda ÖKTÖ puanı ortalama 136,0±19,2; eğitim almayanlarda 133,0±23,9'dur (p=0,113).

Hemşirelerin ÖKTÖ'den aldığı puanların çalışma özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 2'de verilmiştir. Ankara Üniversitesi'nde çalışan hemşirelerde ÖKTÖ toplam puanı ortalama 136,5±19,2, İnönü Üniversitesi'nde çalışan hemşirelerde 133,5±23,0 olup çalışılan hastaneye göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,294).

Sadece gündüz çalışanlarda 139,1±21,3; sadece nöbetle çalışanlarda 134,8±12,1; hem gündüz hem nöbetle çalışanlarda 132,9±21,7'dir (p=0,154). Çalışma süresine göre ÖKTÖ puanları 2 yıl ve altı, 2-5 yıl, 5-10 yıl, 10-20 yıl, 20 yıl ve üzeri çalışanlarda sırasıyla 136,3±23,2; 135,0±17,8; 132,5±22,7; 131,4±19,0 ve 142,8±25,8'dir (p=0,181).

Çocuk sağlığı ve hastalıkları bölümünde çalışan hemşirelerde ÖKTÖ toplam puanı ortalama 131,2±19,7; göğüs hastalıklarında 132,9±26,6; kardiyolojide 132,4±15,9; cerrahi bölümlerde 135,6±23,6; yoğun bakımlarda 140,7±21,2; acil bölümünde 141,2±11,8; hematoloji-onkoloji bölümlerinde 136,1±17,1 ve diğer bölümlerde (FTR, gastroenteroloji, psikiyatri) 127,3±19,2'dir. Bölümlere göre ÖKTÖ puanları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamakla birlikte (p=0,274) en düşük puan alan hemşireler FTR, gastroenteroloji, psikiyatri bölümlerinde çalışan, en yüksek

puan alanlar ise yoğun bakım ve acil bölümlerinde çalışan hemşirelerdir.

Poliklinikte çalışanlarda ÖKTÖ puanı ortalama 143,1±19,6; klinik serviste çalışanlarda 133,7±20,6; yoğun bakımda çalışanlarda 135,7±22,1 ve diğer birimlerde (gündüz bakım ünitesi gibi) çalışanlarda 126,8±23,3'tür (p=0,336). İşinden memnun olanlarda 135,0±20,5; memnun olmayanlarda ise 134,0±22,7'dir (p=0,840).

Ölüm korkusu alt ölçeğinden alınan puanlar ise kadınlarda 19,3±6,3; erkeklerde 19,4±7,5'tir (p=0,928). Çocuğu olanlarda bu alt ölçekten alınan puan 32,9±11,0; olmayanlarda 20,9±10,0'dır (p=0,114). Ölüm eğitimi alanlarda ise ölüm korkusu alt ölçeğinden alınan puanlar 32,4±10,9; eğitim almayanlarda 31,3±10,1'dir (p=0,43).

Tablo 1: Hemşirelerin sosyo-demografik özelliklere göre ölümüne karşı tutum ölçeğinden aldığı puanlar

Özellikler	ÖKTÖ puanı (Ortalama)	p	
Cinsiyet	Kadın	136,4±19,5	0,009
	Erkek	127,9±26,4	
Yaş grubu	25 yaş ve altı	139,3±26,7	0,377
	26-34 yaş	133,0±20,4	
	35-44 yaş	134,7±22,7	
	45 yaş ve üzeri	139,7±18,1	
Medeni durum	Evli	134,3±21,7	0,432
	Bekar	134,4±20,1	
	Dul ya da boşanmış	142,3±25,8	
Çocuk sahibi olma durumu	Var	135,8±20,2	0,490
	Yok	133,8±22,6	
Aile yapısı	Çekirdek aile	134,4±20,8	0,072
	Geniş aile	135,4±26,6	
	Parçalanmış aile	128,3±19,4	
	Yalnız yaşayan	156,7±27,0	
En uzun yaşanılan yer	Metropol	137,1±21,3	0,293
	İl	134,7±20,6	
	İlçe	140,0±14,3	
Eğitim seviyesi	Köy	124,7±35,9	0,293
	Lise/ön lisans	125,2±15,4	
	Lisans	135,5±21,7	
Gelir düzeyi	Yüksek lisans	133,4±21,0	0,833
	Geliri giderini karşılıyor	135,2±22,3	
Son 1 ayda yakın kaybı	Geliri giderini karşılamıyor	134,6±19,0	0,536
	Var	133,5±25,7	
Kronik hastalık	Yok	135,5±18,5	0,342
	Var	132,5±25,0	
Ölüm eğitim alma durumu	Yok	135,2±20,3	0,113
	Var	136,0±19,2	
	Yok	133,0±23,9	

ÖKTÖ: Ölümüne karşı tutum ölçeği

Tablo 2: Hemşirelerin çalışma özelliklerine göre ölümüne karşı tutum ölçeğinden aldığı puanlar

Özellikler		ÖKTÖ puanı (Ortalama)	p
Çalışma yeri	Ankara Üniversitesi	136,5±19,2	0,294
	İnönü Üniversitesi	133,5±23,0	
Çalışma biçimi	Sadece gündüz	139,1±21,3	0,154
	Sadece nöbet	134,8±12,1	
	Hem gündüz hem nöbet	132,9±21,7	
Çalışma süresi	2 yıl ve altı	136,3±23,2	0,181
	2-5 yıl	135,0±17,8	
	5-10 yıl	132,5±22,7	
	10-20 yıl	131,4±19,0	
	20 yıl ve üzeri	142,8±25,8	
Çalıştığı bölüm	Çocuk sağlığı ve hastalıkları	131,2±19,7	0,274
	Göğüs hastalıkları	132,9±26,6	
	Kardiyoloji	132,4±15,9	
	Cerrahi bölümler ¹	135,6±23,6	
	Yoğun bakım	140,7±21,2	
	Acil	141,2±11,8	
	Hematoloji-onkoloji	136,1±17,1	
	Diğer bölümler ²	127,3±19,2	
Çalıştığı birim	Poliklinik	143,1±19,6	0,336
	Klinik	133,7±20,6	
	Yoğun bakım	135,7±22,1	
	Diğer birimler	126,8±23,3	
İş memnuniyeti	İşinden memnun	135,0±20,5	0,840
	İşinden memnun değil	134,0±22,7	

¹Kalp ve damar cerrahisi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, kadın hastalıkları ve doğum, anesteziyoloji ve reanimasyon, genel cerrahi

²FTR, gastroenteroloji, ruh sağlığı ve hastalıkları (psikiyatri)

ÖKTÖ: Ölümüne karşı tutum ölçeği, FTR: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon

Evli olanlarda ölüm korkusu daha düşük bulunurken (18,8±6,36); bekarlarda 19,6±6,61; dul ya da boşanmış olanlarda ise 22,9±7,33 ile daha yüksektir. Farklar istatistiksel anlamlılık sınırındadır (p=0,06). Çekirdek ailede yaşayanlarda 19,2±6,46; geniş ailede yaşayanlarda 19,5±6,51; parçalanmış aile tipinde 21,0±8,0 ve yalnız yaşayanlarda ise 23,8±6,70'tir (p=0,321).

Ölçeğin ölüm korkusu alt boyutundan alınan puan çalışılan bölümlere göre anlamlı olarak farklı çıkmıştır (p=0,008). Acil (23,4±5,68) ve yoğun bakım (21,2±5,67) bölümlerinde çalışan hemşirelerde ölüm korkusu puanı daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi bölümler için 20,1±6,78; göğüs hastalıklarında 20,4±6,13; kardiyolojide 19,3±5,24; çocuk hastalıklarında 18,0±6,58; hematoloji-onkolojide 17,9±7,17 ve diğer bölümlerde (FTR, gastroenteroloji, psikiyatri) 16,2±5,54'tür.

Tartışma

Bulgulardan yola çıkarak kadın hemşirelerin ve yalnız yaşayanların ölümüne karşı daha çok olumsuz tutum gösterdiği

söylenbilir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 25 yaş ve altında ve 45 yaş ve üzerinde olumsuz tutumların daha sık olduğu görülmektedir. Daha önceki benzer çalışmalarda yaşla ölümüne karşı tutum arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (8-10). Genç yaştaki hemşirelerin daha olumsuz tutumları olduğuna dair bulguları olan çalışmalar da mevcuttur (7,11,12). Tıp fakültesi öğrencilerinde yapılan bir çalışmada ölümüne karşı olumsuz tutumların kadın öğrencilerde daha fazla olduğu gözlenmiştir (13).

Dul ya da boşanmış olan hemşirelerin evli ve bekar olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ölümüne karşı daha olumsuz tutum gösterdiği görülmektedir. Daha önceki çalışmalarda evli olan hemşirelerin ölümüne karşı daha olumlu tutum gösterdiğini saptayan bulgular olduğu gibi evli olanların daha olumsuz tutumlarını bildiren çalışmalar da mevcuttur (8,13). Medeni durumla ilgili yapılan karşılaştırmalarda katılımcıların bireysel özelliklerinin belirleyici olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda diğer sosyo-demografik özelliklerin ölümüne karşı tutuma etkisi gözlenmemiştir.

Katılımcıların %55'inin ölümle ilgili eğitim aldığı görülmektedir. Bu oranlar daha önceki çalışmalara göre oldukça yüksektir (2,14). İnci ve Öz (15) çalışmalarında hemşirelerde ölümüne yönelik eğitimin ölümüne karşı olumsuz tutumları azalttığı yönünde bulgular elde etmiştir. Ancak çalışmamızda ölümle ilgili eğitim almış olmanın ölümüne karşı tutumlara anlamlı etkisi görülmemiştir. Bu da alınan eğitimin niteliğini sorgulamaya yol açmaktadır. Katılımcıların çoğu ölüm eğitimi aldığını belirtse de bu eğitimin kapsamı ve niteliği net olarak bilinmemektedir. Daha önceki çalışmalar ölümüne yönelik eğitimlerin ölümüne karşı tutumları olumlu yönde etkilediğini göstermektedir (16-19).

Ölümün korkusu alt ölümünde daha belirgin olmak üzere yoğun bakımlarda ve acil servislerde çalışan hemşirelerin ölümüne karşı daha olumsuz tutum gösterdiği görülmektedir. Başka bir çalışmada acil serviste ve cerrahi birimlerde çalışanların daha çok ölüm kaygısı yaşadığı bildirilmiştir (20). Ölümle daha sık karşılaşan hemşirelerin daha çok ölüm kaygısı yaşadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (21,22). Yetersiz sosyal destek alan hemşirelerde de ölüm kaygısının daha yoğun olduğu gözlenmiştir (23). Yaşamının sonundaki hastaya bakım veren hemşirelerde ölümüne yönelik bilgi düzeyleri ölümüne karşı daha olumlu tutumla ilişkili bulunurken, ölüm kaygısının ise olumsuz tutuma yol açtığı saptanmıştır (24). Yoğun bakım ve acil bölümlerinde hem ölümle sık karşılaşılması hem de hemşirelerin ölümüne karşı daha olumsuz tutumlar geliştirmesi, bu bölümlerde çalışanların ölümüne yönelik eğitimlere ve sosyal desteğe ne denli ihtiyaç duyduklarını özetler niteliktedir.

Sonuç ve Öneriler

Araştırmada kadın hemşirelerde, yalnız yaşayanlarda, yoğun bakımda ve acilde çalışan hemşirelerde ölümüne karşı daha olumsuz bir tutum saptanmıştır. İki üniversitede çalışan hemşireler arasında fark gözlenmemiştir. Acil ve yoğun bakım bölümlerinde çalışan hemşirelerde ölüm korkusu puanı daha yüksek bulunmuştur. Ölümüne yönelik eğitimlerin olumlu etkileri araştırmamızda gözlenememiş olup ölümle ilgili alınan eğitimlerin niteliğini değerlendirmeye yönelik daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yeterli sosyal destek sunulan çalışanların ölüm kaygısının azaldığı, ölümüne yönelik bilgi düzeylerinin olumlu tutumla ilişkilendirildiği bilinmektedir. Acil ve yoğun bakım bölümlerinde çalışanların ölümüne karşı karşılaştığı da göz önünde bulundurulurken ölümüne yönelik eğitim ve sosyal desteğin bu bölümlerde önceliklendirilmesi düşünülebilir. Bu bağlamda hemşirelerin ölümüne karşı tutumlarını değerlendiren daha ileri çalışmalar eşliğinde ihtiyaçların saptanarak kapsamlı ve nitelikli bir ölüm eğitiminin planlanmasının yanı sıra yeterli sosyal desteğin sağlanmasına yönelik düzenlenmelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan 02.07.2019 tarihli 2019/276 karar sayılı onay alınmıştır.

Hasta Onayı: Aydınlatılmış onam alınmıştır.

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

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Ay F. Ölümüne Karşı Hemşirelik Tutumu. YBHD. 2001;5:44-47.
2. Yılmaz E, Vermişli S. Yoğun Bakımda Çalışan Hemşirelerin Ölümüne Ve Ölmekte Olan Bireye Bakım Vermeye İlişkin Tutumları. CBU-SBED. 2015;2:41-46.
3. Sucaklı MH. Ölmekte Olan Hasta ve Yaşam Sonu Bakım. Turkish J Fam Med Prim Care. 2013;7:52-57.
4. Karadağ E. Do Perceptions of Spiritual Care Affect Attitudes Towards Care for Dying Patients in a Group of Turkish Nursing Students? J Relig Health. 2020;59:1702-1712.
5. Şahin M, Demirkıran F, Adana F. Hemşirelik Öğrencilerinde Ölüm Kaygısı, Ölmekte Olan Bireye Bakım Verme İsteği ve Etkileyen Faktörler. J Psychiatric Nurs. 2016;7:135-141.
6. Wong PTP, Reker GT, Gesser G. The Death Attitude Profile Revised: A multidimensional measure of attitudes towards death. Washington, DC: Taylor & Francis.; 1994. s. 121-148.
7. Işık E, Fadiloğlu Ç, Demir Y. Ölümüne Karşı Tutum Ölçeğinin Türkçe Çevirisinin Hemşire Populasyonunda Geçerlik ve Güvenilirlik Çalışması. Hemar-G. 2009;11:28-43.
8. Önsöz SB. Yoğun Bakım Hemşirelerinin Ölümüne Karşı Tutumları ile Ruhsal Durumları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2013.
9. Çevik B. Hemşirelerin ölümüne ve ölmekte olan bireye bakım vermeye ilişkin tutumları ve deneyimleri. Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
10. Kara N. Yoğun Bakım Ünitelerinde Çalışan Hemşirelerin Ölümüne İlişkin Duygu ve Düşüncelerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2002.
11. Benli SS, Yıldırım A. Hemşirelerde Yaşam Doyumu ve Ölümüne Karşı Tutum Arasındaki İlişki. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2017;6:167-179.
12. Guo Q, Zheng R. Assessing oncology nurses' attitudes towards death and the prevalence of burnout: A cross-sectional study. Eur J Oncol Nurs. 2019;42:69-75.
13. Asadpour M, Sabzevari L, Ekramifar A, et al. The Attitude of Medical Students Toward Death: A Cross-Sectional Study in Rafsanjan. Indian J Palliat Care. 2016;22:354-61.
14. Menekci T, Fadiloğlu Ç. Hemşirelerin Ölüm Algısının ve Etkileyen Faktörlerin İncelenmesi. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi. 2014;17:222-229.

15. İnci F, Öz F. Ölüm eğitiminin hemşirelerin ölüm kaygısı, ölüme ilişkin depresyon ve ölümcül hastaya tutumlarına etkisi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2009;10:253-260.
16. McClement SE, Care D, Dean R, et al. Evaluation of education in palliative care: determining the effects on nurses' knowledge and attitudes. *J Palliat Care.* 2005;21:44-48.
17. Görüş S, Taşcı S, Özkan B, et al. Effect of Terminal Patient Care Training on the Nurses' Attitudes Toward Death in an Oncology Hospital in Turkey. *J Cancer Educ.* 2017;32:65-71.
18. Cerit B. Influence of Training on First-Year Nursing Department Students' Attitudes on Death and Caring for Dying Patients: A Single-Group Pretest-Posttest Experimental Study. *Omega (Westport).* 2019;78:335-347.
19. Cheong CY, Ha NHL, Tan LLC, et al. Attitudes towards the dying and death anxiety in acute care nurses - can a workshop make any difference? A mixed-methods evaluation. *Palliat Support Care.* 2020;18:164-169.
20. Taka F. Hemşirelerde Ölüm Kaygısının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2010.
21. Başer G, Yiğit R. Hemşirelerin ölüm ve ölümcül hastalığı olan çocuğa ilişkin yaşadığı duygular. *Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Derg.* 1996;13:209-215.
22. Özdemir K. Yoğun Bakım Hemşirelerinde Görülen Ölüm Kaygısı. Yüksek Lisans Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilim Enstitüsü, 2014.
23. Kagan M. Social Support Moderates the Relationship Between Death Anxiety and Psychological Distress Among Israeli Nurses. *Psychol Rep.* 2020:33294120945593.
24. Lee YE, Jung YJ, Jang YN, et al. The Effects of Nurses' Knowledge of Withdrawal of Life-Sustaining Treatment, Death Anxiety, Perceptions of Hospice on Their Attitudes toward Withdrawal of Life-Sustaining Treatment. *Korean J Hosp Palliat Care.* 2020;23:114-125.

Kedi Ovaryumunun Tespitinde Zamanlamanın ve Kullanılan Fiksatiflerin Folikül Korunması Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Timing and Fixatives Type Used in the Detection of the Feline Ovary on the Protection of the Follicles Integrity

© Ferda Topal Çelikkan¹, © Duygu Baki Acar², © Mürşide Ayşe Demirel³, © Burcu Ekim⁴, © Sinan Özkavukçu⁵, © Halit Kanca⁶, © Seçkin Salar⁶, © Ayhan Baştan⁶, © Esra Erdemli¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Deney Hayvanları Bakım ve Deneysel Araştırmalar Ünitesi, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Yaşam Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Ankara, Türkiye

⁵Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi, Ankara, Türkiye

⁶Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Ovaryohisterektomi (OHE) ya da ovaryumun cerrahi operasyonlarında yapılan ligasyon doku bütünlüğü ve yapısını etkilemektedir. Özellikle çıkarılan ovaryumlar kemoterapi/radyoterapi alan hastalarda dondurulup çözülerek tekrar nakil edilecek ise ligasyonun ovaryum üzerindeki etkisinin histopatolojik analizi ve folikül görünüm ve yapılarının değerlendirilmesi önemli hale gelmektedir. Analizlerin doğru bir şekilde yapılabilmesi de dokunun doğru solüsyonla fikse edilmiş olmasını gerektirir. Biz de bu nedenle çalışmamızda kedi ovaryumlarında OHE sırasında uygulanan ligasyon sonrası dokunun uzaklaştırılması arasında geçen süre ile %10 tamponlu formalin ve Bouin fiksatiflerinin doku korunumu ve foliküller üzerine etkilerinin ortaya konulması ve elde edilen bulgular doğrultusunda uygun fiksatifin belirlenmesini amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Kliniği'ne rutin OHE amacıyla gelen sahipli kedilerden ovaryumların alınması sırasında, tek taraflı ligasyon 3 dakika süreyle uygulandı. Her ovaryumun yarısı Bouin yarısı %10 tamponlu formalin solüsyonuna alınarak bir günlük fiksasyon süresinden sonra rutin takibe alınıp hematoksilen eozinle boyandı ve sağlam ve dejenere primordiyal foliküller sayılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Fiksatif tipinden bağımsız olarak operasyon sırasında ligasyon yapılarak ve yapılmaksızın çıkarılan ve doğrudan fiksatife alınan kedi ovaryumlarının hem makroskopik açıdan hem de histolojik değerlendirilmesinde doku korunumu ve bütünlüğü bakımından incelendiğinde bir fark ortaya çıkmadığı tespit edildi. Ovaryumlarda nekroz, konjesyon, ekstrasvazasyon izlenmedi. Fiksatiflerin doku korunumuna etkisi incelendiğinde; Bouin ile fikse edilen kedi ovaryum korteksinde gözlenen foliküller çoğunlukla normal görünümde iken formalin ile fikse edilenlerin çoğunluğu dejenere görünümde foliküllerden oluşmaktaydı.

Sonuç: Çalışmamızda kedi ovaryumlarının fiksasyonunda kısa süreli ligasyonun etkisinin bulunmadığı ve Bouin solüsyonunun formaline göre belirgin olarak daha iyi bir folikül ve hücre bütünlükle birlikte tüm yapının korunumunu sağladığı ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kedi Ovaryumu, Ligasyon, Tamponlu Formalin, Bouin Solüsyonu

Abstract

Objectives: Ligation during ovariectomy (OHE) or surgical operations of the ovary affect the integrity and structure of the tissue. Evaluation of the ovarian follicle appearance and structures become important, especially if the removed ovaries are to be frozen and thawed and re-transplanted in patients receiving chemotherapy/radiotherapy. Accurate analysis requires fixation of the tissue with the convenient solution. In our

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ferda Topal Çelikkan

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

Tel.: +90 506 479 47 02 E-posta:ftopal@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8254-0558

Geliş Tarihi/Received: 11.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 19.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

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



Abstract

study, we aimed to demonstrate the effect of 10% buffered formalin and Bouin solution on feline ovarian follicles and to determine the fixative with the effect of the time elapsed between ligation and removal of tissue during OHE in feline ovaries.

Materials and Methods: Ovarian tissue samples from healthy, non-pregnant, owned domestic cats (aged 10-24 months) were obtained during routine OHE. Half of each ovary was immersed into Bouin and 10% buffered formalin solution, followed by routine tissue processing after a one-day fixation period, and stained with hematoxylin eosin. Healthy and degenerated primordial follicles were counted and compared between these groups.

Results: Regardless of the fixative type, there was no difference in tissue preservation and integrity in the macroscopic and histological evaluation of feline ovaries, which were removed during the operation with or without ligation and were directly fixed. Necrosis, congestion, or extravasation were not observed in the ovaries. The follicles observed in the feline ovarian cortex fixed with Bouin's solution were mostly healthy in appearance, the majority of those fixed with formalin consisted of degenerated follicles.

Conclusion: In our study, it was revealed that short-term ligation did not affect the fixation of feline ovaries and that Bouin solution provided a significantly better follicle and cellular integrity and preservation of the entire structure compared to formalin.

Key Words: Feline Ovary, Ligation, Buffered Formalin, Bouin's Solution

Giriş

Uterus, tuba uterinalar ve ovaryumların çıkarılması [total abdominal histerektomi-bilateral salpingo-ooferektomi (TAH-BSO)], kadınların benign veya malign jinekolojik sorunları nedeniyle tıp uygulamalarında oldukça sık gerçekleştirilen cerrahi bir işlemdir (1). Veteriner hekimlik alanında da ovaryohisterektomi (OHE) çok sık uygulanan bir operasyondur; kedi ve köpeklerde olumsuz davranış değişikliklerinin sonlandırılması, yavru alınmak istenmemesi, uterus ve ovaryum patolojilerinin tedavisi, özellikle sokak köpeklerinde popülasyon artışının kontrol altına alınması ve sokak hayvanlarının refahının artırılabilmesi amacıyla rutin olarak uygulanmaktadır (2). Rutin cerrahi işlemler ya da acil müdahale gerektiren kanama durumlarında doku ve organların uygun şekilde ligasyonu kritik öneme sahip ve zorunlu bir prosedürdür. Kedi ve köpeklerde OHE'de her iki ovaryumun kraniyalinde, asıcı ligamentlerde ve uterusun kaudalinde yer alan arter ve venler dikkatle ligatüre edilmekte ve ardından ovaryumlar ile kornu uteriler uzaklaştırılmaktadır. Kanamanın önlenmesi amacıyla uygulanan bu ligatürler dokunun kan akımını önleyerek iskemiye yol açmakta ve dokuda anoksiye sebep olmaktadır (3). Ovaryum patolojilerinde ya da bilimsel araştırmalarda histopatolojik analizlere ihtiyaç duyulmaktadır ve ligasyonun doku korunması üzerin etkisi henüz yeterince ortaya konulmamıştır.

Histolojik ve histopatolojik incelemelerde fiksasyon, incelenecek dokunun mevcut haliyle kalması, otoliz ve kontaminasyon ve bozulmanın önlenmesi amacıyla gerçekleştirilen ilk ve en temel adımdır. Fiksasyon işlemi sırasında dokunun bozulmanın önlemek için kompleks bir seri kimyasal olay gerçekleşmekte, yarı sıvı haldeki hücreler yarı katı hale geçerek hücre ve hücre dışı yapıların mikroskopta incelenmesine olanak vermektedir. Tüm mikroskobik hazırlıklarda dokunun en uygun şekilde fiksasyonu zorunludur, aksi halde ortaya çıkan hatalar ilerleyen aşamalarda düzeltilemez ve doğru tanı

yapılamaz (4). Doğru tanının konulabilmesinde dokuya uygun fiksatif seçimi de kritik öneme sahiptir. Bu amaçla formaldehit (%10 formalin), pikrik asit (Bouin solüsyonu), alkol (Klarck solüsyonu) ve civa klorür içeren (Zenker solüsyonu) fiksatif türleri gibi solüsyonlar geliştirilerek uygun dokuya uygun fiksatif kullanımı sağlanmıştır (5). Günümüzde en sık kullanılan fiksatif türlerinden biri %10 tamponlu formalin solüsyonudur. Formalinin kararlı bir solüsyon olması, hazırlama kolaylığı, maliyetinin düşük olması, birçok boyama türüne uygun olması, çok az artefaktla hücre/doku yapısını koruyabilmesi ve donmuş kesitler için uygun olması gibi avantajları vardır. Ancak tüm bu avantajlarının yanı sıra yavaş fiksasyon özelliği, dokulara yavaş penetre olması, çekirdek fiksasyonunda yetersiz kalabilmesi ve büzülmeye sebep olması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (4,6). Formaline benzer olarak Bouin solüsyonu da yaygın olarak kullanılan fiksatiflerdendir. Hücre çekirdeğinin ve glikojenin en iyi şekilde korunmasını sağlamakta, immünohistokimyasal uygulamalar için uygun bir fiksasyon oluşturmada, küçük biyopsi örneklerinde dokuya verdiği sarı renk nedeniyle dokunun gömülmesi işlemi sırasında görünürlüğünü artırmakta ve kollajen fibrillerinin ölçümünde dokunun uygun şekilde fiksasyonunu sağlamaktadır. Bununla birlikte, dokuyu sarı renge boyaması, bazik boyalara az affinite göstermesi ve büzülmeye sebep olması gibi olumsuz yönleri de bulunmaktadır (4,7).

Sunulan çalışmada, kedi ovaryumlarında OHE sırasında uygulanan ligasyon ile dokunun uzaklaştırılması arasında geçen sürenin doku korunumuna etkisi ile kedi ovaryumunda %10 tamponlu formalin ve Bouin fiksatiflerinin etkisinin ortaya konulması ve uygun fiksatifin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın materyalini kliniğimize rutin OHE amacıyla getirilen dişi kedilerin ovaryumları oluşturdu. Gebe olmayan 1-2 yaş aralığında evcil 6 kedinin ovaryumları, rutin OHE sırasında

biri 3 dk süreyle ovaryan ve uterin pedikül ligasyonu yapılarak (L+) ve diğeri ligasyon yapılmaksızın (L-) alınarak Tablo 1'de içerikleri gösterilen %10 tamponlu formalin (pH: 7,2-7,4) ve Bouin solüsyonunda daldırma yöntemiyle tespit edildi.

Formalin (HistoPot, İrlanda) ve Bouin solüsyonunda (Pikrik asit; Merck, Almanya) 24 saat tespit edilen kedi ovaryumları rutin takip işlemine alındı. Dokudan fiksatif ve tortuların uzaklaştırılması için çeşme suyu altında yıkanması sonrasında dereceli alkollerden geçirilerek doku suyundan arındırıldı (dehidratasyon). Bu işlemde sonra ksilolde şeffaflandırıldı ve etüvde sıvı parafin içinde tutularak gömüldü. Mikrotomda (Leica, Germany) 4-6 µm kalınlığında alınan kesitler hematoxilen eozin ile boyandıktan sonra mikroskop altında incelenerek ovaryum folikülleri değerlendirildi. Sağlıklı ve dejenere olarak değerlendirilen primordiyal foliküller sayılarak karşılaştırıldı. Sağlıklı foliküller; çekirdek, sitoplazma ve hücre bütünlüğü olan ovositler ve çevresinde ovositle bağlantısı bozulmamış folikül hücreleri olarak değerlendirildi. Dejenere foliküllerde ise çekirdek ya da sitoplazma bütünlüğünü kaybetmiş ovositler ve çevresinde ovosit ile ilişkisini kaybetmiş ve hücre bütünlüğü bozulmuş folikül hücreleri olarak izlendi. Tüm folikül tipleri ovaryumda izlendi ancak primordiyal folikül sayısı istatistiksel değerlendirme için uygun bulundu.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS Windows sürüm 14.0 (SPSS, Chicago, IL, ABD) kullanılarak yapıldı. Formalin ve Bouin grubunda sayılan normal ve dejenere primordiyal folikül sayıları arasındaki farklılık ki-kare testi kullanılarak analiz edildi. P-değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Fiksatif tipinden bağımsız olarak operasyon sırasında ligasyon yapılarak ve ligasyon yapılmaksızın çıkarılan ve doğrudan fiksatife alınan (immersiyon) kedi ovaryumları makroskobik açıdan değerlendirildiğinde görünümünde bir fark izlenmediği dikkati çekti. Ligasyon yapılan ve yapılmayan grupların histolojik değerlendirilmesinde doku korunumu ve bütünlüğü bakımından incelendiğinde bir fark ortaya çıkmadığı tespit edildi (Şekil 1).

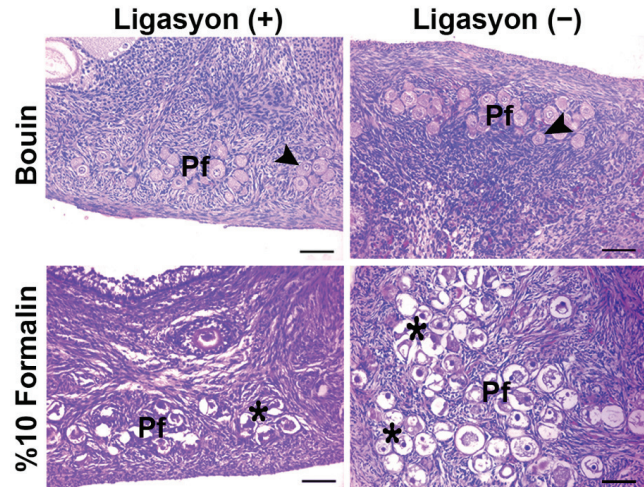
Fiksatiflerin doku korunumuna etkisi incelendiğinde; Bouin ile fikse edilen kedi ovaryum korteksinde gözlenen foliküller

çoğunlukla normal görünümde iken formalin ile fikse edilenlerin çoğunluğu dejenere görünümde foliküllerden oluşmaktaydı. Sağlıklı foliküllerin ovosit hücre zarı, sitoplazması ve çekirdeği yapısını korurken, folikül hücreleri ile olan bağlantıları ve teması bozulmamış şekilde gözlemlendi. İnterstisyumda hücrelerin bütünlükleri ve hücre dışı matriks yapılarıyla ilişkileri bozulmamıştı. Sağlıklı olmayan dejenere foliküllerin sitoplazması eozinofilik görünümde, piknotik çekirdekli ovositler ve çevresinde düzensiz, ovositlerle bağlantıları yer yer kopuk ve bütünlüğünü kaybetmiş folikül hücreleri izlendi (Şekil 1).

Bouin fiksatifleriyle tespit edilen ovaryumda değerlendirilen folikül sayısı 2.365, formalin ile fikse edilen ovaryumda değerlendirilen foliküllerin sayısı 2.345 olarak gözlemlendi. Bouin ile fikse edilen ovaryumdaki sağlıklı foliküllerin sayısının, formalin ile fikse edilen ovaryumdaki foliküllerin sayısına göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği belirlendi (Tablo 2; $\chi^2(3): 3.460,57; p<0,001$).

Tartışma

Cerrahi müdahalelerde ve araştırmalarda ligasyon oldukça sık yapılan bir işlemdir. Ligasyon yapılan doku ya da organda nekroz ve hemoraji ortaya çıkabilmektedir. Bu da tanı ve doku tanımlamasını değiştirip yanlış yorumlara neden olabilmektedir.



Şekil 1: Ligasyon yapılan ve yapılmayan ovaryumların %10 tamponlu formalin ve Bouin solüsyonuyla fiksasyon sonrası görüntüleri

Pf: Primordiyal folikül, ok ucu: Sağlam primordiyal foliküller, *: Dejenere primordiyal foliküller. Hematoxilen Eozin boyama. Bar=50 µm

Table 1: Tamponlu formalin ve Bouin solüsyonunun içeriği

Fiksatiflerin içeriği	Fiksatifler		Bouin solüsyonu	
	Tamponlu formalin			
	%37 Formalin	900 mL	Doygun pikrik asit	700 mL
	Su	100 mL	%37 Formalin	250 mL
	Sodyum fosfat, monobazik, monohidrat	4 gr	Glasiyal asetik asit	50 mL
	Sodyum fosfat, dibazik, anhidroz	6,5 gr		

Table 2: Tamponlu formalin ve Bouin solüsyonuyla fikse edilen ovaryumda sağlıklı ve dejenere primordiyal folikül sayılarının karşılaştırılması

Foliküller	Gruplar		
	Tamponlu formalin	Bouin solüsyonu	Toplam
Sağlıklı folikül	140 (%6,0)	2.168 (%91,7)	2.308 (%49,0)
Dejenere folikül	2.205 (%94,0)	197 (%8,3)	2.402 (%51,0)
Toplam	2.345	2.365	4.710

Mogheiseh ve ark.'nın (8) çalışmalarında köpeklerde reproduktif organlar uzaklaştırılmadan ovaryan pedikül ligasyonunun etkileri değerlendirildiğinde, ligasyondan sekiz hafta sonra histopatolojik muayene amacıyla alınan ovaryum örneklerinde iskemiye bağlı hemoraji, primordiyal ve primer foliküllerde nekroz, konjesyon, farklı derecelerde fibrozis varlığı ortaya konulmaktadır. Bu çalışmada ligasyondan sonra 3 dakika beklettiğimizde ligasyon yapılmayan gruba göre doku korunumu açısından bir fark olmadığını gösterdik. Mogheiseh ve ark.'nın (9) çalışması daha uzun süreli yapıldığı için hemoraji, fibrozis, konjesyon ve nekroz beklenen sonuçlardır. Kısa süreli ligasyonda uterin arterler ovaryumu destekleyerek hücrede/dokuda hasar oluşmasını önlerler (10). Kanser tedavileri öncesinde ovaryumların korunması amacıyla çıkarılıp dondurularak saklandığı ve tedavi sonrası transplante edildiği bilinmektedir. Bu nedenle, çalışmamızda kısa süreli ligasyonun doku bütünlüğü ve folikül korunumu açısından fark oluşturmadığı gösterilmiştir.

Fiksatiflerin dokuyu canlıdan çıkarıldığı haliyle koruması önemlidir. Fiksasyon, histolojik tekniklerin ilk ve en önemli basamaklarından birisidir. Deney yapılan gruplar arasında sağlıklı karşılaştırma yapılabilmesi dokuların yapılarının korunabilmesine bağlıdır. Bu hem dokunun nasıl çıkarıldığı hem de hangi solüsyonla tespit edildiğiyle ilgilidir. Hiçbir fiksatif ideal olmasa da, her fiksatif bir şekilde hücrenin/dokunun yapısını, protein içeriğini veya histokimyasal boyamasını etkiler ve bu nedenle fiksatif ve takip süreci, amaca göre dikkatlice en başta seçilmelidir (11). Bununla birlikte, formalin, histoloji laboratuvarlarının çoğunda tercih edilen fiksatif olmaya devam etmektedir. Ancak ne yazık ki, formalinin biyolojik bir tehlike olduğu doğrulanmıştır, fiksatif olarak rutin kullanımı büyük bir sağlık ve güvenlik sorunudur ve bu nedenle daha güvenli alternatifler arayışı sürmektedir (12). Bouin fiksatifi reproduktif organlarda hücre/doku morfolojisini koruması ve immün işaretleme için gerekli epitoplara muhafaza etmesi nedeniyle tercih edilen bir fiksatiftir (13). İçinde hem pikrik asit, hem formalin hem de glasiyal asetik asit barındırması nedeniyle hücrede asetik asitle ortaya çıkan şişme, pikrik asitle ortaya çıkan büzüşmeyle dengelenir. Formalinin sitoplazmada neden olduğu bazofili pikrik asitle düzelir. Pikrik asit hem koagülasyon gerçekleştirerek hem de çapraz bağlantılar yaparak fiksasyonu gerçekleştirir ve Bouin solüsyonunun esas fiksasyon mekanizması pikrik asitin

etkisidir (14). Buffalo ve ark. (15) at ovaryumunu Bouin, Karnoy ve %10 formalin solüsyonunun her birinde farklı sürelerde (6, 12 ve 24 saat) tutarak fikse etmişler ve preantral folikülleri normal ve dejenere olarak değerlendirmişlerdir. Ovaryumların Bouin ve Karnoy solüsyonunda 12 ve 24 saatlerde fiksasyonu en uygun süre ve fiksatif olarak belirlemişlerdir. Sunulan çalışmamızda da kedi ovaryumunun Bouin solüsyonunda 24 saat tutulmasının uygunluğu bu çalışmanın bulgularına paralel olarak ortaya konulmuştur. Sarma ve ark. (16) fare ovaryumunda Bouin ve %10 formalin fiksatifi sonrasında primordiyal folikül sayımı yapıp karşılaştırdıklarında çalışmamızda olduğu gibi Bouin solüsyonunun folikül korunumunu sağlayarak tanımlanmasını kolaylaştırdığını bulmuşlardır.

Sonuç

Bir tek fiksatifin histopatolojik analizlerde tüm amaçlar doğrultusunda kullanılması mümkün değildir. Bazı fiksatifler çekirdek yapısını korurken, bazıları protein epitoplalarının kaybını önleyerek immün işaretlemeyi kolaylaştırır, bir kısmı hücre iskeletinin bütünlüğünü sağlarken, diğerleri de organel düzeyinde korunum sağlayarak ince yapı incelemelerine olanak sağlar. Bu nedenle, her organ ve doku için doğru fiksatif denenerek ortaya konulmalı ve amaca göre en iyi sonuç veren fiksatif kullanılmalıdır. Sunulan çalışmada da kedi ovaryumlarının fiksasyonunda kısa süreli ligasyonunun etkisinin bulunmadığı ve Bouin solüsyonunun formaline göre daha iyi bir doku korunumu sağladığı ortaya konulmuştur.

Etik

Etik Kurul Onayı: Hayvanların bakımı, hayvanlara yaklaşım ve tüm deneyler Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirildi. Kedi ovaryumları Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Doğum ve Jinekoloji kliniğine rutin ovaryohistektomi nedeniyle gelen kedilerden alındı.

Hakem Değerlendirilmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Doku örneklerinin toplanması: F.T.Ç., D.B.A., M.A.D., S.S., Konsept: F.T.Ç., D.B.A., M.A.D., S.S., B.E., Dizayn: E.E., A.B., H.K., S.Ö., Veri toplama veya İşleme: F.T.Ç., D.B.A., M.A.D., S.S., B.E.,

Analiz veya Yorumlama: E.E., A.B., Literatür Tarama: F.T.Ç., D.B.A., M.A.D., S.S., Yazan: F.T.Ç., D.B.A., M.A.D., A.B., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarların çalışmayla ilgili finansal ya da başka bir konuda çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Pekcan MK, Tasci Y, Kokanali MK, et al. Histerektomi ile Birlikte Yapılan Bilateral Salpingooferektomiye Bağlı Hipoöstrojenizmin Sistorektosel Gelişimine Etkisi. Gazi Medical Journal, 2018;29:202-205.
2. Baki Acar D. Evaluation of dog spaying, animal welfare, and dog owner/ caretaker knowledge in Afyonkarahisar Province. Medycyna Weterynaryjna. 2020;76:98-102.
3. Chouchani ET, Pell VR, James AM, et al. A Unifying Mechanism for Mitochondrial Superoxide Production during Ischemia-Reperfusion Injury. Cell Metab. 2016;23:254-263.
4. Rai R, Bhardwaj A, Verma S. Tissue Fixatives : A Review. International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis. 2016;4:183-187.
5. Culling CFA. Handbook of histopathological and histochemical techniques. 4th edition ed. 1985: Butterworth Publication.
6. Titford ME, Horenstein MG. Histomorphologic assessment of formalin substitute fixatives for diagnostic surgical pathology. Arch Pathol Lab Med. 2005;129:502-506.
7. Ananthanarayanan V, Pins MR, Meyer RE, et al. Immunohistochemical assays in prostatic biopsies processed in Bouin's fixative. J Clin Pathol. 2005;58:322-324.
8. Mogheiseh A, Nikahval B, Ahmadi N, et al. Bilateral ovarian pedicle ligation as an alternative to ovariectomy and ovarian response to eCG treatment. . Comp Clin Pathol. 2017;26:197-202.
9. Mogheiseh, A, Nikahval B, Ahrari Khafi MS, et al. Effects of bilateral whole vessel ovarian ligation on dogs' ovarian function and histopathology. Comp Clin Pathol. 2018;27:1085-1091.
10. Razi M, Najafpour AR, Najafi GHR, et al. The Effect of Ligation of the Ovarian Artery on Ovarian Follicular Function in Rats. Int J Vet Res. 2009;3:87-94.
11. Kiernan JA. Histological and Histochemical Methods Theory and Practice, 3rd Edition. Scion Publishing Limited, UK, 2008.
12. Kiernan JA. Formaldehyde, formalin, paraformaldehyde and glutaraldehyde: What they are and what they do. Microscopy Today. 2000;8:8-13.
13. Suvarna SK, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques. Seventh Edition.2013: Churchill Livingstone.
14. Howat WJ, Wilson BA. Tissue fixation and the effect of molecular fixatives on downstream staining procedures. Methods. 2014;70:12-19.
15. Bufalo I, Miguez Gonzalez S, Bizarro da Silva C, et al. Effect of fixative type and fixation time on the morphology of equine preantral ovarian follicles. Semina: Ciências Agrárias. 2016;37:243-250.
16. Sarma UC, Winship AL, Hutt KJ. Comparison of methods for quantifying primordial follicles in the mouse ovary. J Ovarian Res. 2020;13:121.

Aktif Psöratik Artrit Hastalarının Secukinumab Tedavisine Yanıtlarının Değerlendirilmesi- Tek Merkez Deneyimi

Response to Secukinumab Treatment in Active Psoriatic Arthritis Patients- Single Center Experience

© Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, © Serdar Sezer, © Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, © Müçteba Enes Yayla, © Murat Torgutalp, © Emine Uslu Yurteri, © İlyas Ercan Okatan, © Didem Şahin Eroğlu, © Mehmet Levent Yüksel, © Tahsin Murat Turgay, © Gülay Kınıklı, © Aşkın Ateş

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

Öz

Amaç: Psöriatik artrit (PsA); periferik artrit, aksiyel tutulum, entezit, deri ve tırnak tutulumları ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Patogenezinde T-helper 17 hücreler ve bu hücrelerin esas sitokini olan interlökin-17 (IL-17) yer almaktadır. Secukinumab, tamamen insan monoklonal IL-17A inhibitörü olup orta ve şiddetli psöriasis ve PsA tedavisinde endikedir. Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Anabilim Dalı, Biyolojik İlaç Polikliniği'nde PsA tanısı ile takip edilip secukinumab tedavisi başlanan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 16. haftasında tedaviye yanıt oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak yapılan bu çalışmaya Mayıs 2018 - Aralık 2019 tarihleri arasında secukinumab tedavisi başlanmış 18 yaş ve üzeri ve Classification Criteria for Psoriatic Arthritis kriterlerine göre PsA tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Hastaların secukinumab başlama anında hastalık aktivite değerleri ile tedavinin 16. haftasındaki değerleri kaydedilmiştir. P-değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 16 PsA hastası dahil edilmiştir. Tedavinin on altıncı haftasında hem hassas hem de şiş eklem sayılarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. Yine tedavi öncesi ve tedavinin 16. haftasında bakılan 28 eklem hastalık aktivite skoru- eritrosit sedimentasyon hızı, 28 eklem hastalık aktivite skoru- C-reaktif protein ve Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi ile değerlendirilen hastalık aktivite skorlarında istatistiksel olarak anlamlı gerileme tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,008, p=0,003, p=0,021).

Sonuç: Bu çalışmada, kliniğimizde secukinumab başlanan PsA hastalarında tedavinin 16. haftasında tedavi başlangıcına göre hastalık aktivite belirteçlerinde azalma tespit edilmiştir. Eklem hasarına ve fonksiyonel kısırlılığa yol açan artrit olan PsA'da secukinumab etkili ve güvenilir bir şekilde kullanılabilecek bir tedavi seçeneğidir.

Anahtar Kelimeler: Enflamasyon, Psöriatik Artrit, Secukinumab

Abstract

Objectives: Psoriatic arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease that affects peripheral joints, axial skeleton and entheses, nail and skin. T helper-17 cells and Interleukin-17 (IL-17) play a major role in PsA pathogenesis. Secukinumab is a fully human monoclonal immunoglobulin G1 antibody that neutralizes IL-17A which is used for the treatment of moderate/severe psoriasis and PsA. In this study, we aimed to evaluate the response rates of PsA patients, who were followed up at Ankara University Faculty of Medicine, Department of Rheumatology, Polyclinic of Biological Drug at the 16th week of secukinumab treatment.

Materials and Methods: In this retrospective study, 18-year-old and older PsA patients, who were diagnosed according to the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis and who were started to secukinumab treatment from May 2018 to December 2019, were enrolled. The disease activity indices at the beginning and at the 16th week of the secukinumab treatment were analyzed. A p-value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 532 069 75 39 E-posta: bdincer@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8810-2869

Geliş Tarihi/Received: 18.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 15.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

Results: A total of 16 PsA patients were included in the study. There was a statistically significant decrease in tender and swollen joint counts at the beginning of the treatment and 16th week of the treatment. There was also a significant difference in 28 joint disease activity scores with erythrocyte sedimentation rate and 28 joint disease activity scores with C-reactive protein and Bath ankylosing spondylitis disease activity index between two groups ($p=0.008$, $p=0.003$, $p=0.021$, respectively).

Conclusion: In this study, a decrease in disease activity markers was detected in PsA patients in whom secukinumab was initiated in our clinic compared to the initiation of treatment at the 16th week of treatment. Considering PsA a severe form of arthritis causing joint damage and functional disability, secukinumab promises favorable outcome for the treatment of PsA.

Key Words: Inflammation, Psoriatic Arthritis, Secukinumab

Giriş

Psöriatik artrit (PsA); periferik eklemleri, aksiyel iskeleti, entezis bölgelerini, deri ve tırnağı etkileyebilen kronik sistemik enflamatuvar bir hastalıktır (1). Psöriazisi olan hastaların yaklaşık %30'unda PsA görülmektedir ve psöriazis nedeniyle takip edilen hastaların yaklaşık %15'inde tanı konulmamış PsA olduğu bildirilmiştir (2). PsA, eklemlerde hasar ve deformiteye neden olan ciddi bir artrit formudur ve hastalarda psikolojik ve fonksiyonel hasarlara yol açmaktadır (2,3). Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri (anti-TNF- α) ile PsA sonuçlarında belirgin iyileşme görülmektedir (1). Yine de bir grup hastada anti-TNF- α tedavisine yetersiz yanıt ve/veya yan etki gelişebilmektedir. Bu nedenle farklı etki mekanizmasına sahip ilaçlar PsA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (1,4).

Enflamasyon ve doku hasarının efektor hücreleri olan T-helper 17 hücreleri ile bu hücrelerin primer sitokini olan interlökin-17'nin (IL-17) PsA patofizyolojisinde önemli rol oynadıkları gösterilmiştir (4,5). Sinoviyal dokuda IL-17 ve IL-17 reseptörü ekspresyonunda artış olup bu durum eklem ve entezis bölgelerinde enflamasyon ve hasar gelişimine yol açmaktadır (6). PsA hastalarının serumunda, sinoviyal sıvısında ve derideki psöriazis plaklarında artmış düzeyde IL-17 olduğu gösterilmiştir (7).

Secukinumab, IL-17A'ya seçici olarak bağlanan ve bunun fonksiyonlarını inhibe eden insan monoklonal immüno globulin G1 antikoru. Çok merkezli olarak yapılan faz 3 çalışmalarında secukinumabın PsA'nın artrit, entezit, daktilit ve deri tutulumunda etkili olduğu gösterilmiştir (4). Ülkemizde Mayıs 2018'de geri ödeme alan secukinumab, anti-TNF- α dirençli PsA hastalarında kullanılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda PsA tanısı ile takip edilen ve secukinumab tedavisi başlanan aktif hastaların tedaviye yanıtlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu

Retrospektif bir çalışma olan bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı,

Biyolojik İlaç Polikliniği'nde Mayıs 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında secukinumab tedavisi başlanmış 18 yaş ve üzeri, on altı PsA hastası dahil edilmiştir. PsA tanısı Classification Criteria for Psoriatic Arthritis kriterlerine göre konulmuştur (8). Secukinumab tedavisi, en az bir TNF- α inhibitörü ilacı en az 3 ay süreyle kullanmış ancak yanıt alınamamış hastalara başlanmıştır. Secukinumab tedavisini etkisizlik ve/veya yan etki nedeniyle on altıncı haftadan önce kesen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, PsA tutulum tipleri, hassas eklem sayısı (HES), şiş eklem sayısı (ŞES), 0-10 cm vizüel analog skala (VAS) üzerinden doktor VAS ve hasta VAS hastalık aktivite değerlendirmeleri ve tedavi özellikleri hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

PsA hastalarının hastalık aktiviteleri secukinumab tedavisi başlangıcında ve tedavinin 16. haftasında değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitelerinin değerlendirilmesinde eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ile birlikte 28 eklem hastalık aktivite skoru (DAS28-ESH), C-reaktif protein (CRP) ile birlikte DAS28 skoru (DAS28-CRP), Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi (BASDAI) kullanılmıştır (9-11). Hastaların fiziksel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde sağlık değerlendirme anketi-uygulanabilirlik indeksi (HAQ-DI) kullanılmış olup skoru 0-3 arasında değişmektedir ve yüksek skorlar daha fazla fonksiyonel kısıtlılıkla ilişkilidir (12). Akut faz reaktanlarının düzeyi ESH (0-20 mm/saat) ve CRP (0-5mg/L) ölçümü ile yapılmıştır.

Çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ8-522-20).

İstatistiksel Analiz

Veriler Windows IBM SPSS yazılım sürümü 21.0 kullanılarak (SPSS, Chicago,IL,ABD) analiz edilmiştir. Kategorik veriler frekans ve yüzde olarak; kantitatif veriler ise ortanca, minimum ve maksimum değerler verilerle özetlenmiştir. Bağımlı gruplar karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanılmıştır. $P<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı Biyolojik Tedavi Ünitesi'nde takip edilen ve secukinumab tedavisi başlanmış toplam 16 hasta (kadın=13; erkek=3) dahil edilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 50 yıldır (IQR:16). Çalışmaya alınan hastaların on dördünde periferik eklem tutulumu mevcut iken sadece iki hastada aksiyel iskelette tutulum olduğu görülmüştür. Secukinumab öncesi hastaların %56,3'ü bir TNF- α inhibitörü, %31,2'si iki farklı TNF- α inhibitörü ve %12,5'i ise üç veya daha fazla TNF- α inhibitörü ilaç kullanmıştır. Secukinumab tedavisi ile eş zamanlı en sık kullanılan konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar ise sırasıyla metotreksat, leflunomid ve sülfasalazindir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

PsA hastalarının secukinumab tedavisi öncesi ve tedavinin 16. haftasında değerlendirilen HES ve ŞES'lerinde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde gerileme görülmüştür (sırasıyla, $p=0,011$ ve $p=0,003$). Akut faz reaktanları değerlendirildiğinde ise CRP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p=0,033$). ESH değerleri ise tedavinin on altıncı haftasında normal sınırlara (0-20 mm/saat) gerilemiş olsa da bu sonuç, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastalık aktivite skorları tedavi başlangıcında ve tedavinin on altıncı haftasında değerlendirildiğinde BASDAI, DAS28-CRP ve DAS28-ESH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (sırasıyla; $p=0,021$, $p=0,003$ ve $p=0,008$). Fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla yapılan HAQ-DI'da tedavinin 16. haftasında gerileme mevcuttur ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,172$). Tedavi öncesi ve tedavinin 16. haftasındaki aktivite skorlarındaki değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir. Bir hastada gebelik istemi nedeniyle

ilaç kesilmiştir ancak hiçbir hastada ilacı kesmeyi gerektiren ciddi bir yan etki gözlenmemiştir.

Tartışma

Bu çalışmada aktif PsA'sı olan hastalarda secukinumab tedavisi ile hastalık aktivite skorlarında belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir. Secukinumabın aktif PsA hastalarında etkinliğini araştıran faz 2 çalışmasında, secukinumab alan 24 hastada tedavinin altıncı haftasında DAS28-CRP, serum CRP ve HAQ-DI değerlerinde plaseboya göre anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (13). Sonrasında yapılan faz 3 randomize FUTURE-1 çalışmasında da 606 PsA hastasının tedavinin 24. haftasında American College of Rheumatology 20 (ACR20), DAS28-CRP ve HAQ-DI yanıtlarında plasebo alan gruba göre belirgin bir azalma

Tablo 1: PsA hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Yaş, yıl, ortanca [IQR]	50 [16]
Kadın cinsiyet n (%)	13 (81,3)
Hastalık süresi, yıl, ortanca [IQR]	11 [14]
Eklem tutulum tipi, n (%)	
Aksiyel	2 (12,5)
Periferik	14 (87,5)
Eş zamanlı csDMARD kullanımı, n (%)	
Metotreksat	6 (37,5)
Leflunomid	5 (31,2)
Sülfosalazin	3 (18,8)
Daha önce kullanılan Anti-TNF- α sayısı, n (%)	
1	9 (56,3)
2	5 (31,2)
≥ 3	2 (12,5)

PsA: Psöriatik artrit, IQR: Çeyrekler arası aralık, csDMARD: Konvansiyonel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar, Anti-TNF- α : Tümör nekroz faktör- α inhibitörleri

Tablo 2: PsA hastalarının secukinumab tedavisi öncesi ve tedavinin 16. haftasındaki hastalık aktivite skorları

	0. hafta*	16. hafta*	p†
ESH, mm/saat	29 (8-62)	17,5 (5-58)	0,060
C-reaktif protein (mg/L)	13 (3,5-100)	6,3 (1,3-23,1)	0,033
Hasta global değerlendirme (0-100 mm)	70 (30-100)	30 (0-100)	0,005
Sırt ağrısı (0-100 mm)	50 (0-100)	20 (0-100)	0,107
Sabah tutukluluğu (0-100 mm)	60 (0-100)	20 (0-100)	0,112
HAQ-DI	0,68 (0,10-2,70)	0,15 (0-1,45)	0,172
Hassas eklem sayısı	3 (0-8)	0 (0-6)	0,011
Şiş eklem sayısı	3 (0-3)	0 (0-3)	0,003
BASDAI	6,1 (1-9,8)	2,1 (0,6-8,4)	0,021
DAS28-ESH	4,98 (4,24-5,97)	2,82 (1,41-4,38)	0,008
DAS28-CRP	5,39 (4,34-6,11)	3,11 (2,46-5,2)	0,003

*: Değerler ortanca ve en düşük-en yüksek değer olarak verildi, †: Bağımlı gruplar karşılaştırılırken Wilcoxon testi kullanıldı.

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, HAQ-DI: sağlık değerlendirme anketi-uygulanabilirlik indeksi, BASDAI: Ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksi, DAS28: Hastalık aktivite indeksi-28 eklem, CRP: C-reaktif protein

olduğu gösterilmiştir (1). Secukinumab alan hastaların DAS28-CRP düzeyinde $-1,62 \pm 0,08$ ve HAQ-DI düzeyinde ise $-0,40 \pm 0,04$ azalma tespit edilmiştir (1). Ayrıca bu çalışmada secukinumab alan grupta 16. haftada ciddi fırsatçı enfeksiyon gelişmediği gösterilmiştir (1). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, PsA hastalarının DAS28-CRP ve DAS28-ESH düzeylerinde, tedavinin on altıncı haftasında belirgin gerileme olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, çalışmamızda HAQ-DI düzeylerinde on altıncı haftada tedavi başlangıcına göre belirgin şekilde gerileme olduğu gösterilmişse de bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum hasta sayısının azlığına bağlı olabilir. Akut faz yanıtlarındaki değişiklik incelendiğinde ise hastaların CRP düzeylerinde 16. haftada istatistiksel olarak anlamlı gerileme olduğu görülmüştür. ESH ise tedavi ile normal sınırlara inmekle beraber bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CRP hem enflamasyonu göstermede daha duyarlı olması hem de yarı ömrü kısa olması nedeniyle hastalık aktivite takibinde ESH'den daha sık kullanılmaktadır ve PsA'sı olan ve/veya ciddi deri tutulumu olan psöriazis hastalarında CRP'nin belirgin şekilde yükseldiği çalışmalarda gösterilmiştir (14-16). FUTURE-2 çalışmasında secukinumab 150 mg ve 300 mg alan hastalar ile plasebo alan hastaların tedavinin 24. haftasında ACR-20, DAS28-CRP ve HAQ-DI skorlarındaki değişiklikler incelenmiştir (6). Hem 300 mg hem de 150 mg secukinumab verilen aktif PsA hastalarında, 24. haftadaki ACR20 yanıtı, 300 mg alan grupta en yüksek olmak üzere (%54, $p < 0,0001$) plaseboya göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (6). DAS28-CRP'de $-0,65$ 'de ve HAQ-DI'de $-0,25$ 'lik azalma olduğu ve plasebo alan gruba göre bu azalmaların istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla; $p = 0,0013$ ve $p = 0,0040$) (6). Yan etki gelişme insidansının ise plasebo alan grupla benzer olduğu belirtilmiştir (6). Bizim hasta grubumuzda da hem hastalık aktivitesinin objektif göstergeleri olan DAS28-CRP, DAS28-ESH ve BASDAI düzeylerinde hem de hasta bazlı değerlendirmeler olan hasta VAS ve HAQ-DI skorlarında tedavinin on altıncı haftasında belirgin gerileme olduğu gösterilmiştir. Sırt ağrısının şiddetinde ise tedavi ile azalma olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum, hastalarımızın aksiyel tutulumdan ziyade ön planda periferik artrit ile prezente olmasına ve aksiyel tutulumu olan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Diğer yandan, secukinumab alan hastalarımızın hem HES hem de ŞES'de 16. haftada istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görülmüştür (sırasıyla; $p = 0,011$ ve $p = 0,003$). Secukinumabın etkinliğinin uzun dönemde de devam ettiği FUTURE-2'in devam çalışmasında gösterilmiş olup hastaların 104. haftadaki ACR20 yanıtı 300 mg secukinumab alan grupta %69,4 olup DAS28-CRP'de ortalama $-1,9$, HAQ-DI'de ise $-0,6$ azalma olduğu belirtilmiştir (17). FUTURE-2 çalışmalarından çıkan sonuçlara göre secukinumab plaseboya göre PsA semptom ve bulgularını belirgin şekilde iyileştirmektedir ve 300 mg dozu

psöriazis semptomlarında 150 mg'ye göre daha belirgin gerileme sağlamaktadır (6). Bizim kliniğimizde de aktif PsA hastalarında secukinumab 300 mg kullanılmaktadır.

FUTURE-2 çalışmalarında tedavinin hem 24 hem de 104. haftalarında Psoriasis alan şiddet indeksi skorlarında en az %75 ve %90 iyileşme olduğu gösterilmiştir (6,17). Bizim çalışmamızda psöriatik deri lezyonlarının yaygınlığı değerlendirilmemiştir; ancak, ciddi deri bulgusu olan hastalarımızda secukinumab tedavisinin on altıncı haftasında deri lezyonlarında belirgin gerileme olduğu görülmüştür. Çalışmamızın majör kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç

Anti-TNF- α ilaçlar PsA hastalarında belirgin klinik iyileşme sağlasa da çoğu hastada bu ilaçlara yetersiz yanıt ve/veya intolerans gelişebilmektedir. Secukinumab, anti-TNF- α dirençli hasta grubunda da belirgin klinik iyileşme sağlamaktadır ve zamanla klinik yanıtta azalma olmadığı da çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca yan etki gelişme insidansı ve ciddi yan etki nedeniyle ilaç kesilme oranı da düşük olup aktif PsA'sı olan hastalarda, secukinumab, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 16.09.2020 tarihinde İ8-522-20 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Konsept: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Dizayn: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Veri Toplama veya İşleme: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Analiz veya Yorumlama: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Literatür Arama: A.B.K.D., S.S., E.G.A.G., M.E.Y., M.T., E.U.Y., İ.E.O., D.Ş.E., M.L.Y., T.M.T., G.K., A.A., Yazan: A.B.K.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2015;373:1329-1339.
2. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376:957-970.
3. McHugh NJ, Balachrishnan C, Jones SM. Progression of peripheral joint disease in psoriatic arthritis: a 5-yr prospective study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:778-783.
4. Van den Bosch F, Coates L. Clinical management of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391:2285-2294.
5. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, et al. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights*. 2014;5:9-19.
6. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137-1146.
7. Lubrano E, Perrotta FM. Beyond TNF Inhibitors: New Pathways and Emerging Treatments for Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2016;76:663-673.
8. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2665-2673.
9. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum*. 1996;39:34-40.
10. Aletaha D, Nell VP, Stamm T, et al. Acute phase reactants add little to composite disease activity indices for rheumatoid arthritis: validation of a clinical activity score. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:796-806.
11. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol*. 1994;21:2286-2291.
12. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum*. 1980;23:137-145.
13. McInnes IB, Sieper J, Braun J, et al. Efficacy and safety of secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriatic arthritis: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II proof-of-concept trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:349-356.
14. Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, et al. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36:845-850.
15. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:700-711.
16. Asahina A, Umezawa Y, Yanaba K, et al. Serum C-reactive protein levels in Japanese patients with psoriasis and psoriatic arthritis: Long-term differential effects of biologics. *J Dermatol*. 2016;43:779-784.
17. McInnes IB, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Secukinumab sustains improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis: 2 year results from the phase 3 FUTURE 2 study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:1993-2003.

Effects of COVID-19 Pandemic on Treatment, Follow-up, and Lifestyle and Behavioral Characteristics in People Living with HIV

COVID-19 Pandemisinin HIV ile Yaşayan Bireylerde Takip, Tedavi, Yaşam Tarzı ve Davranış Özelliklerine Etkisi

© Müge Ayhan¹, © Bircan Kayaaslan², © Adalet Aypak¹, © Rahmet Güner²

¹Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

²Ankara Yıldırım Beyazıt University, Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Limited available data currently indicate that the course of Coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people living with human immunodeficiency virus (HIV) does not differ from people without HIV. During overstressing circumstances like pandemics, it is important to know how the population, especially special groups, are coping with such a major disaster. Measures and policies which are adopted according to this special patient group can change the quality of care in HIV patients. Health authorities have implemented some policies for elderly and special patient populations. In this study, it was aimed to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic on treatment, follow-up and lifestyle and behavioral characteristics of HIV patients.

Materials and Methods: A phone survey was applied to all HIV patients who were followed regularly in our center. A total of 100 patients were included. The patients were asked about whether there was a disruption in follow-up and treatment. In addition, patient groups with and without anxiety were compared.

Results: Education level was higher and the duration of HIV infection was longer in the patient group with anxiety ($p=0.01$ and $p=0.007$, respectively). The groups were compared for follow-up disruption. Disruption of follow-up was more frequent in retired, working and student patients ($p=0.01$). Eighty-five percent stated that they adopted lifestyle and behavioral changes due to COVID-19.

Conclusion: Compliance with measures was sufficient and no patient was infected with the novel coronavirus. The appropriate measures and correct policies implemented by the authorities and patients' compliance with the protective measures have played a major role in ensuring the continuity of treatment of patients with chronic illnesses like HIV infection.

Key Words: COVID-19, HIV Infection, Treatment, Pandemic, Anxiety

Öz

Amaç: Mevcut sınırlı veriler, şu anda insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile yaşayan hastalarda Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalığı seyrinin HIV ile enfekte olmayan bireylerden farklı olmadığını göstermektedir. Pandemi gibi aşırı strese neden olabilecek koşullarda, kişilerin özellikle de bazı özel hasta gruplarının böylesine büyük bir durumla nasıl başa çıktığını bilmek önemlidir. Bu hasta grubuna özel alınan önlemler ve politikalar, HIV hastalarının bakım kalitesini değiştirebilir. Sağlık otoriteleri, yaşlılar ve özel hasta grupları için bazı politikalar uygulamıştır. Bu çalışmada, COVID-19 salgınının HIV hastalarının tedavi, takip ve yaşam tarzı ve davranış özellikleri üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde düzenli olarak takip edilen tüm HIV hastalarına telefonla anket uygulandı. Toplam 100 hasta dahil edildi. Hastalara takip ve tedavide aksama olup olmadığı soruldu. Ayrıca anksiyetesi olan ve olmayan hasta grupları bazı özellikler açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Anksiyetesi olan hasta grubunda eğitim düzeyi daha yüksek ve HIV enfeksiyonu süresi daha uzun izlendi (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,007$). Gruplar takipte aksama açısından karşılaştırıldı. Emekli, çalışan ve öğrenci hastalarda takipte aksama daha sık bulundu ($p=0,01$). Hastaların %85'i COVID-19 nedeniyle yaşam tarzı ve davranış değişiklikleri geliştirdiklerini belirtti.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Müge Ayhan,

Ankara City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

Phone: +90 542 418 78 82 E-mail: dr.mugeayhan@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4821-5559

Received/Geliş Tarihi: 21.12.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 11.03.2021

©Copyright 2021 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.



Öz

Sonuç: Tedbirlere uyum yeterliydi ve hastalardan hiçbirinde COVID-19 enfeksiyonu gelişmemişti. Yetkililer tarafından uygulanan yerinde önlemler ve doğru politikalar ve hastaların koruyucu önlemlere uyumu, HIV enfeksiyonu gibi kronik hastalıkları olan hastaların tedavisinin sürekliliğinin sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, HIV Enfeksiyonu, Tedavi, Pandemi, Anksiyete

Introduction

The new Coronavirus disease-2019 (COVID-19) emerged in Wuhan, China, in December 2019, was soon declared as a pandemic by the World Health Organization and became an important public health problem. It has various clinical syndromes, from mild infection to severe pneumonia resulting in respiratory failure and death. More than 10 million confirmed cases were reported worldwide and approximately 500,000 of them died (1-3). In Turkey, the first case was observed on March 11 and the first death was observed on March 17, 2020. A total of 10.613,035 people have been effected and 514,615 deaths were observed until early July, 2020 (4). From April 11 to June 1, a strict lockdown was applied to children and elderly, and a curfew was applied every weekend to the general population. Extra measures and policies like working multiple shifts, closing schools, prohibition of the entry of foreign nationals to the country, and implementation of quarantine were taken by the authorities to control the outbreak (5).

In current data, people aged above 60 years, of male gender at any age and those with comorbidities like diabetes, obesity, hypertension, cardiovascular disease, lung disease and chronic kidney disease present with more severe symptoms and worse prognosis (6,7). Approximately 37.9 million people living with human immunodeficiency virus (HIV) (PLWH) are at high risk for getting new COVID-19. Also the COVID-19 pandemic has caused several barriers and challenges in HIV care, follow-up and treatment procedures (8). In an earlier series of 138 COVID-19 cases 1.4% of the patients were HIV patients (9). In Barcelona it was stated that only 1% of the COVID-19 patients were also HIV patients (10). The limited data currently available does not indicate that the course of COVID-19 in PLWH differs from that of people without HIV. Some of the HIV patients have other comorbidities which cause an increased risk of severity of COVID-19's course. But it is still unknown whether HIV infection causes higher risk of severe disease (11). During overstressing circumstances like the current pandemic, it is important to know how the population is coping with such a major disaster, especially special populations (12). In this study, we aimed to investigate the effect of COVID-19 pandemic on treatment, follow-up and changes in lifestyle and behavioral characteristics of HIV patients.

Materials and Methods

This study was designed as a phone-based questionnaire study. It was performed between 1-15 June 2020. All HIV patients who are followed up regularly in our center were evaluated (Figure 1). Adults older than 18 years of age who agreed to participate in the study were included. No payment was given to the participants for participating the survey.

Data collection

A standard questionnaire form was prepared. A pilot study was conducted with 25 patients to verify the clarity of the questionnaire (included in the final sample). The questionnaire consists of a total of 38 questions (16 about demographic features and medical history, 7 about follow-up and HIV treatment during COVID-19 pandemic, 3 about anxiety of contracting COVID-19, 12 questions about lifestyle and

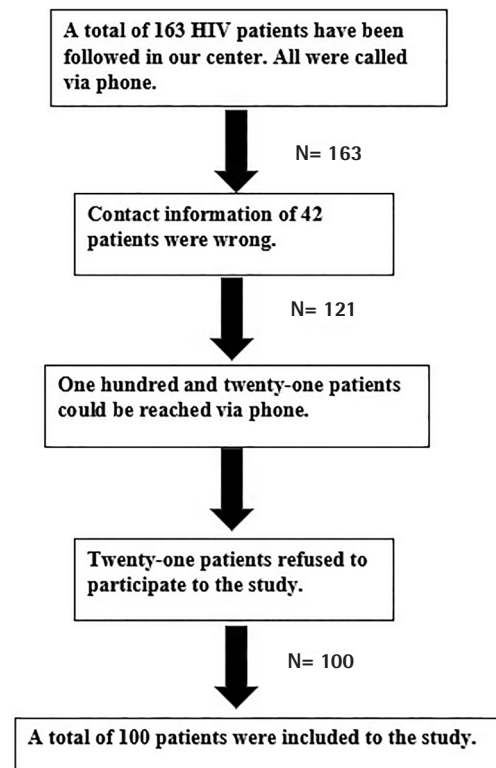


Figure 1: Flowchart of inclusion of patients to the study
HIV: Human immunodeficiency virus

behavioral changes during pandemic). Two researchers called every patient and after receiving informed consent, applied the complete questionnaire.

Ethical considerations

The study protocol and the informed consent of the study were approved by Ankara City Hospital Clinical Researchs Ethics Committee No:1. All patients were informed about the study and content of the survey; verbal consent was taken by answering a yes-no question. Personal and identity information of patients were separated from the questionnaire and data were analyzed anonymously.

Statistical Analysis

SPSS 18.0 (IBM Inc., Armonk, NY) software system was used for the statistical analyses in the study. Categorical variables were described as number and their percentages. Mean, standard deviation, median, and range (minimum-maximum) were used for describing continuous variables. For categorical variables, the χ^2 test was used, or Fisher's exact test was used when the data did not meet parametric test conditions. Continuous variables were analyzed with t-tests when the data were normally distributed, and Mann-Whitney U test was used when parametric test conditions were not met. A p-value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results

One hundred and sixty-three HIV patients had available contact information. All of them were called via phone. The contact information of 42 patients was incorrect or changed, 121 of the patients were reached. Of these, 100 (82.6%) accepted to participate in this study. A total of 89 males and 11 females were recruited into the study. The mean age of participants was 39.45 ± 12.1 years. Of the participants, 62 (62%) had an education level of high school or higher, and 20 of them had at least one additional comorbid disease. Nine of the patients were taking medication in addition to HIV treatment. None of the patients had a COVID-19 diagnosis.

Mean duration of HIV diagnosis was 2.8 ± 2.0 years. Fourteen patients (14%) had an HIV positive person in their family. The most common used HIV treatment regimens were the combinations of elvitegravir-cobicistat + tenofovir alafenamide/emtricitabine, and tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine + dolutegravir (Table 1).

Patient worry over contracting COVID-19 was investigated. Patients with and without anxiety were compared in terms of demographic and clinical features. Sixty-eight patients had anxiety about COVID-19. Sex, age groups, occupational status, presence of a comorbidity were similar between two groups. Educational level and duration of HIV infection were significantly different in patients with or without anxiety

Table 1: HIV follow-up characteristics

Duration of disease, years, mean \pm SD	2.8\pm2.0
Family history, n (%)	14 (14%)
Treatment regimens, n (%)	
EVG/c/FTC/TAF	54 (54%)
TDF/FTC +DTG	28 (28%)
DTG/ABC/3TC	11 (11%)
Others	7 (7%)
HIV: Human immunodeficiency virus, SD: Standard deviation, EVG: Elvitegravir, c: Cobicistat, FTC: Emtricitabine, TAF: Tenofovir alafenamide fumarate, TDF: Tenofovir disoproxil fumarate, DTG: Dolutegravir, ABC: Abacavir, 3TC: Lamivudine	

($p=0.01$ and $p=0.007$ respectively) (Table 2). Educational level and duration of HIV infection was higher in patients with anxiety.

Treatment discontinuation was observed in only ten of the patients but disruption in follow-up was seen in a total of sixty-nine patients, 64 of which were due to the COVID-19 pandemic. The most common reasons given about follow-up disruption during the pandemic were that they were afraid of getting COVID-19 if they go to a hospital (40.5%) and that their doctor might be inaccessible in the hospital (37%) (Table 3). Risk factors for disruption in follow-up were evaluated (Table 4). The only statistically significant and negatively affecting risk factor was occupational status. Disruption of follow-up was more frequent in retired, working, and student patients ($p=0.01$). Patients were asked about their behavioral and lifestyle changes during the pandemic. A majority of patients (85%) stated that they had a change in their lifestyle and increase in frequency of hand washing, use of hand disinfectants and masks (70%). Sixty-seven of the patients stated that they avoided crowded areas and stayed at home except during urgent and necessary situations (Table 5).

Discussion

The COVID-19 pandemic has rapidly evolved and is ongoing. It is placing an overwhelming burden on healthcare systems and authorities to respond with effective and appropriate interventions, measures, and policies. The critical factor in reducing infection and stopping the spread of the virus is to create rapid and widespread behavioral change (13). While the pandemic itself is enough of a cause of stress and anxiety, social distancing and home isolation may have caused additional pressure on people. This situation has been observed in previous pandemics. Approximately 35% of individuals developed anxiety and depressive symptoms during the severe acute respiratory syndrome pandemic (14). PLWH already have a higher frequency of anxiety disorder than the general population (10,14). Median incidence of anxiety disorders among PLWH was reported higher from the general population in a previous study,

Table 2: Comparison of anxiety between patient groups according to demographic features about COVID-19 pandemic

Patient's characteristics, n (%)	Patients with anxiety about pandemic (n=68)	Patients without anxiety about pandemic (n=32)	p
Sex			
Male	60 (67.4%)	29 (32.5%)	0.9
Female	8 (72.7%)	3 (27.2%)	
Age groups			
18-30	23 (85.1%)	4 (14.8%)	
31-40	17 (56.6%)	13 (43.3%)	
41-50	15 (65.2%)	8 (34.7%)	
>50	13 (65%)	7 (35%)	0.1
Education level			
Primary education	20 (52.6%)	18 (47.3%)	
High school and higher education	48 (77.4%)	14 (22.5%)	0.01
Occupational status			
Working	31 (63.2%)	18 (36.7%)	
Not-working	5 (62.5%)	3 (37.5%)	0.6
Student	5 (83.3%)	1 (16.6%)	
Retired	27 (72.9%)	10 (27%)	
Any comorbidity	10 (50%)	10 (50%)	0.7
Duration of HIV infection, years, mean ± SD	3.1±2.217	2±1.344	0.007

COVID-19: Coronavirus disease-2019, HIV: Human immunodeficiency virus, SD: Standard deviation

Table 3: Discontinuance of follow-up and treatment in HIV patients (n=100)

Presence of discontinuation of treatment during COVID-19 pandemic, n (%)	10 (10%)
Presence of disruption of follow-up, n (%)	69 (69%)
Associated with COVID-19 pandemic	64 (92%)
Not-associated with COVID-19 pandemic	5 (8%)
Reasons of follow-up disruption during COVID-19 pandemic	
I was afraid of getting COVID-19 if I go to hospital	28 (40.5%)
I stayed at home because I'm immunosuppressed	0 (0%)
I thought that the disruption in my follow-up wouldn't be a problem	3 (4%)
I thought I couldn't reach my doctor in the hospital	26 (37%)
I called my doctor and he/she postponed my appointment to another time	7 (10%)

COVID-19: Coronavirus disease-2019, HIV: Human immunodeficiency virus

22.85% and 18% respectively (15). In a questionnaire study from Italy conducted in patients who have common-variable immunodeficiency, 42.3% of the patients were found to be at risk for anxiety about COVID-19 (16). In our study, anxiety of HIV patients about getting COVID-19 was observed in 68% of the patients. It was also observed that these patients' anxiety caused them to disrupt their follow-up. Recent data regarding

the course of COVID-19 in PLWH does not indicate a difference from the general population without HIV. However, PLWH who have another comorbidity like hypertension, diabetes, malignancy or obesity which increases the risk of COVID-19 may face an increase in severity or a worse course of disease (11).

In our study, anxiety was more frequent in people with higher education level ($p=0.01$). In a cross sectional study including 3,388 participants, education was found to be significantly associated with more knowledge about COVID-19 (17). It is possible that in our study as well, better knowledge about the disease in higher educated people may have caused more anxiety about the disease and its course. We also found that the mean duration of HIV disease was higher in patients with anxiety than patients without anxiety. As patients' knowledge and experience about HIV infection increased, their concerns and anxiety about COVID-19 may also have increased.

In our study a total of 69 patients disrupted their follow-up, sixty-four because of the COVID-19 pandemic. The most common reasons for disrupting the treatment were fear of getting COVID-19 when they came to the hospital and thinking that they could not reach their doctor. The only significant risk factor for disruption in follow-up was occupational status. Disruption was observed in a higher percentage of working, retired and student patients. It was postulated that the retired population disrupted their follow-up due to the strict lockdown

Table 4: Risk factors for discontinuation of follow-up during pandemic in HIV patients

	Patients with disruption in follow-up (n=64)	Patients without disruption in follow-up (n=36)	p
Sex			
Male	56 (62.9%)	33 (37%)	0.5
Female	8 (72.7%)	3 (27.2%)	
Age groups, n (%)			
18-30	15 (55.5%)	12 (44.4%)	0.6
31-40	21 (70%)	9 (30%)	
41-50	16 (69.5%)	7 (30.4%)	
>50	12 (60%)	8 (40%)	
Education level, n (%)			
Primary education	23 (60.5%)	15 (39.4%)	0.5
High school and higher education	41 (66.1%)	21 (33.8%)	
Occupational status, n (%)			
Working	38 (77.5%)	11 (22.4%)	0.01
Not-working	2 (25%)	6 (75%)	
Student	4 (66.6%)	2 (33.3%)	
Retired	20 (54%)	17 (45.9%)	
Presence of any comorbidity, n (%)	9 (64.2%)	5 (35.7%)	0.9
Duration of HIV infection, years, mean \pm SD	3 \pm 2.197	2.42 \pm 1.713	0.8
Anxiety about COVID-19 pandemic, n (%)	44 (64.7%)	24 (35.2%)	0.1

COVID-19: Coronavirus disease-2019, HIV: Human immunodeficiency virus, SD: Standard deviation

Table 5: Behavioral and lifestyle changes in HIV patients during COVID-19 pandemic

Questions asked to the participants	n (%)
Change in lifestyle	85 (85%)
Staying away from meetings, social environment/ relatives, and friends	46 (46%)
Increase in time for resting	70 (70%)
Any change in nutritional habits	27 (27%)
Using vitamins or herbal supplements	16 (16%)
Increase in frequency of hand washing and use of masks and hand disinfectants	70 (70%)
Staying away from crowded places	67 (67%)
Avoiding public transportation	41 (41%)
Using markets for buying daily goods	20 (20%)
Using internet shopping more frequently	27 (27%)
Working from home	20 (20%)
Staying at home except in urgent and necessary situations	67 (67%)

COVID-19: Coronavirus disease-2019, HIV: Human immunodeficiency virus

which was applied to children, youth and the elderly. Despite the high disruption frequency, discontinuation occurred in only 10 of the patients. The Turkish government enforced important

measures to combat the pandemic. Because hospitals are one of the most risky areas for the spread of the COVID-19, one of the most important measures was that people who have chronic diseases and used drugs regularly for these diseases could procure their medications from pharmacies without any need for prescription or drug using reports. Their medications were provided based on their medical records in the healthcare system (18). In this way, treatment discontinuation was lower than the disruption in follow-up. Lifestyle and behavioral changes during pandemic were also asked to patients. A majority of the patients expressed a change in their lifestyle. Most of them stated that they stayed away from crowded places and stayed at home except for urgent and necessary situations. None of the patients who were included in the study were diagnosed with COVID-19. This was thought to be related to high compliance with social distancing and home isolation remedies. Nutritional change or use of supplementary drugs or herbal remedies were lower in our study population.

In truth, we do not know the real impact of COVID-19 in PLWH because of the fact that HIV patients are more vigilant at social distancing and home isolation because of the fear of higher acquisition rates and a worse outcome of COVID-19 (10). Larger-scale cohort studies will be beneficial to understand the

burden of disease in PLWH. But we know that the COVID-19 outbreak has caused, and further outbreaks will continue to cause significant anxiety in PLWH or similar specific populations. Supporting people with accurate and appropriate information about diseases as well as the measures and the lifestyle changes that should be applied for protection are needed in case of similar outbreaks.

Conclusion

This study aimed to evaluate the effect of the COVID-19 pandemic on the treatment, follow-up and changes in lifestyle and behavioral characteristics of HIV patients. Although the number of participants of the study was low, it was observed that patients were adequately compliant with protective measures. We found higher education level and higher duration of HIV infection was associated with higher anxiety in patients. Education of such specific patient groups with accurate and appropriate information has great importance. Appropriate measures and correct policies implemented by the authorities play a major role in ensuring the continuity of treatment of patients with chronic illnesses like HIV infection. We think that carrying out further large-scale studies on the mental burden of the disease on specific populations will be an important addition to studies on diagnosing and treating COVID-19.

Acknowledgements

We would like to thank Betül Kaplan for contribution to our study.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by Ankara City Hospital Clinical Researchs Ethics Committee No:1.

Informed Consent: All patients were informed about the study and content of the survey; verbal consent was taken by answering a yes-no question.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

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

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

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

References

- Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med.* 2020;14:126-135.
- Mungroo MR, Khan NA, Siddiqui R. Novel Coronavirus: Current Understanding of Clinical Features, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment Options. *Pathogens.* 2020;9:297.
- Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91:157-160.
- COVID-19 Coronavirus Pandemic. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (2020).
- Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, et al. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2020;50:489-494.
- Blanco JL, Ambrosioni J, Garcia F, et al. COVID-19 in patients with HIV: clinical case series. *Lancet HIV.* 2020;7:314-316.
- Laurence J. Why Aren't People Living with HIV at Higher Risk for Developing Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? *AIDS Patient Care STDS.* 2020;34:247-248.
- Jiang H, Zhou Y, Tang W. Maintaining HIV care during the COVID-19 pandemic. *Lancet HIV.* 2020;7:308-309.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
- Jones R, Nelson M, Bracchi, M, Asboe, D, Boffito M. COVID-19 in patients with HIV. *Lancet HIV* 7, e383 (2020).
- Interim Guidance for COVID-19 and Persons with HIV. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/554/interim-guidance-for-covid-19-and-persons-with-hiv>.
- Zhang Y, Ma ZF. Impact of the COVID-19 Pandemic on Mental Health and Quality of Life among Local Residents in Liaoning Province, China: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:2381.
- Betsch C, Wieler LH, Habersaat K; COSMO group. Monitoring behavioural insights related to COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1255-1256.
- Cheng SK, Wong CW, Tsang J, et al. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Psychol Med.* 2004;34:1187-1195.
- Brandt C, Zvolensky MJ, Woods SP, et al. Anxiety symptoms and disorders among adults living with HIV and AIDS: A critical review and integrative synthesis of the empirical literature. *Clin Psychol Rev.* 2017;51:164-184.
- Pulvirenti F, Cinetto F, Milito C, et al. Health-Related Quality of Life in Common Variable Immunodeficiency Italian Patients Switched to Remote Assistance During the COVID-19 Pandemic. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1894-1899.
- Al-Hanawi MK, Angawi K, Alshareef N, et al. Knowledge, Attitude and Practice Toward COVID-19 Among the Public in the Kingdom of Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Front Public Health.* 2020;8:217.
- Kronik Hastalığı Bulunan Sigortalılarımızın Sağlık Raporları ve Reçeteleri İkinci Bir Duyuruya Kadar Geçerli Sayılacak. <https://web.archive.org/save/https://www.ailevecalisma.gov.tr/tr-tr/haberler/bakan-selcuk-kronik-hastaligi-bulunan-sigortalilarimizin-saglik-raporlari-ve-receteleri-ikinci-bir-duyuruya-kadar-gecerli-sayilacak/>.

Sural Sinir İletim Çalışmalarında Yakın Sinir Yönteminin Özgüllüğü

The Specificity of Near Nerve Method on Sural Nerve Conduction Studies

© Mustafa Aykut Kural, © Hatice Tankisi

Aarhus Üniversitesi Hastanesi, Nörofizyoloji Kliniği, Aarhus, Danimarka

Öz

Amaç: Sağlıklı bireylerde yapılan sural sinir iletim çalışmasının yanlış pozitif oranın saptanması.

Gereç ve Yöntem: Yirmi üç tane sağlıklı bireyin (ortalama yaşı: 51, aralık: 26-74, 11 erkek, 12 kadın) sural sinirleri hem yüzeysel elektrod hem de yakın sinir tekniği ile tek taraflı olarak incelendi.

Bulgular: Sural sinirin yüzeysel elektrod kullanarak yapılan sinir iletim incelemesinde tüm deneklerin sinir iletim incelemeleri normal bulunurken yakın sinir tekniği ile 3 denekte hem duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitüdü hem de şekli anormal bulundu.

Sonuç: Yakın sinir tekniği ile sural sinir incelenmesi normal bireylerde anormal sonuç verebilmekte olup, şüphede kalınan olgular mutlaka özgüllüğü daha yüksek metotlar ile tekrar değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Polinöropati, Sural Sinir, Yakın Sinir Tekniği, Yüzeysel Elektrod İle Kayıtlama, Sinir İletim Çalışması

Abstract

Objectives: To determine the false positive rate of sural nerve conduction studies for healthy subjects.

Materials and Methods: We performed sural nerve conduction studies for 23 healthy subjects using both nerve-nerve technique and surface recording.

Results: We found three abnormal results in the sural nerve-nerve technique. However, all those patients had normal results in the surface recording.

Conclusion: The surface recording is recommended for suspicious cases in order to approve the abnormal results in the near-nerve technique.

Key Words: Polyneuropathy, Sural Nerve, Near-nerve Technique, Surface Electrode Recording, Nerve Conduction Study

Giriş

Sinir iletim çalışmaları polinöropatilerin teşhisi, prognozu ve tedavi planlarının kararlaştırılmasında çok önemli faydalar sağlayan yöntemlerdir (1). Sural sinir bu çalışmalarda en çok tercih edilen sinir olup hem yüzeysel elektrod hem de yakın sinir tekniği kullanarak incelenebilir (2-5). Her ne kadar polinöropatisi olan hastaların tanısında sural sinirin yakın sinir

tekniki ile ölçümü yüzeysel elektrod kullanımına göre daha hassas bir yöntem olarak bulunmuş olsa da zaman gerektiren ve ağırlı bir yöntem olması nedeniyle sadece birkaç merkezde kullanılmaktadır (6,7). Bildiğimiz kadarıyla yakın sinir tekniği ile sural sinirin özgüllüğü daha önce hiç tespit edilmemiştir.

Çalışmamızın amacı sural siniri hem yüzeysel elektrod kullanarak hem de yakın sinir tekniği kullanarak özgüllüğü bakımından kıyaslamaktır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mustafa Aykut Kural,
Aarhus Üniversitesi Hastanesi, Nörofizyoloji Kliniği, Aarhus, Danimarka
E-posta: mustafaaykutkural@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2540-6712

Geliş Tarihi/Received: 21.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 20.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda tüm nörolojik muayeneleri normal olan 23 tane sağlıklı bireyin tek taraflı sural siniri hem yakın sinir hem de yüzeysel elektrod kayıtlama tekniği kullanarak incelendi ve elde edilen sonuçlar laboratuvarımızın normal değerleri ile karşılaştırıldı. Tüm hastalar bilgilendirilmiş olup çalışmanın etik kurul onayı Bölgesel Etik Kurulu (tarih: 08/07/2015, kurul no: 1-10-72-160-15) tarafından alınmıştır.

Antidromik Yüzeysel Kayıtlama

Bu teknikte bar uyarıcı (Dantec 13L36) kullanıldı. Sinir ileti çalışmasında kayıt lateral malleolusun arkasının aşıl tendonun bittiği noktanın yandaki kısmına koyulup uyarım kayıt elektrodunun 13 cm proksimalinden verildi (Şekil 1). Sinir iletim hızı uyarım başlangıç noktasından ilk pozitif tepe noktası arası hesaplanarak bulundu. Amplitüd iki pik arası ölçülerek bulundu. Süre ise potansiyelin başlangıç noktasıyla bitiş noktası arasındaki eğilmenin tekrar sinir çizğine dönene kadar kısmı hesaplanarak bulundu.

Ortodromik Yakın Sinir Kayıtlama

Yakın sinir uyarımı ve kayıtlaması 0,7 mm çaplı yalıtımlı iğneler kullanarak yapıldı. İğnelere bir tanesi sural sinire yakın olarak lateral malleusa yerleştirilirken diğeri orta baldırın 12 cm proksimaline yerleştirildi. İğne elektrodun sinire yakın olup olmadığını anlamak için uyarı her iki taraflı olarak verildi. Uyarı



Şekil 1: Yüzeysel elektrod kayıtlama tekniği ile sural sinir incelenmesi

şiddeti <1 mA iken yanıt alınabildiğinde sinire yakın olduğuna karar verildi (8). İğne elektrodunlar sinire yakın bir şekilde tespit edildikten sonra uyarı supmaksimal bir şekilde lateral malleolden verilerek duysal sinir aksiyon potansiyel (DSAP) orta baldırdan elde edildi (Şekil 2). İletim hızı uyarım pozitif pikin başlangıç noktasından ilk negatif pik arası hesaplanarak alındı. Amplitüd için iki tepe noktası arası ölçüldü. İlk pozitif defleksiyondan tekrar doğal yerine dönüşüne kadar olan zaman süre olarak tespit edildi. Normal sınırını 5 kereden fazla geçen potansiyeller polifazik olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Yaş ve boy ile uyumlu olan laboratuvar normalleri ile karşılaştırılarak elde edilen Z skoru kullanıldı. ± 2 standart sapmanın dışındaki veriler anormal olarak kabul edildi. Laboratuvarın normal değerleri Kopenhag (Danimarka) Hastanesi'nin laboratuvar değerleri referans alınarak hesaplandı (8).

Bulgular

Çalışmamıza katılan sağlıklı kişilerin yaş ortalaması 51,6 (aralık: 26-74) olup 12 tanesi kadın ve 11 tanesi erkekti. Sural sinirin yüzeysel elektrod ile sinir iletim ortalama hızı $52,5 \pm 3,84$ (aralık: 47,6-60,0), yakın sinir tekniği ile ortalama hızı $50,5 \pm 3,73$ ms (aralık: 45,8-59,5) bulunmuştur. Duysal sinir aksiyon potansiyeli DSAP yüzeysel elektrod ile ölçüldüğünde ortalama



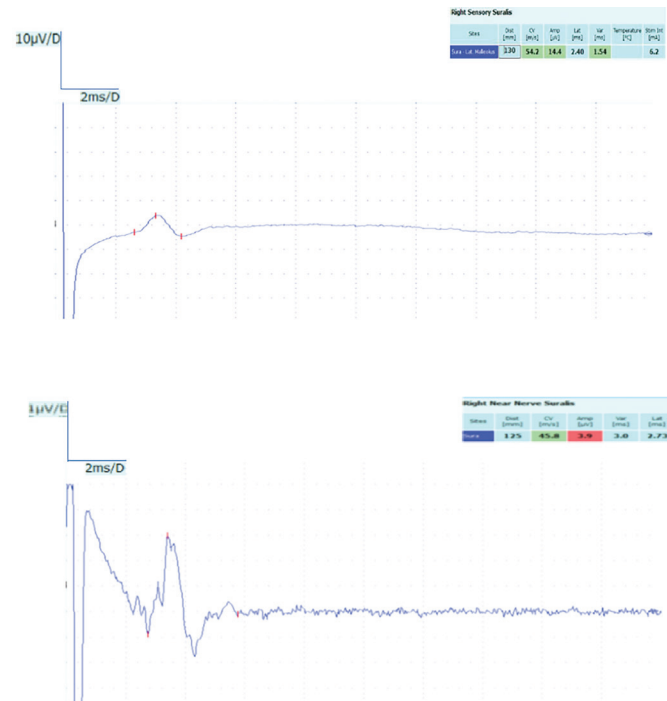
Şekil 2: Yakın sinir tekniği ile sural sinir incelenmesi

değeri $17,8 \mu V \pm 6,74$ (aralık: 6,8-35,7), yakın sinir tekniği ile ortalama değeri $21,5 \mu V \pm 11,03$ (aralık: 3,9-46,1) bulunmuştur. Yakın sinir tekniği ile 3 bireyde anormal sonuç elde edilmiş olup aynı kişilerin yüzeysel elektrod ile yapılan sural sinir ölçümleri normal bulunmuştur (Tablo 1 ve Şekil 3).

Tartışma

Çalışmamızda 23 tane sağlıklı bireyin sural sinir iletim çalışması her iki metodu kullanarak incelenmiş olup 3 tanesinin sonucu yakın sinir tekniğine göre anormal bulunmuştur.

Tankisi ve ark.'nın (9) 187 tane hastayı sural sinirin anatomik varyolarını saptamak yaptıkları sinir iletim çalışmasında hastaların 17 tanesinin sural sinirinde anatomik varyasyon tespit etmişler ve anatomik varyonlarının sinir iletim çalışmasında yanlış sonuç çıkmasına neden olabileceğine belirtmişlerdir.



Şekil 3: Sonucun anormal çıktığı sağlıklı bir bireyde yüzeysel elektrod kayıtlama ile yakın sinir tekniği yapılan sural sinir ölçümlerinin kıyaslanarak gösterilmesi

Buna karşın bizim yaptığımız çalışmada sinir iletim çalışmasında anormal bulduğumuz hastaların sural sinirinde herhangi bir anatomik varyasyona rastlanmamıştır.

Kural ve ark. (6) 29 diyabetik hastaya ait olan 55 sural siniri hem yüzeysel elektrod ile hem de yakın sinir tekniği ile inceleyerek hasasiyetini ve Hba1c ile korelasyonu incelemişlerdir. Bu çalışmada yakın siniri tekniğini normal geleneksel yöntemle göre daha hassas bulmuşlardır. Ayrıca yakın sinir tekniği ölçülen DSAP ile Hba1c tam korelasyonunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda denekler yalnızca sağlık bireylerdi. Sural sinirin yakın sinir tekniği yapılan sinir iletim çalışmasında bulunan özgülüğünü yüzeysel elektroda göre daha düşük bulduk.

Kural ve ark.'nın (7) yaptığı başka bir çalışmada yakın sinir tekniği ile incelenen sural sinirin hassasiyeti ve özgülüğü yüzeysel elektrod yöntemi ile incelenen distal sural ve medial plantar sinirler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada hem özgülük hem de hassasiyet bakımından yakın sinir tekniği ile incelenen sural sinir distal sinir ile benzer çıksa da zaman alıcı ve ağırlı bir yöntem olmasından dolayı distal sural sinirin öncelikli olarak tercih edilebileceği önerilmiştir. Bizim çalışmamızda da yüzeysel elektroda ile sural sinirin iletim çalışması yakın sinir tekniğine göre hem daha az zamanda ve hastalar açısından daha rahat bir şekilde gerçekleşmiştir.

Sonuç

Sonuç olarak yöntem olarak sural sinirin yüzeysel elektrod ile incelenmesi her ne kadar polinoropatili hastaların tespiti açısından daha az hassas bir yöntem olsa da hem özgülüğünün yüksek olması hem de ağırlı ve zaman alıcı bir yöntem olmaması açısından yakın sinir tekniğine göre avantajlıdır ve yerine tercih edilebilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızın onayı Bölgesel Etik Kurulu tarafından alınmıştır (tarih: 08/07/2015, kurul no: 1-10-72-160-15) (De Videnskabetiske Komitéer for Region Midtjylland).

Hasta Onayı: Hastalardan onay formu alınmıştır.

Tablo 1: Yakın sinir tekniği ile anormal bulunan sağlıklı bireylerin sonuçlarının yüzeysel kayıtlama yöntemi ile bulunan normal sonuçlar ile karşılaştırılması

Yaş/cinsiyet	Duysal sinir aksiyon potansiyeli amplitude (µV)		Sinir iletim hızı (m/s)	
	İğne elektrod (±2 SS)	Yüzeysel elektrod (±2 SS)	İğne elektrod (±2 SS)	Yüzeysel elektrod (±2 SS)
32/E	8,7 (-3,4)	15,2 (+0,87)	48,4 (+0,79)	56,6 (+1,38)
41/E	6,7 (-3,4)	15,6 (+0,71)	48,3 (+0,70)	51,6 (-0,080)
56/E	3,9 (-3,7)	14,4 (+0,43)	45,8 (-1,12)	54,2 (-0,26)

SS: Standart sapma

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

Yazarlık Katkıları

Dizayn: M.A.K., H.T., Veri Toplama veya İşleme: M.A.K., H.T., Analiz veya Yorumlama: M.A.K., H.T., Literatür Arama: M.A.K., Yazan: M.A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Donofrio PD, Albers JW. AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve*. 1990;13:889-903.
2. Falck B, Stålberg E, Bischoff C. Sensory nerve conduction studies with surface electrodes. *Methods Clin Neurophysiol*. 1994;5:1-20.
3. Behse F, Buchthal F. Normal sensory conduction in the nerves of the leg in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1971;34:404-414.
4. Buchthal F, Rosenfalck A. Sensory potentials in polyneuropathy. *Brain*. 1971;94:241-262.
5. Horowitz SH, Krarup C. Conduction studies of the normal sural nerve. *Muscle Nerve*. 1992;15:374-383.
6. Kural MA, Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Near-Nerve Needle Technique Versus Surface Electrode Recordings in Electrodiagnosis of Diabetic Polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33:346-349.
7. Kural MA, Karlsson P, Pugdahl K, et al. Diagnostic utility of distal nerve conduction studies and sural near-nerve needle recording in polyneuropathy. *Clin Neurophysiol*. 2017;128:1590-1595.
8. Rosenfalck P, Rosenfalck A. Electromyography-sensory and motor conduction. Findings in normal subjects. *Laboratory of Clinical Neurophysiology*. Copenhagen (1975).
9. Tankisi H, Pugdahl K, Otto M, et al. Misinterpretation of sural nerve conduction studies due to anatomical variation. *Clin Neurophysiol*. 2014;125:2115-2121.

Comparison of Stump Closure Methods in Laparoscopic Appendectomies Performed for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Retrospective Cohort Study

Komplike Olmayan Akut Apandisitte Uygulanan Laparoskopik Apendektomilerde Güdük Kapatma Yöntemlerinin Karşılaştırılması: Retrospektif Bir Kohort Çalışması

Elvan Onur Kırımker

Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: Laparoscopic appendectomy offering shorter hospital stay and time to work, less postoperative pain and better cosmesis gained worldwide acceptance and took its place as the standard treatment in the guidelines decades after the first report of laparoscopic appendectomy. In the present study, relationship between stump closure methods and postoperative infectious complications were analyzed.

Materials and Methods: Laparoscopic appendectomy cases performed for non-complicated acute appendicitis at a university hospital in a ten-year period were analyzed retrospectively. Three stump closure methods including stapler, polymer clip and intracorporeal knot were compared.

Results: Totally 391 cases were included in the final analysis. Stapler, polymeric clip and intracorporeal knot were used for closure of the stump in 191 (48.8%), 52 (13.3%) and 148 (37.9%) patients, respectively. Appendix diameter was found larger in the stapler group and smaller in the intracorporeal knot group. Other preoperative characteristics were similar among the groups. Nine (2.3%) surgical site infections including 2 intraabdominal abscesses were observed. Eight of 9 surgical site infections were observed in the stapler group with odds ratio of 8,699. Postoperative leucocyte decrease was found to be less frequent and leucocyte decrease was quantitatively less or absent in cases with surgical site infections.

Conclusion: Polymeric clips and intracorporeal knots are the stump closure methods we recommend being preferred over stapler use in cases of uncomplicated acute appendicitis. The course of the peroperative leukocyte count may be valuable in predicting postoperative surgical site infections.

Key Words: Appendicitis, Appendectomy, Laparoscopic Surgery

Öz

Amaç: Daha kısa hastanede kalış süresi ve daha erken çalışmaya dönüş süresi sunan laparoskopik apendektomi, daha az postoperatif ağrı ve daha iyi kozmesis ile dünya çapında kabul gördü ve ilk laparoskopik apendektomi bildiriminden on yıllar sonra kılavuzlarda standart tedavi olarak yerini aldı. Bu çalışmada güdük kapatma yöntemleri ile postoperatif enfeksiyon komplikasyonları arasındaki ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Komplike olmayan akut apandisit nedeniyle 10 yıllık bir süre içinde bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilen laparoskopik apendektomi olguları retrospektif olarak incelendi. Stapler, polimer klips ve intrakorporeal düğüm dahil olmak üzere üç güdük kapatma yöntemi karşılaştırıldı.

Bulgular: Nihai analize toplam 391 olgu dahil edildi. Stapler, polimerik klips ve intrakorporeal düğüm sırasıyla 191 (%48,8), 52 (%13,3) ve 148 (%37,9) hastada güdük kapatılması için kullanıldı. Apendiks çapı stapler grubunda daha büyük, intrakorporeal düğüm grubunda daha küçük bulundu. Diğer preoperatif özellikler gruplar arasında benzerdi. İki intraabdominal apse dahil olmak üzere 9 (%2,3) cerrahi alan enfeksiyonu görüldü. Dokuz cerrahi alan enfeksiyonundan 8'i görece risk oranı 8.699 bulunan stapler grubunda gözlemlendi. Cerrahi alan enfeksiyonu olan olgularda postoperatif lökosit azalması daha az sıklıkta, lökosit azalması ise kantitatif olarak daha az bulundu veya hiç olmadı.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Elvan Onur Kırımker,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 731 80 75 E-mail: elvanonur_2000@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9890-9540
Received/Geliş Tarihi: 28.01.2021 Accepted/Kabul Tarihi: 03.03.2021



©Copyright 2021 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.

Öz

Sonuç: Polimerik klipsler ve intrakorporeal düğümler, komplike olmayan akut apandisit olgularında zimba kullanımına tercih edilmesini önerdiğimiz güdük kapatma yöntemleridir. Peroperatif lökosit sayısının seyri, postoperatif cerrahi alan enfeksiyonlarını öngörmeye değerli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Apandisit, Apendektomi, Laparoskopik Cerrahi

Introduction

Multiple treatment options are available in the clinical management of acute appendicitis such as open surgery, laparoscopic surgery, single incision laparoscopic surgery, natural orifice transluminal surgery, endoluminal surgery and non-operative management (1). Laparoscopic appendectomy gained worldwide acceptance and took its place as the standard treatment in the guidelines decades after first report of laparoscopic appendectomy (2,3). Laparoscopy offers shorter hospital stay and time to work, less postoperative pain and better cosmesis (4). Several methods described for both dissection of mesoappendix and closure of appendiceal stump. Each of them was favored in terms of cost, complications and applicability by surgeons. In the present study relationship between closure methods and postoperative infectious complications were analyzed. Since the surgical site infections (SSI) differ between complicated and non-complicated cases, only laparoscopic appendectomies for non-complicated acute appendicitis cases were retrospectively evaluated.

Materials and Methods

This retrospective study was designed in accordance with Helsinki Declaration and ethical approval was obtained from Local Ethical Committee for Human Studies with the ethics approval ID no. İ11-710-20. As a local policy, patients were informed about the procedure and the utilization of anonymized patient data at the time of admission and while taking their consents.

Patients that underwent laparoscopic appendectomy for acute appendicitis between 2010 and 2020 were included into the present study. Complicated appendicitis including perforation or abscess formation those were discovered preoperatively or intraoperatively were excluded. Diagnosis of appendicitis was confirmed with pathology. Perioperative radiology reports of ultrasonic examinations, computed tomography scans and interventions were reviewed. Patient characteristics including age, gender, comorbidities and perioperative laboratory values including complete blood count and C-reactive protein (CRP) levels were obtained from hospital computer database. Operation reports from hospital computer database were inspected and stump closure methods and operation durations were recorded.

Readmission of patients were recorded from hospital database. SSI were retrospectively searched and classified according to SSI classification of American College of Surgeons (5). Firstly, whole study population divided into three main groups according to the method used for appendiceal stump closure specifically laparoscopic cutting linear stapler closure (stapler group), simple intracorporeal ligation of root of appendix (knot group) and closure with polymeric clip (clip group). These three groups were compared in terms of patient and disease characteristics and complications as well. Secondly two groups with respect to development of SSI were created to evaluate possible risk factors.

Statistical Analysis

Chi-square test was used to determine relationship between categorical variables whereas t-test was used to compare means. Categorical variables were shown with frequencies and percentages. Continuous variables were shown with mean \pm standard deviation. Mann-Whitney U test was performed when case number of one of compared groups was less than 30 and continuous variables were shown as median \pm interquartile range. Two-sided significance level was chosen as <0.05 . SPSS 20.0 (IBM Corp, Armonk, US) was used for statistical analysis.

Results

Totally 399 cases in total with diagnosis of radiologically and clinically non-complicated and histologically proven acute appendicitis were collected. After excluding 8 cases in which two closure methods were used, 391 cases were included in the final analysis. Basic characteristics, laboratory and radiologic results and complications of the whole population of the study were summarized (Table 1). Female gender was constituting 48.3% of the patients and mean age was found to be 34.3 ± 13.8 . Preoperative blood CRP levels and leukocyte counts were found to be higher than laboratory ranges as expected. Presence of at least one systemic comorbidity was found to be more frequent in female gender (31.7% vs. 17.3%, $p=0.001$) Stapler, polymeric clip and intracorporeal knot were used for closure of the stump in 191 (48.8%), 52 (13.3%) and 148 (37.9%) patients respectively. Patients divided according to stump closure methods used. Each group was compared with the rest of the study population in terms of group characteristics and results. Appendix diameter was found larger in stapler group than in non-stapler group

(10.04±3.12 vs. 9.05±2.54, p=0.002). Appendix diameter was found smaller in intracorporeal knot group than group of other stump closure methods (8.95±2.65 vs. 9.86±2.94, p=0.006).

Table 1: Characteristics and outcomes of whole study cohort

Characteristics	
Female	189 (48.3%)
Age	34.31±13.80 (15-78)
Preoperative CRP (mg/L)	38.01±51.91 (0.10-348.2)
Preoperative leukocyte (x10 ⁹ /L)	12.52±4.39 (3.05-29.62)
Appendix diameter (mm)	9.51±2.86 (4-24)
Stump closure technique	
Stapler	191 (48.8%)
Hemo clip	52 (13.3%)
Intracorporeal knot	148 (37.9%)
Patients having at least one comorbidity	95 (24.3%)
Postoperative day 1 CRP (mg/L)	66.27±57.42 (0.1-297.3)
Postoperative day 1 leukocyte (x10 ⁹ /L)	10,940 3789
Postoperatively CRP decreased	54 (22.0%)
Postoperatively leukocyte decreased	227 (65.0%)
Postoperative hospital stay	2.36±1.49 (1-10)
Readmission	32 (8.2%)
Superficial wound infection	7 (1.8%)
Deep wound infection	2 (0.5%)
Postoperative ileus	8 (2.0%)

CRP: C-reactive protein

Comparison of polymeric clip with other stump closure methods revealed no significant difference in terms of preoperative characteristics and outcomes (Table 2-4).

Totally 9 (2.3%) SSI including 2 intrabdominal abscess and 7 superficial incision site infections were detected. Deep SSI was not observed. An analysis was performed to identify risk factors for developing SSI. Cases with and without SSI were compared. Female gender was found to be less frequent in SSI group than non-SSI group (p=0.023). Preoperative CRP level was found to be higher in SSI group than non-SSI group (p=0.047). Utilization of stapler was found to increase the risk of developing SSI 7.7 times (p=0.016). Change in leukocyte count between preoperative count and postoperative first day count was found to be significantly different between groups with and without SSI. Moreover, rate of patients whose leukocyte count was decreased immediately after operation is lower group with SSI (22.2 vs. 66.2, p=0.010). Other parameters were similar between groups with and without SSI (Table 5). No mortality was seen in the study population during perioperative follow-up.

Discussion

Although acute appendicitis has historically been a serious cause of death due to intra-abdominal sepsis, mortality is now mostly a matter of debate limited to complicated appendicitis cases, thanks to diagnostic methods and surgical advances. Common appendectomy complications may include

Table 2: Stapler vs other stump closure methods

	Stapler (n=191)	Clip or knot (n=200)	p
Female	94 (49.2%)	95 (47.5%)	0.734
Age	35.35±14.11	33.3±13.46	0.146
Preoperative CRP (mg/L)	37.14±50.41	39.15±53.97	0.744
Preoperative leukocyte (x10 ⁹ /L)	12.98±4.27	12.14±4.49	0.062
Appendix diameter (mm)	10.04±3.12	9.05±2.54	0.002
Patients having at least one comorbidity	44 (23.0%)	51 (25.5%)	0.570
Operation duration	39.68±10.05	38.70±10.35	0.356
Postoperative day 1 CRP (mg/L)	68.04±58.04	63.71±56.68	0.551
Postoperative day 1 leukocyte (x10 ⁹ /L)	11.16±3.57	11.48±3.88	0.272
Postoperatively CRP decreased	30 (20.8%)	24 (23.5%)	0.615
Postoperatively leukocyte decreased	115 (68.0%)	112 (62.2%)	0.254
Postoperative hospital stay	2.39±1.42	2.34±1.55	0.769
Readmission	19 (9.9%)	13 (6.5%)	0.214
Superficial wound infection	6 (3.1%)	1 (0.5%)	0.054
Deep wound infection	2 (1.0%)	0 (0.0%)	0.238
Wound infection	8 (4.2%)	1 (0.5%)	0.015
Postoperative ileus	3 (1.6%)	5 (2.5%)	0.388

CRP: C-reactive protein

wound infections, postoperative pain and postoperative ileus. Laparoscopy appendectomy is today's standard approach. In an article from 2011 in the United States, it was reported that appendectomy was performed laparoscopically at a rate of 67% even in complicated cases (6). The visible benefit of laparoscopic appendectomy is that it provides better cosmesis

with small incisions. In addition, it has been reported to be advantageous in terms of postoperative pain, quality of life, and incision infections (7). In a meta-analysis comparing laparoscopy and open surgery in perforated appendectomies, although the mortality rate was lower in LA, intraabdominal abscess rates were found to be similar. Notwithstanding the fact

Table 3: Intracorporeal knot vs other stump closure methods

	Knot (n=148)	Stapler or clip (n=243)	p
Female	70 (47.3%)	119 (49.0%)	0.748
Age	33.26±13.61	34.95±13.91	0.239
Preoperative CRP (mg/L)	36.06±54.81	38.70±50.97	0.706
Preoperative leukocyte (x10 ⁹ /L)	11.93±4.56	12.93±4.26	0.305
Appendix diameter (mm)	8.95±2.65	9.86±2.94	0.006
Patients having at least one comorbidity	38 (25.7%)	57 (23.5%)	0.620
Operation duration	38.10±10.16	39.83±10.18	0.116
Postoperative day 1 CRP (mg/L)	64.28±62.45	66.83±56.11	0.769
Postoperative day 1 leukocyte (x10 ⁹ /L)	10.43±4.00	11.23±3.64	0.054
Postoperatively CRP decreased	10 (18.9%)	44 (22.8%)	0.540
Postoperatively leukocyte decreased	84 (64.1%)	143 (65.6%)	0.780
Postoperative hospital stay	2.44±1.64	2.32±1.39	0.417
Readmission	12 (8.1%)	20 (8.2%)	0.966
Superficial wound infection	1 (0.7%)	6 (2.5%)	0.261
Deep wound infection	0 (0.0%)	2 (0.8%)	0.528
Wound infection	1 (0.7%)	8 (3.3%)	0.162
Postoperative ileus	3 (2.0%)	5 (2.1%)	0.644

CRP: C-reactive protein

Table 4: Polymeric clip vs. other stump closure methods

	Clip (n=52)	Stapler or knot (n=339)	p
Female	25 (48.1%)	164 (48.4%)	0.968
Age	33.5±13.14	34.44±13.92	0.649
Preoperative CRP (mg/L)	43.69±52.92	36.80±51.72	0.390
Preoperative leukocyte (x10 ⁹ /L)	12.73±4.27	12.51±4.42	0.742
Appendix diameter (mm)	9.31±2.25	9.55±2.96	0.593
Patients having at least one comorbidity	13 (25.0%)	82 (24.2%)	0.899
Operation duration	40.43±10.78	39.02±10.11	0.379
Postoperative day 1 CRP (mg/L)	63.08±50.06	67.04±59.12	0.662
Postoperative day 1 leukocyte (x10 ⁹ /L)	11.48±3.88	10.85±3.77	0.279
Postoperatively CRP decreased	14 (28.6%)	10 (18.9%)	0.248
Postoperatively leukocyte decreased	28 (57.1%)	84 (64.1%)	0.390
Postoperative hospital stay	2.06±1.24	2.41±1.52	0.112
Readmission	1 (1.9%)	31 (9.1%)	0.101
Superficial wound infection	0 (0.0%)	7 (2.1%)	0.601
Deep wound infection	0 (0.0%)	2 (0.6%)	0.579
Wound infection	0 (0.0%)	9 (2.7%)	0.614
Postoperative ileus	2 (3.8%)	6 (1.8%)	0.289

CRP: C-reactive protein

Table 5: Comparison of characteristics of patients with and without surgical site infection

	Surgical site infection developed (n=9)	No surgical site infection (n=382)	p
Female	1 (11.1%)	188 (49.2%)	0.023
Age	21.5±9	31±20	0.245
Preoperative CRP (mg/L)	49.3±70.55	18.8±50.70	0.047
Preoperative leukocyte (x10 ⁹ /L)	11.62±6.32	12.16±6.07	0.242
Appendix diameter (mm)	11.5±5.8	9.5±4.5	0.585
Patients having at least one comorbidity	0 (0.0%)	95 (24.9%)	0.079
Stump closure technique			
Stapler	8 (88.9%)	183 (47.9%)	
Clip	0	52 (13.6%)	0.016
Intracorporeal knot	1 (11.1%)	147 (38.5%)	
Operation duration	47.5±16	40±15	0.080
Postoperative day 1 CRP (mg/L)	54.65±99.45	53±73.8	0.405
Postoperative day 1 leukocyte (x10 ⁹ /L)	12.87±6.23	10.41±4.76	0.639
Postoperative leukocyte decrease	-1.47±0.54	1.63±5.34	0.035
Postoperatively CRP decreased	2 (40%)	52 (21.6%)	0.303
Postoperatively leukocyte decreased	2 (22.2%)	225 (66.2%)	0.010

CRP: C-reactive protein

that operation time is longer in LA, the SSI rate was found to be lower and the hospital stay was shorter (8). In laparoscopic appendectomy, the appendix root can be closed with various techniques. We can list these methods as follows: Metal clip, polymeric clip, stapler, endoloop, intracorporeal ligation, purse suture (9). Stapler, polymeric clip and intracorporeal ligation are applied according to the preference of the surgeon in our clinic. Stapler and polymeric clip application are fast methods for surgeons at almost every level of skill and experience, but the ease and duration of intracorporeal ligation of the appendix root may vary depending on the experience and skill of the surgeon. Stapler application usually requires the use of a 12 mm or 15 mm diameter port outside the camera port. Endoloop can be easily applied by inserting a commercially available knot loop system into the appendix. Metal clip have a structure that is more prone to dislocation than polymeric clips, and they may not be applied to the root of the appendix with the produced sizes. Among these methods, the cost increase due to stapled medical device is the most prominent. In a systematic analysis, average costs were reported as 153 euro for stapler, 20 euro for polymeric clip and 70 euro for ready endoloop (10). Although the intracorporeal knot method using 1 polyglactin sold for a few euros is not expected to create more cost, cost calculations are not within the scope of this study.

In separate comparisons, it was observed that the diameter of the preoperative appendix was larger in the stapler group compared to other stump closure methods. The reason for such result may be that stapler application is found to be safer and

more applicable in cases where the appendix is more inflamed, and the appendix diameter is larger. In cases which appendix is completely became an infected and partially necrotic tissue, firing a stapler onto the caecum base would be the only safe and proper method. It has been reported that the diameter of the appendix base is associated with perforation and gangrene in the histological examination results with more complicated pathologies (11). Although the diameter of the appendix and the number of leukocytes in the polymeric clip applied cases were lower than the stapler group, it was not statistically significant. Since polymeric clip application in appendectomies started later in our clinic, the number of patients in this group is less and hence the difference in the means did not reach the significance level.

Comparing the patients with and without SSI, female patients were observed less frequently among patients with infection. Superficial wound infection was not observed in female patients, however only one deep wound infection has been reported in both sexes. There was no significant difference in the preoperative characteristics of male and female patients, other than the higher frequency of comorbidity in female patients. In the group with wound infection, preoperative CRP level was found to be higher than those without. This may be an indicator of the severity of the disease at the time of application. It has been reported that the preoperative CRP level is a factor that increases the length of hospital stay (12).

It was identified that the stump was closed with stapler in 88.9% of the cases with SSI when the stump closure

methods of the two groups examined in terms of SSI and that the stump closure with stapler carries an 8.7-fold risk in terms of SSI compared to closure with other methods. Such result demonstrates a 4.2% SSI rate in the stapler group. In a systematic review published in 2009, no significant difference was found between stapler and Endoloop in terms of hospital stay, abscess development, and complication development (13). In another article comparing stapler, polymeric clip and invaginating suture, no significant difference was found between the complications among the 3 methods (9). In another study, endoscopic stapler and polymeric clip were compared for 246 cases, and as a result, no significant difference was found in terms of complications and length of hospital stay (14). In another study comparing endoscopic stapler and polymeric clip, after propensity score matching, no difference was observed between stapler and polymeric clip in terms of complication frequency (15). In a 2017 systematic review, when endoscopic stapler and tying methods were compared, it was reported that endoscopic staples were advantageous in terms of superficial wound infections and postoperative complications compared to ligation, but the two methods were not superior to each other in terms of deep wound infections and hospital stay (16). In our study, larger appendix diameter in patients using staplers may suggest that staples were used in clinically non-complicated but more severe cases. However, no significant difference was found between appendix diameters with respect to the patients who developed postoperative SSI and those who did not.

Although not among the primary results of the study, the number of perioperative leukocytes was found to be associated with the development of SSI. Leukocyte count, which is one of the preoperative inflammatory markers, is expected to decrease with the removal of the focus of infection in the postoperative period. However, this may not occur in every patient. The patients included in the study were grouped according to whether their leukocyte count decreased or not the day after surgery. In addition, the amount of change in the leukocyte count was also calculated. In 66.2% of the patients who did not develop SSI postoperatively, the leukocyte count decreased by an average of $1.63 \times 10^3/\text{mm}^3$ the next day whereas in 22.2% of the patients who developed SSI, the leukocyte change was $1.47 \times 10^3/\text{mm}^3$. In the literature review, a report showing the predictive value of leukocytosis for intraabdominal abscess was found (17). Evaluation of these parameters in larger patient populations may be useful for identifying individuals at risk for wound infection after uncomplicated appendectomies and for their close postoperative follow-up. On the other hand, observation of postoperative leukocyte decrease may contribute to the decision of discharge of patients.

It has been reported in several articles that staples are an important cost factor although not included within the scope of this study (18-22). In our country, the purchase prices vary

from hospital to hospital and in time, staples have become significantly more expensive. The stapler can facilitate the operation since it allows the user to staple and cut both the mesoappendix and the appendix at the same time. In addition, a stapler can be applied to the non-inflamed cecum wall in cases where the appendix is thick and inflamed. In our case series, only 9 (2.3%) of the SSI count were found. Although the statistical results were significant, it reduced the sharpness of the results. In order to overcome this problem, propensity score matching can be applied in larger series. The absence of wound SSI in polymeric clip application and the low cost of this application made this method attractive.

Conclusion

Considering their low cost and low SSI rates, polymeric clips and intracorporeal knots are the stump closure methods we recommend to be preferred over stapler use in cases of uncomplicated acute appendicitis. The course of the perioperative leukocyte count may be valuable in predicting postoperative SSI.

Acknowledgement: Author gives thanks to professors Cihangir Akyol, Ayhan Bülent Erkek, Ethem Geçim and Mehmet Ayhan Kuzu for leading contributions into minimally invasive colorectal program of the institute.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee of the Ankara University School of Medicine (approval number: I11-710-20).

Informed Consent: Informed consent was obtained from all participants in the study.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

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

References

1. Wagner M, Tubre DJ, Asensio JA. Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. *Surg Clin North Am.* 2018;98:1005-1023.
2. Di Saverio S, Birindelli A, Kelly MD, et al. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World J Emerg Surg.* 2016;11:34.
3. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy.* 1983;15:59-64.
4. Ukai T, Shikata S, Takeda H, et al. Evidence of surgical outcomes fluctuates over time: results from a cumulative meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:37.
5. Surgical Site Infection (SSI) Event: Center for Disease Control. 2010. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSICurrent.pdf?agree=yes&next=Accept>. Updated January 2021. Accessed January 10, 2021.
6. Masoomi H, Nguyen NT, Dolich MO, et al. Laparoscopic appendectomy trends and outcomes in the United States: data from the Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2004-2011. *Am Surg.* 2014;80:1074-1077.

7. Gorenai V, Dintsios CM, Schönemark MP, et al. Laparoscopic vs. open appendectomy: systematic review of medical efficacy and health economic analysis. *GMS Health Technol Assess.* 2007;2:Doc22.
8. Athanasiou C, Lockwood S, Markides GA. Systematic Review and Meta-Analysis of Laparoscopic Versus Open Appendectomy in Adults with Complicated Appendicitis: an Update of the Literature. *World J Surg.* 2017;41:3083-3099.
9. Strzałka M, Matyja M, Rembiasz K. Comparison of the results of laparoscopic appendectomies with application of different techniques for closure of the appendicular stump. *World J Emerg Surg.* 2016;11:4.
10. Knight SR, Ibrahim A, Makaram N, et al. The use of polymeric clips in securing the appendiceal stump during laparoscopic appendectomy: a systematic review. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019;45:665-670.
11. Delibegović S, Mehmedović Z. The Influence of the Appendiceal Base Diameter on Appendix Stump Closure in Laparoscopic Appendectomy. *World J Surg.* 2016;40:2342-2347.
12. Zhang P, Zhang Q, Zhao H, et al. Factors affecting the length of hospital stay after laparoscopic appendectomy: A single center study. *PLoS One.* 2020;15:e0243575.
13. Sajid MS, Rimple J, Cheek E, et al. Use of endo-GIA versus endo-loop for securing the appendicular stump in laparoscopic appendectomy: a systematic review. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009;19:11-5.
14. Graham CW, Komidar L, Perger L. Comparison of Polymeric Clips and Endoscopic Staplers for Laparoscopic Appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019;29:240-242.
15. Al-Temimi MH, Berglin MA, Kim EG, et al. Endostapler versus Hem-O-Lok clip to secure the appendiceal stump and mesoappendix during laparoscopic appendectomy. *Am J Surg.* 2017;214:1143-1148.
16. Mannu GS, Sudul MK, Bettencourt-Silva JH, et al. Closure methods of the appendix stump for complications during laparoscopic appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:006437.
17. Dickinson CM, Coppersmith NA, Luks FI. Early Predictors of Abscess Development after Perforated Pediatric Appendicitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2017;18:886-889.
18. Sohn M, Hoffmann M, Pohlen U, et al. [Stump closure in laparoscopic appendectomy. Influence of endoloop or linear stapler on patient outcome]. *Chirurg.* 2014;85:46-50.
19. Delibegović S, Mehmedović Z. The influence of the different forms of appendix base closure on patient outcome in laparoscopic appendectomy: a randomized trial. *Surg Endosc.* 2018;32:2295-2299.
20. Zorzetti N, Lauro A, Vaccari S, et al. A systematic review on the cost evaluation of two different laparoscopic surgical techniques among 996 appendectomies from a single center. *Updates Surg.* 2020;72:1167-1174.
21. Parikh PP, Tashiro J, Wagenaar AE, et al. Looped suture versus stapler device in pediatric laparoscopic appendectomy: a comparative outcomes and intraoperative cost analysis. *J Pediatr Surg.* 2018;53:616-619.
22. Escolino M, Becmeur F, Saxena A, et al. Endoloop versus endostapler: what is the best option for appendiceal stump closure in children with complicated appendicitis? Results of a multicentric international survey. *Surg Endosc.* 2018;32:3570-3575.

Does the Timing of Ileostomy Closure Does not Impact the Development of Complications During Ileostomy and After Its Reversal? A Retrospective Study in A Single Colorectal Center

İleostomi Kapamanın Zamanlaması İleostomi Varlığında ve Kapanması Sonrasında Komplikasyonların Gelişimini Etkiler Mi? Tek Bir Kolorektal Merkeze Ait Retrospektif Bir Çalışma

© Mehmet Arif Usta, © Arif Burak Çekiç

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Trabzon, Turkey

Abstract

Objectives: A temporary diverting loop ileostomy is often performed with sphincter-preserving surgery for rectal cancer. However, optimal timing for the reversal of ileostomy is a challenging issue concerning the different cut-off periods. We aimed to evaluate the association between timing of closure and development of complications during ileostomy and after its closure.

Materials and Methods: Between January 2016 and August 2020, patients who underwent ileostomy and ileostomy closure associated with the sphincter-preserving surgery for rectum adenocarcinoma were retrospectively analyzed. Ileostomy creation for rectovaginal fistula, restorative proctocolectomy, and emergent surgery for left-sided colonic tumors, and patients without ileostomy closure for any cause were excluded. Patient demographics and clinical variables were recorded. According to ileostomy closure time, the patients were divided into two groups as <6 and ≥6 months. Complications associated with ileostomy and postoperative complications after ileostomy reversal were analyzed regarding the closure time.

Results: There were 62 patients with a mean age of 59.9±13.0 years. Ileostomy closure was performed within a median duration of five months. Ileostomy-related complications developed in 14 patients (22.6%). The mean age was significantly higher in patients with complications (p=0.027). In 24 patients (38.7%), there were ileostomy reversal-related complications. Elderly female patients with higher body mass index and more comorbid diseases were more likely to have complications following ileostomy closure (p<0.05). Although the duration of ileostomy in the complicated patients was lower than in the non-complicated patients (five vs. six months), there was no significant difference (p=0.535). There was no significant impact of the grouping based on the timing of ileostomy closure as <6 and ≥6 months on the development of complications (p>0.05).

Conclusion: Timing of ileostomy closure did not influence the ileostomy-related complications and postoperative complications. Age was a significant variable for the development of complications. Female sex, obesity, and comorbidity were associated only with ileostomy reversal-related complications.

Key Words: Ileostomy, Rectum Cancer, Postoperative Complications

Öz

Amaç: Rektum kanseri için uygulanan sfinkter koruyucu cerrahiye genellikle geçici bir saptırıcı ileostomi de eşlik etmektedir. Bununla birlikte ileostomi kapama operasyonunun zamanlaması kapama için farklı sürelerin önerildiği tartışmalı bir konudur. Bu yazıda ileostomi süresince ve kapatıldıktan sonra karşılaşılan komplikasyonların kapama zamanlaması ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016-Ağustos 2020 tarihleri arasında rektum adenokarsinomu nedeniyle sfinkter koruyucu cerrahi ve ileostomi uygulanan ve ileostomisi daha sonra kapatılan hastalar geriye dönük olarak incelendi. Rektovajinal fistül, restoratif proktokolektomi ve acil girişim gerektiren sol kolon tümörleri nedeniyle ileostomi açılan hastalar ve herhangi bir nedenle ileostomi kapatılmamış hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik değişkenler kaydedildi. İleostomi kapanma süresine göre hastalar <6 ve ≥6 ay olmak üzere iki gruba ayrıldı. İleostomi ile ilişkili komplikasyonlar ve ileostomi kapanması sonrası karşılaşılan postoperatif komplikasyonlar ileostomi kapanma sürelerine göre incelendi.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Arif Usta,
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Trabzon, Turkey
Phone: +90 532 623 60 35 E-mail: ustausta@windowslive.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2460-4741
Received/Geliş Tarihi: 28.10.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 01.03.2021



©Copyright 2021 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.

Öz

Bulgular: Çalışmada yaş ortalaması $59,9 \pm 13,0$ yıl olan 62 hasta vardı. İleostomi kapama operasyonu için ortalama değer beş ay idi. İleostomiye bağlı komplikasyonlar 14 hastada (%22,6) gelişti. Ortalama yaş komplikasyon gelişen hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,027$). Hastaların 24'ünde (%38,7) ileostomi kapama ile ilişkili komplikasyonlar tespit edildi. Daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha fazla komorbid hastalığı olan yaşlı kadın hastalarda ileostomi kapatıldıktan sonra komplikasyon görülme olasılığı daha yüksekti ($p<0,05$). Komplikasyon gelişen hastalarda ileostomi süresi komplike olmayan hastalara göre daha kısa olmasına rağmen (beş aya karşı altı ay) anlamlı bir fark yoktu ($p=0,535$). İleostomi kapama zamanlamasına göre <6 ve ≥ 6 ay olarak yapılan gruplamanın komplikasyon gelişimine anlamlı bir etkisi yoktu ($p>0,05$).

Sonuç: İleostomi kapamanın zamanlaması ileostomiye bağlı komplikasyonları ve postoperatif komplikasyonları etkilememiştir. Yaş, komplikasyonların gelişimi için önemli bir değişkendi. Kadın cinsiyet, obezite ve komorbidite sadece ileostomi kapamaya bağlı komplikasyonlarla ilişkili bulundu.

Anahtar Kelimeler: İleostomi, Rektum Kanseri, Postoperatif Komplikasyonlar

Introduction

A temporary diverting loop ileostomy is often created to protect the anastomosis during the sphincter-preserving surgery for rectal cancer (1-3). An ileostomy is usually reversed after completion of adjuvant therapies leading to an approximate time of 8-12 weeks. Although ileostomy has reduced the rates of anastomotic leakage and the number of reoperations, ileostomy-related complications and complications following ileostomy closure are considerable (1,2). A variety of ileostomy-related complications can be seen in 47% of the patients with ileostomy (4-6). Ileostomy closure is also associated with significant morbidity in almost half of the patients (3,6-8).

It has been recommended that the ileostomy closure should be performed as early as possible, considering its complications (1-4). Although early ileostomy closure's safety and feasibility have been reported (3,4,7,9), higher complications in association with early closure were seen in other studies (10-12). Besides, different cut-off periods ranging from one to six months are used to define early and late ileostomy closure (4,9,13). Thus, the optimal timing for the reversal of ileostomy is a challenging issue.

In this study, we aimed to evaluate the effect of timing of ileostomy closure on the development of ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications in a single colorectal surgery center.

Materials and Methods

Study

This study was a retrospective analysis of all consecutive patients who underwent ileostomy and ileostomy closure associated with sphincter-preserving surgery for rectal adenocarcinoma at Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Department of General Surgery between January 2016 and August 2020. The local ethical committee approved the study (Ethical Committee for Clinical Studies, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, 2020/273). The

study was performed according to the Declaration of Helsinki. The patients' written consent could not be taken due to the retrospective design of the study and the anonymity of data.

Patients and Variables

All patients with temporary diverting loop ileostomy ($n=76$) were initially evaluated. Ileostomy creation for rectovaginal fistula ($n=2$) and restorative proctocolectomy ($n=2$) and emergent surgery for left-sided colonic tumors ($n=4$) were not included. The patients without ileostomy closure for any cause ($n=6$) were also excluded. The index surgery was performed for middle (tumors located within 6 to 10 cm from the anal verge) or distal (tumors located within ≤ 5 cm from the anal verge) rectal adenocarcinoma, treated with neoadjuvant therapy, followed by low anterior or very low anterior resection for curative intent. Finally, 62 patients with ileostomy and its reversal were included in the study (Figure 1). Patients requiring conversion to laparotomy for reversal of ileostomy were not excluded.

Patient demographics, including age, sex, body mass index (BMI), presence of comorbidities, smoking history, the American Society of Anesthesiologists (ASA) score, features of the index rectal surgery, and tumor characteristics were collected. Operative and postoperative outcomes, including duration of ileostomy (interval between the primary operation and reversal of ileostomy), type of anastomosis, time to oral feeding, length of hospital stay after ileostomy closure, were recorded using a prospectively held colorectal cancer database.

Surgical Techniques

Loop ileostomy was created at the right lower quadrant of the patients. Repair of diverting ileostomy (reversal of ileostomy) was planned initially after the completion of adjuvant therapy. In selected cases, early closure before or during the adjuvant treatment was performed.

Before the closure of ileostomy, each anastomosis was examined via endoscopically to confirm the absence of leakage, stenosis, and fistula. Ileostomy closure was performed under general anesthesia. After intravenous administration of prophylactic antibiotics (cefotaxime, 1.0 g, and metronidazole

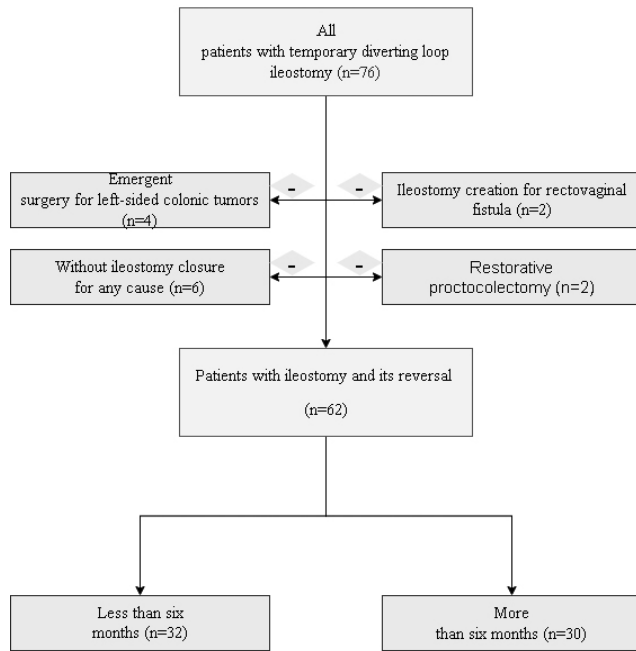


Figure 1: Flow chart of the study

0.5 mg), a circumstomal incision was used to mobilize the ileal segments of ileostomy. The end-to-end or side-to-side anastomosis was performed either by hand-sewn approach or using stapled closure depending on the discretion of the attending surgeon. The posterior and anterior rectus sheaths were separately closed to minimize the risk of prolapsus and incisional hernia.

Follow-up

All patients were examined at the outpatient clinics every month. The timing for ileostomy closure was determined based on the surgeon's preference and patients' needs.

Outcome Measures

Ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications were analyzed in association with the timing of closure. According to ileostomy closure time, the patients were also divided into two groups: less than six months and more than six months (9).

Any medical or surgical complication within the first 30 days after ileostomy closure was recorded and graded based on the Clavien-Dindo classification (9). High-output drainage (>500 mL/day), stomal ulceration, acute renal failure, prolapsus, and parastomal hernia were defined as the ileostomy-related complications. Anastomotic leakage, bowel obstruction/ileus, intraabdominal abscess, and wound complications were regarded as the postoperative surgical complications after ileostomy closure (14).

Postoperative paralytic ileus was defined as the dilation of the small bowel segments that were confirmed radiologically in association with failure to tolerate oral intake, absent or sluggish bowel sounds remained, and absence of bowel movements during at least the initial three days after the operation. Any purulent discharge from the surgical wounds associated with hyperemia of the incision was defined as surgical site infections.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using a commercially available statistical software package (SPSS Inc., Chicago, IL). The Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk tests were applied to determine the normal distribution of continuous variables. Mean \pm standard deviation and median with interquartile range (IQR) of 25% and 75% (IQR Q1-Q3) were used to express continuous variables with and without normal distribution. Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. The Pearson chi-square and Fisher's exact tests were used for categorical variables. The Mann-Whitney U test was applied to compare continuous variables without normal distribution. The t-test and One-Way analysis of variance (ANOVA) were used to compare continuous variables with the normal distribution. A p-value of <0.05 was considered significant.

Results

The mean age of the patients was 59.9 ± 13.0 years. There were 36 (58.1%) males and 26 (41.9%) females. In more than half of the patients (54.3%), the ASA grade was 3. Demographic and clinical features of the study group are given in Table 1.

After the median interval of 5 months (4-7 months), ileostomy closure was performed. Ileostomy-related complications developed in 14 patients (22.6%). The details are summarized in Table 2. High-output drainage and stomal ulceration were the most commonly seen complications (17.7%). The mean age of the patients with ileostomy-related complications was significantly higher than that of the patients without complications ($p=0.027$). The median duration of ileostomy closure was six months in the complicated patients, whereas five months in the non-complicated ones ($p=0.564$). There was no significant impact of other demographic and clinical features on the development of ileostomy-related complications ($p>0.05$ for all) (Table 3).

The stapled approach for ileostomy closure was used in most of the patients (85.5%). In 24 patients (38.7%), there were ileostomy reversal-related complications. Clavien-Dindo grades 2 (16.1%) and 1 (14.5%) were the most common types. The clinical features concerning the ileostomy closure are given in Table 4. Wound infection (19.4%), and non-surgical complications (12.9%) were more frequently seen in the study group (Table 5).

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the study group (n=62)

Variable		Value
Age (year) [†]		59.9±13.0
Sex [†]	Female	26 (41.9)
	Male	36 (58.1)
BMI (kg/m ²) [†]		26.2±4.3
ASA grade [†]	1	10 (16.1)
	2	18 (29.0)
	3	34 (54.8)
Comorbidity [†]	Yes	27 (43.5)
	No	35 (56.5)
	Hypertension	24 (38.8)
	Coronary artery disease	5 (8.1)
	Diabetes mellitus	5 (8.1)
	Renal failure	5 (8.1)
Smoking [†]	Yes	8 (12.9)
	No	54 (87.1)
Rectal surgery [†]	Open	44 (71.0)
	Laparoscopic	18 (29.0)
T stage [†]	0	10 (16.1)
	1	3 (4.8)
	2	2 (19.4)
	3	35 (56.5)
	4	2 (3.2)
N stage [†]	0	40 (64.5)
	1	13 (21.0)
	2	9 (14.5)
TNM stage [†]	0	9 (14.5)
	1	9 (14.5)
	2	24 (38.7)
	3	20 (32.3)
Timing of ileostomy closure (month) [‡]		5 (4-7)

[†]: Mean ± standard deviation, * : n (%), [‡]: Median (IQR)
 IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists

Age, sex, BMI, and presence of comorbidity were significantly associated with the development of ileostomy reversal-related complications (p<0.05 for all) (Table 6). Elderly female patients with higher BMI and more comorbid diseases were more likely to have complications following ileostomy closure. There was no mortality in the study group. Although the median time from the creation of ileostomy to closure in the complicated patients was lower than the non-complicated patients (five vs. six months), there was no significant difference (p=0.535). Time to oral feeding and length of hospital stay were significantly lower in patients without complications (p=0.002 and p=0.013).

There was no significant impact of the grouping based on the timing of ileostomy closure as <6 and ≥6 months on the development of both ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications (p=0.597 and p=0.799) (Table 7).

Discussion

In this study, we did not show the effect of the duration of ileostomy on the development of complications. The age of the patients was significantly associated with the development of both ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications. In contrast, elderly obese female patients with comorbid diseases were more prone to developing ileostomy reversal-related complications.

The timing of ileostomy closure has been questioned to identify patients with fully healed anastomoses (6). Different cut-off time limits and different definitions of early or late closure ranging from 8-13 days to 6 months have been used (4,7,9,10,15-17).

Besides, some authors recommended to close the protective ileostomy after or during adjuvant chemotherapy protocols (3,18). As our institutional policy, we have performed the ileostomy reversal operations depending on the patients' clinical situation and desire. In this retrospective study, the median time was five months. So, we analyzed the exact timing as months and the grouping as <6 and ≥6 months. Our results showed no impact of timing on the development of complications.

Table 2: Distribution of ileostomy-related complications

Variable		n (%)
Ileostomy related complications	Yes	14 (22.6)
	No	40 (64.5)
Complication	High output drainage	11 (17.7)
	Stomal ulceration	11 (17.7)
	Renal failure	5 (8.1)
	Prolapsus	3 (4.8)
	Parastomal hernia	3 (4.8)

Table 3: Comparison of the patients with and without ileostomy related complications

Variable		Patients with complications (n=22)	Patients without complications (n=40)	P
Age (year) [†]		64.8±10.3	57.2±13.7	0.027
Sex [†]	Female	9 (40.9)	17 (42.5)	1.0
	Male	13 (59.1)	23 (57.5)	
BMI (kg/m ²) [†]		26.5±4.3	26.0±4.4	0.680
ASA grade [†]	1	3 (13.6)	7 (17.5)	0.311
	2	9 (40.9)	9 (22.5)	
	3	10 (45.5)	24 (80.0)	
Comorbidity [†]	Yes	9 (40.9)	18 (45.0)	0.795
	No	13 (59.1)	22 (55.0)	
Rectal surgery [†]	Open	19 (86.4)	25 (62.5)	0.078
	Laparoscopic	3 (13.6)	15 (37.5)	
T stage [†]	0	2 (9.1)	8 (20.0)	0.363
	1	1 (4.5)	2 (5.0)	
	2	3 (13.6)	9 (22.5)	
	3	16 (72.7)	19 (47.5)	
	4	0 (0)	2 (5.0)	
N stage [†]	0	15 (58.2)	25 (62.5)	0.139
	1	2 (9.1)	11 (27.5)	
	2	5 (22.7)	4 (10.0)	
TNM stage [†]	0	2 (9.1)	7 (17.5)	0.474
	1	2 (9.1)	7 (17.5)	
	2	11 (50.0)	13 (32.5)	
	3	7 (31.8)	13 (32.5)	
Duration of ileostomy closure (month) [‡]		6 (4-9)	5 (4-7)	0.564

[†]: Mean ± standard deviation, †: n (%), ‡: Median (IQR)
IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists

Table 4: Features of ileostomy closure

Variable		Value
Type of anastomosis [†]	Hand-sewn	9 (14.5)
	Stapled	53 (85.5)
Iatrogenic injury [†]		2 (3.2)
Complication [†]	Yes	24 (38.7)
	No	38 (61.3)
Clavien-Dindo grade [†]	0	41 (66.1)
	1	9 (14.5)
	2	10 (16.1)
	3	2 (3.2)
Oral feeding (day) [‡]		2 (1-3)
LOH (day) [‡]		6 (4-7)

[†]: n (%), ‡: median (IQR)
IQR: Interquartile range, LOH: Length of hospital stay

Table 5: Distribution of ileostomy reversal-related complications

Complication	n (%)	
Ileus	5 (9.7)	
Wound infection	12 (19.4)	
Intraabdominal abscess	1 (1.6)	
Anastomotic leakage	2 (3.2)	
Cardiac	2 (3.2)	
Atelectasis	6 (9.7)	
Urinary	Retention	2 (3.2)
	Infection	3 (4.8)

Considering all these studies with different time limits, the optimum timing based on the development of complications remains controversial (14).

According to the predetermined time limits, the groupings may be another critical issue for these controversial outcomes.

Table 6: Comparison of the patients with and without ileostomy reversal-related complications

Variable		Patients with complications (n=24)	Patients without complications (n=38)	P
Age (year) [†]		63.8±13.3	57.5±12.4	0.006
Sex [†]	Female	16 (66.7)	10 (26.3)	0.003
	Male	8 (33.3)	28 (73.7)	
BMI (kg/m ²) [†]		27.5±4.1	25.3±4.3	0.043
ASA grade [†]	1	5 (20.8)	5 (13.2)	0.254
	2	9 (37.5)	9 (23.7)	
	3	10 (41.7)	24 (63.2)	
Comorbidity [†]	Yes	15 (62.5)	12 (31.6)	0.021
	No	9 (37.5)	26 (68.4)	
Anastomosis [†]	Hand-sewn	4 (16.7)	5 (13.2)	0.725
	Stapled	20 (83.3)	33 (86.8)	
Duration of ileostomy closure (month) [‡]		5 (3-8)	6 (4-7)	0.535
Oral feeding (day) [‡]		3 (2-4)	2 (1-2)	0.002
LOH (day) [‡]		7 (5-9)	6 (4-7)	0.013

[†]: Mean ± standard deviation, [‡]: n (%), [‡]: Median (IQR)

IQR: Interquartile range, BMI: Body mass index, ASA: American Society of Anesthesiologists, LOH: Length of hospital stay

Table 7: Distribution of ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications in patients with ileostomy closure <6 and ≥6 months

Variable		Overall (n=62)	Ileostomy closure <6 months (n=32)	Ileostomy closure ≥6 months (n=30)	P
Duration (month) [‡]			4 (3-5)	7 (6-9)	
Ileostomy-related complications [†]	Yes	22 (35.5)	10 (31.2)	12 (40.0)	0.597
	No	40 (64.5)	22 (68.8)	18 (60.0)	
Ileostomy reversal-related complications [†]	Yes	24 (38.7)	13 (40.6)	11 (36.7)	0.799
	No	38 (61.3)	19 (59.4)	19 (63.3)	

[†]: n (%), [‡]: Median (IQR)

IQR: Interquartile range

In Abdalla and Scarpinata's study's (9), they compared the patients who had early (<6 months) and late (>6 months) loop ileostomy closure. They found significantly lower postoperative complications in the early group, contrary to our results. But, the mean times were 3.8 and 12.8 months in these groups. The significant difference in the mean times may be the reason for this disparity.

A comparison of the studies based only on the development of complications may prevent performing more powerful analyses. Evaluation of several outcomes, including cost, additional economic burden for the patients, quality of life, bowel dysfunction, and ileostomy-related problems, may be essential to analyze this issue in detail (7,8,13,15,19). Due to our study's retrospective design, we could not analyze the cost and quality of life. Therefore, prospective studies evaluating these factors are needed to determine the optimum timing for ileostomy closure.

Several studies reported no significant impact of the closure time on the development of ileostomy-related complications (13,15). In Zhen et al. (13), the incidence of these complications was 16.5% and 17.1% in patients with the ileostomy closure <1 month and >6 months, respectively. In Li and Ozuner's study (4), the authors analyzed the effect of timing with the threshold limit of 3 months. In their study, there was no difference between the groups. Although they thought that early closure (<3 months) reduces the ileostomy-related complications, there have been other reviews reporting the higher ileostomy-related complications as the duration increases (14,20,21). A meta-analysis showed a higher incidence of ileostomy-related complications, including stomal ulcer, skin irritation, and high volume output, in patients with late ileostomy closure (defined as ≥50 days after ileostomy) (14). But, recently published a randomized controlled trial was terminated due to higher postoperative morbidity in the early closure group (<30 days) (10). We also showed no difference in ileostomy-

related complications between the groups as <6 months and ≥ six months. So, we can conclude that it is impossible to find the optimum timing for ileostomy closure, considering only postoperative complications.

Study Limitation

The retrospective design and small patient group were the main limitations of the study.

Conclusion

Our study showed that the timing of ileostomy closure did not influence ileostomy-related and ileostomy reversal-related complications. Age was a significant variable for ileostomy-related complications. Female sex, obesity, and comorbidity were associated with ileostomy reversal-related complications. The use of different time limits and exploration of the extra parameters, including costs and quality of life, may lead to more significant conclusions in future prospective randomized studies.

Ethics

Ethics Committee Approval: The local ethical committee approved the study (Ethical Committee for Clinical Studies, Karadeniz Technical University, Faculty of Medicine, 2020/273).

Informed Consent: The patients' written consent could not be taken due to the retrospective design of the study and the anonymity of data.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: M.A.U., A.B.Ç., Design: M.A.U., A.B.Ç., Data Collection or Processing: M.A.U., A.B.Ç., Analysis or Interpretation: M.A.U., A.B.Ç., Literature Search: M.A.U., A.B.Ç., Writing: M.A.U., A.B.Ç.

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

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

References

1. Poskus E, Kildusis E, Smolskas E, et al. Complications after Loop Ileostomy Closure: A Retrospective Analysis of 132 Patients. *Viszeralmedizin*. 2014;30:276-280.
2. Choi YJ, Kwak JM, Ha N, et al. Clinical Outcomes of Ileostomy Closure According to Timing During Adjuvant Chemotherapy After Rectal Cancer Surgery. *Ann Coloproctol*. 2019;35:187-193.
3. Copăescu C, Smeu B, Catanescu E, et al. Early Laparoscopic Ileostomy Reversal After Rectal Cancer Surgery - Technique and Outcomes. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114:392-400.
4. Li W, Ozuner G. Does the timing of loop ileostomy closure affect outcome: A case-matched study. *Int J Surg*. 2017;43:52-55.
5. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, et al. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:711-723.
6. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, et al. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1185-1192.
7. Keane C, Park J, Öberg S, et al. Functional outcomes from a randomized trial of early closure of temporary ileostomy after rectal excision for cancer. *Br J Surg*. 2019;106:645-652.
8. Gustafsson CP, Gunnarsson U, Dahlstrand U, et al. Loop-ileostomy reversal-patient-related characteristics influencing time to closure. *Int J Colorectal Dis*. 2018;33:593-600.
9. Abdalla S, Scarpinata R. Early and Late Closure of Loop Ileostomies: A Retrospective Comparative Outcomes Analysis. *Ostomy Wound Manage*. 2018;64:30-35.
10. Bausys A, Kuliavas J, Dulskas A, et al. Early versus standard closure of temporary ileostomy in patients with rectal cancer: A randomized controlled trial. *J Surg Oncol*. 2019;120:294-299.
11. Bakx R, Busch OR, van Geldere D, et al. Feasibility of early closure of loop ileostomies: a pilot study. *Dis Colon Rectum*. 2003;46:1680-1684.
12. Perez RO, Habr-Gama A, Seid VE, et al. Loop ileostomy morbidity: timing of closure matters. *Dis Colon Rectum*. 2006;49:1539-1545.
13. Zhen L, Wang Y, Zhang Z, et al. Effectiveness between early and late temporary ileostomy closure in patients with rectal cancer: A prospective study. *Curr Probl Cancer*. 2017;41:231-240.
14. Wang L, Chen X, Liao C, et al. Early versus late closure of temporary ileostomy after rectal cancer surgery: a meta-analysis. *Surg Today*. 2021;51:463-471.
15. Robertson J, Linkhorn H, Vather R, et al. Cost analysis of early versus delayed loop ileostomy closure: a case-matched study. *Dig Surg*. 2015;32:166-172.
16. Danielsen AK, Park J, Jansen JE, et al. Early Closure of a Temporary Ileostomy in Patients With Rectal Cancer: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*. 2017;265:284-290.
17. Echazarreta-Gallego E, Elía-Guedea M, Córdoba-Díaz de Laspra E, et al. Defunctioning ileostomy. Is an early closure safe? *Int J Colorectal Dis*. 2016;31:771-773.
18. Tulchinsky H, Shacham-Shmueli E, Klausner JM, et al. Should a loop ileostomy closure in rectal cancer patients be done during or after adjuvant chemotherapy? *J Surg Oncol*. 2014;109:266-269.
19. Herrle F, Sandra-Petrescu F, Weiss C, et al. Quality of Life and Timing of Stoma Closure in Patients With Rectal Cancer Undergoing Low Anterior Resection With Diverting Stoma: A Multicenter Longitudinal Observational Study. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:281-290.
20. Memon S, Heriot AG, Atkin CE, et al. Facilitated early ileostomy closure after rectal cancer surgery: a case-matched study. *Tech Coloproctol*. 2012;16:285-290.
21. Robertson JP, Puckett J, Vather R, et al. Early closure of temporary loop ileostomies: a systematic review. *Ostomy Wound Manage*. 2015;61:50-57.

COVID-19 Pandemisi Sırasında Uzaktan Kontrollü Aletli Periton Diyalizi ile Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi Uygulayan Hastaların Karşılaştırılması

Comparison of Remote Controlled Automated Peritoneal Dialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis During COVID-19 Pandemic

Rezzan Eren Sadioğlu, Merve Aktar, Gülden Bolat Çelik, Elif Açıkgöz, Şayeste Akkan Eren, Kenan Ateş

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

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) salgınına kontrol altına almak için uygulanan ilk resmi karantina süresinden beri uygulanmakta olan periton diyalizi (PD) tedavi modalitesinin hastaların duygudurumuna ve tedavi üzerine etkisini göstermek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Merkezimizde salgın sebebiyle karantina başlamasıyla birlikte poliklinik kontrolleri yerine telefon ile vize yapılmaya başlandı. Karantina bitiminde hastaların tedavi şekillerinin, kendilerini güvende ya da yalnız hissetmelerine ve kaygı durumlarına etkisi yanında ekip ile iletişim tercihlerini ortaya koyup karantina başlangıcındaki durum ile kıyaslamak için hastalara bir anket uygulandı. Ayrıca, Aralık 2019'daki volüm durumu, biyokimyasal parametreler, kan basıncı ve ilaçları gözden geçirilerek Haziran 2020'deki durum ile kıyaslandı.

Bulgular: Ortalama yaşları $53,4 \pm 16$ olan 32'si kadın toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Uzaktan kontrollü ayaktan periton diyalizi (UK-APD) uygulanan 24 (%40) hasta var iken, sürekli APD (SAPD) uygulanan 36 (%60) hasta mevcuttu. Anket sonuçlarına göre, 15 (%25) hasta hiç kaygı yaşamazken 45 hasta değişen düzeylerde kaygılandıklarını belirtti. Hastaların %85'i diyaliz tedavilerini evde sürdürdükleri için çok memnun olduklarını bildirdi. SAPD uygulanan hastaların %69,4'ü, karantina boyunca yakın takip edilemiyor oluşlarından kaygı duyarken, UK-APD uygulanan hastaların %70,8'i ekip tarafından sistem üzerinden tedavilerinin izleniyor oluşundan dolayı güvende hissettiklerini belirttiler. UK-APD hastalarında sadece günlük ultrafiltrasyon miktarında artış gözlenirken (Aralık 2019 ve Haziran 2020; 1.365 vs 1.514 mL, $p=0,026$), SAPD hastalarında fark gözlenmedi. SAPD hastalarının hemşireler ile daha fazla görüşme eğiliminde olduğu, bu görüşmelerin SAPD hastalarında sıklıkla WhatsApp mesajı (20, %37 vs 5, %18,5; $p=0,008$), APD hastalarında ise sesli telefon görüşmesi (22, %81) şeklinde olduğu görüldü.

Sonuç: COVID-19 salgını süresince, modalitesi fark etmeksizin evde PD tedavisi ile diyalizi sürdürmek güvenilir ve etkin bir yöntem olup hasta memnuniyetine de olumlu etkileri mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi, Aletli Periton Diyalizi, COVID-19, Teletıp

Abstract

Objectives: We aimed to show the possible effect of the peritoneal dialysis (PD) modality on the mood and clinical outcomes of the patients during the first official quarantine period applied to control the Coronavirus disease-2019 (COVID-19) in Turkey.

Materials and Methods: With the start of quarantine, in our center, we started doing the patient visits by phone. At the end of the quarantine, the patients were asked to complete a questionnaire in order to reveal whether they felt safe or alone, their anxiety status, and their preferred method of communicating with the team. In addition, volume status, biochemical parameters, blood pressure and medications in December 2019 were reviewed and compared with those in June 2020.

Results: A total of 60 patients, 32 of whom were female, with a mean age of 53.4 ± 16 years were included in the study. While there were 24 (40%) patients who underwent remote controlled outpatient peritoneal dialysis (RK-APD), there were 36 (60%) patients who underwent continuous APD (CAPD). According to the survey results, 15 (25%) patients did not experience any anxiety, while 45 patients stated that they had varying degrees

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Rezzan Eren Sadioğlu,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 536 789 31 11 E-posta: rezzanerenadioglu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9761-0320

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 18.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

of anxiety. 85% of the patients reported that they were very pleased that they could continue their dialysis treatment at home. While 69.4% of the patients who underwent CAPD were worried that they could not be followed as closely during the quarantine, 70.8% of the patients who underwent RK-APD stated that they felt safe because their treatment was monitored by the team through the system. While there was only an increase in the daily amount of ultrafiltration in RK-APD patients (December 2019 and June 2020; 1,365 vs 1,514 mL, $p=0.026$), no difference was observed in CAPD patients. CAPD patients tended to communicate with nurses more frequently. While these interviews were done frequently via WhatsApp messages in CAPD patients (20, 37% vs 5, 18.5%; $p=0.008$), they were in the form of audio phone calls (22, 81%) in APD patients.

Conclusion: In conclusion, during the COVID-19 outbreak, maintaining dialysis with PD treatment at home, regardless of the modality, is a safe and effective method and has positive effects on patient satisfaction.

Key Words: Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Automated Peritoneal Dialysis, COVID-19, Telemedicine

Giriş

Aralık 2019'da Çin'de başlayarak hızla pandemi haline dönüşen şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü-2 (SARS-CoV-2) suşunun yapmış olduğu Koronavirüs Hastalığı-2019 (COVID-19) için en yüksek risk gruplarından birisini, özellikle diyaliz tedavisi altındakiler olmak üzere kronik böbrek hastalıklı bireyler oluşturmaktadır. İmmünitenin sağlıklı bireylere göre daha düşük oluşu, hastaların genellikle ileri yaşta oluşu, eşlik eden komorbid hastalıkların fazlalığı bu riski artıran başlıca nedenlerdendir (1,2). Bu risk faktörlerine ek olarak merkezde hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar için olarak artmış bulaş riski de mevcuttur (3,4).

Periton diyalizi (PD) tekniği ve tedavi takibi bakımından teknolojik olarak yıllar içinde pek çok gelişme göstermiştir. PD, ilk olarak manuel değişimlerle sürdürülen sürekli ayaktan PD (SAPD) şeklinde uygulanmaya başlanmıştır. SAPD'de ekibi tarafından hastaya uygun şekilde hastane kontrolünde reçete edilen program, günde 4-5 kez el değişimi ile periton boşluğuna sıvı doldurulup boşaltma ile sürdürülür. Hasta her değişimde ultrafiltrasyon miktarını kaydeder ve kontrolde aldığı kayıtlar incelenerek tedavi etkinliği gözden geçirilir. Boen ve ark. (5) 1960'larda ilk aletli periton diyalizini (APD) tanıtmışlardır. APD, sıvının periton boşluğuna verilip boşaltılma işlemi bir çevirici (cycler) tarafından yapıldığı bir diyaliz modalitesidir. APD, sonrasında otomatik değişim yapan aletlere eklenen yazılımlar ile evde yapılmak üzere tedavinin düzenlenmesi ve yapılan tedavinin takibini mümkün kılacak şekilde geliştirilmiştir. Nihayetinde, 2015'te ise APD cihazlarına eklenen internet-tabanlı yazılımlar ile hastaların tedavisinin uzaktan düzenlenebildiği uzaktan kontrollü APD (UK-APD) kullanılmaya başlanmıştır (6). Son yıllarda UK-APD kullanımı yaygınlaşsa da, diyaliz yöntemine hastanın isteği ve klinik durumuna göre karar verilmekte ve ünitemizde iki yöntem de uygulanmaktadır.

COVID-19 salgını hızının kesilmesi için en önemli basamak sosyal izolasyon gibi görünmektedir ve tüm dünyada değişen düzeylerde karantinalar uygulanmıştır. Bu nedenle ev hemodiyalizi ve PD gibi evde sürdürülebilen diyaliz tedavi

yöntemleri salgın döneminde daha da önem kazanmıştır. PD, teknoloji ile yakın bağlantısı nedeni ile tele-sağlık uygulamalarının da sıklıkla kullanıldığı bir alan olagelmıştır. Tüm dünyada olduğu gibi merkezimizde de PD hastalarına telefon ve teknolojik olanaklar ile destek olunmaya başlanmış ve hastaneye gelmeden tedavilerini sürdürmeleri sağlanmıştır (7,8). PD uygulanan hastaların tedavilerini evde yapmaları bu dönemde hastalık bulaşma riski açısından bir avantaj sağlamış gibi görünse de, hastaların kendilerini yalnız ve güvensiz hissetmesine neden olmuş olabilir. UK-APD uygulayan hastaların tedavilerinin PD ekibi tarafından izlendiği ve sorunların eş zamanlı çözülebileceğini bilmelerinin kendilerini daha güvende hissetmiş olabilecekleri ve ayrıca eş zamanlı tedavi değişikliği yapılabilmesi ve sorunların erken tespitinin klinik sonuçlarının ve hasta memnuniyetinin el değişimi yapan hastalara göre daha iyi olabileceği düşünülmüştür. Bu nedenlerden yola çıkarak çalışmamızda, COVID-19 pandemisi süresince SAPD ya da UK-APD ile tedavi edilmiş olan hastalara tedavi şekillerinin kendilerini güvende ya da yalnız hissetmelerini, kaygı durumlarını, kan basıncı, günlük Ultrafiltrasyon (UF), volüm durumu gibi klinik parametreleri etkileyip etkilemediğini ortaya koymak amaçlanmıştır. Ek olarak, ünitemizde salgın süresince uygulanan tele-sağlık hizmetinin de gözden geçirilmesi planlanmıştır. Bu şekilde teknolojik olanakların tedavi süreçlerindeki etkisi belirlenebilecek ve yönlendirilebilecektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Periton Diyalizi Ünitesi'nde takip edilmekte olan 68 PD hastasını içeren gözlemsel, kesitsel bir araştırmadır. Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ6-370-20). Hastalara anket uygulanmadan önce yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Toplamda 60 hasta çalışmaya katılmaya gönüllü oldu, 8 hasta PD tedavisine Aralık 2019'dan sonra başlaması nedeniyle çalışmaya alınmadı.

Merkezimizde, SAPD tedavi reçeteleri hastaların rutin aylık kontrollerinde belirlenmekte ve hasta tarafından her diyaliz

seansı sonunda yapılan UF miktarı kaydedilmektedir. Bir sonraki rutin kontrolde kayıtlar geriye dönük olarak incelenip gerekli durumlarda tedavi değişikliği yapılmaktadır. Tüm APD tedavileri ise UK-APD şeklinde sürdürülmektedir. Bu tedavi şeklinde PD ekibinin belirlediği reçete, internet destekli bir sistem (Homechoice Claria, Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, Illinois) ile düzenlenmekte ve hasta PD makinesine bağlandığında cihaz otomatik olarak ekibin belirlediği şekilde tedaviyi uygulamaktadır. Uygulanan diyaliz tedavisinin ayrıntıları (UF miktarı, diyaliz süresi, bağlantı hatası, boşaltım sorunu) ertesi gün çevrimiçi olarak sistem üzerinden PD ekibi tarafından takip edilerek, gerekli durumlarda eş zamanlı değişiklik yapılmaktadır. Hastalar PD tedavisi sürecinde ünitemizde görev yapan 2 hemşire ile telefon, WhatsApp gibi teknolojik haberleşme yöntemlerini kullanarak tedavi sürecindeki sorunlarını iletmektedirler.

Ancak COVID-19 önlemleri kapsamında yapılan resmi karantina süreci ile birlikte rutin PD poliklinik kontrolleri acil durumlar ve hastaneye gelmeyi kesin gerekli kılan tıbbi durumlar dışında durduruldu ve yaklaşık 3 ay boyunca sadece telefon desteği ile tedaviler ve hasta takipleri yapılmaya başlandı. Resmi karantina sürecinin bitiminde, UK-APD veya SAPD ile tedavi edilen hastalara karantina süresince tedavi şekillerinin kendilerini güvende ya da yalnız hissetmelerini, kaygı durumlarını etkileyip etkilemediğini ortaya koymak için araştırmacılar tarafından ilgili literatür gözden geçirilerek hazırlanmış olan anket uygulandı. Anket soruları sonuçları ile birlikte Tablo 1'de verilmiştir.

Ayrıca, hasta takip dosyalarından yaş, cinsiyet, öğrenim durumu, yerleşim yeri, üremik semptomlar, kan basıncı, vücut ağırlığı, hipervolemi lehine değerlendirilen kilo artışı (>2 kg), fizik muayene bulguları (örn. pretibial ödem varlığı), rezidüel renal fonksiyon (RRF) (>100 mL/gün idrar çıkışı) ve miktarı, PD tedavi modalitesindeki değişimler, günlük UF miktarları, kullanılan ilaçlar; Aralık 2019 - Haziran 2020 tarihlerinde olmak üzere kaydedildi. Ek olarak; rutinde bakılan akciğer grafisi, böbrek fonksiyon testleri, hemogram, anemi, kemik-mineral parametreleri gibi tetkiklerde zaman içinde bir değişim olup olmadığı araştırıldı. Elde edilen veriler hem zaman hem de tedavi modalitesi bakımından karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise normal dağılan veriler için ortalama \pm standart sapma ve normal dağılmayan veriler için ortanca [en küçük-en büyük değer, çeyrekler arası aralık (IQR)] olarak sunuldu. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi. Grupların

karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren değişkenler için Student's t-testi veya Bağımlı Gruplar t-testi; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U veya Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaşları $53,4 \pm 16,0$ olan 32'si kadın toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 24'üne (%40) UK-APD, 36'sına (%60) SAPD tedavisi uygulanıyordu. Hastaların %90'ı PD tedavisini kendisi uygulamaktaydı. Ortanca PD süresi 35 ay (IQR, 14,5-79,2) olarak saptandı. SAPD uygulayanlarda ortanca değişim sayısı 4 (IQR, 4-5), APD uygulananlarda ortanca tedavi süresi 8,3 (IQR, 7,4-9) saat idi. Eşlik eden hastalıklarına göre komorbiditelerinin değerlendirildiği Charlson komorbidite indeksi (9) ortanca 4 (IQR, 2-5,75) bulundu. Hastaların 39'unda (%65) RRF devam etmekte idi ve ortanca rezidü idrar volümü 500 mL/gün olarak tespit edildi. Hastaların genel demografik özelliklerinin ayrıntıları Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışma süresince 9 (%15) hastanın tedavi rejiminde değişiklik yapılması gerekti. En sık yapılan değişiklik diyalizat glukoz konsantrasyonunun artırılması (5, %8) olmakla birlikte diyalizat volümü artırımı, ikodekstrin eklenmesi ya da tedaviden çıkarılması, diyaliz seansının azaltılması gerekliliği de olduğu görüldü (Tablo 1).

Karantina sürecinde toplam 16 (%27) hastada diğer hipervolemi bulgularına eşlik eden kilo artışı olduğu gözlemlendi. İki hastanın diüretik dışı antihipertansiflerinin ve 7 (%10) hastanın diüretik tedavisinde artırılması, 2 hastanın ise diüretik tedavisinin azaltılması gerekli görüldü (Tablo 1). Sekiz (%13) hastanın çeşitli sebeplerle hastaneye yatması gerektiği ve yalnızca 1 hastanın COVID-19 sebepli hastaneye yattığı saptandı (Tablo 1). Çalışma süresince hayatını kaybeden hasta olmadı.

Genel anket sonuçlarına bakıldığında, başta malzeme ve solüsyon temini olmak üzere 11 (%18) hastanın karantina sürecinde tedavisi ile ilgili sorun yaşadığı görüldü. Hemşirelerle haberleşme yolları gözden geçirildiğinde, hastaların %93'ünün sesli telefon görüşmesi ile hemşirelerle iletişime geçtiği, bunu %58 ile WhatsApp mesajlarının izlediği görüldü.

Salgının PD hastalarının kaygı hissetmelerine etkisi olup olmadığına bakıldığında; 15 (%25) hasta hiç kaygı yaşamaz iken 45 hasta değişen düzeylerde kaygılandıklarını belirtti. Hastaların %85'i diyaliz tedavilerini evde sürdürebildikleri için çok memnun olduklarını belirtirken %81,6'sı teknolojik araçları ile iletişim kurmaktan memnun olduklarını belirtti. SAPD uygulanan hastaların %69,4'ü, karantina boyunca yakın takip edilemiyor oluşlarından dolayı kaygı duyarken, UK-APD uygulanan hastaların %70,8'i ekip tarafından sistem üzerinden tedavilerinin izleniyor oluşundan dolayı kendilerini güvende hissettiklerini belirttiler.

Tablo 1: Tüm hastaların genel klinik özellikleri ve anket sonuçları (n=60)

Cinsiyet, Kadın/Erkek (n, %)	32, %53/ 28, %47
Yaş (ortalama ± SS)	53,4±16,6
Eğitim durumu (n, %)	
-Okur-yazar değil	2, 3,3
-Yalnızca okur-yazar	4, 6,7
-İlköğretim	30, %50
-Lise	12, %20
-Üniversite	12, %20
Yaşadığı yer	
-Ankara, Merkez	47, %78
-Ankara, İlçe	1, %2
-Ankara dışı	12, %20
Charston komorbidite indeksi (ortanca, IQR)	4, 2-5.75
PD süresi, ay (ortanca, IQR)	35, 14,5-35
RRF varlığı (>100 mL) (n, %)	39, %65
Rezidü idrar volümü, mL (ortanca, IQR)	500, 0-1000
PD şekli (n, %)	
-UK-APD	24, %40
-SAPD	36, %60
PD tedavisini uygulayan	
-Kendisi	54, %90
-Bakım veren	6, %10
SAPD değişim sayısı (ortanca, IQR)	4 (4-5)
APD diyaliz süresi, saat (ortanca, IQR)	8,3; 7,4-9
PD rejim değişikliği varlığı (n, %)	9, %15
PD değişikliği	
-Diyalizat glukozu artırımı	5, %8
-Diyalizat volümü artırımı	1, %1,6
-lkodekstrin eklenmesi	2, %3,3
-lkodekstrin kesilmesi	1, %1,6
-Diyaliz seansı azaltılması	1, %1,6
Antihipertansif alan hasta sayısı (n, %)	52, %86
Antihipertansif artırılma durumu (n, %)	2, %3
Kilo alımı varlığı (n, %)	16, %27
Diüretik kullanımı başta (n, %)	22, %36
Diüretik tedavi değişikliği (n, %)	
-Artırıldı	7, %10
-Azaltıldı	2, %3,3
COVID-19 salgını süresince diyaliz tedavinizle ilgili bir sorun yaşadınız mı? (n, %)	
Evet	11, %18
Hayır	49, %82
COVID-19 salgını süresince diyaliz tedavinizle ilgili yaşadığınız sorunu işaretleyiniz. (n, %)	
-Malzeme ve solüsyon temini	9, %15
-PD ekibi ile iletişim	1, %1,7
-İlaç temini	1, %1,7
Salgın süresince hastanede yatmanıza sebep olacak bir sağlık sorun yaşadınız mı? (n, %)	8, %13
Salgında hastane yatışı nedeni	
-COVID-19	1, %1,7
-Enflamatuvar belirteç yüksekliği	1, %1,7
-Hipertansif atak	1, %1,7
-Kateter çıkış yeri enfeksiyonu	1, %1,7
-Mitril kapak tamiri	1, %1,7
-Peritonit	2, %3,3
-Supraventriküler Taşikardi	1, %1,7

Tablo 1 devamı

Salgın süresince periton diyalizi ekibi ile nasıl iletişime geçtiniz? (Birden fazla seçenek seçilebilir) (n, %)	
-WhatsApp	35, %58
-Sesli telefon görüşmesi	56, %93
-Hastaneye gelerek	16, %26
Yeni tip Koronavirüs'ün sebep olduğu COVID-19 hastalığı salgını nedeni ile kaygılandınız mı? (n, %)	
-Hayır/Hiç	15, %25
-Çok az	8, %13,3
-Kısmen	16, %26,7
-Çoğunlukla	10, %16,7
-Tamamen/ Kesinlikle	11, %18,3
Salgın süresince diyaliz tedavinizi evde sürdürebilmeniz sizi memnun etti mi?	
-Hayır/Hiç	1, %1,7
-Çok az	2, %3,3
-Kısmen	-
-Çoğunlukla	6, %10
-Tamamen/Kesinlikle	51, %85
Salgın süresince diyaliz tedavi ekibi ile teknolojik araçlar ile iletişime geçebiliyor olmanız sizi memnun etti mi?	
-Hayır/Hiç	-
-Çok az	1, %1,7
-Kısmen	-
-Çoğunlukla	10, %16,7
-Tamamen/Kesinlikle	49, %81,7
Salgın süresince diyaliz tedavinizi evde sürdürüyor olmanızın olumsuz bir etkisi olduğunu düşündünüz mü?	
-Hayır/Hiç	53, %88,3
-Çok az	4, %6,7
-Kısmen	-
-Çoğunlukla	-
-Tamamen/Kesinlikle	3, %5
SAPD uygulayan hastalar için: Salgın süresince tedavi kayıtlarının tedavi ekibi tarafından yakından izlenemiyor olması sizi kaygılandırdı mı?	
-Evet	25, %69,4
-Hayır	11, %30,5
APD uygulayan hastalar için: Uzaktan kontrollü aletli periton diyalizi tedavi uygulaması ile periton diyalizi ekibinin tedavinizi izliyor oluşu kendinizi güvende hissetmenize yardımcı oldu mu?	
-Güvende hissettim	17, %70,8
-Güvensiz hissettim	7, %29,1

PD: Periton diyalizi, APD: Aletli periton diyalizi, SAPD: Sürekli ayakta periton diyalizi, SS: Standart sapma, COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019, UK-APD: Uzaktan kontrollü APD, IQR: Çeyrekler arası aralık

Tüm hastaların karantina öncesi ve karantina sonrası değerlendirilen klinik ve laboratuvar verilerinde, serum kalsiyum düzeylerinde artma (ortanca, IQR; sırasıyla Aralık 2019 ve Haziran 2020: 8,6; 8-9,2 ile 8,8; 8,3-9,4; $p=0,003$) dışında anlamlı değişiklik saptanmadı. Akciğer grafileri değerlendirildiğinde; Aralık ayında 9 (%15) hastada plevral effüzyon mevcut iken, bu sayı Haziran'da 6 (%10) idi (Tablo 2).

Tedavi modalitesine göre APD ve SAPD uygulanan hastaların ayrı ayrı karantina öncesi ve sonrası klinik ve laboratuvar özellikleri kıyaslandığında; sadece APD hastalarının Haziran 2020'de günlük UF miktarları (Aralık 2019 ve Haziran 2020 ortalama; 1365 vs 1514 mL/gün, $p=0,026$) ve serum bikarbonat değerlerinin (Aralık 2019 ve Haziran 2020 ortalama; 25,4 vs

27 mmol/L; $p=0,034$) daha fazla olduğu görülürken, SAPD hastalarında herhangi bir fark saptanmadı.

APD ve SAPD uygulanan hastaların birbiri ile kıyaslamasında ise salgında PD hemşireleri ile haberleşme için seçilen yol bakımından, SAPD hastalarının hemşireler ile daha fazla görüşme eğiliminde olduğu; bu görüşmelerin SAPD hastalarında sıklıkla WhatsApp mesajı (20, %37 vs 5, %18,5, $p=0,008$), APD hastalarında ise sesli telefon görüşmesi (22, %81) şeklinde olduğu görüldü. Ek olarak hem Aralık 2019 hem de Haziran 2020'de fosfor düzeylerinin SAPD hastalarında daha düşük olduğu görüldü. Bunun dışındaki klinik ve laboratuvar değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 2: Tüm hastaların karantina öncesi ve sonrası özelliklerinin karşılaştırılması (n=60)

	Aralık 2019	Haziran 2020	p
Vücut ağırlığı, kg (ortanca, IQR)	68,6, 57,3-78,8	68,8; 57,7-78,5	0,502
Sistolik KB, mmHg (ortalama \pm SS)	133,5 \pm 18	131,6 \pm 20	0,485
Diastolik KB, mmHg (ortalama \pm SS)	78,5 \pm 11	78 \pm 10,5	0,585
Akciğer grafisi bulguları (n, %)			
-Normal	50, %83	52, %86	0,423
-Plevral effüzyon	9, %15	6, %10	
-Effüzyona ek parankimal ödem	1, %1,7	2, %3,3	
Nefes darlığı (n, %)			
-Var	1, %2	1, %2	1
-Yok	59, %98	59, %98	
Pretibial ödem (n, %)			
-Var	20, %33	12, %20	0,096
-Yok	40, %66	48, %80	
D/P Kreatinin PET (ortanca, IQR)	0,61; 0,54-0,7	-	
Kt/V (ortanca, IQR)	2,34; 1,9-2,6	-	
Günlük UF (mL/gün) (ortanca, IQR)	1.500, 1.000-1.937	1.625; 1.200-2.162	0,105
BUN, mg/dL (ortanca, IQR)	52; 44-58	51; 41-56	0,096
Kreatinin, mg/dL (ortanca, IQR)	8,75; 6,5-11	9; 6,6-11	0,849
Serum albumin, g/L (ortanca, IQR)	3,4; 3,2-3,7	3,5- 3,3-3,8	0,187
Sodyum, mmol/L (ortanca, IQR)	135; 133-138	135; 133-137	0,053
Potasyum, mmol/L (ortanca, IQR)	4,3; 3,8-4,6	4,45; 4-5	0,083
Kalsiyum, mg/dL (ortanca, IQR)	8,6; 8-9,2	8,8; 8,3-9,4	0,003
Fosfor, mg/dL (ortanca, IQR)	5,3; 4,5-6	5,4; 4,5-6,2	0,326
PTH, pg/mL (ortanca, IQR)	475; 274-803	446; 248-881	0,850
Ürik asit, mg/gL (ortanca, IQR)	6,1; 5,1-6,8	6,3; 5,3-6,7	0,233
CRP, mg/L (ortanca, IQR)	7,6; 3-16	7,2; 2,77-16,8	0,711
Bikarbonat, mmol/L (ortanca, IQR)	25; 22-27	26,3; 23-27	0,110
Ferritin, ng/mL (ortanca, IQR)	186; 135-260	184; 119-292	0,483
Transferrin saturasyonu, % (ortanca, IQR)	23; 19-30	22; 18-28	0,064
Hemoglobin, g/dL (ortanca, IQR)	11; 10-11,8	10,7; 9,6-11,7	0,853

SS: Standart sapma, PTH: Paratiroid hormonu, UF: Ultrafiltrasyon, IQR: Çeyrekler arası aralık, KB: Kan basıncı, PET: Pozitron emisyon tomografisi, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu

Tartışma

Çalışmamız PD hastalarının, pandemi gibi sıradışı bir durum da olsa PD tedavi ve takibinin şartlara hızla uyum sağlayabildiği ve sıkı hastane takibi gerekmeksizin tele-sağlık ile kontrol edilerek evde güvenle sürdürülebildiğini göstermiştir. PD tedavi şeklinin (UK-APD ya da SAPD) klinik sonuçlarına ya da hastanın salgındaki kaygı durumuna etkisi olmadığı görüldü. Hastaların %80'den fazlası diyaliz tedavilerine evde devam etmekten ve teknolojik araçlar ile tele-sağlık hizmeti almaktan memnun olduklarını bildirdiler.

COVID-19'un henüz kesin bir tedavi ya da önleme yolunun olmayışı izolasyon önlemlerinin önemini artırmaktadır. Kronik

böbrek hastalığı, hem hastalığın ağır seyretmesi hem de merkezde hemodiyalize ya da rutin PD kontrolü için hastaneye gelmesi gereken hastaların bulaşma riskini artırması bakımından da ciddi bir risk faktörü haline gelmiştir (10). Bu bağlamda, özellikle evde PD tedavileri önem kazanmıştır. PD seçenekleri SAPD, APD ve UK-APD olarak ele alındığında, bu dönemde en avantajlı seçeneğin UK-APD olabileceği akla gelebilir.

Bro ve ark. (11) APD ve SAPD tekniklerinin hayat kalitesi ve klinik sonuçları üzerine etkisini kıyasladıkları çalışmada, APD hastalarının gün içinde işe ve sosyal hayata ayırdıkları zamanın fazla olması dışında bir fark saptamamıştır. Üç çalışmanın analiz edildiği 139 hastalık bir seride, APD ile SAPD arasında mortalite, peritonit, diyaliz modalitesi değişimi sıklığı,

Tablo 3: Tedavi modalitesine göre klinik ve laboratuvar bulgularının ve anket sonuçlarının karşılaştırılması

	APD, n=24	SAPD, n=36	p
Yaş (ortalama \pm SS)	52,3 \pm 19	54 \pm 15	0,700
Charlson komorbidite skoru (ortanca, IQR)	4, 2-6	3,5, 2-5	0,567
PD süresi, ay (ortanca, IQR)	37,5; 16, 2-80	29,5; 12-78	0,634
RRF (>100 mL) (n, %)			
Var	14, %58	25, %70	0,337
Yok	10, %42	11, %30	
Vücut ağırlığı, kg (ortanca, IQR)			
-Aralık	66,4; 57-78	69; 58-79	0,624
-Haziran	64,7; 56-77	67; 57-80	0,551
Kilo alımı, >2 kg (n, %)			
Var	5, %21	11, %30	0,404
Yok	19, %79	25, %70	
Antihipertansif ilaç sayısı (ortanca, IQR)	2; 1-2	1; 1-2	
Anti hipertansif artırılma durumu (n, %)			
Evet	1, %4,2	1, %2,8	0,769
Hayır	23, %95,8	35, %97,2	
Diüretik tedavi			
Var	6, %25	16, %44,4	0,126
Yok	18, %75	20, %55,5	
PD tedavi değişikliği			
Var	3, %12	6, %17	0,658
Yok	21, %88	30, %83	
Salgında sorun yaşama durumu (n, %)	6	5	0,410
Salgında yaşanan sorun			
-Malzeme ve solüsyon temini	6, %25	3, %8,3	-
-PD ekibi ile iletişim	0	1, %2	
-İlaç temini	0	1, %2	
Salgın süresince periton diyalizi ekibi ile nasıl iletişime geçtiniz? (Birden fazla seçenek seçilebilir)			
-Whatsapp	5, %18,5	20, %37	0,008
-Sesli telefon görüşmesi	22, %81,4	34, %63	0,673
Yeni tip Koronavirüs'ün sebep olduğu COVID-19 hastalığı salgını nedeni ile kaygılandınız mı?			
-Hayır/Hiç	6, %25	9, %25	0,996
-Çok az	3, %12,5	5, %13,9	
-Kısmen	7, %29,2	9, %25	
-Çoğunlukla	4, %16,7	6, %16,7	
-Tamamen/Kesinlikle	4, %16,7	7, %19,4	
Salgın süresince diyaliz tedavinizi evde sürdürebilmeniz sizi memnun etti mi?			
-Hayır/Hiç	-	1, %4,2	0,509
-Çok az	1, %4,2	1, %4,2	
-Kısmen	-	-	
-Çoğunlukla	1, %4,2	5, %13,9	
-Tamamen/ Kesinlikle	22, 36,7	29, %80,6	
Salgın süresince diyaliz tedavi ekibi ile teknolojik araçlar ile iletişime geçebiliyor olmanız sizi memnun etti mi?			
-Hayır/Hiç	-	-	0,189
-Çok az	1, %4,2	-	
-Kısmen	-	-	
-Çoğunlukla	2, %8,3	8, %22,2	
-Tamamen/Kesinlikle	21, %87,5	28, %77,8	

Tablo 3 devamı

Salgın süresince diyaliz tedavinizi evde sürdürüyor olmanızın olumsuz bir etkisi olduğunu düşündünüz mü?			
-Hayır/Hiç	21, %35	32, %53,3	0,893
-Çok az	2, %3,3	2, %5,6	
-Kısmen	-	-	
-Çoğunlukla	-	-	
-Tamamen/ Kesinlikle	1, %4,2	2, %5,6	
SAPD uygulayan hastalar için: Salgın süresince tedavi kayıtlarının tedavi ekibi tarafından yakından izlenemiyor olması sizi kaygılandırdı mı?			
-Evet	-	25, %70	
-Hayır		11, %30	
APD uygulayan hastalar için: Uzaktan kontrollü aletli periton diyalizi tedavisi uygulaması ile periton diyalizi ekibinin tedavinizi izliyor oluşu kendinizi güvende hissetmenize yardımcı oldu mu?			
-Güvende hissettim	17, %70	-	
-Güvensiz hissettim	7, %30		
Sistolik KB, mmHg (ortalama ± SS)			
-Aralık	132,9±18,9	133,8±17,2	0,679
-Haziran	132,9±20,7	130,8 ± 20	0,873
Diastolik KB, mmHg (ortalama ± SS)			
-Aralık	80±11,4	77,5±11,3	0,477
-Haziran	77±9	78,9±11,5	0,686
Akciğer grafisi bulguları (n, %)			
Aralık 2019			
-Normal	19, %80	31, %87	0,437
-Plevral Effüzyon	5, %20	4, %11	
-Effüzyona ek parankimal ödem	0	1, %2	
Haziran 2020			
-Normal	21, %88	31, %86	0,906
-Plevral effüzyon	2, %8	4, %12	
-Effüzyona ek parankimal ödem	1, %2	1, %2	
Nefes darlığı (n, %)			
Aralık 2019			
-Var	0	1, %2	0,410
-Yok	24, %100	35, %97,2	
Haziran 2020			
-Var	0	1, %2	0,410
-Yok	24, %100	35, %97,2	
Pretibial ödem (n, %)			
Aralık 2019			
-Var	9, %37	11, %30	0,576
-Yok	15, %63	25, %70	
Haziran 2020			
-Var	5, %21	7, %20	0,895
-Yok	19, %79	29, %80	
D/P Kreatinin PET (ortanca, IQR)			
	0,6; 0,55- 0,7	0,61; 0,52-0,71	0,536
Kt/V (ortanca, IQR)			
	2,1; 1,72-2,47	2,3; 2,1-2,64	0,051
Günlük UF (mL/gün) (ortanca, IQR)			
-Aralık	1.187; 850-1.735	1.637; 1063-2.037	0,113
-Haziran	1.450; 1.025-1.975	1.650; 1250-2.237	
BUN, mg/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	53,5; 44,5-63,5	51; 44-58	0,338
-Haziran	51,5 ;40-57	50,5; 41-55	
Kreatinin, mg/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	10; 7,5-11	8,3; 5,6-11,2	0,135
-Haziran	10,1; 8-11,8	8; 6,1-10,4	

Tablo 3 devamı

Serum albumin, g/L (ortanca, IQR)			
-Aralık	3,4; 3,2-3,7	3,4; 3,2- 3,7	0,716
-Haziran	3,5; 3,4-3,8	3,5; 3,3-3,87	0,885
Sodyum, mmol/L (ortanca, IQR)			
-Aralık	136; 133-137	135; 133-138	0,677
-Haziran	136; 133-138	135; 132-137	0,184
Potasyum, mmol/L (ortanca, IQR)			
-Aralık	4,5; 4,1-4,75	4; 3,7-4,5	0,01
-Haziran	4,55; 4,1-5,1	4,35; 3,7-4,77	0,06
Kalsiyum, mg/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	8,8; 7,7-9,3	8,3; 7,9-9	0,437
-Haziran	8,8; 8,1-9,5	8,75; 8,4-9,4	0,934
Fosfor, mg/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	5,8; 5,3-6,3	5; 4,2-5,5	<0,001
-Haziran	6; 4,7-6,7	5,1; 4,4-5,8	0,018
PTH, pg/mL (ortanca, IQR)			
-Aralık	419; 257-974	485; 298-694	0,821
-Haziran	450; 218-1014	446; 248-869	0,982
Ürik asit, mg/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	6; 5,1-6,8	6,1; 5-6,8	0,768
-Haziran	6,35; 5,2-6,67	6,3; 5,3-6,8	0,815
CRP, mg/L (ortanca, IQR)			
-Aralık	4,2; 1,87-9,7	11; 4,2-17	0,062
-Haziran	6,3; 1,32-13,7	7,8; 3,5-19,8	0,208
Bikarbonat, mmol/L (ortanca, IQR)			
-Aralık	25; 23,5-27,6	24; 22-27	0,213
-Haziran	27,1; 25-29,4	25,6; 22,6-27,1	0,027
Ferritin, ng/mL (ortanca, IQR)			
-Aralık	207; 110-347	178; 135-251	0,608
-Haziran	214; 124-385	174; 117-236	0,174
TS % (ortanca, IQR)			
-Aralık	25; 19-33	22; 19-26	0,207
-Haziran	23; 20-30	22; 17-26	0,241
Hemoglobin, g/dL (ortanca, IQR)			
-Aralık	11; 9,6-11,6	11; 10-12	0,651
-Haziran	10,6; 10-11,6	10,8; 9,5-12,2	0,821

PD: Periton diyalizi, APD: Aletli periton diyalizi, SAPD: Sürekli ayaktan periton diyalizi, SS: Standart sapma, COVID-19: Koronavirüs Hastalığı-2019, KB: Kan basıncı, IQR: Çeyrekler arası aralık, PET: Pozitron emisyon tomografisi, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu, UF: Ultrafiltrasyon, APD: Aletli periton diyalizi, PTH: Paratiroid hormonu

herni, diyalizat kaçağı, hastane yatışı bakımından bir fark saptanmamıştır (12). UK-APD, APD ile karşılaştırıldığında ise gece alarmları, hastane başvuruları ve toplam maliyetin daha az olduğu görülmüştür (13,14). Yeter ve ark. (15) APD'den UK-APD'ye geçiş yapılan 15 hastanın 6 aylık takibinde ortalama arteriyel kan basıncında düşme, antihipertansif ihtiyacında azalma, UF miktarında artma saptamışlardır.

COVID-19 salgını başladıktan sonra hemen tüm ülkelerdeki sağlık otoriteleri ve dernekler evden takip ve tedavisine devam edilebilecek hasta gruplarının acil durumlar dışında hastaneye gelmemelerinin sağlanmasını önermişlerdir (7,8,16). Pandemi sırasında UK-APD kullanımının değerlendirdikleri çalışmalarında Bunch ve ark. (17), geçmiş aylara göre tedavi uyumunun belirgin arttığını, hastane başvurularının azaldığını

ve tele-konsültasyonların arttığını, peritonit oranları, kan basıncı takipleri gibi klinik parametrelerde fark saptanmadığını göstermiştir. Chen ve ark. (18) Nisan 2020'de 337 PD hastası ile yaptıkları anket çalışmasında, hastaların çoğunda PD tedavisinin pandemiden etkilenmediğini ve hastaların sadece %3,3'ünün diyalizat solüsyonu temininde sorun yaşadığını bildirmiştir. Ek olarak, bu kohortta 8 hasta hastaneye yatmış, 12'si kilo almış ve 2'si ölmüştür (18). Yeter ve ark. (19) salgın süresince 3 merkezden alınan 123 PD hastasında karantina öncesi ve sonrasında klinik parametreleri ve hastaların duyu durumlarını değerlendirdikleri çalışmada, tüm hastalarda serum fosfor ve parathormon değerlerinde yükselme görülürken, UK-APD hastalarında sabit seyrettiğini göstermişlerdir. Merkezimiz de sorun olduğu zaman önceden beri kullanılmakta olan tele-

sağlık uygulamaları (sesli telefon görüşmesi, gerektiğinde WhatsApp mesajları) ile destek durumunu tüm hastalara düzenli olarak vermeye başlamıştır. Çalışmamızda, hasta memnuniyeti yüksek bulunmuş ve tele-sağlık uygulamasına geçildiği dönemin sonunda karantina öncesi döneme göre klinik sonuçlarında bir fark saptanmamıştır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, hasta sayısının yetersiz düzeyde kalmış olabileceği ve hastaların volüm durumlarının kilo takibi, kan basıncı takibi gibi dolaylı yöntemler ile ortaya konması nedeniyle kısıtlılıkları vardır.

Sonuç

Dünyanın her köşesinde etkisi hissedilen ve kronik hastaların daha çok bulaş ve bunun getirdiği psikolojik risk altında olduğu küresel bir salgın döneminde en güvenli yer olarak görülen evde sürdürülebilir tedavilerin önemi göz önüne serilmiştir. Çalışmamızda da hastaların evde PD tedavisi ile takip edilmekten memnun olduklarını; PD tedavisi ile uzaktan telefon vizitleri ile takip edildikleri 3 ayın sonunda klinik sonuçlarında kötüleşme olmadığını; PD diyaliz modalitesinin ise hasta algısına ve klinik sonuçlarına bir etkisi olmadığını gösterdik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (karar no: İ6-370-20).

Hasta Onayı: Hastalara anket uygulanmadan önce yazılı aydınlatılmış onamları alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97:829-838.
- Ikizler TA. COVID-19 in dialysis patients: adding a few more pieces to the puzzle. *Kidney Int.* 2020;98:17-19.
- Ikizler TA. COVID-19 and Dialysis Units: What Do We Know Now and What Should We Do? *Am J Kidney Dis.* 2020;76:1-3.
- Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int.* 2020;98:27-34.
- Boen ST, Mion CM, Curtis FK, et al. Periodic peritoneal dialysis using the repeated puncture technique and an automatic cycling machine. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1964;10:409-414.
- Giuliani A, Crepaldi C, Milan Manani S, et al. Evolution of Automated Peritoneal Dialysis Machines. *Contrip Nephrol.* 2019;197:9-16.
- Brown E, Arteaga JD, Chow J, et al. ISPD: Strategies regarding COVID-19 in PD patients adapted from Peking University First Hospital 28th Mar 2020. [Available from: http://ispd.org/wp-content/uploads/ISPD-PD-management-in-COVID-19_ENG.pdf].
- Derneği TN. Renal Afet Gücü Önerileri- COVID 19 ve Hemodiyaliz 2020 [Available from: <http://www.nefroloji.org.tr/haber.php?id=283>].
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-83.
- Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52:1193-1194.
- Bro S, Bjorner JB, Tofte-Jensen P, et al. A prospective, randomized multicenter study comparing APD and CAPD treatment. *Perit Dial Int.* 1999;19:526-533.
- Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis versus automated peritoneal dialysis for end-stage renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007:CD006515.
- Milan Manani S, Rosner MH, Virzi GM, et al. Longitudinal Experience with Remote Monitoring for Automated Peritoneal Dialysis Patients. *Nephron.* 2019;142:1-9.
- Makhija D, Alscher MD, Becker S, et al. Remote Monitoring of Automated Peritoneal Dialysis Patients: Assessing Clinical and Economic Value. *Telemed J E Health.* 2018;24:315-323.
- Yeter HH, Akcay OF, Ronco C, et al. Automated Remote Monitoring for Peritoneal Dialysis and Its Impact on Blood Pressure. *Cardiorenal Med.* 2020;10:198-208.
- El Shamy O, Tran H, Sharma S, et al. Telenephrology with Remote Peritoneal Dialysis Monitoring during Coronavirus Disease 19. *Am J Nephrol.* 2020;51:480-482.
- Bunch A, Ardila F, Castaño R, et al. Through the Storm: Automated Peritoneal Dialysis with Remote Patient Monitoring during COVID-19 Pandemic. *Blood Purif.* 2020:1-4.
- Chen J, Yin L, Chen X, et al. Management of peritoneal dialysis under COVID-19: The experience in Sichuan Province People's Hospital, China. *Perit Dial Int.* 2021;41:42-48.
- Yeter HH, Gok Oguz E, Akcay OF, et al. The reliability and success of peritoneal dialysis during the COVID-19 pandemic. *Semin Dial.* 2021;34:147-156.

Jaw Bite Force to Predict Masseter Muscle Thickness and Swallowing Functions

Masseter Kas Kalınlığı ve Yutma Fonksiyonlarını Tahmin Etmede Çene Isırma Kuvvetinin Yeri

© Gözde Şengül Ayçiçek¹, © Güneş Arık², © Muhammet Cemal Kızırlanslanoğlu³, © Büşra Can⁴, © İhsan Yıkılğan⁵,
© Mahmut Duymuş⁶, © Zekeriya Ülger¹

¹Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Kırıkkale, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Ankara City Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Ankara, Turkey

³University of Health Sciences Turkey, Konya Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Konya, Turkey

⁴Marmara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, İstanbul, Turkey

⁵Gazi University Faculty of Dentistry, Department of Restorative Dentistry, Ankara, Turkey

⁶Special TESLA EMAR Imaging Center, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: The age-related changes in the masticatory muscles and teeth lead to large spectrum of problems from malnutrition to death in the elderly. The aim of this study is to investigate the relationship among bite strength, chewing muscle thickness, and swallowing difficulty.

Materials and Methods: A total of 58 patients (47 over 65 years old and 11 young) were included in the study. After a comprehensive geriatric assessment of the older adults, the jaw bite force was assessed with pressure sensitive sensor and chewing muscles thicknesses were measured with ultrasound in both groups. The swallowing difficulty was determined by the eating assessment tool (EAT-10).

Results: The median age was 71 years (minimum-maximum: 21-85) and 48.3% of the participants were women. Bilateral jaw bite force scores and masseter muscles thicknesses were lower in the elderly than in the young patients and in the patients with tooth prosthesis than in those without prosthesis ($p<0.05$, $p<0.01$, respectively). There was a positive correlation between jaw bite force and masseter muscle thicknesses ($p<0.05$). Jaw bite force was positively correlated with handgrip strength (right $r=0.428$, $p=0.002$ and left $r=0.347$, $p=0.007$). Both right and left jaw bite forces were negatively correlated with EAT-10 scores ($r=-0.342$, $p=0.017$ and $r=-0.383$, $p=0.005$, respectively).

Conclusion: Decreasing of the jaw bite force and masseter muscle thickness with age may be the reporter of malnutrition and swallowing difficulty. Further studies are needed with larger number of patients to determine if these parameters predict jaw bite force and swallowing dysfunction in older adults.

Key Words: Jaw Bite Force, Masseter Muscle, Muscle Strength, Older Adults

Öz

Amaç: Çiğneme kaslarında ve dişlerde yaşa bağlı değişiklikler, yaşlılarda yetersiz beslenmeden ölüme kadar geniş bir yelpazede sorunlara yol açar. Bu çalışmanın amacı çene ısırma kuvveti, çiğneme kas kalınlığı ve yutma güçlüğü arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya toplam 58 hasta (65 yaş üstü 47 ve 11 genç) dahil edildi. Yaşlı erişkinlerin kapsamlı geriatrik değerlendirmesinin ardından her iki grupta da çene ısırma kuvveti basınca duyarlı sensör ile değerlendirildi ve çiğneme kasları kalınlıkları ultrason ile ölçüldü. Yutma güçlüğü yeme değerlendirme aracı (EAT-10) ile belirlendi.

Bulgular: Ortanca yaş 71 yıl idi (minimum-maksimum: 21-85) ve katılımcıların %48,3'ü kadındı. Bilateral çene ısırma kuvveti skorları ve masseter kas kalınlıkları yaşlı hastalarda genç hastalara göre, diş protezi olanlarda ise protezi olmayanlara göre daha düşüktü (sırasıyla $p<0,05$, $p<0,01$). Çene ısırma kuvveti ile masseter kas kalınlıkları arasında pozitif korelasyon vardı ($p<0,05$). Çene ısırma kuvveti el sıkma kuvvetiyle pozitif yönlü korelasyon

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gözde Şengül Ayçiçek,
Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Geriatrics, Kırıkkale, Turkey
Phone: +90 533 571 68 51 E-mail: gzdsgul@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0528-8851
Received/Geliş Tarihi: 29.09.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 16.02.2021



©Copyright 2021 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.

Öz

gösterdi (sağ $r=0,428$, $p=0,002$ ve sol $r=0,347$, $p=0,007$). Hem sağ hem de sol çene ısırma kuvveti EAT-10 skorları ile negatif yönlü korelasyon gösterdi (sırasıyla $r=-0,342$, $p=0,017$ ve $r=-0,383$, $p=0,005$).

Sonuç: Yaşla birlikte çene ısırma kuvvetinin ve masseter kas kalınlığının azalması, yetersiz beslenme ve yutma güçlüğü habercisi olabilir. Bu parametrelerin yaşlı erişkinlerde çene ısırma kuvvetini ve yutma fonksiyon bozukluğunu öngörüp öngörmediğini belirlemek için daha fazla sayıda hasta ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Çene Isırma Kuvveti, Masseter Kası, Kas Kuvveti, Yaşlılık

Introduction

Skeletal muscle mass and muscle strength are expected to reduce with aging. In older adults, masticatory muscles are also influenced from this process. The masseter muscle, one of these muscles, becomes thinner with aging and chewing and swallowing difficulties occur (1). The reduction in masseter muscle thickness, has also been shown to be related to a reduction in occlusal force and chewing ability, leading to difficulties in eating, and risk of malnutrition (2). Additionally several studies have shown that this process is effected from tooth loss (3,4). Dental health is closely associated with nutritional status and suggest that status of dentition should be considered in nutritional counseling and assessment of older adults (5).

Recently, European working group on sarcopenia in older people (EWGSOP) has pointed out that clinical value of sarcopenia definition only due to muscle mass is limited and muscle strength seems to be more relevant to the functionality than muscle mass. In the new sarcopenia criteria of 2018, EWGSOP2 used low muscle strength as the main parameter of sarcopenia. Probable sarcopenia is defined when only muscle strength declines. Combining low muscle strength with low muscle quantity or quality defines the sarcopenia. When low muscle strength, low muscle quantity/quality and low physical performance are all detected, sarcopenia is considered as severe (6).

In previous studies effects of aging and sarcopenia on muscle strength and swallowing were evaluated. The authors mentioned, tongue pressure and jaw-opening force are useful to predict the decline of swallowing function, that may be important in preventing dysphagia (7) and pointed out that grip strength serve a role as a simple indicator for swallowing-related muscle strength (8).

In the literature, investigations were focused on tongue pressure and jaw opening force, but the knowledge about jaw bite force as a predictor of muscle strength is lacking. Since, muscle strength seems to be more relevant to the functionality than muscle mass, in this study we aimed to find out the relationship between bite strength, chewing muscle thickness, and swallowing difficulty.

Materials and Methods

Patients

A total of 47 patients admitted to the University Hospital geriatric outpatient clinic were included in the study. At the time of data collection, there were no widely acceptable standard validated values for jaw bite scores, for this reason we analyzed 11 healthy young as control group. The control group had no chronic diseases or any tooth problem (prosthesis etc.).

Patients with temporomandibular muscle disease, presence of myalgia in the face and chewing muscles, diagnosis of trigeminal neuralgia, diagnosis of Sjögren's syndrome, presence of chewing and swallowing problems due to moderate-to-advanced dementia or cerebrovascular event were excluded from the study.

Comprehensive Geriatric Assessment

All patients underwent comprehensive geriatric assessment (CGA) including Mini Nutritional Assessment-Short Form (9), Katz activities of daily living (10,11), Lawton and Brody (12) instrumental activities of daily living, mini mental state examination (13), Yesavage depression scale (14) and clock drawing tests. CGA was performed by the geriatrician.

Grip strength dynamometer (Grip-D, Takei®) was used to measure muscle strength from dominant hand. After 10 second intervals measurements were repeated for three times and maximum hand grip strength (HGS) value was recorded. For males 27 kg and for females 16 kg were used as the cut-off thresholds (6).

Ultrasonographic Evaluation

Ultrasonographic (US) estimates were obtained by a single trained sonographer with 11 years of experience in sonography.

Ultrasound device: Philips Affiniti 70G (Copyright Koninklijke Philips N.V. 2014, Andover, MA, 01810 USA) ultrasound device equipped with 12-5 MHz linear transducer and 5-1 MHz convex transducer was used for B mode ultrasound.

Anatomical regions measured: We measured the thickness of bilateral masseter muscles (Figure 1).

US examination: All the measurements were performed in supine position. The neck of the patient were in extension and all the muscles were in relaxed position. To avoid compression of the muscle a generous amount of ultrasound contact gel was applied to the probe. Muscles were measured at the level where thickness was greatest. All the measurements were done with linear transducer. The participants sat upright with no head support. The anterior border and subsequently the origin as well as insertion of the masseter muscle were palpated to locate the thickest part of the muscle as site for the measurement.

Jaw bite force measurement: Jaw bite force was measured from bilateral first molar site with pressure sensitive device (mod dental) in Newton (Figure 2).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using Statistical Package for Social Sciences for windows 20.0 software.

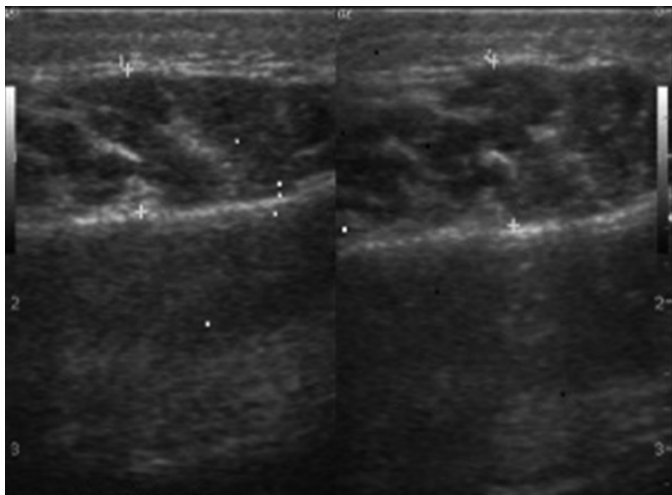


Figure 1: US evaluation masseter muscle contracted (left), relaxed (right).
US: Ultrasonographic



Figure 2: Jaw bite force measurement device

Numerical parameters were assessed by histogram and Kolmogorov-Smirnov test to evaluate whether the variables had normally distribution or not. Categorical variables were presented as frequencies and percentage. Comparison of continuous numerical parameters between two groups was done by using Student's t-test or Mann-Whitney U test according to the distribution of the parameters as normal or skew distribution, respectively. Categorical parameters were compared with chi-square test. Correlation analysis were conducted with Pearson for normally distributed variables and with Spearman for not normally distributed variables. $P < 0.05$ was considered as statistically significant.

Ethical Statement

Ethical approval was obtained from the Local Ethical Committee (01/2016-110). This research was completed in accordance with the guidelines of the Helsinki Declaration. Written informed consent was obtained from all participants.

Results

The median age was 71 years [minimum (min)-maximum (max): 21-85] and 48.3% of the participants were women. The median body mass index (BMI) was 27.3 kg/m² (min-max: 18.35-38.5). The incidence of hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease was 55.3%, 29.8% and 36.2%, respectively (Table 1).

Bilateral jaw bite force scores and masseter muscles thicknesses were lower in the older adults than young patients and in the patients with tooth prosthesis than without prosthesis ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively) (Table 2).

There was a positive correlation between jaw bite force and masseter muscle thicknesses ($p < 0.05$). Jaw bite force was

Table 1: Demographic characteristics of the participants

	Older patients n=47	Younger patients n=11
Age	74 (65-85)	29 (21-42)
Sex (% female)	53.2	27.3
BMI (kg/m ²)	27.7 (21.6-35.3)	24.9 (18.3-38)
HT (n, %)	26 (55.3)	
DM (n, %)	14 (29.8)	
CAD (n, %)	17 (36.2)	
MNA-SF	11.6±3.2	
HGS	24.6±9.7	
EAT-10	0 (0-14)	
4 m walking speed (m/sn)	1.7±0.9	

Results were shown as median (min-max) for non-parametric, as mean ± SD for parametric variables.

BMI: Body mass index, HT: Hypertension, DM: Diabetes mellitus, CAD: Coronary artery disease, MNA-SF: Mini nutritional assessment-short form, HGS: Handgrip strength, EAT-10: Eating assessment tool, min-max: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

positively correlated with HGS (right $r=0.428$, $p=0.002$ and left $r=0.347$, $p=0.007$). Both right and left jaw bite force were negatively correlated with the eating assessment tool (EAT-10) scores ($r=-0.342$, $p=0.017$ and $r=-0.383$, $p=0.005$, respectively) (Table 3).

Bilateral masseter muscle thicknesses were more thinner in females than men (right 7.9 mm (3.3-10.7) vs 10.4 mm (4.4-14), $p=0.001$ /left 7.9 mm (2.6-12.9) vs 9.25 mm (5.7-16.8), $p=0.04$).

The right masseter muscle was thinner in patients with swallowing difficulty than without [7.8 mm (min-max: 6.4-10.8) vs. 9.6 mm (min-max: 4.4-13.3) $p=0.02$]. The left masseter muscle was thinner in patients with swallowing difficulty than

without [7.8 mm (min-max: 5-10.5) vs. 9.2 mm (min-max: 5.2-16.8) $p=0.01$]. The right masseter muscle was also found to be thinner in patients with malnutrition than without [7.8 mm (min-max: 5.4-9.9) vs 9 mm (min-max: 4.4-13.3) ($p=0.04$)].

Bilateral masseter muscles thicknesses were positively correlated with mini-nutritional assessment short-form scores (right $r: 0.466$, $p<0.01$ /left $r: 0.385$ $p=0.01$) and negatively correlated with EAT-10 scores (right $r: -0.366$, $p<0.01$ /left $r: -0.436$ $p<0.01$). There was a positive correlation between masseter muscle thickness and HGS ($r=0.344$, $r=0.315$, $p<0.05$) (Table 4).

Table 2: Assessment of jaw bite force and masseter muscle thicknesses in older and younger patients

	Older patients n=47	Younger patients n=11	p
Right masseter thickness (mm)	8.4 (3.3-13.3)	11.3 (6.4-14)	<0.001
Left masseter thickness (mm)	7.9 (2.6-13.4)	11.3 (7.5-16.8)	<0.001
Jaw bite force, right (N)	38 (13-106)	180 (60-270)	<0.001
Jaw bite force, left (N)	32.5 (11-120)	177 (110-265)	<0.001

Results were shown as median (min-max) for non-parametric, as mean \pm SD for parametric variables.
min-max: Minimum-maximum, SD: Standard deviation

Table 3: Correlation analysis of jaw bite force with other parameters

	Jaw bite force			
	Right		Left	
	r	p	r	p
Age	-0.315	0.020	-0.355	0.008
Masseter thickness				
Right	0.312	0.020	0.323	0.017
Left	0.379	0.005	0.402	0.003
HGS	0.428	0.002	0.347	0.007
Walking speed	-0.396	0.009	-0.443	0.001
EAT-10	-0.342	0.017	-0.383	0.005

HGS: Handgrip strength, EAT-10: Eating assessment tool

Table 4: Correlation analysis of masseter thicknesses with other parameters

	Masseter thickness (r)		p
	Right	Left	
Age	-0.284	-0.392	<0.05
Jaw bite force			
Right	0.312	0.379	<0.05
Left	0.323	0.402	
MNA-SF	0.466	0.385	<0.05
HGS	0.344	0.315	<0.05
Walking speed	-0.256	-0.308	<0.05
EAT-10	-0.366	-0.436	<0.05

MNA-SF: Mini nutritional assessment-short form, HGS: Handgrip strength, EAT-10: Eating assessment tool

Discussion

To our knowledge, this is the first study investigating the relationship between jaw bite force, masseter muscle and swallowing difficulty in older adults. We have shown that, bite strength and masseter muscle thickness scores were worse in older patients, those with prosthesis, in women, in those with malnutrition and negatively correlated with EAT-10 scores.

Previously, Yamaguchi et al. (15), confirmed that in healthy older adults, tooth loss has a stronger relationship with masseter muscle thickness and masseter muscle thickness is also associated with grip strength, in both men and women. Similar to the literature we have found a positive correlation between masseter muscle thickness and HGS, and masseter muscle thickness was thinner in patients with prosthesis.

Machida et al. (7) pointed out that, aging decreased tongue pressure more than jaw-opening force, and affected men more than women and sarcopenia affected tongue pressure and jaw-opening force, with the exception of jaw-opening force in women. The authors mentioned, tongue pressure and jaw-opening force are useful to predict the decline of swallowing function, and provide appropriate interventions preventing dysphagia (7). Wakasugi et al. (8) find out, among men, tongue pressure was correlated with grip strength and walking speed, whereas jaw opening force was correlated with grip strength. Among men, swallowing-related muscle strength was correlated with whole-body strength, and grip strength could thus serve as a simple indicator for swallowing-related muscle strength (8). The jaw bite measurement device was described to determine dental implant size, number of implants, and prosthetic design for restoring partial edentulism. The device seems to be cost-effective that uses an off-the-shelf force transducer to measure patient bite force as a diagnostic aid (16). This is the first study investigating the relationship between jaw bite force and masseter muscle thickness and swallowing difficulty. We found that jaw bite force scores were lower in the older adults than young patients and in the patients with tooth prosthesis than without prosthesis. Additionally, jaw bite force was positively correlated with masseter muscle thicknesses and HGS and negatively correlated with EAT-10 scores. Thus measurement of jaw bite score-the easy and cost effective method- could predict HGS and become a part of sarcopenia assessment and obtain patients who will benefit from dysphagia management by predicting the swallowing difficulty.

Masseter muscle, which is easily accessible, assists the pharyngeal phase muscles that are mainly active in hyolaryngeal elevation; and, its activity starts at the beginning of the oral phase and continues until the end of swallowing (17). Despite the fact that masseter muscle is considered as a chewing muscle

that is affected in the oral phase, it also has an important action during swallowing. In other words, it has an activity during both the oral and pharyngeal phases. Moreover, without the activity of the masseter muscle, insufficient supra- and infrahyoid muscles activity and prolonged swallowing time have been reported in trials evaluating the activity of the swallowing muscles (18). In a previous study, electrical stimulation bilateral masseter muscles may provide an effective treatment for both dysphagia and cognitive function in early stroke patients (19). We evaluated swallowing difficulty with EAT-10 test and found that bilateral masseter muscles thicknesses were negatively correlated with EAT-10 scores, similarly.

Gaszynska et al. (20) evaluated nutritional status with BMI and body cell mass index (BCMI) and pointed out that masseter muscle thickness was positively associated BCMI, BMI. We have found that the right masseter muscle was also found to be thinner in patients with malnutrition than without.

This study has some limitations. First, the sample size was small, therefore, the power of the study was low. Second, since this study was cross-sectional in design, we couldn't have information about the change in strength. Additionally, since we didn't have any data on muscle mass it was not possible to investigate the relation between local and systemic sarcopenia.

Conclusion

Decreasing of the jaw bite force and masseter muscle thickness with age, may be the reporter of malnutrition and swallowing difficulty. These parameters were positively correlated with muscle strength that they might be used in the sarcopenia diagnosis, especially in patients with tooth prosthesis. Further studies with larger number of patients are needed to determine if these parameters predict swallowing dysfunction and sarcopenia in older adults.

Ethics

Ethics Committee Approval: The study was approved by the Ethics Committee of Gazi University, Faculty of Medicine, 01/2016-110.

Informed Consent: Informed consent was obtained from all patients.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.Ş.A., G.A., B.C., İ.Y., M.D., Concept: G.Ş.A., Z.Ü., Design: G.Ş.A., Z.Ü., Data Collection or Processing: G.Ş.A., G.A., B.C., Analysis or Interpretation: G.Ş.A., M.C.K., Literature Search: G.Ş.A., G.A., B.C., Writing: G.Ş.A., Z.Ü.

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

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

References

- Müller F, Hernandez M, Grütter L, et al. Masseter muscle thickness, chewing efficiency and bite force in edentulous patients with fixed and removable implant-supported prostheses: a cross-sectional multicenter study. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:144-150.
- Kikutani T, Yoshida M, Enoki H, et al. Relationship between nutrition status and dental occlusion in community-dwelling frail elderly people. *Geriatr Gerontol Int.* 2013;13:50-54.
- Bhoyar PS, Godbole SR, Thombare RU, et al. Effect of complete edentulism on masseter muscle thickness and changes after complete denture rehabilitation: an ultrasonographic study. *J Investig Clin Dent.* 2012;3:45-50.
- Newton JP, Yemm R, Abel RW, et al. Changes in human jaw muscles with age and dental state. *Gerodontology.* 1993;10:16-22.
- Sahyoun NR, Lin CL, Krall E. Nutritional status of the older adult is associated with dentition status. *J Am Diet Assoc.* 2003;103:61-66.
- Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48:16-31.
- Machida N, Tohara H, Hara K, et al. Effects of aging and sarcopenia on tongue pressure and jaw-opening force. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:295-301.
- Wakasugi Y, Tohara H, Machida N, et al. Can grip strength and/or walking speed be simple indicators of the deterioration in tongue pressure and jaw opening force in older individuals? *Gerodontology.* 2017;34:455-459.
- Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999;15:116-122.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA.* 1963;185:914-91.
- Arik G, Varan HD, Yavuz BB, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61:344-350.
- Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179-186.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17:37-49.
- Yamaguchi K, Tohara H, Hara K, et al. Relationship of aging, skeletal muscle mass, and tooth loss with masseter muscle thickness. *BMC Geriatr.* 2018;18:67.
- Flanagan D, Ilies H, O'Brien B, et al. Jaw bite force measurement device. *J Oral Implantol.* 2012;38:361-364.
- Pernambuco Lde A, Silva HJ, Lima LM, et al. Electrical activity of masseter muscle in young adults during swallowing of liquid. *J Soc Bras Fonoaudiol.* 2011;23:214-219.
- Hiraoka K. Effect of teeth clenching on swallowing motor patterns in humans. *Int J Neurosci.* 2006;116:1005-1012.
- Umay EK, Yaylaci A, Saylam G, et al. The effect of sensory level electrical stimulation of the masseter muscle in early stroke patients with dysphagia: A randomized controlled study. *Neurol India.* 2017;65:734-742.
- Gaszynska E, Godala M, Szatko F, et al. Masseter muscle tension, chewing ability, and selected parameters of physical fitness in elderly care home residents in Lodz, Poland. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1197-1203.

Tip 1 Diyabetli Sıçan Kalbi Elektriksel ve Mekanik Aktivitelerine Antiagregan Ajan Tikagrelorun Etkisinin İncelenmesi

Investigation of the Effect of the Antiaggregant Agent Ticagrelor on the Electrical and Mechanical Activities of Rat Heart With Type 1 Diabetes

© Ayşegül Durak¹, © Erkan Tuncay¹, © Sinan Değirmenci¹, © Belma Turan²

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

²Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Günümüze diabetes mellitus (DM) yaygın olarak görülmekte olup kardiyovasküler bozukluklar için önemli bir risk faktörüdür. DM'li hastalarda vasküler bozukluklardan bağımsız olarak gelişen diyabetik kardiyomyopati yanında, yüksek trombosit-reaktivitesi gelişmektedir. Bu çalışmada, bir P2Y₁₂ reseptör blokörü tikagrelorun (TİKA), DM'li sıçan kalp fonksiyonuna etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen Wistar türü erkek sıçanlar kullanılarak bir grup sıçana tek doz streptozotocin (STZ; 50 mg/kg) uygulanarak DM (48-saat sonra kan şekeri ölçülerek) oluşturulmuştur. DM olan sıçanların bir grubuna 8 hafta sonra gavaj yoluyla TİKA (150 mg/kg/gün) 4 hafta boyunca uygulanmıştır (DM+TİKA grubu). STZ enjekte edilen ikinci gruba bu süre içinde su uygulanmıştır (DM grubu). Üçüncü grup sıçana aynı süre su uygulanmıştır (Kon grubu). Uygulama sonrasında sıçanlarda hafif anestezi altında *in situ* elektrokardiyografi (EKG) kaydedilmiş ve kalpler izole edilerek Langendorff-perfüzyon sisteminde kalbin mekanik aktivitesi ölçülmüştür.

Bulgular: Hem DM'li hem de DM+TİKA'lı grup sıçanların kilo kaybederek, vücut-ağırlıklarının Kon-grubuna göre önemli derecede azalmış olduğu ($p<0,05$), ve DM'li gruptaki yaklaşık 4 kat yüksek olan açlık kan şekeri düzeyinin DM+TİKA grubunda da değişmediği gözlenmiştir. DM'li grupta, EKG parametreleri olan QT- ve RR-intervallerindeki uzamaların ve yavaşlamış kalp-atım hızının TİKA uygulanan grupta da benzer olduğu ($p>0,05$) gözlenmiştir. Ayrıca, DM'li grupta deprese olan sol ventrikül-içi basınç ile ve sol ventrikül-içi diyastol sonu basınç değişimlerinin DM+TİKA'lı grupta da benzer olduğu, buna karşın DM'li grupta uzamış olan gevşeme süresinin bu grupta daha fazla uzamış olduğu gözlenmiştir ($p<0,05$). Bunlara ek olarak, DM'li grupta azalmış olan β -adrenerjik yanıtların DM+TİKA grubunda daha da azaldığı gözlenmiştir.

Sonuç: Tüm veriler değerlendirildiğinde, TİKA uygulamasının DM'li sıçan kalbinin bozulan elektriksel ve mekanik aktiviteleri üzerinde pozitif etkiler oluşturmadığı, bunun yanında bazı negatif etkiler oluşturabildiği gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, TİKA'nın DM'li memelilerde kalp fonksiyonuna olan etkilerini açıklayabilmek için farklı süreler ve farklı dozlarda TİKA uygulamalı incelemelere ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Kardiyomyopati, Ticagrelor, P2Y₁₂ Reseptörü, EKG, Kontraktilite

Abstract

Objectives: Diabetes mellitus (DM) is presently a worldwide health problem and leads to high risks for cardiovascular dysfunction. Besides vascular disorders in dependent diabetic-cardiomyopathy, high thrombocyte reactivity is developed in DM. In this study, we aimed to examine the effect of P2Y₁₂ receptor blocker ticagrelor (TICA) on heart function of DM rats.

Materials and Methods: DM was induced by a single-dose of streptozotocin (STZ) injection in 3-month-old Wistar male rats (250-300g) and confirmed by blood glucose level, 48-hour following STZ-injection. After DM confirmation, those animals were kept for 8 weeks and then, they were divided into two groups. One half DM rats was treated with TICA (150 mg/kg/day, orally) for 4 weeks (DM+TICA group), while the second half group was treated with water (DM group). A third group of rats was treated with only water (Con-group). *In situ* electrocardiography (ECG)-recording was performed under mild anesthesia and mechanical activities of isolated hearts were examined by Langendorff-perfusion-system.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Durak,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 555 781 45 45 E-posta: atoy@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8365-316X

Geliş Tarihi/Received: 17.11.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 13.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Results: The body weight of the DM group was significantly reduced compared to the Con group ($p<0.05$), while their blood glucose level was about 4-fold higher than the Con-group. However, TICA treatment of the DM group had no significant effect on both low body weight and high blood glucose level. The calculated values for QT- and RR-intervals from ECGs and low heart-rate in the DM group could not be recovered with TICA treatment ($p>0.05$). Furthermore, TICA treatment did not affect reduced left ventricular pressure and increased left ventricular end-diastolic pressure of the DM group. However, TICA treatment was further prolonged half relaxation time of left ventricular pressure, which was also prolonged in the DM group ($p<0.05$). Moreover, the β -adrenergic response of left ventricular pressure was even further reduced in TICA-treated DM group compared to the untreated DM group.

Conclusion: Our data demonstrated that TICA treatment could not improve the depressed electrical and mechanical activity of DM rat heart, even with some negative effects. Overall, our study emphasized the importance of performing additional TICA treatment experiments either with different doses, different treatment periods, or both to clarify its effects on cardiovascular system function

Key Words: Diabetic Cardiomyopathy, Ticagrelor, P2Y12 Receptor, ECG, Contractility

Giriş

Diabetes mellitus (DM), hemen hemen tüm toplumlarda yaygın olarak görülmekte olup, hem koroner sistemde hem de bu sistemden bağımsız olarak gelişen kalp fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Diyabetik kardiyomiyopati adı verilen ve vasküler sistem bozukluklarından bağımsız olarak gelişen kalp fonksiyon bozukluğu bireyler için ciddi bir ölüm nedeni olabilmektedir (1,2). Ayrıca, DM'li bireylerde gözlenen koroner arter bozuklukları miyokard enfarktüsüne yol açarak, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (2). Diğer yandan, trombosit fonksiyonu da önemli derecede bozularak (yüksek trombosit agregasyonu), DM'lilerde önemli bir başka morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir (3). Buna karşın, DM'li hastalarda artmış trombosit reaktivitesinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılamamıştır (1,3,4).

Diyabette trombosit reaktivitesinin artması ve kullanılan tedavilerin her zaman pozitif etkiler oluşturamaması gibi nedenlerle, DM'li hastaların daha fazla oranlarda iskemi ile karşı karşıya gelmesine neden olmaktadır (5). Buna karşın, halen antiagregan tedavinin, DM'li hastalarında kardiyovasküler komplikasyonlar için önemli olduğu ve yaygın olarak kullanıldığı bilinmektedir (3). Ticagrelor (TİKA), güçlü bir P2Y12 reseptör blokörü olup, günümüzde doğrudan ve yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır (6). TİKA, adenosindifosfat (ADP) ile indüklenen trombosit agregasyonunu inhibe eden, oral yoldan uygulanan, doğrudan etkili, tersine çevrilebilir bir P2Y12 reseptör inhibitörüdür (7). Çalışmalarda TİKA'nın adenosin alınımını dengeleyici nükleozid transporter-1 (ENT-1) yolağını inhibe ederek, trombosit agregasyonu üzerinde güçlü bir etkiye yol açtığı gösterilmiştir (8). Önemli husus, adenosinin, trombosit inhibisyonundan sorumlu önemli bir aracılık rol oynayabilmesidir.

Ayrıca, TİKA'nın etki mekanizmaları arasında, cAMP'yi uyardığını, ve bu şekilde trombosit agregasyonunu inhibe ettiğini gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur (9). Bu nedenle, TİKA'nın, trombosit agregasyonunun inhibisyonu üzerinde ikili bir etkiye sahip olabildiği ileri sürülmektedir. Yeni

oral P2Y12 inhibitörlerinin etkilerinin karşılaştırılması üzerine yapılan bazı çalışmalarda, TİKA'nın, klopidogrole göre daha yüksek antiplatelet etkililik gösterdiği ileri sürülmektedir (10,11). Örneğin, PLATO çalışmalarında, TİKA'un akut kardiyovasküler hastalıklarda klopidogrole göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (12,13).

Diğer yandan, günümüzde yaygın olarak antitrombosit tedavisinde kullanılan TİKA'nın, sinüs düğümü duraklaması, atriyoventriküler blok kaynaklı bradikardiler ve dispne gibi yan etkileri gözlenmiş ve nedenlere bağlı olarak ilaç kullanımının durdurulduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (6,14-18). Ayrıca antiagregan tedavisinde kullanılan bu ajanlar, daha yüksek kanama riski ile ilişkilendirilmiştir ve özellikle Doğu-Asya hastalarında riskin arttığı bildirmiştir (19-21). Bunlara ek olarak, doz-bağımlı olarak yapılan çalışmada günümüzde diyabetli hastalara uygulanan dozun yarısının trombosit agregasyonu üzerinde aynı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır (7). Bir başka önemli husus, DM'li hastalarda sıklıkla kullanılan TİKA'nın diğer P2Y12 antagonistlerine göre antiplatelet tedavisinde daha etkin olduğu, fakat bu kullanımın kalbin aktivitesine zararlı olabileceği vurgulanmasıdır (6).

Bununla birlikte, TİKA kullanımının rabdomyoliz riskini arttırdığına ilişkin çalışmalar mevcuttur (1). Rabdomyoliz, çizgili kas liflerinin akut nekrozu ve toksik potansiyeli olan hücresel elemanların dolaşıma karışmasıyla belirli klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ve metabolik miyopati olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca rabdomyoliz gelişiminin oluşan elektrolit bozuklukları nedeniyle kalp ritmi bozuklukları ve kardiyak-arrest riski ile ilişkisi ileri sürülmektedir (22,23).

Bu nedenlerle, bu çalışmada yüksek antiagregan etkinlik gösteren P2Y12 reseptör inhibitörü TİKA'nın, Tip 1 diyabet modeli oluşturulmuş sıçanlarda kalbin elektriksel ve mekanik aktivitelerine etkisini incelemesi hedeflenmiştir. Bu hedef doğrultusunda, ilk aşama olarak, model sıçanlarda TİKA uygulaması yapılarak kalbin elektriksel ve mekanik aktiviteleri incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Sıçanlarda Tip 1 Diyabet Modeli Oluşturulması

Bu çalışmada, 3 aylık Wistar türü 18 adet erkek sıçan (200-250 g) kullanılmıştır. Sıçanlar önce 2 gruba ayrılarak, bir grup sıçan tek doz streptozotosin (STZ; 50 mg/kg vücut ağırlığı, 12 adet) uygulanmış diğer grup sıçana (6 adet; Kon grup) aynı miktarda serum fizyolojik uygulanmıştır (24). STZ enjeksiyonundan bir hafta sonra, ön-enjeksiyon seviyesinden en az 3 kat daha yüksek kan şekeri seviyesine sahip sıçanlar diyabet grubu (DM grup) olarak belirlenmiştir. Standart koşullarda standart sıçan yemi ile beslenen hayvanlardan DM grup sıçanlar 8 hafta sonra rastgele olarak 2 gruba ayrılmış ve bir gruba (6 adet) 4 hafta boyunca (TİKA; 150 mg/kg/gün) gavaj yoluyla uygulanırken diğer DM'li gruba (6 adet) aynı süre su uygulanmıştır. TİKA'nın günlük miktarı ve süresi önceki çalışmalar referans alınarak uygulanmıştır (25-27). Bu çalışmada kullanılan hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir ve çalışma Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun no.115-449 izni ile gerçekleştirilmiştir.

Sıçanlarda *in situ* Elektrokardiyogram (EKG) Ölçümü

Sıçanlar hafif eter anestezisi edilmiş ve 2 aktif ve bir referans elektrod hayvanların pençelerine yerleştirilerek (MP150, BIOPAC) online olarak kalp atım hızı ve EKG kayıtları alınmıştır. EKG kayıtları bant geçiren filtre (50-500 Hz) ile filtrelenmiş ve EKG en az 10 dakika kaydedilmiştir. İzlerin tepeden tepeye genliği (QRS değeri) ve PR-, RR- ve QT- süreleri ve kalp atım hızı ölçülmüştür.

Sıçanlarda Sol Ventrikül İçi Basınç Değişimlerinin Ölçülmesi

EKG değerleri kaydedilen sıçanlar 3 gün sonra, heparin içeren pental-sodyum (30 mg/kg) ile anestezisi edilerek kalpleri hızlı bir şekilde vücuttan izole edilmiştir. İzole kalpler Krebs-Hensleit çözeltisine (mM cinsinden: 119 NaCl, 4.8 KCl, 1.0 CaCl₂, 1.2 MgSO₄, 1.2 KH₂PO₄, 20 NaHCO₃ ve 10 glukoz içeren perfüzyon ortamı %95 O₂-%5 CO₂ ile gazlanmış ve 37° C'de pH 7,4) alınmış ve Langendorff-perfüzyon sistemine yerleştirilerek perfüze edilmiştir. Kalbin spontan aktivitesini durdurmak için atriyumlar çıkarılmış ve atriyo-ventriküler-nod pens yardımıyla ezilmiştir. Kalpler, bir elektrik uyarıcısı (DCS, Harvard) ile dakikada 300 atım hızında (1,5 ms için eşik voltajının 2 katı bir kare dalga ile) uyarılmış ve kalbin kasılması mitral kapaktan sol ventriküle yerleştirilmiş içi su dolu lateks-balon ile basınç değişimleri olarak kayıt edilmiştir. Sol ventrikül tarafından geliştirilen basınç (SVB), bir veri toplama sistemi (BiopacSystems, Goleta) tarafından çevrimiçi olarak kaydedilmiştir. Tüm kalpler, oksijenli ortam ile perfüzyonla 30-40 dakika stabilize edilmiş, ve sonrasında

SVB'nin tepe noktasına ulaşma süresi (TP) ve yarı gevşeme süresi (DT50) de her basınç izinden ölçülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, Graph Pad Prism 6.0 (Graph Pad Software, Inc, La Jolla, CA) programı ile ortalama \pm standart hata ortalaması (SEM) olarak hesaplanmıştır. Değerler arasındaki karşılaştırmalar tek yönlü ANOVA testi kullanılarak hesaplanmış ve istatistiksel anlamlılık seviyesi olarak p-değerinin 0,05'ten küçük olan anlamlılık seviyesi olarak seçilmiştir.

Bulgular

TİKA Uygulamasının DM'li Sıçanlardaki Genel Etkileri

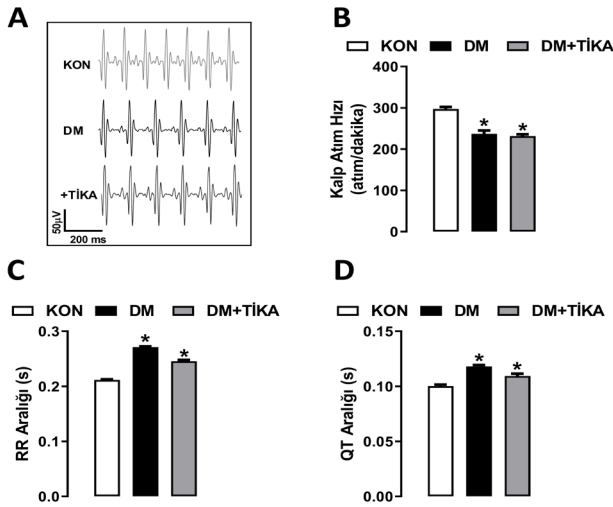
Çalışmamızda 5. ayın sonunda diyabetli gruba 4 hafta boyunca TİKA uygulaması yapılmıştır. Kontrolle (312 \pm 10 g) göre DM'li grubun vücut ağırlığında anlamlı olarak azalırken TİKA uygulamasının DM'li grupta azalan vücut ağırlığına (275 \pm 7 g) etkisi gözlenmemiştir (264 \pm 17g). Ayrıca TİKA uygulamasının DM'li grupta artan kan şekeri seviyesini (>500 mg/dL) anlamlı olarak değiştirmediği gözlenmiştir (data gösterilmemiştir).

Diyabetli sıçanlarda TİKA Uygulamasının Elektriksel Aktiviteye Etkisinin İncelenmesi

DM'li sıçanlarda TİKA uygulamasının elektriksel aktiviteye etkisini gözlemek amacıyla, sıçanlar hafif anestezi altında EKG kaydı alınmış ve kalp atım hızı ölçülmüştür. Şekil 1A'da kontrol, DM ve TİKA grubundan elde edilen orijinal EKG kayıtlarını göstermektedir. Kalp atım hızı (atım/dakika) gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrole göre DM'li grupta %20 yavaşladığı, TİKA uygulamasının ise bu yavaşlamaya anlamlı olarak etki etmediği gözlenmiştir (Şekil 1B). EKG kayıtları analiz edildiğinde, Şekil 1C'de RR-intervalinin DM'li grupta %30 uzadığı, TİKA uygulamasıyla bu uzamanın bir miktar etkilenmesine karşın etkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir (p>0,05). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösteren QT-intervalinin Şekil 1D'de DM'li grupta kontrole göre %18 uzadığı, TİKA uygulamasının bu parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyede etkili olmadığı gözlenmiştir (p>0,05).

DM'li sıçanlarda TİKA Uygulamasının Mekanik Aktiviteye Etkisinin İncelenmesi

İzole organda izovolümetrik SVB değişimleri Langendorff-perfüzyon sistemi kullanılarak ölçülmüştür. İzole edilen kalpler elektriksel uyarı altında frekansı 300 atım/dk olacak şekilde genliği yaklaşık 30 V, süresi 1,5 ms olan kare puls ile uyarılmıştır. SVB değerleri 200 Hz örnekleme hızıyla kayıt edilmiştir. Şekil 2A'da orijinal örnek kayıtlar kontrol, DM ve TİKA grubu için gösterilmiştir. SVB değerleri karşılaştırıldığında kasılma kuvvetinin kontrole göre DM grubunda %42 azaldığı, TİKA uygulamasıyla ise kontrole göre %53 azaldığı gözlenmiştir



Şekil 1: Deney hayvanlarının EKG parametreleri ve kalp atım hızı ölçümleri.

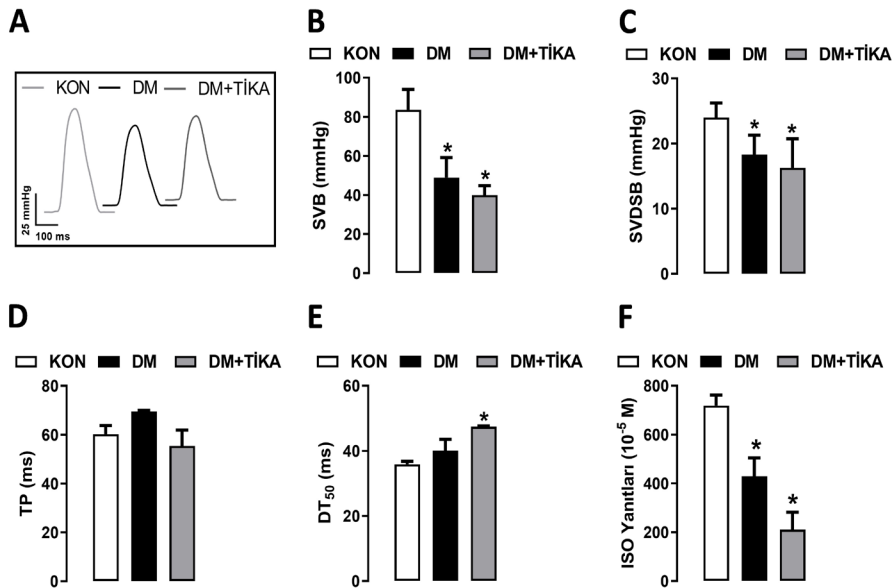
A) Orijinal EKG kayıtları, B) kalp atım hızı, C) EKG'lerden hesaplanan QT-süresi ve D) RR-intervali. Bar-grafikler (ortalama \pm SEM) değerlerini göstermektedir. Burada DM, diyabet grubunu, DM+TİKA uygulanmış DM grubunu ve Kon kontrol grubunu temsil etmektedir. DM ve DM+TİKA grupları Kon grubu ile tek-yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış olup, anlamlılık seviyesi olarak $*p<0,05$ kabul edilmiştir.

EKG: Elektrokardiyogram, DM: Diabetes mellitus, TİKA: Tikagrelor, Kon: Kontrol grubu

(Şekil 2B). Sol ventrikül diyastol sonu basınç (SVDSB) değişimlerine bakıldığında kontrole göre DM grubunda %22 azaldığı, TİKA uygulamasıyla kontrole göre %40 azaldığı gözlenmiştir (Şekil 2C). Zaman parametrelerine bakıldığında sinyalin TP'si kontrole göre DM ve TİKA grubunda anlamlı olarak değişmediği gözlenmiştir (Şekil 2D). Tepe değerinin yarısına iniş süresinin (DT50) kontrollere göre DM grubunda anlamlı olarak değişmezken, TİKA grubunda % 32 oranında arttığı gözlenmiştir (Şekil 2E). Çalışmada izole kalpte, spesifik olmayan bir β AR uyarıcı ile (isoproterenol, ISO; 10^{-5} M) SVB yanıtları da incelenmiştir. Kontrole göre DM grubunda ISO yanıtlarının %20 azaldığı, TİKA uygulamasıyla ise daha da fazla azaldığı gözlenmiştir (Şekil 2F).

Tartışma

Bu çalışmada, önemli bir antiagregan olan P2Y12 reseptör blokörü TİKA uygulamasının, Tip 1 diyabet modeli oluşturulmuş yetişkin sıçanlarda kalp fonksiyonuna etkileri incelenmiş ve 4 hafta süre ile TİKA uygulamasının DM'li sıçan kalbinin bozulan elektriksel ve mekanik aktiviteleri üzerinde pozitif etkiler oluşturmadığı, bunun yanında bazı negatif etkiler oluşturabildiği gözlenmiştir. Diyabetik kardiyomiyopati adı verilen ve özellikle Tip 1 diyabetli bireylerde ve deney hayvanlarında gözlenen kalp fonksiyon bozukluğunun vasküler sistem bozukluklarından



Şekil 2: Gruplarda sol ventrikül-İçi basınç değişimleri ile izoproterenol yanıtları

A) Deney grubu sıçanların (DM, DM+TİKA, ve Kon gruplarına ait birer sıçan verileri) izole kalplerinde Langendorff-perfüzyon sisteminde kaydedilen orijinal sol ventrikül-İçi basınç değişim eğrileri (SVB) karşılaştırmalı olarak aynı zaman ve basınç ölçütlerinde verilmiştir. Burada DM, diyabet grubunu, DM+TİKA uygulanmış DM grubunu ve Kon kontrol grubunu temsil etmektedir. B) Gruplar için ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan SVM değerleri. C) Bu gruplar için ortalama (\pm SEM) sol ventrikül-İçi diyastol sonu basınç değişimleri (SVDSB). D) SVB değişimlerinde tepeye ulaşma süresinin (TP) ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan değerleri. E) SVB değişimlerinde tepeden yarıya azalma süresinin (DT50) ortalama (\pm SEM) olarak hesaplanan değerleri. F) Genel bir β -adrenerjik reseptörler agonisti izoproterenol (ISO; 10^{-5} M) ile SVB'de maksimum uyarılma yanıtları. Bar grafikler ortalama \pm SEM değerlerini göstermektedir. DM ve DM+TİKA grupları Kon grubu ile tek yönlü ANOVA ile karşılaştırılmış olup, anlamlılık seviyesi olarak $*p<0,05$ kabul edilmiştir.

DM: Diabetes mellitus, TİKA: Tikagrelor, Kon: Kontrol grubu, SEM: Standart hata ortalaması

bağımsız olduğu, fakat bu bu tip hastalarda vasküler sistemin de bozulduğu bilinmektedir (24).

Çeşitli ülkelerde yapılan geniş çaplı kliniksel çalışmalarda, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede azalma görülmesinin en önemli nedeninin, kardiyovasküler risk faktörlerindeki azalma ile ilişkili olduğunu işaret etmektedir (28,29). Diğer yandan, Framingham Heart Study'in yaptığı çalışmaya göre 2030 yılına kadar diyabetin toplumlardaki yaygınlığının 171 milyondan 366 milyona çıkacağı ve diyabete bağlı ölümlerin yaklaşık olarak 2 katına çıkacağı öngörülmektedir (30). Bu sonuçlar, diyabette uygun ve yeterli tedavinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Diyabetli hastalarda, kalp fonksiyon bozukluğu yanında yüksek trombosit reaktivitesinin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31). Bu çalışmalarda, P2Y12 aracılı yolların artan regülasyonu gibi hücrel faktörlerin trombosit reaktivitesine katkıda bulunduğu vurgulanmaktadır. Trombosit reaktivitesinin düzenlenmesinde, yeni bir antitrombosit ajan olarak TİKA, günümüzde akut kronik semptomlu (AKS) diyabet hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (32). TİKA, hızlı etkili yoğun trombosit inhibisyonu ile güçlü bir P2Y12 antagonistidir. Klopidoğrel ve prasugrel aksine, tiyepiridin ve ön ilaç değildir. AKS'li hastalarda TİKA, kalp ile ilgili patolojilerin azaltılmasında/kontrolünde klopidoğrelle göre üstün olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca, atrio-ventriküler bloğa neden olan TİKA'nın bradiaritmik etkisinin kesin mekanizmaları da tam olarak net değildir. İlacın kardiyak otomasyon ve iletim üzerinde doğrudan bir etkisi olduğu varsayılmıştır, ancak en makul açıklama olarak, hücrel alımının engellenmesi nedeniyle adenozin plazma konsantrasyonundaki artış olarak gösterilmektedir (32).

Diğer yandan, çalışmalar TİKA'nın kalbin iletim mekanizması üzerindeki etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışmada, DM'li sıçanlarda değişen EKG verilerine (QT- ve RRintervallerinde uzamaları ile kalp atım hızında yavaşlama) TİKA uygulamasının pozitif etkilere neden olmadığı görülmüştür. Bunlara ek olarak bu uygulama, kalbin mekani aktivitesindeki azalmayı da olumlu şekilde etkileyememiştir. Bunun altında yatan nedenler arasında akut TİKA uygulamasının izole ventrikül hücrelerinde L-tipi Ca^{2+} -kanal akımlarını inhibe etmesi böylece bu hücrelerin kontraktil aktivitelerinde azalma ile sonuçlanması gösterilebilir (33). Bu çalışma ile birlikte bizim bulgularımız, TİKA uygulamasının Ca^{2+} hemostazında değişmelere neden olabildiğini işaret etmektedir. He ve ark.'nın (7) TİKA ile doz-bağımlı yaptığı çalışmalarda hastalara önerilen dozun yarısının bile trombosit agregasyonu üzerinde aynı etkiye sahip olduğu vurgulanmıştır. TİKA'nın P2Y12 antagonisti olarak etkisine ek olarak, doku adenozin seviyesini yükselten dengeleyici nükleosit taşıyıcı 1 (ENT1) bloke ettiği gösterilmiştir (34). Rose ve ark.'nın (35) kardiyomiyositlerde ve HL-1 hücrelerinde ENT1 susturularak yaptığı çalışmada, ENT1'in nükleozid bağımlı sinyallenmeyi modüle ettiği ve kalp fonksiyon bozuklukları için bir önleyici olarak önemli rol oynadığı

vurgulanmaktadır. Bizim önceki çalışmamızda, insülin direnci oluşturulmuş H9C2 hücrelerinde TİKA uygulamasının aktive olan ENT1 seviyesini çok belirgin olarak inhibe ettiği de gösterilmiştir (36). Bu bulgular ışığında, *in vivo* TİKA uygulamasının ENT1'i bloke edebileceği görülmektedir. Bunlara ek olarak, sıçanlarda düz kaslar üzerinde adenosindifosfatın yaptığı kasılma etkisini klopidoğrel ve prasugrelinin aksine TİKA'nın engellediği de gösterilmiştir (37). Ayrıca olgu raporlarında, TİKA'nın tip 2 kalp bloğuna neden olduğu (22), bradi-aritmik oluşturma potansiyelinin olduğu (23), ve başka bir olgu raporunda tip 2 kalp bloğu ilacın kullanımı bırakıldıktan sonra tip 1'e döndüğü rapor edilmiştir (6).

Mevcut bulguları destekleyen başka çalışmalarda, örneğin, TİKA'nın kalp üzerindeki pozitif etkileri yanında negatif etkileri de gösterilmiştir. Bunun nedeninin TİKA'nın etkisinin hem uygulama koşullarına ve hem de uygulanan biyolojik örnek türüne bağlı olabileceğini işaret etmektedir ve TİKA'nın etkisinin net olarak görülebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Örneğin, TİKA uygulamasının pozitif etkilerinin yanında, dispne ve semptomatik veya asemptomatik aritmiler gibi olumsuz olaylara neden olabildiği de vurgulanmaktadır (38). TİKA'nın AKS'li hastalarda sıklıkla kullanılması önerilsede, son zamanlarda olgu sunumu yayınlarında TİKA'nın 2 günden 2 aya kadar farklı kullanım sürelerinde atrial fibrilasyona, QT-intervalinde uzamaya ve sinüs durması veya ventriküler duraklamaya neden olduğunu gösterilmiştir (6,14,15,18,22). TİKA, akut koroner sendrom sonrasında kullanılan bir antitrombosit olup, statinler ile metabolize olup farklı etkiler oluşturabilmektedir. Bu etkiler arasında rabdomiyoliz önemli bir sendromdur ve bireylerin yaşamını ciddi olarak tehdit edebilmektedir (39). Rabdomiyoliz, çizgili kas liflerinin akut nekrozu ve toksik potansiyeli olan hücrel elemanların dolaşıma karışmasıyla belirli klinik ve biyokimyasal bir sendromdur ve metabolik miyopati olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca rabdomiyoliz gelişiminin oluşan elektrolit bozuklukları nedeniyle kalp ritmi bozuklukları ve kardiyak arrest riski ile ilişkisi ileri sürülmektedir. Bu çalışmalarda rabdomiyoliz ve kalp fonksiyon bozukluğu ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Sonuç

Özet olarak, TİKA ile yapılan çalışmaların etkileri incelendiğinde, TİKA'un hem negatif hem de pozitif etkisi olduğu gözlenmiştir. Sonuç olarak, çalışma sonuçlarımız bu hususta daha detaylı temel bilim alanında yapılacak çalışmaların önemini ve gerekliliğini vurgulamaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (no.115-449).

Hasta Onayı: Hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA*. 2012;308:882-889.
2. Hu L, Chang L, Zhang Y, et al. Platelets Express Activated P2Y12 Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136:817-833.
3. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation*. 2011;123:798-813.
4. Ferreira IA, Mocking AI, Feijge MA, et al. Platelet inhibition by insulin is absent in type 2 diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:417-422.
5. Wisman PP, Roest M, Asselbergs FW, et al. Platelet-reactivity tests identify patients at risk of secondary cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:736-747.
6. Ozturk C, Unlu M, Yildirim AO, et al. The progressed atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may not require permanent pacemaker after acute coronary syndrome; it may be reversible. *Int J Cardiol*. 2016;203:822-824.
7. He M, Li D, Zhang Y, et al. Effects of different doses of ticagrelor on platelet aggregation and endothelial function in diabetic patients with stable coronary artery disease. *Platelets*. 2019;30:752-761.
8. Yang XM, Gadde S, Audia JP, et al. Ticagrelor Does Not Protect Isolated Rat Hearts, Thus Clouding Its Proposed Cardioprotective Role Through ENT 1 in Heart Tissue. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24:371-376.
9. Li DT, Li SB, Zheng JY, et al. Analysis of Ticagrelor's Cardio-protective Effects on Patients with ST-segment Elevation Acute Coronary Syndrome Accompanied with Diabetes. *Open Med (Wars)*. 2019;14:234-240.
10. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-segment Elevation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:1125.
11. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, et al. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation*. 2016;134:123-155.
12. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045-1057.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800.
14. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Life-threatening complete atrioventricular block associated with ticagrelor therapy. *Int J Cardiol*. 2015;182:379-380.
15. Goldberg A, Rosenfeld I, Nordkin I, et al. Ticagrelor therapy in patients with advanced conduction disease: Is it really safe? *Int J Cardiol*. 2016;202:948-949.
16. Nicol M, Deblaise J, Choussat R, et al. Side effects of ticagrelor: Sinus node dysfunction with ventricular pause. *Int J Cardiol*. 2015;191:56-57.
17. Scirica BM, Cannon CP, Emanuelsson H, et al. The incidence of bradyarrhythmias and clinical bradyarrhythmic events in patients with acute coronary syndromes treated with ticagrelor or clopidogrel in the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial: results of the continuous electrocardiographic assessment substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1908-1916.
18. Ünlü M, Demirkol S, Yildirim AO, et al. Atrioventricular block associated with ticagrelor therapy may require permanent pacemaker. *Int J Cardiol*. 2016;202:946-947.
19. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:2028-2033.
20. Becker RC, Bassand JP, Budaj A, et al. Bleeding complications with the P2Y12 receptor antagonists clopidogrel and ticagrelor in the PLATElet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2933-2944.
21. Lee JH, Ahn SG, Park B, et al. A pharmacodynamic study of the optimal P2Y12 inhibitor regimen for East Asian patients with acute coronary syndrome. *Korean J Intern Med*. 2015;30:620-628.
22. Sharma M, Mascarenhas DA. Ticagrelor Associated Heart Block: The Need for Close and Continued Monitoring. *Case Rep Cardiol*. 2017;2017:5074891.
23. Low A, Leong K, Sharma A, et al. Ticagrelor-associated ventricular pauses: a case report and literature review. *Eur Heart J Case Rep*. 2018;3:156.
24. Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca²⁺ homeostasis in rat heart. *Diabetes*. 2005;54:3082-3088.
25. Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K, et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Deliv Ther*. 2016;10:2691-2699.
26. Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, et al. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*. 2006;27:1038-1047.
27. Teng R, Butler K. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single and multiple doses of ticagrelor in Japanese and Caucasian volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52:478-491.
28. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356:2388-2398.
29. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation*. 2004;109:1101-1107.
30. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27:1047-1053.
31. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes*. 2005;54:2430-2435.

32. Bonello L, Laine M, Kipson N, et al. Ticagrelor increases adenosine plasma concentration in patients with an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:872-877.
33. Kucuk M, Celen MC, Yamasan BE, et al. Effects of Ticagrelor on Ionic Currents and Contractility in Rat Ventricular Myocytes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29:419-424.
34. Armstrong D, Summers C, Ewart L, et al. Characterization of the adenosine pharmacology of ticagrelor reveals therapeutically relevant inhibition of equilibrative nucleoside transporter 1. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014;19:209-219.
35. Rose JB, Naydenova Z, Bang A, et al. Equilibrative nucleoside transporter 1 plays an essential role in cardioprotection. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:771-777.
36. Olgar Y, Tuncay E, Billur D, et al. Ticagrelor reverses the mitochondrial dysfunction through preventing accumulated autophagosomes-dependent apoptosis and ER stress in insulin-resistant H9c2 myocytes. *Mol Cell Biochem.* 2020;469:97-107.
37. Grzesk G, Kozinski M, Navarese EP, et al. Ticagrelor, but not clopidogrel and prasugrel, prevents ADP-induced vascular smooth muscle cell contraction: a placebo-controlled study in rats. *Thromb Res.* 2012;130:65-69.
38. Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy.* 2014;34:1077-1090.
39. Zhou D, Andersson TB, Grimm SW. In vitro evaluation of potential drug-drug interactions with ticagrelor: cytochrome P450 reaction phenotyping, inhibition, induction, and differential kinetics. *Drug Metab Dispos.* 2011;39:703-710.

Erken Evre Kronik Lenfositik Lösemide Tiroid Antikorları ve İnsülin Direnci Sıklığının Araştırılması

Investigation of The Frequency of Thyroid Antibodies and Insulin Resistance in Early Stage Chronic Lymphocytic Leukemia

© Didar Yanardağ Açık

Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik lenfositik lösemi dünyada erişkinlerde görülen en yaygın lösemi tipidir. Hashimoto tiroiditi, otoimmün tiroid hastalığının en yaygın şeklidir. Genellikle yüksek seviyelerde tiroglobulin antikorları veya tiroid peroksidaz antikorları bulunur. Metabolik sendrom da dünyada çok yaygın görülmektedir ve dünyayı tehdit eden bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Metabolik sendrom, kronik lenfositik lösemi ve otoimmün tiroid hastalıklarındaki immün disregülasyon bu hastalıkları ortak paydada birleştirmektedir. Bu ortak mekanizmaya dayanarak çalışmamızda erken evre kronik lenfositik lösemili hastalarda insülin direnci ve tiroid otoantikorlarının sıklığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 65 erken evre kronik lenfositik lösemi hastası, 68 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Hastalarda ve kontrol grubunda tiroid stimulan hormon, tiroglobulin antikorları, tiroid peroksidaz antikorları, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Kronik lenfositik lösemi hastalarında tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi. Kronik lenfositik lösemili hastalarda ve kontrol grubunda insülin direnci, tiroid disfonksiyonu ve tiroid antikorlarının oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0,05$).

Sonuç: Erken evre kronik lenfositik lösemide insülin direnci ve tiroid antikorları sıklığının sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı görüldü.

Anahtar Kelimeler: Kronik Lenfositik Lösemi, İnsülin Direnci, Tiroid Antikorları, Metabolik Sendrom

Abstract

Objectives: Chronic lymphocytic leukemia is the most common type of leukemia seen in adults worldwide. Hashimoto's thyroiditis is the most common form of autoimmune thyroid disease. Usually, there are high levels of thyroglobulin antibodies or thyroid peroxidase antibodies. Metabolic syndrome is also very common in the world and has become a public health problem threatening the world. Immune dysregulation in metabolic syndrome, chronic lymphocytic leukemia, and autoimmune thyroid diseases unites these diseases on a common denominator. Based on this common mechanism, we aimed to investigate the frequency of insulin resistance and thyroid autoantibodies in patients with early-stage chronic lymphocytic leukemia.

Materials and Methods: Sixty-five early-stage chronic lymphocytic leukemia patients and 68 healthy controls were included in the study. Thyroid stimulating hormone, thyroglobulin antibodies, thyroid peroxidase antibodies, fasting blood glucose and fasting insulin levels were measured in the patients and control groups. Statistical evaluation was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) program. The normal distribution of the data was evaluated with the Kolmogorov-Smirnov test. Normally distributed numerical

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didar Yanardağ Açık,
Adana Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları ve Hematoloji Kliniği, Adana, Türkiye
Tel.: +90 532 157 76 56 E-posta: didaryanardag@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7282-0188

Geliş Tarihi/Received: 23.10.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

variables were shown as mean \pm standard deviation, while numerical variables not showing normal distribution were shown as median (minimum, maximum). $P < 0.05$ (*) value was considered significant in statistical analysis.

Results: Demographic and laboratory findings did not differ significantly between patients with chronic lymphocytic leukemia and those without thyroid dysfunction. The ratio of insulin resistance, thyroid dysfunction and thyroid antibodies in chronic lymphocytic leukemia and control groups did not differ significantly ($p > 0.05$).

Conclusion: It was observed that the frequency of insulin resistance and thyroid antibodies in early-stage chronic lymphocytic leukemia was not different from healthy controls.

Key Words: Chronic Lymphocytic Leukemia, Insulin Resistance, Thyroid Antibodies, Metabolic Syndrome

Giriş

Kronik lenfositik lösemi (KLL) dünyada erişkinlerde görülen en yaygın lösemi tipidir. Küçük, matür görünümlü neoplastik CD5+ B hücrelerin kan, kemik iliği ve sekonder lenfoid dokularda birikmesi, lenfadenopati ve splenomegali ile karakterize bir malignensidir (1,2).

Bağışıklık tepkilerinin baskılanmasında rol oynayan T düzenleyici hücrelerin (Treg), KLL hastalarında anormal şekilde arttığı ve antitümör etkili T yardımcı 17 hücrelerinin (Th17) sayılarının azaldığı gösterilmiştir (3-6).

Bir çalışmada Th17 hücrelerinin KLL'de artmış otoimmün sitopeni insidansı ile ilişkili olduğu ve Th17 hücreleri ile Tregs arasındaki dengesiğin KLL hastalarında otoimmün sitopeni gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (7). Bu yönüyle KLL'deki otoimmün sitopeni patogenezi otoimmün tiroid hastalıklarındaki patogenezi ile benzerlik göstermektedir (8,9). Hashimoto tiroiditi (HT), otoimmün tiroid hastalığının en yaygın şeklidir. Genellikle yüksek seviyelerde tiroglobulin antikorları (TgAb) veya tiroid peroksidaz antikorları (TPOAb) bulunur (10). Th17 ve Treg hücreleri arasındaki denge değişikliğinin, hem fare modellerinde hem de insan klinik örneklerinde HT ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (11). Araştırmacılar normal kontrol grubuna göre HT'de dolaşımdaki Th17 hücrelerinin daha yüksek sıklığını ve FOXP3 + Treg'lerin azaldığını gözlemlemişlerdir (12).

Tiroid otoimmünitesi kronik enflamasyonu teşvik eder, kronik enflamasyon metabolik sendromun (MS) kanser oluşumuna katkıda bulunan mekanizmalarından biridir (13,14). MS, dünya çapında bir salgın olarak kabul edilen, yüksek sosyo-ekonomik maliyeti olan karmaşık bir hastalıktır. İmmün disfonksiyonun MS patogenezinde de rol aldığı gösterilmiştir (15,16).

Bu bilgiler, MS, otoimmün tiroid hastalıkları, kronik lenfositik lösemnin immün disregülasyon gibi ortak bir mekanizmayı paylaştığını göstermektedir. Bu ortak mekanizma nedeniyle çalışmamızda erken evre kronik lenfositik lösemide tiroid antikorlarının ve insülin direncinin sıklığını araştırmayı amaçladık. Literatürde KLL'de tiroid antikorları ve insülin direnci sıklığını araştıran bir çalışma yapılmamıştır, bu ilk çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Bu tek merkezli ve prospektif planlanmış olan çalışmaya etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş onam formu alınarak 65 erken evre KLL hastası, 68 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. İlaçların otoimmünite ve/veya insülin direnci oluşturma etkisini ekarte etmek için ilaç kullanmayan erken evre KLL hastaları çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu herhangi bir kronik hastalığı olmayan 68 sağlıklı gönüllüden oluştu. Hastalarda ve kontrol grubunda tiroid stimulan hormon (TSH), TgAb, TPOAb, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyleri ölçüldü. İnsülin direnci, insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesine (HOMA-IR) göre hesaplandı. HOMA-IR 2,5 üzerinde olanlar insülin direnci olarak değerlendirildi. Tiroid otoimmün hastalığının varlığı, ölçülen tiroid antikorlarından birinin pozitifliği ile tanımlandı, TSH'nin normal aralık dışında olması tiroid fonksiyon bozukluğu olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (minimum, maksimum) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kategorik verilerin kıyaslanmasında ki-kare ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Student'in t-testi, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin kıyaslanmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ (*) değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Araştırma popülasyonu 68 kontrol (ortalama yaş: 61.4 ± 10.8 ; aralık: 40-86 yıl) ve 65 KLL hastasından (ortalama yaş: 64.6 ± 10.0 ; aralık: 38-82 yıl) oluştu. Kontrol ve KLL hastalarında yaş dağılımları farklılık göstermedi ($p = 0,080$). KLL hastalarında

kontrol grubuna kıyasla erkeklerin oranı (%58,5 vs %33,8; $p=0,001$), ortalama bazal lökosit düzeyi (27,8 vs 7; $p<0,001$), ortalama nötrofil düzeyi (5,2 vs 4,2; $p=0,013$), ortalama lenfosit düzeyi (20,5 vs 2,1; $p<0,001$), direkt coombs (DC) pozitiflik oranı (%16,9 vs %10,3; $p=0,022$) yüksek saptandı, ortalama trombosit düzeyi (202 vs 276,5; $p<0,001$) düşük saptandı. KLL ve kontrol grubunda insülin direnci, tiroid disfonksiyonu ve tiroid antikorlarının oranı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 1).

KLL hastalarında insülin bozukluğu olanlarda olmayanlara kıyasla ortalama HOMA-IR (4,1 vs 1,3; $p<0,001$), ortalama insülin düzeyi (13,2 vs 5,3; $p<0,001$) ve ortalama glukoz düzeyi (113

vs 92,9; $p<0,001$) yüksek saptandı. KLL hastalarında insülin bozukluğuna göre demografik ve diğer laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 2).

KLL hastalarında tiroid disfonksiyonu olan ve olmayan hastalarda demografik ve laboratuvar bulguları anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Tartışma

KLL, otoimmün tiroidit ve insülin direnci toplumda hem çok yaygın görülen hem de mekanizmaları birbiri ile çakışan üç hastalıktır. KLL'de görülen otoimmün sitopenilerin mekanizması

Tablo 1: Laboratuvar bulguları ve demografik bulgular

Değişkenler	Kontrol n=68	KLL n=65	p
Yaş, yıl	61,4±10,8	64,6±10,0	0,080
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	45 (66,2)	27 (41,5)	0,005*
Erkek	23 (33,8)	38 (58,5)	
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	7 (4,1-18,2)	27,8 (5,8-402)	<0,001*
NEU ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,2 (2-13,6)	5,2 (0,7-52,6)	0,013*
LY ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	2,1 (0,5-4,1)	20,5 (5-335,8)	<0,001*
HB (gr/dL)	12,1±2,0	12,4±2,2	0,484
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	276,5 (100-680)	202 (24-463)	<0,001*
HOMA-IR	1,7 (0,3-12,9)	1,8 (0,5-14,2)	0,561
İnsülin direnci, n (%)			
Hayır	46 (67,6)	46 (70,8)	0,697
Evet	22 (32,4)	19 (29,2)	
İnsülin ($\mu\text{U/mL}$)	6,4 (1,5-26,9)	6,3 (2,1-29,9)	0,560
Glukoz (mg/dL)	100,6 (73-195)	98 (69-305)	0,682
Anti-TG, n (%)	0 (0-42,4)	0,1 (0-494,9)	0,119
Negatif	65 (95,6)	60 (92,3)	0,667
Pozitif	3 (4,4)	5 (7,7)	
Anti-TPO, n (%)	0,7 (0,1-624,6)	0,5 (0-166,3)	0,527
Negatif	65 (95,6)	60 (92,3)	0,667
Pozitif	3 (4,4)	5 (7,7)	
TSH (mIU/L)	1,5 (0,3-9)	1,7 (0-39,7)	0,607
Tiroid disfonksiyonu, n (%)			
Hayır	63 (92,6)	55 (84,6)	0,234
Evet	5 (7,4)	10 (15,4)	
DC, n (%)			
Pozitif	7 (10,3)	11 (16,9)	0,022*
Negatif	61 (89,7)	49 (75,4)	
Zayıf pozitif	-	5 (7,7)	

Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

* $p<0,05$ istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirilmesi, TPO: Tiroid peroksidad, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

Tablo 2: KLL hastalarında insülin direncine göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	İnsülin direnci		p
	Hayır n=46	Evet n=19	
Yaş, yıl	65,5±9,4	62,4±11,1	0,255
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	18 (39,1)	9 (47,4)	0,588
Erkek	28 (60,9)	10 (52,6)	
WBC (x10 ³ /μl)	29,3 (5,8-216,9)	21,9 (13-402)	0,449
NEU (x10 ³ /μl)	5,3 (0,7-17,6)	4,7 (1,8-52,6)	0,977
LY (x10 ³ /μl)	21,8 (5-204,7)	14,4 (5,6-335,8)	0,428
HB (gr/dL)	12,3±2,2	12,6±2,2	0,651
PLT (x10 ³ /μl)	202 (24-421)	202 (77-463)	0,983
HOMA-IR	1,3 (0,5-2,4)	4,1 (2,5-14,2)	<0,001*
İnsülin (μU/mL)	5,3 (2,1-10,5)	13,2 (7,8-29,9)	<0,001*
Glukoz (mg/dL)	92,9 (69-156)	113 (77-305)	<0,001*
Anti-TG, n (%)	0,1 (0-60,5)	0 (0-494,9)	0,999
Negatif	43 (93,5)	17 (89,5)	0,969
Pozitif	3 (6,5)	2 (10,5)	
Anti-TPO, n (%)	0,4 (0-41,5)	0,5 (0,1-166,3)	0,804
Negatif	43 (93,5)	17 (89,5)	0,969
Pozitif	3 (6,5)	2 (10,5)	
TSH (mIU/L)	1,7 (0-39,7)	1,7 (0,1-5,6)	0,697
Tiroid disfonksiyonu, n (%)			
Hayır	38(82,6)	17 (89,5)	0,749
Evet	8(17,4)	2 (10,5)	
DC, n (%)			
Pozitif	9 (19,6)	2 (10,5)	0,713
Negatif	33 (71,7)	16 (84,2)	
Zayıf pozitif	4 (8,7)	1 (5,3)	

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemogloblin, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncininin homeostatik model değerlendirilmesi, TPO: Tiroid peroksidad, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

otoimmün tiroidit ile benzerlik gösterir (8,9). Diğer yandan çeşitli otoimmün ve kronik enflamatuvar durumlar sürekli olarak artmış kötü huylu lenfoma riski ile ilişkilendirilmiştir ve bu kronik enflamatuvar hastalıklardan biri de otoimmün tiroidittir (17,18). İnsülin direnci, iltihaplanmaya ve Th17 hücrelerinde/Treg hücrelerinde dengesizliğe neden olabilir (19). Bu dengesizlik KLL ve otoimmün tiroiditte de görülür (7-9). Tiroid hormonlarındaki artış veya azalma glikoz metabolizmasını değiştiren ve insülin direncine yol açan insülin direnci ve obezite ile yakından bağlantılıdır (20,21).

Raposo ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, TSH seviyesi, TPOAb ve TgAb ile MS bileşenleri, HOMA-IR, serum insülin ve serum

yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) arasında bir ilişki bulamamıştır. Bu çalışmanın aksine Liu ve ark. (22) yaptığı çalışmada kontrol grubuna kıyasla otoimmün tiroiditli hastalarda yüksek hsCRP ve HOMA-IR seviyeleri olduğunu, ayrıca TPOAb seviyesinin HOMA-IR ve hsCRP seviyeleri için bağımsız bir etki faktörü olduğunu göstermişlerdir. Raposo ve ark.'nın (10) yaptığı çalışmaya benzer şekilde biz de tiroid antikorları ve TSH ile hem KLL'li hastalarda hem de kontrol grubunda HOMA-IR ile bir ilişki saptamadık.

Th17 hücrelerinin, insülin reseptör sinyalini bloke ettiği ve IL-17 ve IL-22 sekresyonunu teşvik ederek metabolik disfonksiyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (23-25). Başka bir çalışmada

Tablo 3: KLL hastalarında tiroid disfonksiyon varlığına göre demografik ve laboratuvar bulgularının dağılımı

Değişkenler	Tiroid disfonksiyonu		p
	Hayır n=55	Evet n=10	
Yaş, yıl	63,9±10,3	68,1±7,6	0,225
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	23 (41,8)	4 (40,0)	0,999
Erkek	32 (58,2)	6 (60,0)	
WBC (x10 ³ /µl)	27,2 (6,4-402)	29,1 (5,8-88,6)	0,870
NEU (x10 ³ /µl)	5,2 (0,8-52,6)	4,7 (0,7-6,7)	0,127
LY (x10 ³ /µl)	19,9 (5,2-335,8)	23,4 (5-80,5)	0,971
HB (gr/dL)	12,5±2,2	11,6±1,6	0,237
PLT (x10 ³ /µl)	202 (24-463)	195,5 (97-302)	0,993
HOMA-IR	1,9 (0,5-14,2)	1,3 (0,7-6,7)	0,611
İnsülin direnci, n (%)			
Hayır	38 (69,1)	8 (80,0)	0,749
Evet	17 (30,9)	2 (20,0)	
İnsülin (µU/mL)	7,2 (2,1-29,9)	5,9 (3,1-21,8)	0,965
Glukoz (mg/dL)	100 (69-305)	93 (82,6-143)	0,326
Anti-TG, n (%)	0 (0-494,9)	0,2 (0-0,9)	0,982
Negatif	50 (90,9)	10 (100,0)	0,728
Pozitif	5 (9,1)	0 (0,0)	
Anti-TPO, n (%)	0,5 (0-166,3)	0,4 (0,2-39,2)	0,714
Negatif	51 (92,7)	9 (90,0)	0,999
Pozitif	4 (7,3)	1 (10,0)	
DC, n (%)			
Pozitif	9 (16,4)	2 (20,0)	0,723
Negatif	42 (76,4)	7 (70,0)	
Zayıf pozitif	4 (7,3)	1 (10,0)	

Sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi.

Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterildi.

*p<0,05 istatistiksel önemi gösterir.

KLL: Kronik lenfositik lösemi, WBC: Lökositler, NEU: Nötrofiller, LY: Lenfositler, HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit sayısı, HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi, TPO: Tiroid peroksidaz, TSH: Tiroid stimulan hormon, DC: Direkt coombs, TG: Tiroglobulin

ise artan patojenik Th17 lenfosit ve Th22 hücreleri seviyelerinin otoimmün tiroid bozukluklarının patogeneğinde rol oynadıkları gösterilmiştir (26). HT, diabetes mellitus, Addison hastalığı, hipoparatiroidizm, hipopituitarizm, Graves hastalığı ve vitiligo gibi diğer otoimmün endokrin bozukluklarla ilişkili olabilir (27). Otoimmün fenomenler KLL sırasında da sık görülmesine rağmen otoimmün tiroidit gelişimi çok nadirdir. HT'nin KLL ile birlikteliği literatürde olgular şeklinde yer almaktadır (28) ve KLL'de tiroid antikorlarının sıklığını araştıran kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızda erken evre KLL'de tiroid antikorlarının kontrol grubu ile farklı olmadığını gördük.

İnsülin direnci ve KLL'nin başka ortak mekanizmaları da vardır. Örneğin KLL gelişiminde rol oynayan antiapoptotik proteinler insülin direncinde de önemli rol oynar (29). Hatta

insülin direncinde rol oynayan mekanizmaların inhibisyonunun KLL tedavisinde potansiyel terapötik hedef olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar fare deneyleri veya hücre kültürleriyle yapılmış, ancak klinik pratikte etkinliğini gösteren çalışmalar yapılmamıştır (30,31).

Obezite ilerledikçe, Th2 ve Treg hücrelerinin popülasyonu azalırken, Th1 ve Th17 hücrelerinin sayısı artarak iltihaplanma ve insülin direncinin artmasına yol açar (16). Aslında bu KLL'de rol oynayan immün mekanizma ile zıt bir durumdur. Çünkü KLL'de yapılan çalışmalarda KLL ilerlemesinin artan Treg'ler ve azalmış Th17 sayıları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4-6). Ancak bir meta-analizde obezitenin, hem erkeklerde hem de kadınlarda lösemi riskiyle ve lösemnin tüm alt tipleriyle doğrudan ilişkili olduğu saptanmıştır (32). Diğer kanser türleriyle

yapılan çalışmalarda ise MS'nin kolon, postmenopozal meme, endometriyum, özofagus, karaciğer, safra kesesi, gastrik ve böbrek kanseri gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (33,34).

Luciani ve ark. (30), endojen Bcl-2 ve Bcl-xL'nin aşırı ekspresyonunun glukoz β-hücresi yanıtını baskıladığını göstermişlerdir. Zhou ve ark. (29) da fare deneylerinde beta hücrelerinde Bcl-xL'nin aşırı ifadesinin hücre ölümünü önlediğini ancak insülin sekresyonu için mitokondriyal sinyali bozduğunu dolayısıyla insülin direnci geliştirdiğini göstermişlerdir.

Glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3), çeşitli hücre tiplerinde glikojen sentezi, protein sentezi, gen transkripsiyonu ve hücre farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli rollere sahip bir serin/ treonin kinazdır. Yapılan çalışmalarda, GSK-3'ün obez hayvan modellerinde ve obez insan tip 2 diyabetik deneklerde iskelet kası insülin direncinin çok faktörlü etiolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (35). İnsan KLL B hücreleri, yüksek yapısal seviyelerde nükleer faktör kappa B (NFκB) aktivitesi sergiler ve KLL B hücrelerinin hayatta kalması, esas olarak antiapoptotik moleküllerin NFκB aracılı ekspresyonuna dayanır (36). Bir çalışmada, KLL'li hastalardan elde edilen malign B hücrelerinde GSK-3β'nin anormal nükleer birikimi bulunmuştur. Ayrıca, GSK-3'ün farmakolojik inhibisyonunun, NFκB transkripsiyonel aktivitenin baskılanmasına, X'e bağlı apoptoz proteini inhibitörü (XIAP) ve Bcl-2 gibi antiapoptotik proteinlerin ekspresyonunun azalmasına ve KLL hücrelerinde artan apoptoza yol açtığını göstermişler ve GSK-3'ü KLL tedavisinde yeni bir potansiyel terapötik hedef olarak önermişlerdir (31). Bir başka çalışmada ise GSK-3'ün, *in vitro* ve *in vivo* olarak mouse double minute 2 (Mdm2) proteinini fosforile ettiğini göstermişler ve bu nedenle, GSK-3'ün inhibisyonunun Mdm2'nin hipofosforilasyonuna ve sonuç olarak p53 stabilizasyonuna katkıda bulunduğu sonucuna varmışlardır (37).

Sonuç

Bu çalışmalardan çıkaracağımız sonuç insülin direncinin KLL mekanizmasında ciddi rolü olduğudur. Ancak bu çalışmalar hücre kültürleri ve fare deneyleri ile sınırlıdır. KLL'de insülin direnci sıklığını gösteren gerçek hasta verilerini içeren geniş kapsamlı klinik çalışmalar mevcut değildir. Bizim çalışmamızın kısıtlılığı da hasta sayılarımızın az olmasıdır.

Kendi çalışmamızın sonuçlarına dayanarak KLL'de otoimmün sitopenilerin görülmesine rağmen tiroid otoimmünitesinin KLL'ye eşlik etmediğini ve insülin direnci sıklığının KLL'li hastalarda kontrol grubundan farklı olmadığını söyleyebiliriz. Bu konuda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından

02.10.2020 tarihinde 25 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onayı: Bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, et al. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13:279-287.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16096.
- Riches JC, Ramsay AG, Gribben JG. T-cell function in chronic lymphocytic leukaemia. *Semin Cancer Biol*. 2010;20:431-438.
- Beyer M, Kochanek M, Darabi K, et al. Reduced frequencies and suppressive function of CD4+CD25hi regulatory T cells in patients with chronic lymphocytic leukemia after therapy with fludarabine. *Blood*. 2005;106:2018-2025.
- Giannopoulos K, Schmitt M, Kowal M, et al. Characterization of regulatory T cells in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Oncol Rep*. 2008;20:677-682.
- Jadidi-Niaragh F, Ghalamfarsa G, Yousefi M, et al. Regulatory T cells in chronic lymphocytic leukemia: implication for immunotherapeutic interventions. *Tumour Biol*. 2013;34:2031-2039.
- Lad DP, Varma S, Varma N, et al. Regulatory T-cell and T-helper 17 balance in chronic lymphocytic leukemia progression and autoimmune cytopenias. *Leuk Lymphoma*. 2015;56:2424-2428.
- Mao C, Wang S, Xiao Y, et al. Impairment of regulatory capacity of CD4+CD25+ regulatory T cells mediated by dendritic cell polarization and hyperthyroidism in Graves' disease. *J Immunol*. 2011;186:4734-4743.
- Glick AB, Wodzinski A, Fu P, et al. Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2013;23:871-878.
- Raposo L, Martins S, Ferreira D, et al. Metabolic Syndrome, Thyroid Function and Autoimmunity - The POMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19:75-83.
- Liu Y, Tang X, Tian J, et al. Th17/Treg cells imbalance and GITRL profile in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Int J Mol Sci*. 2014;15:21674-21686.
- Li C, Yuan J, Zhu YF, et al. Imbalance of Th17/Treg in Different Subtypes of Autoimmune Thyroid Diseases. *Cell Physiol Biochem*. 2016;40:245-252.
- Chen WH, Chen YK, Lin CL, et al. Hashimoto's thyroiditis, risk of coronary heart disease, and L-thyroxine treatment: a nationwide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:109-114.
- He M, Zhang W, Dong Y, et al. Pro-inflammation NF-κB signaling triggers a positive feedback via enhancing cholesterol accumulation in liver cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017;36:15.
- Kassi E, Pervanidou P, Kaltsas G, et al. Metabolic syndrome: definitions and controversies. *BMC Med*. 2011;9:48.
- Zhou H, Liu F. Regulation, Communication, and Functional Roles of Adipose Tissue-Resident CD4+ T Cells in the Control of Metabolic Homeostasis. *Front Immunol*. 2018;9:1961.
- Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res*. 1985;76:1085-1090.
- Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med*. 1985;312:601-604.
- Tao L, Liu H, Gong Y. Role and mechanism of the Th17/Treg cell balance in the development and progression of insulin resistance. *Mol Cell Biochem*. 2019;459:183-188.

20. Dimitriadis G, Baker B, Marsh H, et al. Effect of thyroid hormone excess on action, secretion, and metabolism of insulin in humans. *Am J Physiol.* 1985;248:593-601.
21. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4930-4937.
22. Liu J, Duan Y, Fu J et al. Association between thyroid hormones, thyroid antibodies, and cardiometabolic factors in non-obese individuals with normal thyroid function. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:130.
23. Fabbrini E, Cella M, McCartney SA, et al Association between specific adipose tissue CD4+ T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology.* 2013;145:366-374.
24. O'Rourke RW, Lumeng CN. Obesity heats up adipose tissue lymphocytes. *Gastroenterology.* 2013;145:282-285.
25. Chuang HC, Sheu WH, Lin YT, et al. HGK/MAP4K4 deficiency induces TRAF2 stabilization and Th17 differentiation leading to insulin resistance. *Nat Commun.* 2014;5:4602.
26. Vitales-Noyola M, Ramos-Levi AM, Martínez-Hernández R, et al. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders. *Endocrine.* 2017;57:409-417.
27. Giordano C, Stassi G, De Maria R, et al. Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997;275:960-963.
28. Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Coexistence of chronic lymphocytic leukemia and Hashimoto's thyroiditis. *Ann Hematol.* 2006;85:811-812.
29. Zhou YP, Pena JC, Roe MW, et al. Overexpression of Bcl-x(L) in beta-cells prevents cell death but impairs mitochondrial signal for insulin secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278:340-351.
30. Luciani DS, White SA, Widenmaier SB, et al. Bcl-2 and Bcl-xL suppress glucose signaling in pancreatic β -cells. *Diabetes.* 2013;62:170-182.
31. Ougolkov AV, Bone ND, Fernandez-Zapico ME, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 activity leads to epigenetic silencing of nuclear factor kappaB target genes and induction of apoptosis in chronic lymphocytic leukemia B cells. *Blood.* 2007;110:735-742.
32. Larsson SC, Wolk A. Overweight and obesity and incidence of leukemia: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer.* 2008;122:1418-1421.
33. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. *Metab Syndr Relat Disord.* 2009;7:279-288.
34. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: A high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006;169:1505-1522.
35. Henriksen EJ, Dokken BB. Role of glycogen synthase kinase-3 in insulin resistance and type 2 diabetes. *Curr Drug Targets.* 2006;7:1435-1441.
36. Rebolleda N, Losada-Fernandez I, Perez-Chacon G, et al. Synergistic Activity of Deguelin and Fludarabine in Cells from Chronic Lymphocytic Leukemia Patients and in the New Zealand Black Murine Model. *PLoS One.* 2016;11:0154159.
37. Kulikov R, Boehme KA, Blattner C. Glycogen synthase kinase 3-dependent phosphorylation of Mdm2 regulates p53 abundance. *Mol Cell Biol.* 2005;25:7170-7180.

İnce Yapı İncelemelerinde Beyin ve Medulla Spinalisin Beş Farklı Tespit Solüsyonuyla Korunmasının Karşılaştırılması

Comparison of the Brain and Medulla Spinalis Ultrastructural Evaluation Using Five Different Fixatives

© Ferda Topal Çelikkan, © Esra Erdemli

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

Öz

Amaç: Sinir dokularının ince yapı düzeyinde incelenmesi nörobilimsel çalışmalar için gereklidir. Sinir dokusu hipoksi ve iskemiye hassastır. Bu nedenle, bu dokunun tespit ve takip edilmesi sinir dokusunun ince yapı düzeyinde değerlendirilmesi açısından kritiktir. Bulguların deneysel araştırmada kullanılan tespit solüsyonundan mı yoksa deneysel etkenden mi kaynaklandığını ayırt etmek zordur. Bu çalışmada, beş farklı tespit solüsyonunun merkezi sinir sistemi organları olan beyin ve medulla spinalis üzerine etkilerini, hücre ve organellerin ince yapı düzeyinde gösterilmesini ve karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda beş erkek Wistar albino sıçana (200-250 gr) anestezi uygulandı. Perfüzyon tespiti %4 paraformaldehit (PFA) ile gerçekleştirildi. Çıkarılan beyin ve medulla spinalis parçaları; (I) Trump'ın solüsyonu %4 PFA ve %1 glutaraldehit (GA), (II) %2 PFA ve %2,5 GA (2,5 mM CaCl içinde), (III) %2 PFA ve %2,5 GA, (IV) %2,5 G, (V) Trump'ın çözeltisi %4 PFA ve %1 GA (potasyum ferrosiyanat içeren %1 OsO₄) olmak üzere beş farklı tespit solüsyonuna daldırıldı. Rutin takip işlemlerinden sonra, tüm ince doku kesitleri geçirimli elektron mikroskobu altında incelendi.

Bulgular: Grup 4'te beyin ve medulla spinaliste gözlemlenen hücre çekirdeği, perinükleer boşluk, mitokondri, granüllü endoplazma retikulumu, miyelin tabakası, endotel ve bazal laminasının diğer gruplara göre normal bir yapıda olduğu elektron mikroskobu altında izlendi.

Sonuç: Bu çalışmada, beyin ve medulla spinalisin elektron mikroskobu altında incelenmesi için tespit işleminde kakodilat tamponu ile hazırlanan %2,5 GA çözeltisinin uygun ve etkili olduğunu gösterdik.

Anahtar Kelimeler: Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM), Tespit Solüsyonu, Trump Solüsyonu, Fosfat Tamponu, Kakodilat Tamponu

Abstract

Objectives: Ultrastructural examination of nervous tissues is essential for neuroscientific study. Nervous tissue is sensitive to ischemia and hypoxia. Thus, the fixation and process of this tissue is critical for evaluating ultrastructure of nervous tissue. It is difficult to distinguish whether the findings are due to the fixative used in the experimental research or the experimental agent. In this study, we aimed to investigate the effects of the different five fixatives on the brain and medulla spinalis, which are the central nervous system organs, by evaluating the ultrastructural changes.

Materials and Methods: In this study, five male Wistar Albino rats (200-250 gr) were anesthetized. The perfusion fixation was performed by 4% paraformaldehyde (PFA). The extracted brain and medulla spinalis pieces were immersed into five different fixation solutions as (I) Trump's solution 4% PFA and 1% glutaraldehyde (GA), (II) 2% PFA and 2.5% GA with 2.5 mM CaCl, (III) 2% PFA and 2.5% GA, (IV) 2.5% GA, (V) Trump's solution 4% PFA and 1% GA (1% OsO₄ containing potassium ferrocyanate). After routine processes, all ultrathin tissue sections were investigated under the transmission electron microscopy.

Results: In Group 4, the cell nucleus, perinuclear space, mitochondrion, rough endoplasmic reticulum and myelin sheet, endothelium and basal lamina of nervous tissues of brain and medulla spinalis were evaluated as normal ultrastructure compared to the other groups.

Conclusion: In present study, we showed that 2.5% GA solution prepared with cacodylate buffer was convenient and effective for nerve tissues of electron microscopic routine process.

Key Words: Transmission Electron Microscopy (TEM), Fixatives, Trump's Solution, Phosphate Buffer, Cacodylate Buffer

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ferda Topal Çelikkan,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 506 479 47 02 E-posta: ftopal@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8254-0558

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 09.02.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Dokuların ince yapı düzeyinde araştırmalarında elektron mikroskobu inceleme ve değerlendirilmeleri hala en ideal yöntem olma özelliğini korumaktadır (1). Tespit işlemi, mikroskobik incelemenin ilk ve en kritik basamağıdır (2,3). Elektron mikroskobik inceleme esnasında elde edilecek verilerin doğru ve güvenilir olabilmesi için dokuların doğru solüsyonların içerisine alınıp uygun sürelerde tespit edilmesi gerekmektedir (4). Uygun olmayan bir şekilde tespit edilmiş dokuların takibi sonucu ortaya çıkan artefaktlarla (hatalı görüntüler) normal yapıları ayırmak mümkün olamamakta, doku incelemeleri sırasında yapılan ölçümler ve testler de yanlış değerlendirmelere neden olabilmektedir (5).

Günümüzde elektron mikroskobunda ince yapı düzeyinde yapılan incelemeler birçok klinikte ayırıcı tanıda oldukça önemli bir yere sahiptir (6). Bu amaçla kullanılacak dokuların, özellikle santral sinir sistemi (SSS) organlarından alınan doku örneklerinin, en kısa zamanda tespit solüsyonuna alınması gerekir (7). Bekletilen dokularda otoliz, hasar ya da mikroorganizma kontaminasyonu geręekleřir. Dokunun tespit edilmeden geçirdiği süreyi en aza indiren perfüzyon yöntemi hücre/dokuları henüz kalp pompalama işlevini sürdürürken tespit solüsyonuyla buluşturan bir yöntemdir ve literatürde tespit solüsyonlarının etkinliğini daha da artırdığı gösterilmiştir (8). Bu nedenle tespit solüsyonunun perfüzyon yöntemiyle uygulanması tercih edilir. Biz de çalışmamızda perfüzyon yönteminin daldırma yöntemine üstünlüğü nedeniyle perfüzyon yöntemini uyguladık.

Kullanılan yetersiz tespit solüsyonları dokunun analiz sonuçlarını değiştirebilir. Doğru şekilde seçilen tespit solüsyonları dokuları da yaşamın durduğu andaki haliyle koruyarak dokunun geçirdiği takip süreçlerini doğrudan etkiler. Glutaraldehit (GA) ve paraformaldehit (PFA), Trump solüsyonu ve Karnovsky'nin solüsyonu farklı laboratuvarlarda elektron mikroskobu incelemelerinde sıklıkla kullanılan tespit solüsyonlarıdır (3,9-11). Özellikle SSS dokularının hassasiyeti ve tespitinin zorluğu göz önüne alındığında; bu farklı tespit solüsyonlarının doku

bütünlüğü ve hücresel yapıların korunması üzerine etkinliklerinin araştırılması ve karşılaştırılması zorunlu hale gelmektedir.

Farklı tespit solüsyonlarının kullanılması sonucunda doku incelemeleri üzerinden verilecek tanı, yapılacak gözlem ve ölçüm sonuçları değişkenlik gösterebilir, verilerimizi ve çıkarımlarımızı etkileyebilir. Bu çalışma; çeşitli tespit sıvılarının etkinliğini ve birbirine olan üstünlüğünü araştırarak, dokunun değişken laboratuvar yöntemlerinden etkilenmesini en aza indirmek ve kullanılan tespit yöntemlerini standardize etmek üzere planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deney hayvanları ve deney tasarımı

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı (no: 2020-20-162). Hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Laboratuvarı'ndan temin edildi. Deneyler laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı kılavuzuna göre geręekleřtirildi. Çalışmamızda Wistar Albino tipi 5 erkek sıçan (10-12 haftalık) kullanıldı. İntramüsküler 100 mg/kg ketamin ve 10 mg/kg ksilazin enjekte edilerek anesteziye alındı. Kalbin pompalama gücünden yararlanılarak, sol ventriküle takılan kateterle enjektöre basınç uygulanarak gönderilen heparinli serum fizyolojik, sağ atriumdan atılan kesiyle sıçanın dolaşım sistemini terk edene kadar beklendi. Kesiden gelen heparinli serum fizyolojiğin rengi şefflaşlaştığında, yine sol ventriküle enjektör yardımıyla %4 PFA verildi. Tespit solüsyonunun hayvanın tüm vücuduna dağılması hayvanın burun ucu gibi periferik noktalarının pembeliğini kaybedip beyazlaşması ile anlaşıldı. Verilen tespit sıvısı henüz hayvan yaşarken kılcal damarlar aracılığıyla en periferik bölgelere kadar iletildiğinden dokuların ve hücrelerin hiç vakit kaybetmeden tespitleri başlamış oldu. Dokuların sertleşmesiyle bunun başarıldığı anlaşıldı. Tespitin ardından beyin ve medulla spinalisten 1 mm³lük parçalar çıkarıldı. Her hayvandan alınan dokular, beş farklı solüsyonla 1. tespit yapılarak takip edildi. Deney grupları Tablo 1'de gösterilmiştir. Solüsyonlar taze hazırlandıktan sonra pH değerleri 7,2-7,4 olarak ayarlanıp +4 °C de kullanılabilecek kadar

Tablo 1: Deney grupları

Gruplar	Tespit solüsyonu iğeriği	Tampon solüsyonu	Eklene kimyasal madde
Grup 1 (Trump solüsyonu)	%4 PFA ve %1 GA	Fosfat tamponu (PBS)	-
Grup 2	%2 PFA ve %2,5 GA	2,5 mM CaCl içeren PBS	-
Grup 3	%2 PFA ve %2,5 GA	Fosfat tamponu (PBS)	-
Grup 4	%2,5 GA	Kakodilat tamponu	-
Grup 5 (Trump solüsyonu)	%4 PFA ve %1 GA	Fosfat tamponu (PBS)	%1 OsO ₄ içerisine potasyum ferrosiyanat eklendi

GA: Glutaraldehit, PFA: Paraformaldehit

muhafaza edildi. Tekrar tespit solüsyonu pH'leri kontrol edilerek işlemler başlatıldı.

Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) doku takibi

İlk üç grup ve beşinci grupta tespit solüsyonu fosfat tampon (PBS) içerisinde hazırlanırken, dördüncü grupta kakodilat tamponu kullanıldı. Tespit işlemi 4 °C de 4 saat süreyle gerçekleştirildi ve birinci tespit işleminden sonra dokular %1 osmiyum tetraoksit içerisinde 4 saat kadar oda ısısında bekletildi. Dereceli alkol solüsyonlarında dokuların suyu uzaklaştırdıktan (dehidratasyon) sonra propilen oksite aktarılıp Araldit 6005'e gömüldü. Yarı ince kesitler 800 nm kalınlığında kesilip Toluidin mavisi-Azur II ile boyandı ve uygun alanlar belirlenerek ince kesitler 60-80 nm olarak ultramikrotomla (Leica Ultracut R) kesildi ve bakır gridlerin üzerine alındı. İnce kesitler uranil asetat ve kurşun sitratla boyandı ve ince doku düzeyinde değerlendirilmek üzere TEM'de incelendi (LEO 906E, Zeiss, Oberkochen, Germany).

Bulgular

Tüm hayvanlarda %4 PFA solüsyonuyla perfüzyonlu tespit işlemi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve 5 hayvanın beyin ve medulla spinalisinden eşit büyüklükte parçalar alınarak 5 farklı tespit solüsyonuna konulmuştur. Ortak takip işlemi sonrası ince yapı incelemelerinin sonuçları TEM'de gözlenerek karşılaştırılmıştır.

Medulla spinalis ve beyinde hücre yapıları (nöron ve glia hücreleri), çekirdek, kromatin dağılımı, çekirdek zarı korunumu, organellerin korunması, miyelin ve damar yapıları incelenirken,

özellikle damar yapılarında endotel hücrelerinin özellikleri ve bazal laminanın görünümü değerlendirildi (Tablo 2,3).

Grup 1: %4 PFA ve %1 GA (fosfat tamponu içerisinde) (Trump solüsyonu)

Medulla spinaliste hücre çekirdeklerinde kromatin dağılımı normal olarak izlendi, çekirdekçik belirgindi. Çekirdek çift zarı devamlılığı izlenirken iç ve dış zarının bazı alanlarda ayrıldığı gözlemlendi. Çekirdek zarının üzerinde bulunan çekirdek porlarının normal yapısı ayrıntılı olarak izlenebilmekteydi. Sitoplazmada mitokondriyon çift zar ve krista yapısı bozulmuş görünümdeydi. Miyelin yapıları ve akson içeriği düzenliydi. Nöropil alanında vakuol yapıları dikkat çekti. Medulla spinaliste yer alan damarların endotel hücreleri ince sitoplazmalarıyla hücre içeriği ve altlarında bulunan bazal laminayla ilişkileri normaldi, herhangi bir ayrılma izlenmedi (Şekil 1).

Beyinde hücre çekirdeklerinin zar bütünlüğünün ve çekirdek kromatin yapısının korunduğu yapısı ve hücre sitoplazmasında şişme (hidrops) dikkat çekti. Hücrelerin içinde organellerde ve nöropilde şişme ve vakuoller izlendi; hücre içi ve hücrelerarası alanda şişme görüldü. Beyinde bulunan kılcal damar endotel hücrelerinin sitoplazmasında şişmiş mitokondriyonlar gözlemlendi (Şekil 2).

Grup 2: %2 PFA ve %2,5 GA, (2,5 mM CaCl içeren fosfat tamponu içerisinde) (Karnovsky'nin fiksatif)

Medulla spinaliste gözlenen hücrelerin kromatin dağılımı ve çekirdek zarlarının normal yapıda olduğu izlendi. Mitokondriyonların içerisinde kristaların kaybolduğu ve endoplazmik retikulum (ER) sarnıçlarının genişlediği dikkat

Tablo 2: Medulla spinalisteki hücrelerin, miyelinin ve kılcal damarların ince yapı düzeyinde inceleme sonuçları

	Kromatin yapısı	Çekirdek çift zarı	Sitoplazmanın yapısı	Mitokondriyon çift zar yapısı ve kristalar	GER ve Golgi kompleksi	Miyelin	Kılcal damar endotel ve BL
Grup 1	Normal	Ayrılma	Normal	Bozulma	Normal	Normal	Normal
Grup 2	Normal	Normal	Normal	Bozulma	Genişlemiş	Ayrılma/parçalanma	Normal
Grup 3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Ayrılma	Normal
Grup 4	Normal	Genişleme	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Grup 5	Normal	Genişleme	Normal	Şişme	Normal	Ayrılma/şişme	Normal

GER: Granüllü endoplazmik retikulum

Tablo 3: Beyindeki hücrelerin, miyelinin ve kapiller damarların ince yapı düzeyinde inceleme sonuçları

	Kromatin yapısı	Çekirdek çift zarı	Sitoplazmanın yapısı	Mitokondriyon çift zar yapısı ve kristalar	GER ve Golgi kompleksi	Kılcal damar endotel ve BL
Grup 1	Şişme	Normal	Şişme, vakuoller	Şişme	Şişme	Şişme
Grup 2	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Grup 3	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Grup 4	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Grup 5	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal

GER: Granüllü endoplazmik retikulum

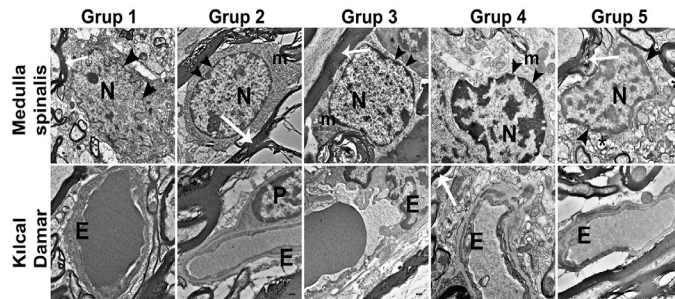
çaktı. Aksonların miyelinden ayrıldığı alanlar mevcuttu. Miyelin yapılar oldukça ayırık ve parçalanmış olarak gözlenirken kılc damar endotel hücreleri ve perisitlerin normal yapıda olduğu gözlemlendi (Şekil 1).

Beyindeki hücrelerin çekirdek zarı, çekirdekçik ve çekirdek içeriği bütünlüğünü koruduğu çekirdek çift zarının düzenli ve birleşik olduğu gözlemlendi. Mitokondriyon zarı, kristalleri ve granüllü ER sarnıçlarında genişleme yoktu ve zarlarda bütünlüğün bozulmadığı dikkat çekti. Damar yapılarının bütünlüğünü koruduğu, endotel hücrelerinde ve perisitlerde bütünlüğün korunduğu izlendi (Şekil 2).

Grup 3: %2 PFA ve %2,5 GA (fosfat tamponu içerisinde) (Karnovsky'nin fiksatif)

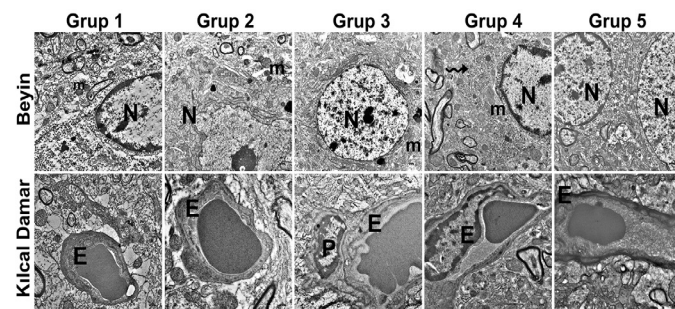
Medulla spinaliste hücrelerin çekirdekindeki ökomatin yapısı düzenli olarak izlendi. Çift tabakalı çekirdek zarı normal yapıdaydı, genişlemeler gözlenmedi. Miyelin yapıları bütünlüğünü korurken, yer yer ayrılmalar görüldü. Kılc damar endotel hücreleri ve bazal laminaları normal yapıda izlendi. Endotel hücreleri içerisinde pinositik veziküllerin görünür ve sağlam yapıda olması dikkat çekmekteydi (Şekil 1).

Beyinde hücrelerin çekirdeklerinin bütünlüğünün korunduğu, çekirdek çift zarlarının ayrılmadığı izlendi. Mitokondriyon zar



Şekil 1: Medulla spinalisin TEM incelemesi. Hücreler, miyelin ve kapiller yapıların ince yapı görüntüleri.

E: Endotel, M: Mitokondriyon, N: Nükleus, Çekirdek, P: Perisit, Ok başı: Çekirdek zarı, Beyaz ok: Miyelin, Yıldız: Vakuol



Şekil 2: Beyinin TEM incelemesi. Hücre, organel ve kapiller damarların ince yapı incelenmesinin görüntüleri

E: Endotel, M: Mitokondriyon, N: Nükleus/çekirdek, P: Perisit, Dalgali ok: Serbest ribozomlar

ve kristallerinin, ER sarnıçlarının korunduğu dikkat çekti. Kılc damar endotel hücreleri, perisit ve bazal lamina yapılarının normal olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

Grup 4: %2,5 GA (kakodilat tamponu içerisinde)

Medulla spinaliste hücrelerde çekirdek zarının bütünlüğünü korurken hafif düzeyde genişlemeler gözlemlendi. Kromatin yapısının bütünlüğü korunmuştu. Sitoplazmasında bulunan mitokondriyonların zar yapılarının ve kristallerinin yapısı korunmuş olarak izlendi. Miyelin yapılarının korunduğu ve düzenli olduğu izlendi. Kılc damar endotel hücrelerinin sağlam olduğu, organel ayrıntılarının oldukça net gözlemlendiği dikkat çekti (Şekil 1).

Beyinde hücrelerin çekirdek yapısının ve bütünlüğünün korunduğu, çekirdek çift tabakasının düzenli bir şekilde gözlemlendiği, sitoplazma içeriği ve dağılımının normal olduğu dikkat çekti. Granüllü ER sarnıçları ve mitokondriyon zar yapılarının sağlam kaldığı gözlemlendi. Sitoplazmada organel yapılarının bütünlüğü bozulmamıştı, sitoplazma ya da nöropilde şişme izlenmedi. Kılc damar endotel hücrelerinin çekirdek ve sitoplazmasının ve aynı zamanda bazal laminasının normal olduğu gözlemlendi (Şekil 2).

Grup 5: %4 PFA ve %1 GA (fosfat tamponu içerisinde) %1 OsO₄ içerisinde potasyum ferrosiyanat eklendi (Trump solüsyonu)

Medulla spinaliste gözlenen hücrelerin çekirdeklerinde kromatin dağılımı normaldi ancak çekirdeğin çift tabakalı zarında yer yer genişlemeler izlendi. Mitokondriyonlarda şişme vardı. Miyelin yapılarında yer yer şişme ve ayrılma bölgeleri göze çarpmaktaydı. Akson içeriğinin normal olduğu, hücre içinde ve nöropilde boş vakuoller bulunduğu gözlemlendi. Damar endotel hücrelerinin normal morfolojide olduğu ve bazal laminalarının bütünlüklerini koruduğu dikkat çekti (Şekil 1).

Beyinde hücrelerin çekirdek bütünlüğünün korunduğu, çekirdek çift katlı tabakası ve sitoplazmadaki zarlı yapıların bozulmadığı izlendi. Mitokondriyon zar ve krista yapılarının korunduğu dikkat çekti. Hücreler arası bağlantılarının ayrılmadığı, devamlılıklarını koruduğu gözlemlendi. Kılc damar endotel hücrelerinin ve bazal laminanın bütünlüğünü koruduğu izlendi (Şekil 2).

Tartışma

Geçmişte bakıldığında, son yıllarda tespit solüsyonlarındaki değişiklikler elektron mikroskobu hazırlama yöntemlerinde meydana gelen gelişmenin bir yansımasıdır. Farklı tespit solüsyonları, farklı takip süreciyle birleştirildiğinde, dokuların ince yapılarının korunmasında farklı sonuçlar ortaya çıkarır (12). Sinir sistemi, hücrelerinin oksijensizliğe dayanıksızlığı, bu hücrelerin hızla dejenere olması hatta ölümüne neden

olur. Uygun ve hızla yapılan tespit bu hücrelerin korunmasını sağlayacaktır. Aynı zamanda beyaz cevherinde bulunan miyelin nedeniyle, yağ içeriği diğer organlardan farklıdır ve bu sebeple tespit işlemleri uzun sürmekte ve hızla yapılması gerekmektedir (13). Çalışmamızda SSS organlarından beyin ve medulla spinalisin perfüzyon yöntemiyle tespit edilmesinin ardından beş farklı tespit solüsyonunda tespit gerçekleştirildi ve elektron mikroskobunda ince yapı düzeyinde incelendi.

Tespitin hızla yapılmasının gerekliliğini göstermede; perfüzyon ve daldırma (immersiyon) yönteminin farklılığı Garman (14) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada sıçanlar üzerinde %10 tamponlu formalin ile perfüzyon ve daldırma yöntemleri uygulanıp hematoksilen eozinle boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirilmiştir. Perfüzyon yöntemiyle beyinde normal yapıda nöronlar izlenirken daldırma yönteminde büzülmüş, düzensiz görünümde bazofilik nöronlar (koyu nöronlar) ve nöron çevresinde çekilme sonucu boşluklar izlenmiştir (14). Lamberts ve ark. (15) perfüzyon ve daldırma yöntemiyle GA ve PFA solüsyonuyla, Palay ve ark. (16) ise osmiyum tetraoksit ile beyni tespit ettikten sonra sonuçları TEM'de karşılaştırdıklarında, perfüzyon yöntemiyle hücrelerin çekirdek, zarlı organel, sitoplazma ve hücre zarı düzeyinde daha iyi korunduğu sonucunu elde etmişlerdir. Biz de bu araştırmada, Garman (14), Lamberts ve ark (15) ve Palay ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmalar ışığında, perfüzyon yöntemini kullanarak medulla spinalis ve beyinin farklı tespit sıvıları ve tamponlarla korunmasının karşılaştırılmasını çalışmacılara faydalı olacağı düşüncesiyle gözlemledik.

Tespit solüsyonları değerlendirildiğinde; GA, PFA'dan daha büyük bir molekül olduğu için dokuya girişinin yavaş olduğu, bu nedenle PFA'nın dokuya daha hızlı nüfuz ettiği bilinmektedir. Bu çalışmada, GA ile karşılaştırıldığında perfüzyon yönteminde daha hızlı tespit hızına sahip PFA seçilerek perfüzyonun etkisi en etkin seviyede kullanılmıştır (17). Çalışmamızda, perfüzyon yönteminin kullanılmasının bir sonucu olarak; kılcal damar yapılarının incelemelerinde endotel hücrelerinin tüm tespit solüsyonlarında ince yapı düzeyinde çok iyi korunduğu dikkat çekmiştir. Perfüzyon yöntemiyle tespit yapılması sırasında kılcal damar endotel hücrelerinin tespit solüsyonuyla ilk temas eden hücreler olması ve dolayısıyla tüm tespit solüsyonlarında normal yapıda gözlenmesi beklenen bir sonuç olarak değerlendirildi (18).

Tamponların farklılıklarına bakacak olursak; PBS, laboratuvar uygulamalarında yaygın olarak kullanılan, elektron mikroskobu solüsyonlarını seyreltmede tercih edilen bir tampon solüsyonudur (5). PBS tamponlama kapasitesi diğer tamponlara göre daha yüksek olduğu ve toksik olmadığı için öncelikli olarak kullanılmaktadır. Ancak bu çalışmada fizyolojik pH'de (pH=7,2-7,4) hazırlanan kakodilat solüsyonuyla %2,5 GA'nın diğer

tespit solüsyonlarına göre sinir dokusunda hücreleri (nöron ve glia hücreleri), organellerini, damar yapıları (endotel, perisit) ve nöropili koruduğu ortaya konulmuştur. Kakodilat tamponu PBS'ye göre daha pahalı ve daha toksik olmasına rağmen yüksek reaktif gruplara sahip olmaması nedeniyle fosfat tampon gibi hücre elementleriyle reaksiyona girmez (19). Kakodilat tamponu içeriğinde toksik bir madde olan arseniğin olması nedeniyle çeker ocak altında dikkatli bir şekilde hazırlanmasına dikkat edilmelidir. Fosfat tampon içerisinde kalsiyum klorür (CaCl) kullanılması (Grup 2) hücrenin çekirdeğindeki DNA içeriğini sabitleştirir ve sağlamlaştırır (20). Tespit solüsyonunu tamponuna CaCl eklediğimizde çekirdekdeki kromatin içeriğinin korunması nedeniyle çekirdek yapısının iyi korunduğu bizim gözlemlerimizde de ortaya çıkmıştır.

Bu çalışmada Trump solüsyonuyla (Grup 1 ve 5) tespit edilen medulla spinaliste hücrelerin içinde ve hücreler arasında vakuoller tespit edildi, beyinde ise hücrelerde (nöron ve endotel hücrelerinde) şişme gözlemlendi. Trump solüsyonunda GA oranının %1 oranında olması hücre ve hücre dışı yapıların korunmasının yetersiz olabileceğini düşündürdü. TEM ile sinir dokusunun ince yapı düzeyinde incelenmesinde ve hücre analizinde Trump solüsyonunun tercih edilirken bu sonuçların göz önünde bulundurulması önerilmektedir. Grup 1 ve 5 arasında ince yapı düzeyinde incelemelerde bir fark olmaması grup 5'te osmiyum tetraoksit içine konulan potasyum ferrosiyanatın tespit işleminde etkin rolü olmadığını göstermektedir. Wood ve Luft (21) yaptığı çalışmada karaciğer ve pankreasın tespitinde osmiyum tetraoksiti farklı (kollidin, fosfat, arsenat, sodyum bikarbonat, Veronal asetat ve potasyum kromat-dikromat) tampon solüsyonları içinde çözerek doku takibinde kullanmışlardır. Bu dokuların TEM'de incelenerek karşılaştırılmasında, tampon sistemleri arasında belirgin bir fark olmadığı bildirilmiştir (21).

Sonuç

Bu çalışma sonucunda sinir dokularının elektron mikroskopta incelemesi için doku takibinde çok çeşitli tespit ve tampon solüsyonları kullanılırken tek iyi bir tespit solüsyonundan bahsetmek zor gibi görünmektedir. Tespit sonuçları arasında farklar olabileceği göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda kakodilat tamponuyla hazırlanan %2,5 GA solüsyonunun (Grup 4) hem beyin hem de medulla spinaliste hücrelerin (nöron ve glia hücreleri), organellerin, nöropilin ve kılcal damar ince yapısının korunmasında diğer gruplara göre sinir dokusu için elverişli ve etkin olduğunu gösterdik.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Kasım-Aralık 2020 tarihlerinde yürütülmüş ve etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (onay no: 2020-20-162).

Hasta Onayı: Bu çalışma için hasta onamına gerek duyulmamıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Hayvan Deneyleri: F.T.Ç., E.E., Konsept: F.T.Ç., E.E., Dizayn: E.E., Veri Toplama veya İşleme: F.T.Ç., E.E., Analiz veya Yorumlama: F.T.Ç., E.E., Literatür Arama: F.T.Ç., Yazan: F.T.Ç., E.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tizro P, Choi C, Khanlou N. Sample Preparation for Transmission Electron Microscopy. *Methods Mol Biol.* 2019;1897:417-424.
2. Farias DR, Simioni C, Poltronieri E, et al. Fine-tuning transmission electron microscopy methods to evaluate the cellular architecture of Ulvacean seaweeds (Chlorophyta). *Micron.* 2017;96:48-56.
3. Tanaka KA, Suzuki KG, Shirai YM, et al. Membrane molecules mobile even after chemical fixation. *Nat Methods.* 2010;7:865-866.
4. Richter KN, Revelo NH, Seitz KJ, et al. Glyoxal as an alternative fixative to formaldehyde in immunostaining and super-resolution microscopy. *EMBO J.* 2018;37:139-159.
5. Schiff RI, Gennaro JF. The role of the buffer in the fixation of biological specimens for transmission and scanning electron microscopy. *Scanning.* 1979;2:135-148.
6. Tucker JA. The continuing value of electron microscopy in surgical pathology. *Ultrastruct Pathol.* 2000;24:383-389.
7. Hayat MA. Central Nervous System I, in *Fixation for Electron Microscopy.* Academic Press: New York.; 2012. s. 227-228.
8. McFadden WC, Walsh H, Richter F, et al. Perfusion fixation in brain banking: a systematic review. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7:146.
9. Smith JE, Reese TS. Use of aldehyde fixatives to determine the rate of synaptic transmitter release. *J Exp Biol.* 1980;89:19-29.
10. McDowell EM, Trump BF. Histologic fixatives suitable for diagnostic light and electron microscopy. *Arch Pathol Lab Med.* 1976;100:405-414.
11. Karnovsky MJ. A formaldehyde-glutaraldehyde fixative of high osmolality for use in electron-microscopy. *Journal of Cell Biology.* 1965;27:1-149.
12. Maser MD, Powell TE 3rd, Philpott CW. Relationships among pH, osmolality, and concentration of fixative solutions. *Stain Technol.* 1967;42:175-182.
13. Fix AS, Garman RH. Practical aspects of neuropathology: a technical guide for working with the nervous system. *Toxicol Pathol.* 2000;28:122-131.
14. Garman RH. Artifacts in routinely immersion fixed nervous tissue. *Toxicol Pathol.* 1990;18:149-153.
15. Lamberts R, Goldsmith PC. Fixation, fine structure, and immunostaining for neuropeptides: perfusion versus immersion of the neuroendocrine hypothalamus. *J Histochem Cytochem.* 1986;34:389-398.
16. Palay SL, McGee-Russell SM, Gordon S Jr, et al. Fixation of neural tissues for electron microscopy by perfusion with solutions of osmium tetroxide. *J Cell Biol.* 1962;12:385-410.
17. Kasukurthi R, Brenner MJ, Moore AM, et al. Transcardial perfusion versus immersion fixation for assessment of peripheral nerve regeneration. *J Neurosci Methods.* 2009;184:303-309.
18. Gage GJ, Kipke DR, Shain W. Whole animal perfusion fixation for rodents. *J Vis Exp.* 2012;65:3564.
19. Dykstra MJ. *A Manual of Applied Techniques for Biological Electron Microscopy.* 1993: Springer US.
20. Kohll AX, Antkowiak PL, Chen WD, et al. Stabilizing synthetic DNA for long-term data storage with earth alkaline salts. *Chem Commun (Camb).* 2020;56:3613-3616.
21. Wood RL, Luft JH. The influence of buffer systems on fixation with osmium tetroxide. *J Ultrastruct Res.* 1965;12:22-45.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencilerinin Aile İzlem Çalışması ile İlgili Değerlendirmeleri

Evaluations on the Family Home Visit Programme of 3rd Grade Students' in Ankara University School of Medicine

Halit Emin Alıcılar, Meltem Çöl, Mine Esin Ocaktan, Deniz Çalışkan

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

Öz

Amaç: Öğrencilerin Topluma Dayalı Tıp Alan Uygulaması kapsamında yürütülen Aile İzlem Çalışması'na dair görüşlerinin değerlendirilmesi ve bulgular ışığında eğitim programının gelişimine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tanımlayıcı tipteki çalışmanın evrenini Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2018-2019 yılı Dönem 3 öğrencileri oluşturmaktadır. Geri bildirim formunu dolduran 245 öğrenci çalışmaya dahil edilmiştir. Form 36 soru, genel memnuniyet puanı (100 üzerinden) ve uygulama ile ilgili görüşlerin alındığı açık uçlu sorudan oluşmaktadır. Sorular 1 ile (kesinlikle katılmıyorum) 5 (kesinlikle katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. 4-5 puan olumlu, 1-3 puan geliştirilmesi gereken şekilde değerlendirilmiştir. SPSS 15.0 programıyla ortalama, standart sapma, yüzdeler hesaplanmıştır.

Bulgular: Tüm soruların puan ortalaması $4,17 \pm 0,96$ idi. Genel memnuniyet puanı ortalaması $78,4 \pm 16,2$ idi. Tüm soruları öğrencilerin %78,4'ü; "tanıtım sunumu" hakkındaki soruları %82,7'si; "öğretim üyeleriyle çalışma" sorularını %80,0'i; "aileyle çalışma" sorularını %75,5'i; "değerlendirme" konusundaki soruları %58,8'i; "kazanımlar" hakkındaki soruları %77,6'sı olumlu yanıtlamıştır. En çok olumlu yanıtlanan ifadeler öğrenci temsilcisi belirlenmesi, aileyi sağlık açısından gözlemlene, öğrenim hedeflerinin tanıtımı, yeni bilgiler edinme konuları hakkındaydı. En az olumlu yanıtlananlar uygulamanın not katkısı, ders programının uygunluğu, aileyle görüşmelerin organizasyonu konularındandı. Açık uçlu soruyu yanıtlayan 163 öğrencinin %28,8'i çalışmanın yararlı olduğunu; %16,6'sı hekimlik becerilerini, %12,3'ü iletişim becerilerini geliştirdiğini; %6,7'si koruyucu hekimliğin önemini kavradığını belirtirken, %20,8'i ders programının yoğunluğunu, %17,1'i not katkısının düşüklüğünü bildirmiştir.

Sonuç: Aileyi sağlık açısından gözlemlene, çevresiyle bütün olarak tanıma; iletişim becerilerini, hekimlik becerilerini geliştirme; koruyucu hekimliğin önemini kavrama gibi konularda olumlu geri bildirimler verilmiştir. Uygulamanın not katkısının artırılması ve program içerisinde zaman ayrılması konuları geliştirilmelidir. Topluma dayalı tıp yaklaşımı açısından örnek olan Aile İzlem Çalışması'nın kazanımları göz önünde bulundurularak müfredatlarda yer alması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Topluma Dayalı Tıp Eğitimi, Öğrenci Geri Bildirimi, Aile İzlem Çalışması

Abstract

Objectives: It is aimed to evaluate opinions of students on Family Home Visit Programme which was conducted within the scope of Community-Based Medicine Field Practice and to contribute to development of education program in the light of findings.

Materials and Methods: The universe of this descriptive study included 3rd grade students of Ankara University School of Medicine in 2018-2019 academic year. Two hundred forty-five students who filled feedback form were included in the study. The form consisted of 36 questions, overall satisfaction score, 1 open-ended question to get opinions. Questions were scored between 1 (strongly disagree) and 5 (strongly agree). 4-5 points were evaluated as positive and 1-3 points as needed to be developed. Mean, standard deviation, and percentages were calculated with SPSS 15.0 program.

Results: Questions' mean score was 4.17 ± 0.96 . Overall satisfaction score was 78.4 ± 16.2 . 78.4% of students answered all questions positively. The rate was 82.7% for questions about "presentation, 80.0% for "working with professors" questions, 75.5% for "working with family", 58.8% for

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Halit Emin Alıcılar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 534 511 22 08 E-posta: eminalicilar@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6342-9707

Geliş Tarihi/Received: 12.03.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 11.12.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

subject of "evaluation", and 77.6% for "learning outcomes". Most positively answers were about determining student representative, observing the family for health, introducing learning objectives, obtaining new information. Least positive answers were about study's contribution to grade, suitability of schedule, and organization of meetings with family. Most common answers to open-ended question, which was answered by 163 students, were about beneficialness of study (28.8%), improving physician skills (16.6%) and communication skills (12.3%), importance of preventive medicine (6.7%) and course load (20.8%), low grade contribution (17.1%).

Conclusion: Positive feedbacks were given on subjects such as observing family for health, getting to know family as a whole with their environment, developing communication and medical skills, and understanding importance of preventive medicine. Issues of study's contribution to grade and allocating time in schedule should be improved. Taking into account achievements of Family Home Visit Programme, which sets an example in terms of a community-based medical approach, it is recommended to be included in curricula.

Key Words: Community-based Medical Education, Student Feedback, Family Home Visit Programme

Giriş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF), 1962 yılında koruyucu hekimlik komisyonunu kurarak Toplum Hekimliği kürsüsünün ilk adımlarını atmıştır. 1963'te Dr. Nevres Baykan önderliğinde Ankara Abidinpaşa'da hizmet sunumu ve öğrenci eğitiminden oluşan Toplum Hekimliği uygulamaları başlatılmıştır (1). Bu uygulamalar kapsamında 1970'li yıllarda öğrenci eğitimine yönelik pratik çalışmalarla Aile İzlem Çalışması'nın ilk örneği oluşturulmuş olup AÜTF bu çalışmayı uygulayan ilk Tıp Fakültesi'dir (2). Uzun yıllar devam etmekle birlikte dönem dönem değişikliklere ve kesintiye uğrayan Aile İzlem Çalışması, 2004-2005 eğitim öğretim yılında tekrar canlandırılmıştır. Bu yıldan itibaren AÜTF Topluma Dayalı Tıp Grubu Dönem 3 Etkinlikleri kapsamında halen Halk Sağlığı Anabilim Dalı'nda 15 yıldır aralıksız olarak yürütülmektedir. Bu uygulama tıp eğitiminin temel stratejilerinden biri olan "topluma dayalı olma" ilkesine hizmet etmektedir.

Topluma dayalı tıp eğitimi yaklaşımının en temel kaynaklarından biri 1988 Edinburgh Bildirgesi'dir. Bu bildirmede tıp eğitiminin yürütüldüğü ortamların hastanelerden ibaret olmaması, müfredat içeriğinin ulusal sağlık önceliklerini yansıtması ve müfredata sağlığın geliştirilmesi ve hastalıkların önlenmesiyle ilgili eğitimlerin de dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Tıp eğitiminin amacının, yalnızca parası olana tedavi edici hizmetleri ulaştıracak değil tüm insanlığın sağlığını geliştirecek hekimler yetiştirmek olduğu vurgulanmıştır (3).

Topluma dayalı tıp eğitimi, toplumun sağlık gereksinimlerine yönelik tıp eğitimine ulaşmanın bir yoludur. Toplumu, yalnızca öğrencilerin değil aynı zamanda eğiticilerin, toplumu oluşturan bireylerin ve diğer sektörlerin temsilcilerinin de eğitim deneyimi boyunca aktif olarak yer aldığı bir öğrenme ortamı olarak yaygın biçimde kullanan öğrenme faaliyetlerinden oluşur (4).

Tıp fakültesi eğitimi yaygın olarak ileri teknoloji ve imkanlara sahip 3. basamak sağlık kuruluşları olan tıp fakültesi hastanelerinde verilmektedir. Bu hastaneler toplumda sık görülen hastalıklara kıyasla çok daha nadir ve alt basamaklarda

çözülemediği hastalıkların tedavi edildiği kuruluşlardır. Bu durum tıp eğitimi alan öğrencilerin, ilerde hizmet edecekleri toplumun sık görülen hastalıklarına uzak kalmasına ve daha nadir hastalıklara odaklanarak eğitimlerinin eksik kalmasına yol açar (5-7). Öğrenciler mezun olduklarında sıklıkla çalışacakları 1. basamak sağlık kuruluşlarına uyum sağlayamazlar (5,6).

Topluma dayalı eğitim etkinlikleri, Mezuniyet Öncesi Ulusal Tıp Eğitimi Standartları içerisinde eğitim programının yapısına yönelik gelişim standartları arasında önemli bir yere sahiptir (8). AÜTF mezuniyet öncesi eğitimi akredite olup akreditasyona yönelik öz değerlendirme raporlarında topluma dayalı tıp eğitimi vurgusu yer almakta ve alan çalışması içerisinde Aile İzlem Çalışması bu yaklaşıma yönelik örnek bir çalışma olarak sunulmaktadır (9). Yükseköğretim kurulunca kabul edilen Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2014'te tanımlanmış 136 temel hekimlik uygulamasının 15'i "koruyucu hekimlik ve toplum hekimliği uygulamaları" alt başlığında yer almaktadır. Sağlığı koruma ve geliştirmeye yönelik olarak toplumun sağlık gereksinimlerini tanıma, sağlığa bütüncül yaklaşım, toplum sağlığıyla ilgili danışmanlık yapabilme ve eğitim verebilme gibi konularda vurgular yapılmaktadır. Ayrıca hekimlik uygulamalarına yönelik eğitim yöntemlerinde ev ziyareti gibi "topluma dayalı öğrenme etkinlikleri" ön plana çıkan yöntemler arasında sayılmaktadır (10).

Tüm bu yaklaşımlar çerçevesinde oluşturulan Aile İzlem Çalışması, topluma dayalı tıp eğitiminin önemli bir örneğidir. Süreç içerisinde çalışma yapısında dönemin gereksinimlerine yanıt verecek şekilde, artan öğrenci sayısı da dikkate alınarak güncellemeler yapılmakta ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı Aile İzlem Çalışması'nın yararlı olduğu düşüncesiyle bu çalışmayı sürdürmektedir.

Aile İzlem Çalışmasının Amaç ve İşleyişi

Aile İzlem Çalışması'nda, öğrencilerin aileleri ev ortamında ve çevresiyle bir bütün olarak tanınması, aileyi demografik ve sosyo-ekonomik açıdan izlemesi, ailenin sağlık davranışlarını ve değişikliklerini gözleyerek sağlık gereksinimlerini saptaması, bu gereksinimlere yönelik danışmanlık yapması ve iletişim

kurma becerilerini geliştirmesinin yanı sıra aileden yola çıkarak toplumun sağlık sorunlarını ve sağlık hizmetlerinin işleyişini tanıması, temel sağlık hizmetlerini ve koruyucu hekimliği kavraması amaçlanmaktadır (11).

Uygulamanın başında tanıtım sunumunun ve çalışma boyunca yararlanacakları rehberlerin dağıtılmasının ardından Halk Sağlığı, Anabilim Dalı öğretim üyeleri, eşit sayıda öğrenciye danışman olarak belirlenir. Öğretim üyeleri destek ve yönlendirmeleriyle öğrencilere rehberlik eder. Öğrenciler öğretim üyeleriyle her ay düzenli toplantılar yapar ve sürekli iletişim halinde aktif bir süreç yürütülür (11).

Öğrenciler bu uygulamaya 2 kişilik gruplar halinde katılmaktadır. Her grup çalışmaya uygun bir aile belirleyerek dönem boyunca belirledikleri aileyi düzenli ziyaretlerle izlemektedir. Her ziyaret bir form halinde kayıt altına alınır ve hazırlanan formlar bir dosya haline getirilir. Öğrenciler aileleri ayda 2 kez olmak üzere toplamda 14-16 kez ziyaret eder. Bu ziyaretler sırasında öğrenim hedeflerine yönelik olarak ailelerin sosyo-demografik durumlarını gözlemler; sağlık sorunlarını, gereksinimlerini, sağlık hizmetlerinden yararlanma durumunu saptar ve sağlık eğitimi verir; sağlık sorunlarına yönelik koruyucu ve iyileştirici yönlendirmeler yapar. Çalışma boyunca öğrenciler iletişim becerilerini ve sorun çözme becerilerini güçlendirir, sağlık sistemini ve basamaklarını yakından tanır ve kendi öğrenim gereksinimlerini saptayarak eksikleri giderir (11).

Öğrenciler yıl ortasında sunum yaparak hazırladıkları dosyaları öğretim üyelerine sunar. Çalışmanın sonunda ise öğrenciler dosyalarının son halini ve ailenin sosyo-demografik özelliklerini tanıtan; sağlık sorunlarını, nedenlerini, çözüm önerilerini, yapılan eğitimleri anlatan; ziyaretleri özetleyen ve çalışmanın aileye ve öğrenciye kazandırdıklarını irdeleyen raporlarını danışman öğretim üyelerine sunar. Tüm rapor ve sunumlar, öğrencilerin devam durumları da göz önünde bulundurularak standart kriterlerle yapılandırılmış değerlendirme formlarıyla öğretim üyeleri tarafından değerlendirilir ve not verilir. Uygulama tamamlandığında öğrencilerden geri bildirim formu doldurmaları istenir (11).

Çalışmanın Amacı

Öğrenci geri bildirimleri yüksek öğretimde öğretimi değerlendirmek için en sık kullanılan yöntemlerden biridir (12). Geri bildirimlerin eğitim programını değerlendirmede, eksikleri ve gereksinimleri saptamada ve program geliştirmede veri kaynağı olarak kullanımı önerilmektedir (13). Program geliştirmede öğrencilerin beklentilerinin dikkate alınması eğitim programının etkililiği açısından belirleyicidir (14). Bu nedenle programa yönelik öğrenci geri bildirimlerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, Dönem 3 öğrencilerinin Aile İzlem Çalışması'na dair görüşlerinin değerlendirilmesi ve elde edilen

bulgular ışığında eğitim programının gelişimine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

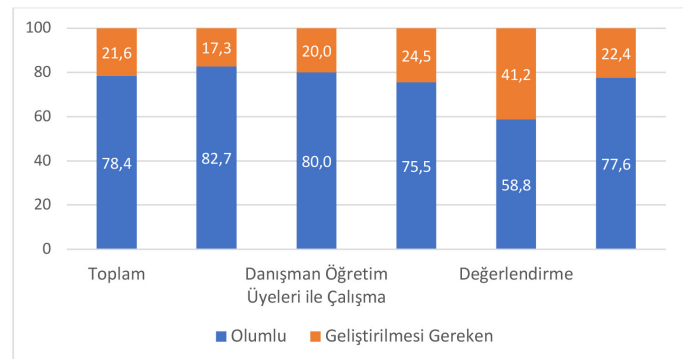
Gereç ve Yöntem

Bu çalışma tanımlayıcı tipte olup çalışmanın evrenini AÜTF 2018-2019 eğitim öğretim yılı Dönem 3 öğrencileri oluşturmaktadır. Örneklem seçimi yapılmamış olup Aile İzlem Çalışması'na katılan öğrencilerden 352'sine geri bildirim formu ulaştırılmış, bu formu dolduran 245 öğrenci çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öğrencilerin eğitim yılı sonunda anonim olarak verdikleri geri bildirimleri dayanmaktadır, bu nedenle çalışma için etik kurul onayı alınmamıştır.

Veri toplama formu isimsiz olarak toplanmış olup 5 ana başlıkta 36 ifade, genel memnuniyet puanı (100 üzerinden) ve 1 açık uçlu soru olmak üzere 38 sorudan oluşmaktadır. Ana başlıklar "Alan çalışması tanıtım sunumu", "Alan sorumlusu danışman öğretim üyeleri ile çalışma", "Aile ile çalışma", "Değerlendirme" ve "Genel olarak kazanımlar" başlıklarını kapsamaktadır. Bu başlıklar altındaki toplam 36 soru 5'li Likert tipinde olup 1 (kesinlikle katılmıyorum) ile 5 (kesinlikle katılıyorum) arasında puanlanmaktadır. 4-5 puan olumlu, 1-3 puan geliştirilmesi gereken şeklinde değerlendirilmiştir. Açık uçlu soru bölümüyle de öğrencilerin Aile İzlem Çalışması hakkındaki görüş ve önerileri alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS 15.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde hesaplanmıştır.

Bulgular

Tüm sorulara verilen puanların ortalaması $4,17 \pm 0,96$ 'dır. Genel memnuniyet puanı ortalaması $78,4 \pm 16,2$ 'dir. Şekil 1'de toplam ve ana başlıklar için verilen yanıtların yüzdeleri görülmektedir. Toplam değer için 36 ifadeye verilen yanıtların ortalaması ve ana başlıklar için ilgili başlıkta yer alan tüm ifadeler verilen yanıtların ortalaması hesaplanmıştır. Buna göre tüm sorulara öğrencilerin %78,4'ü; "Alan çalışması tanıtım sunumu" ile ilgili 6 soruya %82,7'si; "Danışman öğretim üyeleri



Şekil 1: Toplam ve ana başlıklar için verilen yanıtların yüzdeleri

ile çalışma" başlığındaki 19 soruya %80,0'i; "Aile ile çalışma" yöntemi ile ilgili 5 soruya %75,5'i ve "Genel olarak kazanımlar" başlığındaki 4 soruya %77,6'sı olumlu yanıt vermiştir. "Değerlendirme" başlığındaki 2 soruya ise uygulamanın genel not ortalamasına katkısıyla ilgili soru nedeniyle %58,8 olumlu yanıt verilmiştir.

Tablo 1'de geri değerlendirme formunda yer alan 5 ana başlık altındaki toplam 36 ifadeye verilen yanıtların yüzdeleri görülmektedir. En çok olumlu yanıt verilenler "Grupla iletişimi sürekli kılabacak temsilciler belirlendi" (%93,4); "Çalışma ile ailenin sağlık açısından kazanımlarını gözlemledim" (%88,9); "Aile izlem çalışmasının amacı, öğrenim hedefleri tanıtıldı" (%88,5), "Aile izlem çalışmasının işleyişi ve öğrencinin sorumlulukları detaylı ve anlaşılır biçimde aktarıldı" (%88,5) ve "Sorarak, araştırarak, okuyarak yeni bilgiler edindim" (%87,7) ifadeleridir. En az olumlu yanıt verilenler ise "Çalışmanın genel not ortalamasına katkısı uygundu" (%47,3); "Periyodik görüşmeler açısından ders programı uygundu" (%56,4); "Aile izlemi çalışmalarımı dönem ortasında sunmak sunum becerilerimi geliştirdi." (%69,0) ve "Aile ile ilgili görüşmeleri organize emekte güçlük yaşamadım." (%69,6) ifadeleridir.

Tablo 2'de açık uçlu soruya verilen yanıtlar görülmektedir. Açık uçlu soru öğrencilere "Aile izlem çalışması hakkında görüş ve önerileriniz" ifadesiyle yöneltilmiştir. Yanıtlar ifade içeriğine göre gruplandırılarak başlıklar altında birleştirilmiştir. Bu soruya 163 öğrenci yanıt vermiş olup yanıt veren öğrencilerin %28,8'i çalışmanın genel olarak yararlı olduğunu; %16,6'sı hekimlik becerilerini geliştirdiğini; %12,3'ü iletişim becerilerini geliştirdiğini ve %6,7'si koruyucu hekimliğin önemini kavramada yardımcı olduğunu belirtmiştir. Aynı zamanda %20,8'i ders programının yoğunluğunu ve %17,1'i çalışmanın not ortalamasına katkısının düşüklüğünü bildirmiştir.

Tartışma

Öğrencilerin eğitim gereksinimi duyduğu konuları görme fırsatı kazandığı ve bu doğrultuda yeni bilgiler edindiği, iletişim becerilerini geliştirdiği, hekimlik becerilerini geliştirdiği, ekip çalışması deneyimi kazandığı, sorun çözme becerilerini geliştirdiği, koruyucu hekimliğin önemini kavradığı görülmektedir.

Öğrencilerin tanıtım sunumundan genel olarak memnun olduğu, öğretim üyeleriyle ve aileyle çalışmalarında büyük ölçüde sorun yaşamadığı görülmektedir. Bu konularda en önemli sorunlar ders programının yoğunluğundan kaynaklanmaktadır. Bu durum hem öğretim üyeleriyle hem de aileyle görüşmelerin organize edilmesini etkilemiştir. "Genel olarak kazanımlar" başlığı altındaki sorulara verilen yanıtlar da olumlu olmakla birlikte "Değerlendirme" başlığındaki "Çalışmanın genel not ortalamasına katkısı uygundu" ifadesinin olumlu yanıt yüzdesi

oldukça düşüktür (%47,3). Öğrenciler hem bu ifadeye hem de açık uçlu soruya verdikleri yanıtlarla not katkısının düşüklüğüne dikkat çekmiştir. Yıl boyunca süren ve yoğun emek gerektiren bu uygulamanın not ortalamasına daha yüksek katkı yapması beklenmektedir.

AÜTF Aile İzlem Uygulaması'na yönelik 2011 yılında yayımlanmış bir çalışmada da öğrencilerin %69,1'i uygulamanın hekimlik hayatı için yararlı olacağını bildirmiştir (15). Bu oran mevcut çalışmamızda %73'tür. Çalışmada ayrıca aile seçiminin gönüllülüğüne dayanması ve danışman öğretim üyelerine ulaşılabilirliğin artırılması önerilmiştir. O dönemde aile seçimi sağlık ocağı aracılığıyla yapılmaktayken günümüzde değişen koşullar gereği öğrencilerin seçimine dayanmakta olup bu yöntemi bizim çalışmamızda öğrencilerin %70'i uygun bulmuştur. Ayrıca öğrencilerin %79,9'u sorunlarına danışman öğretim üyeleriyle çözüm bulabildiğini ve %77,4'ü periyodik görüşmelerin yeterli sayıda yapıldığını belirtmiştir. Aileyle iletişimde sorun yaşamayanların oranı daha önce %79,4 iken, bizim çalışmamızda %84,6'ya yükselmiştir. Ön bilgilendirmeyle ilgili bir değerlendirme yapıldığında daha önce öğrencilerin %78'i tanıtımı kısmen veya tamamen yeterli bulurken çalışmamızda "Alan çalışması tanıtım sunumu" başlığındaki sorulara verilen olumlu yanıtların %82,7 olduğu görülmektedir. Dolayısıyla süreç içerisinde yapılan güncellemelerle birlikte Aile İzlem Çalışması'yla ilgili olumlu görüşlerin yükseldiği sonucuna varılabilir.

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada topluma dayalı tıp eğitimi çerçevesinde saha eğitimcileriyle yürütülen uygulamaların ardından öğrencilerden ve eğitimcilerden geri bildirim alınmıştır (16). Bu geri bildirimlerde toplumu yakından tanıma ve hekimlik deneyimi yaşamının önemine dikkat çekilmiştir. Öğrencilerin topluma yönelik eğitimin önemini kavradığı, sağlık sistemini yakından tanıma fırsatı bulduğu ve uygulamanın etkileşim olanağını artırdığı belirtilmiştir.

Kılıç ve ark. (17) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Dönem 4 öğrencilerinin ev ziyaretiyle çocuk izlemi yaptıkları uygulamanın geri bildirimlerini değerlendirmiştir. Bu uygulamaya öğrenciler %84,3 oranında olumlu geri bildirim vermiştir. Ayrıca insanı çevresiyle bir bütün olarak değerlendirme ve sağlığa bütüncül yaklaşım yararları açısından %80'in üzerinde olumlu yanıt verilmiştir. Günay ve ark. (18) da aynı fakültede Dönem 5 öğrencilerinin Dönem 4 programının devamı niteliğinde ev ziyaretiyle kadın izlemi yaptıkları uygulamayı değerlendirmiştir. Bu uygulamada öğrenciler birinci basamakta kadın sağlığının önemini kavrama konusunda %70 olumlu geri bildirim vermiştir.

Güney Afrika'da tıp fakültesi öğrencilerinin çocuk sağlığı kapsamında yaptıkları ev ziyaretlerinin ardından öğrencilerden geri bildirim alınmıştır (19). Öğrencilerin %97'si çalışmanın eğitim kazanımlarının değerli olduğunu ve programın gelecekte

Tablo 1: Geri değerlendirme formunda yer alan ifadelere verilen yanıtların yüzdeleri

A-Alan Çalışması Tanıtım Sunumu	Verilen yanıtlar (%)	
	1-2-3 Geliştirilmesi gereken	4-5 Olumlu
1-Çalışma ile ilgili temel bilgiler (sağlık tanımı, halk sağlığı, çağdaş sağlık anlayışı, sağlık hizmetlerinin gelişim aşamaları, temel sağlık hizmetleri, öncelikli sağlık sorunları) yeterli anlatıldı.	%17,1	%82,9
2-Aile İzlem Çalışması'nın amacı, öğrenim hedefleri tanıtıldı.	%11,5	%88,5
3-Aile İzlem Çalışması'nın işleyişi ve öğrencinin sorumlulukları detaylı ve anlaşılır biçimde aktarıldı.	%11,4	%88,5
4-Aile İzlem Çalışması değerlendirme kriterleri ve puanlaması anlatıldı.	%27,3	%72,7
5-Her bir öğrencinin çalışmayı birlikte yürüyeceği öğretim üyesi ile iletişim bilgileri aktarıldı.	%13,1	%86,9
6- Her bir öğrenciye dağıtılan "Aile İzlem Çalışması Rehberi" gerekli bilgileri yeterince içeriyordu.	%23,4	%76,6
B-Alan Sorumlusu Danışman Öğretim Üyeleri ile Çalışma		
1-İlk görüşme uygun zamanda ve yeterli sürede gerçekleşti.	%20,4	%79,6
2-İlk buluşmada amaçlar, hedefler, kurallar, işleyiş ve değerlendirme vurgulandı.	%13,2	%86,8
3-Grupla iletişimi sürekli kılacak temsilciler belirlendi.	%6,6	%93,4
4-Periyodik görüşmeler açısından ders programı uygundu.	%43,6	%56,4
5-Periyodik görüşmeler yeterli sayı ve periyodda yapıldı.	%22,6	%77,4
6-Periyodik görüşmeler açısından eğitim ortamları uygundu.	%19,8	%80,2
7-Aile izlemi ile ilgili sorularımıza yanıt, sorunlarımıza çözüm bulabildik.	%20,1	%79,9
8-Ekip çalışması deneyimi kazandım.	%22,0	%78,0
9-İletişim becerilerimi geliştirdim.	%18,0	%82,0
10-Sorun çözme becerilerimi geliştirdim.	%21,2	%78,8
11-Eğitim gereksinimi duyduğum bilmediğim konuları fark ettim.	%17,1	%82,9
12-Sorarak, araştırarak, okuyarak yeni bilgiler edindim.	%12,3	%87,7
13-Bireyi ve aileyi ev ortamında yaşamın içinde tanıyarak sağlık davranışları ve çevrenin, sağlığa bütüncül yaklaşımın önemini kavradım.	%16,3	%83,7
14-Aileyi izlemek suretiyle zaman içinde sağlık ve sosyal yönden değişimleri, eğitimlerin etkisini görme fırsatı yakaladım.	%15,1	%84,9
15-Çalışma ile ailenin sağlık açısından kazanımlarını gözlemladim.	%11,1	%88,9
16-Çalışma ülkedeki sağlık sistemini ve hizmet basamaklarını öğrenmemi sağladı.	%24,9	%75,1
17-Aileye eğitim vererek bu konuda kendimi geliştirdim.	%16,7	%83,3
18-Aile izlemi çalışmalarımı dönem ortasında sunmak sunum becerilerimi geliştirdi.	%31,0	%69,0
19- Aile izlem çalışmalarını rapor haline getirerek kazanımları daha iyi değerlendirdim.	%28,7	%71,3
C-Aile ile Çalışma		
1-Aile izleminde aile seçimi için önerilen yöntem uygundu.	%30,0	%70,0
2-Aileyi bir arkadaşım ile birlikte izlemek uygundu.	%17,1	%82,9
3-Aile ile ilgili görüşmeleri organize emekte güçlük yaşamadım.	%30,4	%69,6
4-Aile ile görüşmelerin içeriğini planlamada ve hazırlamada güçlük yaşamadım.	%29,9	%70,1
5-Aile ile iletişimde sorun yaşamadım.	%15,4	%84,6
D-Değerlendirme		
1-Değerlendirme kriterleri ve ağırlıkları uygundu.	%29,8	%70,2
2-Çalışmanın genel not ortalamasına katkısı uygundu.	%52,7	%47,3
E-Genel Olarak Kazanımlar		
1-Çalışma temel hekimlik becerilerimi geliştirdi.	%27,0	%73,0
2-Çalışma izlediğim ailenin sağlık düzeyini yükseltmede yararlı oldu.	%23,4	%76,6
3-Çalışmanın tıp öğrencilerine kazandırdığı yeterlilikler, toplum sağlığını da geliştirir.	%20,2	%79,8
4-Aile İzlem Çalışması'nın sonunda, başlarken belirtilen hedeflere ulaşıldı.	%18,9	%81,1

Tablo 2: Açık uçlu soruya verilen yanıtların yüzdeleri

Olumlu Başlıklar	%	Geliştirilmesi Gereken Başlıklar	%
Genel olarak yararlıydı.	%28,8	Dönem 3 programı çok yoğundu.	%20,8
Hekimlik becerilerini geliştirdi.	%16,6	Çalışmanın not ortalamasına katkısı yetersizdi.	%17,1
İletişim becerilerini geliştirdi.	%12,3	Ders programıyla uyumsuzdu.	%12,9
Koruyucu hekimliğin önemini kavramada yardımcı oldu.	%6,7	Aile bulmakta zorlandık.	%9,2
Aileye yararlı oldu.	%3,0	Görüşme sayısı çok fazlaydı.	%8,0
Sunum becerisine katkı sağladı.	%2,4	Program geç başladı.	%6,1
Araştırma becerisine katkı sağladı.	%2,4	Sunum sayısı çok fazlaydı.	%4,3
Sorun çözme becerisini geliştirdi.	%2,4	Görüşme hedefleri koymakta zorlandık.	%3,0
Hocaların yaklaşımı olumluuydu.	%1,8	Değerlendirme kriterleri net değildi.	%1,2
Grup çalışmasına katkı sağladı.	%1,2	Çalışmanın süresi kısaydı.	%0,6
Planlama becerisi geliştirdi.	%1,2	Aileyle iletişim engeli yaşadık.	%0,6
Keyifli/eğlenceliydi.	%1,2	Gruplarda kişi sayısı azdı.	%0,6
Liderlik becerisi geliştirdi.	%0,6		
İşleyiş çok güzeldi.	%0,6		

de devam etmesi gerektiğini belirtmiştir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada da öğrencilik döneminde topluma dayalı tıp eğitimi alan hekimlerin %70'inin aldıkları birinci basamak eğitiminden memnun olduğu, diğer hekimlerde ise bu oranın yaklaşık %40 olduğu bildirilmiştir (20).

Deneyimlerden de görüldüğü üzere topluma dayalı tıp eğitimi öğrenmeyi destekleyen bir süreçtir (21). Eğitimin etkililiğinin artması için öğrencilerin toplumda geçirdikleri sürenin artması önerilmektedir (22). Aile İzlem Çalışması'nın yıl boyu uygulanmasına devam edilmesi etkililiği açısından önemlidir.

Çalışmanın temel kısıtlılığı öğrencilerin sosyo-demografik verilerinin toplanmamış olmasıdır. Ayrıca çalışma tek bir eğitim öğretim yılını kapsamaktadır. Gelecekteki çalışmalar sosyo-demografik verileri ve farklı dönemlerin karşılaştırmalarını içerecek biçimde kurgulanabilir.

Sonuç ve Öneriler

Öğrenciler aileyi sağlık açısından gözlemlene, çevresiyle bir bütün olarak tanıma; eksiklerini görme ve yeni bilgiler edinme; iletişim becerilerini, hekimlik becerilerini geliştirme ve koruyucu hekimliğin önemini kavrama gibi birçok açıdan olumlu geri bildirimler vermiştir. Çalışmamızın bulgularının yanı sıra literatürdeki kaynaklar da topluma dayalı tıp eğitiminin bu kazanımlarını desteklemektedir. Geliştirilmesi gereken, yıl boyu süren bu uygulamanın genel not ortalamasına katkısının artırılması ve program içerisinde çalışmaya yeterli zaman ayrılması konuları için tıp fakültesi dekanlığı gerekli yaklaşımları sağlamaktadır.

Topluma dayalı tıp yaklaşımı açısından örnek teşkil eden Aile İzlem Çalışması'nın önemi ve kazanımları göz önünde bulundurularak tıp fakültesi müfredatlarında yer alması önerilmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Dönem 3 Aile İzlem Çalışması kapsamında öğrenci geri bildirimleri üzerinden yapılmış bir çalışma olduğu için Etik kurul onayı alınmamıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: H.E.A., Dizayn: M.Ç., Veri Toplama veya İşleme: H.E.A., M.Ç., Analiz veya Yorumlama: H.E.A., M.Ç., Literatür Arama: H.E.A., M.Ç., M.E.O., D.Ç. Yazan: H.E.A., M.Ç., M.E.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Çöl M. Halk Sağlığı Anabilim Dallarının Tarihçesi. İçinde: Tarihsel Bakışla Türkiye'de Halk Sağlığı. Ankara: Halk Sağlığı Uzmanları Derneği; 2018. s. 244.
2. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 1977-1978 Ders Yılı Öğretim Kılavuzu. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 1978. s. 93.
3. Roddie IC. The Edinburgh Declaration. Lancet. 1988;2:908.
4. Magzoub ME, Schmidt HG. A taxonomy of community-based medical education. Acad Med. 2000;75:699-707.
5. Schmidt HG, Magzoub ME, Feletti G, et al. Handbook of Community - Based Education: Theory and Practices. Shelton: Network Publications; 2000. s. 7-9.

6. Bahar-Özvarış Ş. Topluma Dayalı Tıp Eğitimi. Toplum Hekimliği Bülteni. 2007;26:1-6.
7. Bligh J. Is it time for a community-based medical school in the UK? Med Educ. 1999;33:315.
8. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Standartları - 2018. TEPDAD. [Erişim Tarihi: 14 Ocak 2020]. Erişim: [http://tepdad.org.tr/uploads/files/Belgeler ve formlar/5word-MOTE 2018 STANDARTLARI.pdf](http://tepdad.org.tr/uploads/files/Belgeler%20ve%20formlar/5word-MOTE%2018%20STANDARTLARI.pdf)
9. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Türkçe Eğitim Programı Öz Değerlendirme Raporu 2018. [Erişim Tarihi: 14 Ocak 2020]. Erişim: [http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2019/12/Akreditasyon-Öz-Değerlendirme-Raporu-2018.pdf](http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2019/12/Akreditasyon-%C3%9C-Değerlendirme-Raporu-2018.pdf)
10. Yükseköğretim Kurulu, Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı - 2014. [Erişim Tarihi: 08 Ocak 2020]. Erişim: https://www.yok.gov.tr/Documents/Kurumsal/egitim_ogretim_dairesi/Ulusal-cekirdek-egitimi-programlari/tip_fakultesi_cep.pdf
11. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2018-2019 Eğitim Öğretim Yılı Topluma Dayalı Tıp Grubu Dönem 3 Eğitim Etkinliği "Aile İzlem Çalışması" Öğrenci Rehberi. [Erişim Tarihi: 05 Ocak 2020]. Erişim: http://www.medicine.ankara.edu.tr/wp-content/uploads/sites/121/2019/02/2018-2019-D3_Aile_izlem_Rehberi.pdf
12. Fresko B, Nasser F. Interpreting student ratings: consultation, instructional modification, and attitudes towards course evaluation. Stud Educ Eval. 2001;27:291-305.
13. Karabilgin ÖS, Şahin H. Eğitim Etkinliğini Değerlendirmede Öğrenci Geri Bildiriminin Kullanımı. Tıp Eğitimi Dünyası. 2006;21:27-33.
14. Özyurda F, Dökmeci F. Probleme Dayalı Öğretimde Program Geliştirme. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları; 2002. s. 26.
15. Birinci M, Canbolat Ö, Can MA, et al. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3-4-5 Öğrencileri Tarafından "Aile İzlem Çalışması"nın Değerlendirilmesi. Topluma Dayalı Tıp Eğitimi ve Eğitim Araştırmaları Sempozyum Kitabı; 5-7 Mayıs, 2011; Antalya, Türkiye.
16. Topsever P, Demir F, Şahiner M, et al. Topluma dayalı tıp eğitimi için bir örnek olarak Acıbadem Üniversitesi saha eğitimi deneyimi. UTEAK 2012 Tıp Eğitiminde Örnek Uygulamalar Sempozyum Kitabı; 18-19 Ekim, 2012; İzmir, Türkiye.
17. Kılıç B, Kaynak C, Keskinöğlü P, et al. Dokuz Eylül Ünvertesi Tıp Fakültesinde Toplumsal Tanı Çalışması: Öğrenci Geri Bildirimlerinin Değerlendirilmesi. Tıp Eğitimi Dünyası. 2006;22:28-37.
18. Günay T, Kulaç E, Gürpınar E, et al. Toplum İçinde Tıp Eğitimi Uygulaması. Tıp Eğitimi Dünyası. 2003;12:12-17.
19. Henley LD. A home visit programme to teach medical students about children with special needs. Med Educ. 1999;33:749-752.
20. Hyppölä H, Kumpusalo E, Virjo I, et al. Evaluation of undergraduate medical education in Finnish community-oriented and traditional medical faculties: a 10-year follow-up. Med Educ. 2000;34:1016-1018.
21. Cardenas LAG, Kambourova M, Arango LZ, et al. Impact of family home visits on medical students' learning in the field of social pediatrics. Interface - Comunicação, Saúde, Educação. 2013;17:649-660.
22. Mennin SP, Kaufman A, Urbina C, et al. Community-based medical education: toward the health of the public. Med Educ. 2000;34:503-504.

Is Sugammadex a Reliable Option for Extubation Conditions in Patients Without Neuromuscular Monitorisation Guidance? A Randomised Clinical Study

Nöromusküler Monitorizasyon Rehberliğinin Olmadığı Hastalarda, Sugammadex Ekstübasyon için Güvenilir bir Seçenek Midir? Randomize Klinik Çalışma

Çiğdem Yıldırım Güçlü, Zekeriyya Alanoğlu, Başak Ceyda Meço, Menekşe Özçelik, Sanem Çakar Turhan, Barış Adaklı, Neslihan Alkış

Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Ankara, Turkey

Abstract

Objectives: In patients undergoing septorhinoplasty, anesthesia and management of postoperative care may be challenging, especially at extubation, due to nasal packing. Maintaining a patent airway is a critical issue in these patients. In this study, extubation characteristics of sugammadex in the absence of neuromuscular monitorization were evaluated.

Materials and Methods: In this randomized, prospective trial, 90 patients who underwent septorhinoplasty were allocated to groups to reversal with either neostigmine or sugammadex, with or without neuromuscular monitorization guidance for extubation. The induction and maintenance were standardized for all groups and groups were differed according to the reversal agent and presence of neuromuscular monitorization. The extubation conditions were recorded. Extubation time and time spent in postanesthesia care unit were also recorded. Adverse events such as throat pain, cough, straining, or laryngospasm were recorded in the operating room and until discharge from the post anesthesia care unit. Nasal bleeding and change of packing were recorded.

Results: The mean extubation time (time from the administration of reversal agent to extubation) and post anesthesia care unit stay time [Group 1: 20.5±4.1 minute (min), Group 2: 21.3±7.3 min, Group 3: 12 12.2±2.9 min, Group 4: 12.7±2.5 min] ($p=0.001$) were significantly shorter in the sugammadex groups than in the neostigmine groups. Number of patients in the sugammadex groups required less mask ventilation compared to the neostigmine groups, regardless of the neuromuscular monitorization.

Conclusion: Sugammadex may provide favorable extubation conditions than neostigmine regardless of objective neuromuscular monitorization.

Key Words: Extubation, Neostigmine, Sugammadex

Öz

Amaç: Septorinoplasti uygulanan hastalarda, anestezi ve postoperatif bakım yönetimi, özellikle de ekstübasyonda nazal tampon nedeniyle zor olabilir. Bu hastalarda patent hava yolunun sağlanması kritik bir konudur. Bu çalışmada, nöromusküler monitorizasyon yokluğunda, sugammadexin ekstübasyon karakteristikleri değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: Bu randomize, prospektif çalışmada, septorinoplasti yapılan 90 hasta, ekstübasyon için nöromusküler monitorizasyon rehberliğinde veya olmaksızın, neostigmin veya sugammadex ile geri döndürme için gruplara ayrıldı. İndüksiyon ve idame, tüm gruplar için standardizeydi ve gruplar geri döndürücü ajan ve nöromusküler monitorizasyon varlığına göre farklılık gösterdi. Ekstübasyon koşulları kaydedildi. Ekstübasyon süresi ve anestezi sonrası bakım ünitesinde geçirilen süre de kaydedildi. Boğaz ağrısı, öksürük, ıkınma veya laringospazm gibi istenmeyen olaylar ameliyathanede ve anestezi sonrası bakım ünitesinden taburcu edilene kadar kaydedildi. Burun kanaması ve tampon değişikliği kaydedildi.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Çiğdem Yıldırım Güçlü,
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Intensive Care Unit, Ankara, Turkey
Phone: +90 532 457 66 48 E-mail: drcigdemylidrm@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8416-3418
Received/Geliş Tarihi: 25.08.2020 Accepted/Kabul Tarihi: 01.11.2020



Öz

Bulgular: Ortalama ekstübasyon süresi (reversal ajan uygulamasından ekstübasyona kadar geçen süre) ve anestezi sonrası bakım ünitesinde kalış süresi (Grup 1: 20,5±4,1 dakika (dk), Grup 2: 21,3±7,3 dk, Grup 3: 12 12,2±2,9 dk, Grup 4: 12,7±2,5 dakika) ($p=0,001$) sugammadex gruplarında, neostigmin gruplarından anlamlı olarak daha kısaydı. Nöromüsküler monitörizasyondan bağımsız olarak, sugammadex gruplarında neostigmin gruplarına kıyasla daha az hastaya maske ventilasyonu gerekti.

Sonuç: Sugammadex, objektif nöromüsküler monitörizasyondan bağımsız olarak, neostigminde daha uygun ekstübasyon koşulları sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Ekstübasyon, Neostigmine, Sugammadex

Introduction

In patients undergoing septorhinoplasty, anesthesia and postoperative airway management can be challenging, especially during extubation period, related to upper airway obstruction and difficulty in mask ventilation due to nasal packing (1). Complications after septorhinoplasty may include but not limited to laryngospasm, bronchospasm, and desaturation due to secretions and blood and nasal packing. Adequate reversal of neuromuscular blockade at the end of surgery increases patient safety, and patient comfort, and also decreases the time spent in the operating room and post-anesthesia care unit (2).

Septorhinoplasty operations requires deep neuromuscular block during anesthesia management to avoid straining. However, deep neuromuscular block during anesthesia management may prolong the recovery time. Mask ventilation after septoplasty may lead dislocation of nasal splint that may compromise the surgical and cosmetic outcome. Any intervention avoiding mask ventilation may positively impact the surgical outcome and better recovery profile. Neuromuscular monitoring is needed for objective assessment level of muscular block. Even though neuromuscular monitoring should be one of the standart monitoring for general anesthesia, this may not be available in all anesthesia suits. In the absence of objective neuromuscular monitoring, decision for extubation is maintained with the guidance of clinical parameters and subjective decision making of the anesthesiologist.

Sugammadex is an antagonist of rocuronium and vecuronium. Sugammadex achieves rapid reversal of muscle relaxation. According to the literature sugammadex achieves more reliable, complete, and rapid reversal of neuromuscular blockade than traditional reversal agents (3-6).

The aim of the present study was to compare sugammadex versus neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with or without neuromuscular monitoring guidance in patients undergoing septorhinoplasty. We hypothesize that sugammadex may necessitates less mask ventilation compared to traditional reversal with neostigmine.

Moreover, the use of sugammadex may decrease the impact of objective monitoring on the recovery profile and provide equal and favorable recovery characteristics even in patients without objective monitoring.

Materials

This study was approved by the University's Institutional Ethical Board (IRB: 17393) and written informed consent was obtained from all subjects participating in the trial. The trial was registered prior to patient enrollment at clinicaltrials.gov (NCT02026999) (Date of registration: 22/12/2013).

There were 90 patients who had elective septorhinoplasty were enrolled in this randomized, prospective study. The inclusion criteria were (1) American Society of Anesthesiologists physical status I to III; (2) age > 18 years; and (3) scheduled septorhinoplasty under general anesthesia. Patients with (1) history of any allergic reaction to muscle relaxants or other medications; (2) previous malignant hyperthermia; (3) interfere with neuromuscular disease and asthma (4) and current use of drugs that may neuromuscular blockers, pregnancy, or breastfeeding (5) high difficult airway risk scores and patients who had surgery lasting more than 3 hours were excluded. All patients gave written signed informed consent for their inclusion to the study.

Patients were randomly assigned into 4 different groups via sealed envelope technique to receive either sugammadex or neostigmine as a reversal agent with or without objective neuromuscular monitoring. All patients were medicated with midazolam (0.01 mg.kg^{-1} at 30 minutes before induction of anesthesia). After the patient arrived in the operating room, routine monitors were applied to record heart rate, mean arterial blood pressure, and oxygen saturation values. After the pre-oxygenation, anesthesia was induced with thiopental (5 mg.kg^{-1}), rocuronium (0.6 mg.kg^{-1}), and remifentanyl ($0.1 \mu\text{g.kg}^{-1}$). Anesthesia was maintained with desflurane (4%-6% end-tidal-level) in a mixture of oxygen and nitrous oxide. Ventilation was controlled to maintain the end-tidal carbon dioxide 30 to 35 mmHg. All patients received tramadol (1 mg.kg^{-1}) for treatment of pain at the end of the surgery.

Neuromuscular function was monitored at the adductor pollicis muscle via TOF-Watch SX Acceleromyograph, Organon Ireland Ltd., Dublin, Ireland.

The train of four tracing was stabilized after induction of anesthesia by giving a standardized sequence of repetitive train of four stimulation (1 minute), 50-Hz tetanic stimulation (5 s), and another repetitive train of four stimulation (3-4 minutes) as previously described (7-9). Central body temperature was maintained at over 36°C.

After induction of anesthesia, additional doses of rocuronium (0.15 mg.kg⁻¹) were given when the second twitch (T2) appeared in the train-of-four monitor. In the non-monitored groups additional doses of 0.1 mg.kg⁻¹ Rocuronium was administered every 30 minutes. As the surgery finished and the inhalational agent end tidal concentration was less than 0.2 MAC, reversal of neuromuscular blockade was performed according to the: Group 1 (neostigmine, without guidance of objective monitorisation): neostigmine (0.04 mg.kg⁻¹) and atropine (0.5 mg) were given when first breathing effort detected; Group 2 (neostigmine, with guidance of monitorisation): neostigmine (0.04 mg.kg⁻¹) and atropine (0.5 mg) were given by the second twitch of the train of four monitor; Group 3 (sugammadex, without guidance of monitorisation): sugammadex (2 mg.kg⁻¹) was given when the first breathing effort detected; and Group 4 (sugammadex with guidance of monitorisation): sugammadex (2 mg.kg⁻¹) was given by the second twitch of the train of four monitor.

Hemodynamic parameters were recorded until 20 minutes after the end of surgery. End of surgery is defined as the last suture performed and the end tidal Desfluran concentration is equal or less than aged and weight adjust MAC of 0.2. The extubation time, defined as the time between the administration of reversal agent (sugammadex or neostigmine) and extubation was recorded. Patients in the objective monitorisation groups were extubated as the TOF ratio was greater or equal to 0.9. Patients in no monitorisation groups were extubated as they were responsive to the simple comments. Immediately after extubation all patients were evaluated for the need of mask ventilation and mask

ventilation is initiated in patient who had compromised airway, upper airway obstruction and declining peripheral oxygen saturation. The mask ventilation difficulty score (1, easy; 2, with effort; 3, with 2 hands), head lifting times the need for mask ventilation were evaluated. Adverse events such as throat pain, cough, straining, or laryngospasm were recorded in the operating room and until discharge from the post anesthesia care unit (PACU). Nasal bleeding, and change of packing were recorded.

The patients in neuromuscular monitorisation groups were transferred to the PACU as they had TOF ratio ≥ 0.9 and the patients in no monitor groups were transferred to PACU when they were able to answer simple questions, with a patent airway, exchanging well and having stable O₂ saturations. The patients were discharged from PACU to recovery area as the modified Aldrete score reached >8 . The time spent in PACU was also recorded.

A preliminary data collection was done to define the mean and standard deviation of extubation time for sugammadex and neostigmine with objective monitorisation. Clinical significance was considered as at least a 20% difference in extubation time between neostigmine and sugammadex groups. A power analysis was initiated and a number of at least 20 patient per group was calculated with an alpha error of 0.05 and beta error of 0.2 (power 80%). Data analysis was performed with statistical software (SPSS for Windows, version 15, SPSS Inc., USA). Shapiro-Wilks test used as normality test. Descriptive statistics that had normal distribution were expressed as mean \pm standard deviation. One-Way ANOVA was used to evaluate the differences between groups. Nominal variables were evaluated with Pearson χ^2 test (chi-square test) or Fisher exact test. Statistical significance was defined by $p < 0.05$.

Results

Ninety patients were consented to participate in the study, 2 patients were excluded because of technical problems with TOF monitorisation. The clinical characteristics of four groups were presented in Table 1.

Table 1: Clinical characteristics of patients undergoing septoplasty and reversal of neuromuscular blockade and extubation time

Characteristic	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	$p \leq ^{\dagger}$
Number of patients	22	22	22	22	
Age (y)	29 \pm 10	27 \pm 9	30 \pm 10	24 \pm 10	0.214
Weight (kg)	64 \pm 11	60 \pm 16	63 \pm 12	62 \pm 12	0.698
Height (cm)	166 \pm 7	166 \pm 8	170 \pm 8	169 \pm 9	0.365
Extubation time (sec) [†]	480 \pm 240	540 \pm 180	420 \pm 240	360 \pm 180	0.05

(Group 1: Neostigmine, without neuromuscular monitorisation guidance, Group 2: Neostigmine, with neuromuscular monitorisation guidance, Group 3: Sugammadex, without neuromuscular monitorisation guidance, Group 4: Sugammadex, with neuromuscular monitorisation guidance.

Extubation time: The time interval between extubation and end of surgery. N=90 patients. Data reported as mean \pm SD or number (%). [†]: SD: Standard deviation

Mean extubation time was significantly shorter with sugammadex groups compared to neostigmine groups regardless of neuromuscular monitoring (Table 1). Mask ventilation difficulty scores revealed that mask ventilation was easier in sugammadex group (Table 2). Only 1 of all patients in the study (group 4) received an additional dose of sugammadex because of inadequate reversal of neuromuscular blockade.

Patients receiving sugammadex had significantly shorter mean PACU stay time than patients who had neostigmine (Group 1: 20.5±4.1 minute, group 2:21.3±7.3 minute, group 3: 12.2±2.9 minute, group 4:12.7±2.5 minute) (p=0.001) (Table 2).

The most frequent complications were straining, cough, and nasal bleeding (Table 3). Only one patient in-group 1 had laryngospasm, received steroid for treatment besides having positive pressure ventilation.

In groups receiving neostigmine, objective monitoring has no impact on extubation time and PACU stay time (p=0.18 and 0.57 respectively). In groups receiving sugammadex (group 3 and 4), extubation time and PACU stay results were also similar (p=0.68 and 0.75 respectively). The mask ventilation need was significantly lower in groups received. Sugammadex as compared to neostigmine groups (p=0.03) (Table 2).

Discussion

The results of this study reveals that sugammadex may be considered as the preferred neuromuscular reversal agent for patients who have postoperative nasal packing which obstructs upper airway as the mean extubation time was shorter, mask ventilation was less frequently rated as difficult, the incidence

of mask ventilation need was lower and post-anesthesia care unit stay was shorter with sugammadex used groups.

In order to improve patient safety and complete reversal of neuromuscular blockade should be the utmost priority. Incomplete reversal of neuromuscular blockade or residual blockade may cause airway obstruction, postoperative pulmonary complications, and other major morbidity (10-13).

Difficult mask ventilation due to cast on operated nose is a common problem after septorhinoplasty and may be caused by excessive edema of face and both nostrils, occlusion of upper airway or an inadequate seal between the face and mask (14). Functioning upper airway reflexes are crucial to maintain a patent airway after septorhinoplasty. The present results confirm previous findings of studies that sugammadex may provide better reversal of neuromuscular blockade and extubation conditions than neostigmine with shorter extubation time, less mask ventilation need, less mask difficulty and shorter postanesthesia stay (15-19).

During septorhinoplasty operations, deep neuromuscular block should be maintained through the surgery. Besides, due to the plaster dressing difficult mask ventilation becomes an important issue. In ideal settings, at the end of the surgery adequate recovery is essential and minimal mask ventilation should be performed to ensure minimal intervention to the operational nose. Difficult mask ventilation and need for mask ventilation was found significantly less frequent in sugammadex used groups than neostigmine used groups in this study.

Studies for sugammadex were mostly focused on time spent for extubation, and they conclude that sugammadex provided

Table 2: Mask ventilation time, mask ventilation difficulty and postanesthesia care time of patients undergoing septoplasty

Characteristic	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	p ^{±†}
Mask ventilation needed (n of patients)	18 (81,8%)	18 (81,8%)	11 (50%)	12 (54,5%)	0.03
Mask ventilation difficulty (n of patients)	12 (54,6%)	9 (40,9%)	2 (13,6%)	3 (22,7%)	0.02
Postanesthesia care unit stay (min)	20,5±4,1	21,3±7,3	12,2±2,9	12,7±2,5	0.001

Mask ventilation difficulty refers to mask ventilation score >2. Data reported as mean ± SD or number (%) p≤0.03. Difference between groups 2 and 4, (p≤0.01).

Table 3: Complications of patients undergoing septoplasty

Complications	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4
Straining	9	7	4	4
Cough	9	2	4	2
Bleeding	6	2	3	1
Packing change needed	3	2	3	1
Throat pain	3	1	0	1
Laryngospasm	1	2	0	0
Steroids needed	1	2	0	0

(Group 1: Neostigmine, without neuromuscular monitoring guidance, Group 2: Neostigmine, with neuromuscular monitoring guidance, Group 3: Sugammadex, without neuromuscular monitoring guidance, Group 4: Sugammadex, with neuromuscular monitoring guidance. Data reported as number of patients)

significantly faster recovery than neostigmine, that is consistent with our result (20).

Complications associated with this type of surgery may cause upper airway obstruction including nasal packing and bleeding. In this study; the number of patients who had an event such as cough, bleeding, laryngospasm, and throat pain was higher in the neostigmine than sugammadex groups.

Laryngospasm did not occur in any patient who had sugammadex, but laryngospasm occurred and required treatment (positive pressure ventilation, steroid iv or inhaler) in 3 patients who had neostigmine.

Neuromuscular monitorisation is essential in most of the anesthesia settings. It may provide a safer and objective anesthesia management. However, it may not be available in all anesthesia workstations. Septorhinoplasty operations requires deep block during anesthesia to avoid straining.

Keeping the patient at deep block level during anesthesia may prolong the recovery time. The hypothesis of our study was to evaluate the effectiveness of sugammadex even without the guidance of neuromuscular monitorisation. Our results revealed that the use of sugammadex even with no objective monitorisation provides similar outcome (extubation time and clinical parameters) with objective monitorisation patients. Timing of extubation, which is an important determiner of need for objective monitorisation, did not differ between monitorized and non-monitorized groups.

However this is not a claim for not using neuromuscular monitorisation routinely, but in the absence of objective monitorisation undergoing septorhinoplasty operations. Even it has been concluded that there is still a risk of sugammadex may offer safe extubation parameters in patients 1.7%-9.4% residual block at PACU in the absence of monitorisation, our results showed no difference between groups receiving sugammadex with or without monitorisation (18).

Study Limitations

The limitation of the study may be; discharging patients from PACU without TOF monitorisation, but as this may be painful for the patient, we avoided doing it.

Conclusion

The present results suggest that sugammadex may provide more rapid and better recovery from neuromuscular blockade than neostigmine in patients undergoing septoplasty even without neuromuscular monitorisation guidance. The better recovery with sugammadex may be attributed to easier mask ventilation, fewer complications, and shorter PACU stay than with neostigmine. Sugammadex 2 mg.kg⁻¹ provides similar results without monitorisation guidance like objective

monitorisation does. Different doses of sugammadex should be studied in the future studies.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Ankara University's Institutional Ethical Board (IRB: 17393).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from all subjects participating in the trial.

Peer-reviewed: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.A., Ç.Y.G., Concept: Ç.Y.G., Z.A., Design: Ç.Y.G., Z.A., Data Collection or Processing: S.Ç.T., M.Ö., Analysis or Interpretation: Ç.Y.G., B.C.M., Literature Search: B.A., N.A., Writing: Ç.Y.G., Z.A.

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

1. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, et al. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia*. 2012;67:991-998.
2. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*. 2008;109:816-824.
3. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:874-881.
4. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110:64-73.
5. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*. 2007;104:575-581.
6. Arain SR, Kern S, Ficke DJ, et al. Variability of duration of action of neuromuscular-blocking drugs in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:312-315.
7. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007;106:283-288.
8. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesth Analg*. 2007;104:563-568.
9. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:97-109.
10. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, et al. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98:1042-1048.
11. Shorten GD. Postoperative residual curarisation: incidence, aetiology and associated morbidity. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21:782-789.
12. Shah PN, Sundaram V. Incidence and predictors of difficult mask ventilation and intubation. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2012;28:451-455.

13. Ramachandran SK, Kheterpal S. Difficult mask ventilation: does it matter? *Anaesthesia*. 2011;66:40-44.
14. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg*. 2007;104:569-574.
15. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008;100:622-630.
16. Paton F, Paulden M, Chambers D, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth*. 2010;105:558-567.
17. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010;113:1054-1060.
18. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117:345-351.
19. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, et al. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth*. 2008;101:344-349.
20. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DE, Paganis C, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:1138-1145.

Yaşa Bağlı Kalp Fonksiyon Değişiklikleri ve miRNA'lar

Age-related Alterations in Cardiac Function and miRNA's

Yusuf Olgar¹, Deniz Billur², Belma Turan³

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

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kalp fonksiyonundaki değişimler ile gen ifadelerindeki değişimler arasında yakın ilişkiler olduğu ve özellikle gen ifadesi sonrası modifikasyonların bu değişimlerde başta rol aldığı bilinmektedir. Ancak kalpteki mikroRNA'ların (miRNA) yapısal değişimlerle ilişkisi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Bu çalışmada yaşa bağlı seyreden yapısal değişimlerin miRNA gen ifade düzeyleriyle olan ilişkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Wistar türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar 3 aylık genç-yetişkin ve 12 aylık ileri-yaş-yetişkin olarak gruplandırılmıştır. Kalp doku kesitleri hematoksin ve eozin ve masson trikrom boyama protokolü uygulanarak ışık mikroskopunda incelenmiştir. Kalp dokusu homojenatından miRNA izolasyonu hazır kitler kullanılarak yapılmış, ifade düzeyleri ise qt-PCR ile ölçülmüştür.

Bulgular: Histolojik bulgular kalbin sol ventrikül kısmında kalp kası liflerinde hipertrofi ve özellikle endomisyal alanda artan sayıda fibroblastlar ve bağ dokusu elemanlarının olduğunu göstermiştir. Öte yandan yaşlanmayla birlikte endomisyum kılıfı lif yoğunluğunda belirgin bir fibroz yapılanması gözlenmiştir. Biyokimyasal sonuçlar miRNA-1 miRNA-133a ve miRNA-133b gen ifade düzeylerinin azaldığını göstermektedir.

Sonuç: Çalışma sonuçları, sıçan kalp dokusunda yaşa paralel olarak miRNA gen ifade düzeylerindeki azalmanın yapısal ve fonksiyonel değişimlere aracılık ettiğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, yaşlanmanın etiyolojisini anlamak için miRNA'larla ilgili yeni tanı-tedavi hedeflerinin gerçekleştirilmesi açısından önemli olduğunu işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp Fonksiyonu, miRNA, Histoloji, Işık Mikroskopi, Qt-PCR Analizi, Yaşlanma

Abstract

Objectives: Since changes in cardiac function are closely related to alterations in cardiac gene-expression, post-gene expression modifications exert an important role in these changes. However, the relationship between cardiac miRNAs and structural changes has not been fully elucidated yet. In this study, we aimed to investigate the relationship between structural changes and miRNA gene expression levels in senescent heart.

Materials and Methods: Wistar type male rats were used in this study. Rats were grouped as 3-month-old young-adults and 12-month-old adults. Cardiac tissue sections were examined under a light microscope using hematoxylin and eosin and masson trichrome staining protocol. Isolation of miRNA from cardiac tissue homogenate was performed using commercial kits and expression levels were determined by qt-PCR.

Results: Histological findings showed that there was hypertrophy in muscle fibers, and an increasing number of fibroblasts and connective tissue elements, especially in the endomysial area in left ventricular tissue. On the other hand, a marked fibrosis was observed in the endomysium fiber density during aging. Biochemical results showed that miRNA-1 miRNA-133a and miRNA-133b gene expression levels were significantly decreased.

Conclusion: It suggests that the decrease in miRNA gene expression levels with aging mediates structural and functional changes. These results are important in terms of achieving new treatment-diagnostic goals related to miRNAs to understand the etiology of aging.

Key Words: Cardiac Function, miRNA, Histology, Light Microscopy, Qt-PCR, Aging

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Belma Turan,

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

Tel.: +90 532 346 44 59 E-posta: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2583-9294

Geliş Tarihi/Received: 15.09.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 30.09.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Giriş

Yaşlanma fizyolojik bir süreç olmasına karşın, kardiyovasküler yaşlanma günümüzde önemli bir sağlık sorunudur ve bireylerin ileri yaşlarında çeşitli kalp hastalıkları için en önemli risk faktörleri arasındadır. İlerleyen yaşla birlikte bireylerde organların dokularında ve damar sisteminde yaşa paralel olarak ilerleyen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler kardiyovasküler hastalık gelişme riskini artırmaktadır. Bunlar arasında gözlenen en önemli patolojik durumlar sol ventrikül hipertrofisi prevalansının artması, diastolik fonksiyon bozuklukları ve atriyal fibrillasyon insidansının artması olarak bildirilmiştir (1-3). Ayrıca, çeşitli klinik ve deneysel çalışma sonuçları, yaşlanmanın insülin direncinin gelişimi için göze çarpan önemli bir durum olduğunu, altında yatan birden fazla faktör bulunduğunu, bireylerde vücut ağırlığına ve yağ miktarına bağlı olmaksızın da insülin direncinin gelişebildiğini, normal insülin bağlanma süreçlerine rağmen insülin direncinin gelişmesinde postreseptör bozuklukların varlığını işaret etmektedir (4-6).

Kalp ve damar fizyolojisinde meydana gelen değişimler birbirini tetikleyen bir seri fizyopatolojik süreçleri beraberinde getirmektedir. Örneğin, yalnızca kalp dokusunda değil, aynı zamanda arterlerde sertliğin artması, kalpte yeniden modellenme mekanizmalarını devreye sokarak fibroblast proliferasyonunu ve sol ventrikül hipertrofisi gelişmesine neden olmaktadır. Sistem düzeyinde bu değişimler fibrotik doku artışı ve kalp çıktısının azalmasına yol açarak kardiyovasküler hastalıkların gelişimine zemin oluşturmaktadır (1,7). Klinik bulgular yanında deneysel çalışmalarda, özellikle hücre ölümleriyle beraber seyreden elektriksel iletim bozukluklarının atriyal fibrillasyona neden olduğu rapor edilmiştir (8). Bireylerde yaşa bağlı olarak sayıları ve yapısı değişen kardiyomiyositlerin, rejenerasyon yeteneği azalmakta, ve yerini kollajen üreten fibroblastlar olarak kalp dokusunda kollajen artışına neden olmaktadır. Bu değişiklikler, kalbin kontraktıl fonksiyonunda değişiklik oluşturmamakla birlikte, gevşeme (relaksasyon) zamanında uzama ile sonuçlanmaktadır (9-11). Böylece, kalbin diastolik fonksiyonu (gevşemesi, kompliyansı) bozulmakta ve diastolik fonksiyon yetersizliği gelişmektedir.

Kalp fonksiyonundaki değişimlerin yaşlanmaya bağlı incelenmesinde, yaşa bağlı olarak kalpte gen-ifadelerinde değişimler olduğu yaklaşımı gen-ifadesi analiz yöntemlerinin (mikrodiziner gibi) gelişmesi ile hızla önem kazanmıştır (12-14). MikroRNA'lar (miRNA'lar) kısa, yaklaşık 22 nükleotid uzunluğunda, endojen regülatör RNA molekülleridir ve post-transkripsiyonel düzeyde spesifik miRNA'ları hedef alarak gen ekspresyonlarını baskırlar ve bununla beraber tüm hücre tiplerinde bulunmalarına karşın bazı dokularda diğerlerine oranla daha fazla eksprese edilirler (15). Yapılan çalışmalarda miRNA'ların gelişim, metabolizma ve immün yanıt gibi birçok

biyolojik süreci regüle etmektedir. miRNA'ların ekspresyonlarında değişiklikler birçok patoloji ile ilişkilidir. Bu sebepten ekspresyonlarının profillerinin çıkartılması kardiyovasküler patolojileri anlamak ve yeni tedavi yaklaşımları için çok önemlidir (15,16). Günümüzde insanlarda, miRNA profilindeki bozukluğun birçok hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir ve kalp fonksiyonu ile ilgili olan çalışmalar halen devam etmektedir (9,17-20).

Kardiyomiyosit yaşlanmasının moleküler mekanizmasının incelendiği çalışmalarda, hücrel değişimlerin bazılarının çeşitli sinyal mekanizmaları ile ilişkili gen ifadesindeki değişimlerin rol oynadığı vurgulanmıştır (18). Bu hususta yapılan bir çalışmada, genç ve yaşlı sıçan serumunda 68 miRNA'nın farklı seviyelerde eksprese olduğu gösterilmiştir (21). Daha önce yapılan benzer çalışmalarda da miRNA'ların kardiyovasküler yaşlanmada ve yaşa bağlı kalp fonksiyon değişikliklerindeki rolleri incelenmiştir (9,17,22,23). Örneğin, daha önce insanlarda yapılan bir çalışmada; üç farklı kardiyak patolojiye (aortik stenozis, dilate kardiyomiyopati ve iskemik kardiyomiyopati) ait miRNA ekspresyonlarında farklılıklar olduğu gösterilmiştir (24). Ayrıca, miRNA profillerinin hipertrofi, kalp yetmezliği ve miyokardiyal enfarktüs gibi kardiyak patolojilerde değiştiği gösterilmiştir (19,20,25-27). Bu hususta yapılan her bir yeni çalışmanın miRNA'ların yaşa bağlı kalp fonksiyon değişikliklerinde önemli olacağı göz önüne alınarak, bu çalışmada kalp fonksiyonlarında yaşa bağlı önemli değişiklikler gözlenen genç-yetişkin (G-Y) ve ileri-yaş-yetişkin (İ-Y-Y) sıçan kalp dokusundaki yapısal ve gen-ifadesi değişikliklerinin birlikte incelenmesi hedeflenmiştir (28).

Gereç ve Yöntemler

Deney Hayvanları

Bu çalışmada kullanılan deney hayvanları Wistar türü erkek sıçanlar olup, hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir. Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (karar no: 2018-18-117). Sıçanlar 2 grup olarak planlanmış olup, genç yetişkin grup 3 aylık sıçanlardan (7 sıçan) ve ileri-yaş yetişkin grubu ise 12 aylık sıçanlardan (7 sıçan) seçilmiştir. Deney hayvanları, her kafeste 2-3 sıçan olmak üzere su ve yem kısıtlaması olmaksızın, standart deney hayvanları barınma koşullarında Biyofizik Anabilim Dalı'nda bulunan deney hayvanları barınma ve bakım ünitesinde deney anına kadar muhafaza edilmişlerdir.

Işık Mikroskobu İncelemesi

Sakrifikasyon işlemi sonrasında çıkarılan sol ventrikül %10 tamponlu nötral formalin solüsyonunda 72 saat tespit edildi. Çeşme suyunda yıkandıktan sonra sırasıyla %75, %96 ve %100 etanol serilerinden geçirilerek dehidrate edilen doku örnekleri ksilol ile şeffaflandırıldı. Dokular ışık geçirgen hale geldiklerinde

parafin ile 56°C etüvde 4 saat muamele edildi ve parafin bloklara gömüldü.

Elde edilen parafin bloklardan mikrotom aracılığıyla (Leica RM 2125 RT Bensheim, Germany) 5 µm kalınlığında seri kesitler alındı. Kesitler hematoksilin eozin (HE) ve masson trikrom (MT) boyama protokolü uygulanarak boyandı. Boyanan kesitler ışık mikroskobu (Carl Zeiss AxioScope. A1 microscope, Oberkochen, Germany) ile incelendi ve fotoğraflandı. MT boyama protokolü uygulanan kesitlerde mavi renkli alanlar kollajen liflerin artış gösterdiği alanlar fibrozis alanları olarak değerlendirildi.

miRNA'ların Ölçümü

İzole edilen dokulardan toplam RNA izolasyonu için üretici firmanın protokolleri doğrultusunda RNA-izolasyon kiti kullanılmıştır (Ambion, mirVana miRNA Isolation Kit). Daha sonra, elde edilen toplam RNA'lar spektrofotometrede sayılmıştır (Nanodrop) ve 5 ile 70 µg arasındaki örnekler mikrodizin ve real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) deneylerinde kullanılmıştır. miRNA mikrodizin deneyi ve analizinde deney protokolü olarak üretici firmanın (Genisphere FlashTag Biotin RNA Labeling Kits for use with Affymetrix miRNA Arrays) deney protokolleri ve literatür bilgileri ışığı altında uygulanmıştır (29,30). Son aşamada elde edilen ham verilerin analizi için Integromics Biomarker Discovery ve GeneSifter (Affymetrix miRNA QC Tool) mikrodizin analiz yazılımı kullanılmıştır.

Gruplara ait cDNA'lardan 1-µL alınarak, kit içerisinde hazır olarak gelen, Syber Green I boyası, Universal Primer, polimeraz enzimi, miRNA spesifik primer ve su ile 20-µL olacak şekilde karıştırılarak real time PCR cihazına (Roche Light Cycler 1.2) yüklenmiştir. Floresan kayıtları reaksiyonun uzama aşamasında alınmıştır. Reaksiyonlarda Qiagen marka miRNA'lardan miR-1, miR-133a, ve miR-133b için spesifik primerler ve referans gen olarak da U6B primeri kullanılmıştır. Real time PCR deneyleri sonucu elde edilen ham data $\Delta/\Delta CT$ metodu ile analiz edilmiştir (29,30).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel olarak anlamlılıklar için ise t-test ($p < 0,05$) uygulanmıştır. Tüm deney sonuçları ortalama \pm standart hata ortalaması (SEM) olarak verilmiştir.

Bulgular

Deney Hayvanları ile İlgili Genel Bulgular

Bu çalışmada kullandığımız genç yetişkin (3 aylık) grubun ortalama vücut ağırlıkları olarak 240 ± 08 g iken, ileri-yaş yetişkin (12 aylık) grubun ortalama vücut ağırlıkları 378 ± 22 g olarak ölçülmüştür. Deney hayvanlarının yaşa göre normal sınırlar içinde kilo aldığı gözlenmiş olup, ileri-yaş grupta SEM değerlerinin daha büyük olduğu gözlenmiştir. Normal standart diyetle beslenen bu iki grup sıçanların açlık kan şekerleri

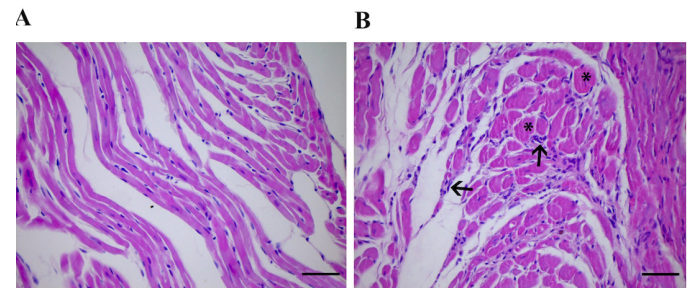
ölçüldüğünde, bu gruplar için değerlerin sırasıyla 113 ± 12 mg/dL ve 157 ± 17 mg/dL ölçülmüştür. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı derecede olduğu ($p < 0,05$) olduğu gözlenmiştir. Bu iki gruptaki sıçanlardan genç grubun kalp ağırlığı (ıslak) ortalama olarak $1,0 \pm 0,1$ g iken ileri-yaş grubunda kalp ağırlığı $1,6 \pm 0,1$ g ölçülmüştür. Yaşlanmaya bağlı olarak kalp ağırlığı ile vücut ağırlığı oranının (mg/g olarak) istatistiksel olarak anlamlı seviyede değişmediği ($4,3 \pm 2,5$ ve $4,3 \pm 1,4$) dikkat çekicidir.

Histolojik Bulgular

Kalbin sol ventrikül kısmı ışık mikroskobu ile incelendiğinde bu grup hayvanlarda kalp fonksiyon bozukluğunun geliştiği elektrokardiyografi (EKG) ve mekanik aktiviteler ölçülerek daha önceki çalışmalarımızda gösterilmiş olduğu için bu çalışmada sol ventrikül dokularında ışık mikroskobu incelemeleri yapılmıştır (31-35). Işık mikroskobu incelemesinde HE boyalı kesitlerde G-Y grubuna ait sol ventrikül dokusu örnekleri olağan görünümde izlenmiştir (Şekil 1A). İ-Y-Y grubuna ait örneklerde kalp kası liflerinde hipertrofi ve özellikle endomisyal alanda artan sayıda fibroblastlar ve bağ dokusu elemanları dikkat çekmektedir (Şekil 1B). MT boyanmış G-Y grupta enine ve boyuna kesitler arasında fibroblastlar tarafından sentezlenen endomisyum kılıfı ince kollajen liflerden oluşmuş şekilde izlenirken (Şekil 2A), İ-Y-Y grupta kollajen lif yoğunluğunda belirgin artış fibrozis olarak değerlendirilmiştir (Şekil 2B).

Sol Ventrikül Dokusunda Ölçülen miRNA Seviyeleri

Kaplıten izole edilen sol ventrikül homojenatlarında ölçülen miRNA'lar daha önceki çalışmalarımız referans alınarak seçilmiştir (30). G-Y ve İ-Y-Y gruplarında sol ventrikül doku homojenatlarında quantitative-real-time PCR ölçümleri yapılmış olup, İ-Y-Y grubun verileri G-Y grubun verileri ile karşılaştırılarak veriler yüzde (%) değişim olarak sunulmuştur. Kalp fonksiyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilen miR-1, miR-133a ve miR-133b gibi miRNA'ların İ-Y-Y grubunda istatistiksel olarak önemli derecede ($p < 0,01$) azaldığı gözlenmiştir (Şekil 3). Daha önceki



Şekil 1: Genç-yetişkin (3 aylık; G-Y) ve ileri-yaş-yetişkin (12 aylık; İ-Y-Y) gruplarından alınan sol ventrikül kesitlerine ait H-E boyalı ışık mikroyaflar izlenmektedir. Yaşlı gruba ait kardiomyositlerde hipertrofi (*) ve kardiomyosit çevresinde artmış fibroblast yoğunluğu (ok) görülmektedir. Büyütme: x400. Boya: Hematoksilin -Eozin, Bar: 50 mm.

G-Y: Genç-yetişkin, İ-Y-Y: İleri-yaş-yetişkin

çalışmalarımızda, 3 aylık ve 6 aylık normal sıçan grupları arası ile 6 aylık diyabetli ve normal sıçan grupları arasında kardiyomiyosit seviyesinde yapılan elektrofizyolojik incelemelerin farklı olduğunun gözlenmesi bu bulguları desteklemektedir (28,30).

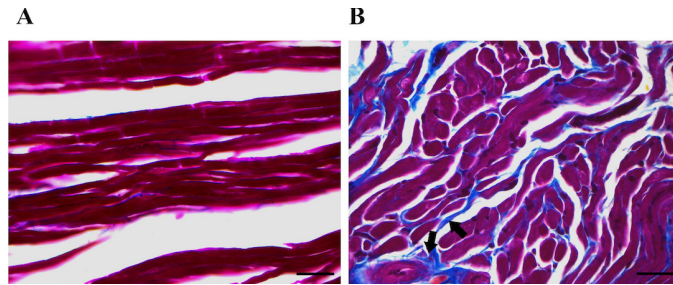
Tartışma

Memelilerde yaşa paralel olarak kalbin yapısı, uyarılma-kasılma çiftlenimi (excitation-contraction coupling), hücre içi Ca^{2+} homeostazısı, kontraktıl yapıların regülasyonu değiştiği gibi, organellerin ve diğer yapıların bütünlüğünün de bozulmasına kadar uzanan süreçlere aracılık eden fizyolojik süreçler mevcuttur. Yaşlanmayla birlikte sol ventrikül duvarının kalınlaşması, fibroz doku miktarındaki artış ve hücrelerin hipertrofiye uğraması gibi fizyolojik değişimler fonksiyonel olarak kasılma-gevşeme dinamiklerini etkilemektedir. Kalp fonksiyonundaki değişimlerin kalpte gen-ifadelerinde değişimler ile yakından ilişkili olduğu ve özellikle gen ifadesi sonrası modifikasyonların bu değişimlerde başta rol aldığı çeşitli çalışmalarda ileri sürülmüştür (12,14). miRNA'lar kısa, yaklaşık 22

nükleotid uzunluğunda, endojen regülatör RNA molekülleridir ve post-transkripsiyonel düzeyde spesifik miRNA'ları hedef alarak gen ifadesi düzeylerinin regülasyonunu sağlarlar (15). miRNA'ların regülasyon mekanizması gelişim, metabolizma ve immün yanıt gibi birçok biyolojik süreci kontrol etmektedir. miRNA'ların ekspresyonlarında değişiklikler birçok patoloji ile ilişkili olduğundan kardiyovasküler patolojileri anlamak ve yeni tedavi yaklaşımları geliştirmek için miRNA ifadelerinin profillerinin tayini son yıllarda giderek önem kazanmaktadır (15,16). Günümüzde klinik çalışmalar miRNA profilindeki bozukluğun hipertansiyon, ani kalp ölümleri, atriyal fibrilasyon, sol ventrikül hipertrofisi ve kalp yetmezliği gibi birçok hastalığın gelişmesi ve ilerlemesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (36-39).

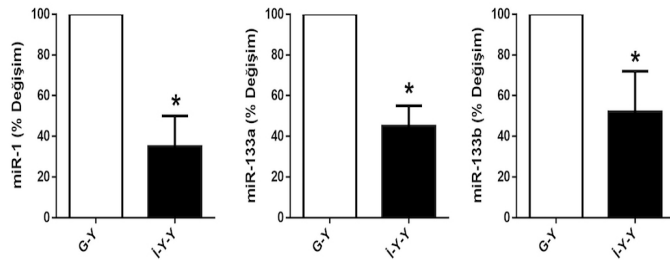
Daha önceki çalışmamızda, yaşlanmada uyarı ileti sisteminin yavaşladığı ve QT-uzamasının dokularda ve hücrelerarası matrikste kollagen ve yağ birikiminden kaynaklandığı gösterilmiştir (40). Bu çalışmada histolojik bulgularımız kalbin sol ventrikül kısmında kalp kası liflerinde hipertrofi ve özellikle endomisyal alanda artan sayıda fibroblastlar ve bağ dokusu elemanlarının olduğunu göstermektedir. Öte yandan yaşlanmayla birlikte endomisyum kılıfı lif yoğunluğunda belirgin bir fibroz yapılanması gözlenmiştir. Bu bulgularımız önceki histolojik ve EKG bulgularımızla uyumludur (40).

Fibroz oluşumu organ ve dokularda yapı-fonksiyon ilişkisini bozmaktadır. Enflamasyonun fibrozis süreçlerinde önemli rol aldığı özellikle sitokin, kemokin ve hücre büyüme faktörlerinin bu oluşumu tetiklediği bilinmektedir. Güncel çalışmalar miRNA'ların fibrozis oluşumuna aracılık eden birçok mekanizmayı regüle etmektedir (41). Özellikle miR-133 ailesinin kalp fibröz doku oluşumunu ve hipertrofik miyopatiyi baskıladığı gösterilmiştir (42). Bulgularımız miR-133a ve miR-133b ifade düzeylerinin azaldığını ve fibroz oluşumuna neden olduğunu göstermektedir. Ayrıca miR-133 ailesiyle birlikte bulunan ve fonksiyonlarını regüle eden miR-1 ifade seviyesinde anlamlı azalma görülmüştür. Bu azalmanın dilate kardiyomiyopatiye ve kalp yetmezliğine uzanan süreçlere aracılık etmektedir (43).



Şekil 2: Genç-yetişkin (3 aylık; G-Y) ve ileri-yaş-yetişkin (12 aylık; İ-Y-Y) gruplarından alınan sol ventrikül kesitlerine ait MT boyalı ışık mikrograflar izlenmektedir. İleri-yaş yetişkin gruplarda kardiyomiyositler çevresinde yoğunlaşan kollajen telleri ve fibrozis (kalın ok) dikkat çekmiştir. Büyütme: x400. Boya: Masson Trikrom, Bar: 50 mm.

MT: Masson trikrom, G-Y: Genç-yetişkin, İ-Y-Y: İleri-yaş-yetişkin



Şekil 3: Quantitative real-time PCR kullanılarak genç-yetişkin (3 aylık; G-Y) ve ileri-yaş-yetişkin (12 aylık; İ-Y-Y) gruplarından sol ventrikül doku homojenatlarında ölçülen miRNA'lar (miR); miR-1, miR-133a ve miR-133b İ-Y grubuna göre yüzde (%) değişim olarak verilmiştir. *p<0,01.

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, G-Y: Genç-yetişkin, İ-Y-Y: İleri-yaş-yetişkin

Sonuç

Yaşlanmaya paralel olarak miRNA gen ifade düzeylerindeki azalmanın yapısal ve fonksiyonel değişimlere aracılık ettiği göz önünde bulundurulduğunda, miRNA'larla ilgili yeni tanı ve tedavi hedeflerinin gerçekleştirilmesi yaşlanmanın etiyolojisini anlamak açısından oldukça önemli görünmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmıştır (karar no: 2018-18-117).

Hasta Onayı: Bu çalışmada bir hayvan deneyi olduğundan, hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T., Y.O., Dizayn: B.T., Y.O., Veri Toplama veya İşleme: Y.O., D.B., Analiz ve Yorumlama: Y.O., D.B., B.T., Literatür Arama: Y.O., D.B., Yazan: B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın finansal desteği, TÜBİTAK SBAG-216S979 no'lu projeden sağlanmıştır.

Kaynaklar

- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346-354.
- Ferrucci L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): a 50-year-long journey and plans for the future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:1416-1419.
- Ferrucci L, Giallauria F, Guralnik JM. Epidemiology of aging. *Radiol Clin North Am*. 2008;46:643-652.
- Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest*. 1983;71:1523-1535.
- Escrivá F, Gavete ML, Fermin Y, et al. Effect of age and moderate food restriction on insulin sensitivity in Wistar rats: role of adiposity. *J Endocrinol*. 2007;194:131-141.
- Evans JL, Goldfine ID. Aging and insulin resistance: just say iNOS. *Diabetes*. 2013;62:346-348.
- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490-497.
- Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, et al. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004;93:381-385.
- Li H, Hastings MH, Rhee J, et al. Targeting Age-Related Pathways in Heart Failure. *Circ Res*. 2020;126:533-551.
- Olgar Y, Degirmenci S, Durak A, et al. Aging related functional and structural changes in the heart and aorta: MitoTEMPO improves aged-cardiovascular performance. *Exp Gerontol*. 2018;110:172-181.
- Olgar Y, Billur D, Tuncay E, et al. MitoTEMPO provides an antiarrhythmic effect in aged-rats through attenuation of mitochondrial reactive oxygen species. *Exp Gerontol*. 2020;136:110961.
- Volkova M, Garg R, Dick S, et al. Aging-associated changes in cardiac gene expression. *Cardiovasc Res*. 2005;66:194-204.
- Lieber MR, Karanjawala ZE. Ageing, repetitive genomes and DNA damage. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2004;5:69-75.
- Guarente L. Sir2 links chromatin silencing, metabolism, and aging. *Genes Dev*. 2000;14:1021-1026.
- Latronico MV, Condorelli G. MicroRNAs and cardiac pathology. *Nat Rev Cardiol*. 2009;6:419-429.
- Hennessy E, O'Driscoll L. Molecular medicine of microRNAs: structure, function and implications for diabetes. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e24.
- Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodelling. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;93:175-185.
- Sheydina A, Riordon DR, Boheler KR. Molecular mechanisms of cardiomyocyte aging. *Clin Sci (Lond)*. 2011;121:315-329.
- Chen LH, Chiou GY, Chen YW, et al. MicroRNA and aging: a novel modulator in regulating the aging network. *Ageing Res Rev*. 2010;9:59-66.
- Sayed AS, Xia K, Yang TL, et al. Circulating microRNAs: a potential role in diagnosis and prognosis of acute myocardial infarction. *Dis Markers*. 2013;35:561-566.
- Zhang J, Ney PA. Autophagy-dependent and -independent mechanisms of mitochondrial clearance during reticulocyte maturation. *Autophagy*. 2009;5:1064-1065.
- Qian L, Pan S, Shi L, et al. Downregulation of microRNA-218 is cardioprotective against cardiac fibrosis and cardiac function impairment in myocardial infarction by binding to MITF. *Aging (Albany NY)*. 2019;11:5368-5388.
- de Lucia C, Komici K, Borghetti G, et al. microRNA in Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:74.
- Ikeda S, Kong SW, Lu J, et al. Altered microRNA expression in human heart disease. *Physiol Genomics*. 2007;31:367-373.
- Carè A, Catalucci D, Felicetti F, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007;13:613-618.
- Tatsuguchi M, Seok HY, Callis TE, et al. Expression of microRNAs is dynamically regulated during cardiomyocyte hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2007;42:1137-1141.
- van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE, et al. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008;105:13027-13032.
- Kandilci HB, Tuncay E, Zeydanli EN, ve ark. Age-related regulation of excitation-contraction coupling in rat heart. *J Physiol Biochem*. 2011;67:317-330.
- Ma F, Liu X, Li D, et al. MicroRNA-4661 upregulates IL-10 expression in TLR-triggered macrophages by antagonizing RNA-binding protein tristetraprolin-mediated IL-10 mRNA degradation. *J Immunol*. 2010;184:6053-6059.
- Yildirim SS, Akman D, Catalucci D, et al. Relationship between downregulation of miRNAs and increase of oxidative stress in the development of diabetic cardiac dysfunction: junctin as a target protein of miR-1. *Cell Biochem Biophys*. 2013;67:1397-1408.
- Akdas S, Turan B, Durak A, et al. The Relationship Between Metabolic Syndrome Development and Tissue Trace Elements Status and Inflammatory Markers. *Biol Trace Elem Res*. 2020;198:16-24.
- Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:144.
- Durak A, Olgar Y, Tuncay E, et al. Onset of decreased heart work is correlated with increased heart rate and shortened QT interval in high-carbohydrate fed overweight rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95:1335-1342.
- Okatan EN, Durak AT, Turan B. Electrophysiological basis of metabolic-syndrome-induced cardiac dysfunction. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94:1064-1073.
- Okatan EN, Tuncay E, Hafez G, et al. Profiling of cardiac β -adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93:517-525.
- Courboulin A, Paulin R, Giguère NJ, et al. Role for miR-204 in human pulmonary arterial hypertension. *J Exp Med*. 2011;208:535-548.
- Jeon YJ, Kim OJ, Kim SY, et al. Association of the miR-146a, miR-149, miR-196a2, and miR-499 polymorphisms with ischemic stroke and silent brain infarction risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013;33:420-430.
- Goren Y, Meiri E, Hogan C, et al. Relation of reduced expression of MiR-150 in platelets to atrial fibrillation in patients with chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2014;113:976-981.

39. Wronska A, Kurkowska-Jastrzebska I, Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Acta Physiol (Oxf)*. 2015;213:60-83.
40. Olgar Y, Degirmenci S, Durak A, et al. Aging related functional and structural changes in the heart and aorta: MitoTEMPO improves aged-cardiovascular performance. *Exp Gerontol*. 2018;110:172-181.
41. O'Reilly S. MicroRNAs in fibrosis: opportunities and challenges. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:11.
42. Li N, Zhou H, Tang Q. miR-133: A Suppressor of Cardiac Remodeling? *Front Pharmacol*. 2018;9:903.
43. Rao PK, Toyama Y, Chiang HR, et al. Loss of cardiac microRNA-mediated regulation leads to dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circ Res*. 2009;105:585-594.

Anorektik Ajan Sibutraminin Metabolik Sendromlu Sıçan Ventrikül Hücrelerinin Elektriksel Aktivitesine Toksik Etkilerinin Konsantrasyona Bağlı İncelenmesi

The Concentration-dependent Investigation of the Toxic Effects of the Anorectic Agent Sibutramine on the Electrical Activity of the Cardiomyocytes in Metabolic Syndrome Rat Heart

© Yusuf Olgar¹, © Feyza Alyu², © Yusuf Öztürk², © Belma Turan¹

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

²Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Son yıllarda kısa sürede kilo kaybetmek için kullanılan sibutraminin (SBT) sistemik etki mekanizmaları arasında kahverengi yağ dokusu termogenezi, önemli yan etkileri arasında ise kalp fonksiyonunu bozucu etkileri öne çıkmaktadır. Çeşitli klinik bulgulara karşın, SBT'nin hücre seviyesindeki etkilerini gösteren çalışmalar çok sınırlıdır. Bu çalışmada SBT'nin metabolik sendrom (MetS) gelişmiş kilolu ve kalp fonksiyonları bozulmuş olan sıçan kardiyomyositlerinin elektriksel aktivitesine olası etkilerinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Wistar türü 2 aylık erkek sıçanlar standart yeme ek olarak %32 oranında sükröz içeren çeşme suyu ile (yüksek karbonhidrat içerikli diyet modeli) beslenerek (20-22 hafta) MetS oluşturulmuş ve vücut ağırlığı, açlık kan şekeri ile glukoz tolerans test verileri kullanılarak MetS gelişimi doğrulanmıştır. Kalp doku kesitleri masson trikrom ile boyanarak ışık mikroskobu ile incelenmiştir. İzole edilen ventrikül hücrelerinde aksiyon potansiyelleri patch-klamp yöntemi tüm hücre modunda ve akım-kenetleme konfigürasyonunda, voltaj-kapılı K⁺-kanal akımları volta-kenetleme konfigürasyonunda kaydedilmiş ve SBT etkileri *in vitro* konsantrasyona (10⁻⁸-10⁻⁵ M) bağlı olarak incelenmiştir.

Bulgular: Belirgin kollejen artışı ile karakterize MetS kalplerden izole edilen kardiyomyositlerde uzamış olan aksiyon potansiyeli süresinin SBT uygulaması sonunda konsantrasyona bağlı olarak daha da uzadığı, aritmik bir davranış sergilediği gözlenmiştir. Bu uzamanın altında yatan nedenlerden olan voltaj-kapılı K⁺-kanal akımları incelendiğinde SBT'nin bu akımları doza bağlı olarak inhibe ettiği gözlenmiştir.

Sonuç: SBT'nin kilolu MetS kalp fonksiyonları üzerindeki zararlı ve aritmik etkileri arasında ventrikül hücrelerinde aksiyon potansiyelini uzatması ve bu uzamadan inhibe olan voltaj-kapılı K⁺-kanal akımları olduğu bu çalışmada gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Sibutramin, Elektriksel Aktivite, Aksiyon Potansiyeli, K⁺-Kanal Akımları, Obezite, Metabolik Sendrom

Abstract

Objectives: Sibutramine (SBT) has been intensely used for losing weight over the past decades. In addition to the known mode of its action through brown adipose tissue thermogenesis, systemic actions reveal some side effects including alterations in cardiac function. Despite various clinical findings, the effect of SBT on cellular levels remains elusive. This study aimed to investigate the possible effects of sibutramine on the electrical activity of the cardiomyocytes from freshly isolated metabolic syndrome (MetS) rat hearts.

Materials and Methods: Wistar type 2-month-old male rats were used. The animals were fed (20-22 weeks) with tap water containing 32% sucrose in addition to standard feed (20-22 weeks). MetS were confirmed using higher body weight, higher fasting blood glucose, and impaired glucose tolerance test. Heart tissue sections were stained with Masson Trichrome and examined under light microscopy. All patch-clamp experiments were

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Belma Turan,

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

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

Geliş Tarihi/Received: 12.08.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2020

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

performed in whole-cell mode, but action potentials were recorded in current-clamp configuration and voltage-gated K⁺-channel currents in voltage-clamp configuration from freshly isolated MetS cardiomyocytes. Acute SBT treatment was performed in a concentration-dependent manner (10⁻⁸-10⁻⁵ M) for all cardiomyocytes.

Results: Histological examinations reveal that MetS hearts are characterized by a marked increase in collagen depositions. Electrophysiological findings show the significant prolongation in action potential duration, indicate pro-arrhythmic action for SBT treatment in a concentration-dependent manner. As voltage-gated K⁺-channel currents (I_K) are responsible for changes in the repolarization of the action potentials (AP) in ventricular cardiomyocytes acute SBT treatment reduced I_K channels significantly.

Conclusion: This study showed that the effects of SBT on prolongation of action potential and reduction in I_K channel density include pro-arrhythmic and detrimental outcomes in overweighed MetS hearts.

Key Words: Sibutramine, Electrical Activity, Action Potential, K⁺- Current, Obesity, Metabolic Syndrome

Giriş

Modern yaşam olarak tanımladığımız yaşam tarzı, günümüzde tüm toplumlarda bireylerin karşı karşıya olduğu çok ciddi bir sağlık sorunu olan obezitenin (Obz) ve/veya metabolik sendromun (MetS) görülme oranının hızla artmasına neden olmaktadır. Artan sosyo-ekonomik düzey, bireylere beraberinde hazır gıdaların daha fazla miktarlarda tüketimini ve daha hareketsiz durağan bir yaşam tarzını getirmiştir. Böylece, bir dizi metabolik sorunun bir arada görülme sıklığı artmaktadır. Abdominal obezite, hiperglisemi, hipertrigliseridemi, düşük serum yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeyleri ve hipertansiyon gibi sistemik bozukluklar bireyler arasında sıklıkla görülmektedir (1-4). Obz ve MetS'den kaynaklanan kardiyovasküler risk faktörünün kilolu vücut ağırlığı (overweightness) ve gelişen insülin direnci ile olan ilişkisi de klinik ve deneysel çalışmalarda vurgulanmıştır (3).

Obz ve/veya MetS olan bireyler yanında deneysel olarak bu sendromların oluşturulduğu hayvanlarda önemli derece kardiyovasküler bozuklukların gözleendiği bilinmektedir (5-11). Obz ve/veya MetS ilişkili olarak bireylerde ve deney hayvanlarında hipertansiyon yanında, elektrokardiyografide (EKG) değişimler ve kalbin mekanik aktivitesinde azalmalar gözlenmiştir (12-20). Kardiyomiyositlerde yapılan çalışmalarda, aksiyon potansiyeli (AP) süresinde uzamave özellikle K⁺-kanal akımlarında belirgin inhibisyon gözlenmiştir (21-24). Prevalansı dünyanın bütün ülkelerinde hızla artan, yetişkinler yanında çocuklar için de önemli bir sorun olan Obz ve/veya MetS, kardiyovasküler bozukluklar yanında psikolojik sorunlar da oluşturmaktadır (25). Bu nedenlerle Obz ve/veya MetS gibi toplumu ilgilendiren sorunların çözümü de toplumları yakından ilgilendirmektedir (26,27). Diğer yandan çeşitli veriler Obz ve/veya MetS'nin önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olduğunu göstermektedir (28,29).

Kilo kaybı sağlayan ilaçlar diyetle yardımcı olarak önerilmektedirler. Sibutramin, iştah azaltarak kilo kaybı sağlayabilen ve bu nedenle Obz tedavisinde kullanılan

serotonin, noradrenalin ve daha zayıf bir şekilde de dopamin geri alımını engelleyen buna karşın çeşitli yan etkileri arasında kardiyovasküler ve psikiyatrik etkileri olan bir beta feniletılamindir (5,30-35). Bu ilacın yan etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak henüz çalışılmamış olduğundan, bu çalışmada, elektriksel aktivitesi bozulmuş olan MetS sıçan kardiyomiyositlerde *in vitro* koşullarda sibutramin uygulamasının etkilerinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntemler

Hayvanların Genel Özellikleri

Başlangıç ağırlıkları 180-200 g arasında değişen, 2 aylık Wistar türü erkek sıçanlar Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir (Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu, 2015-10-125). Çalışmamızda hayvanları iki gruba ayrılarak, birinci gruba (kontrol) standart sıçan yemi ve çeşme suyu verilirken, ikinci gruba standart sıçan yemine ek olarak %32 oranında (935 mM) sükröz içeren çeşme suyu verilmiş (yüksek karbonhidrat içerikli diyet modeli) ve MetS deney modeli oluşturulmuştur (36,37). Bu besleme protokolünü daha önce bölümümüzde yapılan çalışmanın verilerine göre 16. haftadan sonra açlık kan şekerinde ve vücut ağırlıklarında değişim gözlenmeye başlanmış ve sükröz ile besleme süresi 20-22 hafta olarak belirlenmiştir (37,38). Kontrol grubu (Kon) sıçanlar aynı süre içinde standart sıçan yemi ile beslenmişlerdir.

Kardiyomiyositlerin İzolasyonu

Yirmi haftalık deney süresi sonunda deney gruplarında bulunan hayvanlar hafif anestezi altında iken (30 mg/kg sodyum pentobarbital) kalpleri hızlı bir şekilde disekte edilip, soğuk ve Ca⁺²sız fizyolojik bir çözelti içerisine konularak, kollajenaz perfüzyon yöntemi ile hücre izolasyonu yapılmıştır (39). Kısaca; Langerdorff-perfüzyon düzeneği yardımıyla aorttan ters perfüzyon ile önce içeriği; (mmol/L olarak) 130 NaCl, 5,4 KCl, 1,4 MgCl₂, 0,4 NaH₂PO₄, 5 HEPES, 10 glukoz, 20 Taurine, pH 7,4 olan ve 100% O₂ ile gazlandırılan, Ca⁺²sız perfüzyon çözeltisi ile

5 dk boyunca perfüze edildikten sonra, kollajenaz (1,2 mg/mL) içeren içeren çözelti ile 35-40 dakika boyunca perfüze edilmiştir. Enzimatik yolla taze kardiyomiyosit elde edilme protokolü çerçevesinde kalp dokusunun parçalanması sağlanarak sol ventrikül kısmından kardiyomiyositler izole edilmiştir. İzole edilen hücreler 37 °C'de, çözeltideki son Ca^{+2} miktarı 1 mM olacak şekilde kademeli olarak 0,3-0,5-1 mM Ca^{+2} içeren çözelti ile yıkanarak ölü hücrelerden arındırılmış ve elektrofizyolojik deneyler için hazır hale getirilmiştir.

Aksiyon Potansiyellerinin Kaydedilmesi

Taze izole edilen ventrikül hücreleri içeriği (mmol/L olarak; 137 NaCl; 4 KCl; 10 HEPES; 1 $MgCl_2$; 1,8 $CaCl_2$, pH: 7.35) olan banyo solüsyonunda bekletilmiştir. Tüm AP kayıtları direnci 2-2.5 M Ω 'luk elektrodlar yardımıyla 0,5 Hz'lik frekansta yapılmıştır. Pipet içi solüsyon (mmol/L): 140 KCl; 3 MgATP; 5; 0.4 Na_2GTP ; 5 EGTA; 5 HEPES; 25 (pH=7,2). Elektrofizyolojik kayıtlar için patch-clamp akım-kenetleme yönteminin tüm-hücre konfigürasyonunda, hücre içine küçük depolarize edici pulslar (5 nA-4 ms özellikte) enjekte edilerek hücrenin uyarılması sağlanmış ve sonra membran potansiyel değişim desenleri (AP'ler) gözlenmiştir. Online olarak kaydedilen voltaj-değişimlerinden Clamp-Fit programı yardımıyla analizler yapılarak AP parametreleri elde edilmiştir.

Voltaj-kapılı K^+ -kanal Akımlarının Kaydedilmesi

Voltaj-kapılı K^+ -kanal akımları (I_K), patch-clap voltaj kenetleme yönteminin tüm-hücre konfigürasyonunda kaydedilmiştir. Bunun için hücrenin $G\Omega$ düzeyinde direnç oluşturacak şekilde elektrod (cam pipet) ucuna yapışması sağlandıktan sonra çok kısa süreli kare-biçimli elektrik pulsu uygulanarak hücre zarı kırılmıştır. Kenetlemeden sonra zar potansiyeli -70 mV düzeyinde tutulan hücrelere 3000 ms'lik pulslar 5 s'lik aralıklarla uygulanmıştır. Patch-clamp amplifikatörünün (Axon 200B, Molecular Devices, USA) voltaj kenetleme modunda 3 kHz'lik filtreden geçirilen I_K 'rı, Digidata 1200'ün 5 kHz'lik örnekleme hızında pClamp 10 yazılımı (Axon Instrument, Foster City CA, USA) ile kaydedilmiştir. Kayıt için 1,5-2,5 M Ω 'luk elektrodlar kullanılırken, kenetleme sonrası giriş (access) direncinin 6 M Ω ve altında olmasına özen gösterilmiştir. Bu akımlar için kullanılan çözeltiler banyo için (mmol/L): 137 NaCl; 4 KCl; 1,8 $CaCl_2$; 1 $MgCl_2$; 10 Glukoz; 10 HEPES (pH=7,40), pipet için ise (mmol/L): 130 KCl; 20 KCl; 3 MgATP; 0.4 $NaGTP$ 25 K-HEPES 5 EGTA (pH=7,2) olacak şekilde hazırlanmıştır. Ayrıca Ca^{2+} -kanal akımlarını bloke etmek için ortama $CdCl_2$ (250 μM) eklenmiştir. Geçici (transient) I_K akımlarının (I_{to}) tepe değerlerinden 500 ms'lik pulsun son bölümündeki akımlar (Iss) çıkarılarak hesaplanmıştır. Hücre içine doğrultucu I_K 'lar (I_{K1} akımları) ise 200 ms'lik pulsların kuyruk kısımlarının akım değerlerinden hesaplanmıştır. Daha sonra, her iki akım için ölçülen tepe değerleri hücreler arası büyüklük değişiminden

kaynaklanabilecek sapmaları önlemek amacıyla hücre sıçasına (hücrenin yüzey alan bilgisini verir) oranlanarak akım yoğunluğu cinsinden değerlendirilmiştir.

Dokuların Işık Mikroskobu ile İncelemesi

Hayvanların sakrifikasyonunu takiben alınan sol ventriküle ait doku örnekleri %10 tamponlu nötral formalin solüsyonunda 72 saat tesbit edildikten sonra çeşme suyunda yıkanmıştır. Dokuların dehidratasyon işlemi için sırasıyla %75, %96 ve %100 etanol serilerinden geçirildikten sonra ksilol ile şeffaflandırma işlemi uygulanmıştır. Şeffaflaşan doku örnekleri parafin ile 56 °C'de etüvde 4 saat muamele edilmiş ve sonrası parafin bloklara gömülmüştür. Parafin bloklardan Rotary-mikrotomda (Leica RM 2125 RT Bensheim, Germany) 5-mm kalınlığında seri kesitler lam üzerine alınarak, kesitlere masson trikrom (MT) boyama protokolü uygulanmıştır. Boyalı kesitler ışık mikroskobu (Carl Zeiss AxioScope. A1 microscope, Oberkochen, Germany) ile incelenmiş ve fotoğraflanmıştır. Mavi renkli alanlar kollajen liflerin artış gösterdiği fibrosis-alanları olarak değerlendirmiştir.

İstatistiksel Analiz

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

Bulgular

Deney Hayvanları ile İlgili Genel Bulgular

Bu çalışmada, öncelikle daha önce yayınlanmış olan çalışmalarımızda olduğu gibi, sıçanlarda deneysel olarak MetS oluşturmak için, %32 oranında sükröz içeren içme suyu kullanılmış olup, bu hayvanların MetS kriterlerinden en az 3 parametreleri ölçülerek model doğrulanmıştır. Normal standart diyetle beslenen sıçanlarla karşılaştırıldığında bu grup hayvanlarda insülin direnci gelişimi gözlenmiş olup, glukoz intoleransı, vücut ağırlığında yüzde olarak 18 ± 5 artış ve kan şekerlerinde ise 17 ± 4 ($p < 0,05$) yükseklik gözlenmiştir (Tablo 1). Bu veriler önceki çalışmalarımızla uyumludur (16-18,37).

Bu grup hayvanlarda kalp fonksiyon bozukluğunun geliştiği EKG ve mekanik aktiviteler ölçülerek daha önceki çalışmalarımızda gösterilmiş olduğu için (15-18,37), bu çalışmada sol ventrikül

Tablo 1: Hayvanlara ait genel parametreler

Gruplar	Vücut ağırlığı (g)	Açlık kan şekeri (mg/dL)
Kon (N=7)	381 \pm 24	73,3 \pm 0,8
MetS (N=7)	452 \pm 20*	97,3 \pm 4,8*

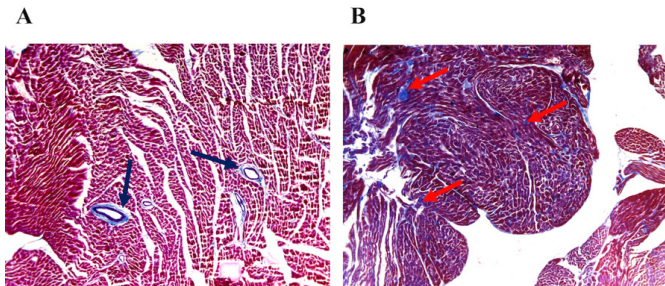
MetS: Metabolik sendrom grubunu ve Kon: Kontrol grubunu göstermektedir. N, deneyde kullanılan hayvan sayısını ve * $p < 0,05$ kontrole göre istatistiksel karşılaştırma değerini göstermektedir.

dokularında ışık mikroskobu incelemeleri yapılmıştır. Şekil 1'de görüldüğü gibi, MT ile boyanmış sol ventrikül doku kesitlerinde Kon'da normal doku görünümüne karşılık (Şekil 1A), MetS grubuna ait doku kesitlerinde miyokardiyumda bağ doku artışı ve miyofibril kaybı olduğu gözlenmiştir (Şekil 1B). Bu bulgular MetS grubu sol ventrikül dokusunda artan fibroz oluşumunu vurgulamaktadır.

Sibutraminin İzole Kardiyomiyositlerde Aksiyon Potansiyeli Parametrelerine Konsantrasyona Bağlı Etkileri

MetS'in kalbin elektriksel ve mekanik aktivitelerini etkileyerek kalp fonksiyonlarının bozulmasına neden olduğu daha önceki çalışmalarımızda gösterilmiştir. Bu bozulmalarda izole kardiyomiyositlerdeki AP'leri parametrelerindeki değişimlerin neden olduğu da yine izole ventrikül hücrelerinde gösterilmiştir (16-18,37). Bu çalışmada da bu bulguları konfirm etmek için öncelikle MetS olmayan Kon ile karşılaştırmalı olarak AP parametreleri ölçülmüştür. MetS grubunda ortalama olarak dinlenme membran potansiyelinin (Kon vs. MetS; $-75,0 \pm 1,0$ mV ve $-73,0 \pm 1,2$ mV) değişmediği buna karşın AP genliğinin ortalama olarak yüzde $6,0 \pm 2,1$ oranında arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, repolarizasyon sürelerinin (repolarizasyonun AP'nin tepe değerinden %25, 50 ve 90'ına düşüş süreleri; AP_{25'}, AP_{50'} ve AP_{90'}) de çok yavaşladığı (yaklaşık %300) gözlenmiştir. Gruplara ait orijinal AP kayıtları Şekil 2 A'da verilmiştir.

Kardiyomiyositlere akut olarak (*in vitro*) sibutramin uygulamasının AP parametreleri üzerine etkileri konsantrasyona bağlı olarak (10^{-8} - 0^{-5} M) incelendiğinde, dinlenme membran potansiyeli etkilenmezken [Şekil 2 (solda)], AP genliğinin sibutraminin 10^{-6} - 10^{-5} M değerlerinde önemli derecede azaldığı ($p < 0,05$) [Şekil 2 (ortada)] ve kontrollere göre uzun olan AP süresinin daha da uzadığı (%40 ve %55, $p < 0,05$) [Şekil 2 (sağda)] gözlenmiştir. Sibutraminin repolarizasyon sürelerindeki etkileri için hesaplanan IC (mM) değerleri AP_{25'}, AP_{50'} ve AP_{90'} için sırasıyla 1,18, 2,66 ve 0,46 hesaplanmıştır.



Şekil 1: Kontrol grubuna (Kon A) ve metabolik sendrom (MetS) grubuna B) ait sol ventrikül kesitlerinde ışık mikroskopi incelemeleri. Siyah ok: Damarların adventisya tabakasını (A) ve kırmızı ok: Kardiyomiyositler çevresinde yoğunlaşan kollajen lifleri ve artmış fibrozisi işaret etmektedir. Boya: Masson Trikrom ve büyüme: x100

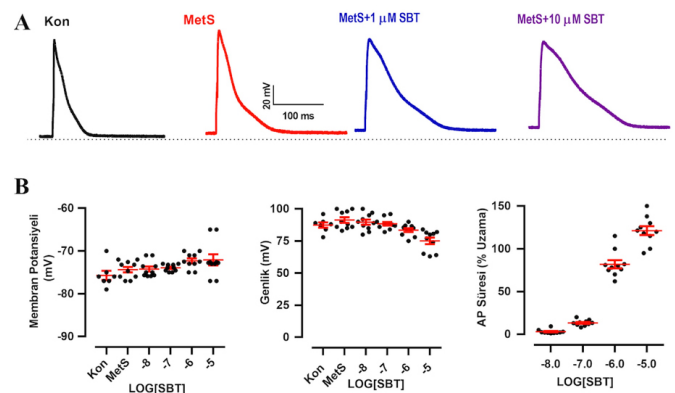
Sibutraminin MetS'li Sıçan Kardiyomiyositlerinde Voltaj-kapılı K⁺-kanal Akımlarına Etkileri

Ventriküler kardiyomiyositlerde AP repolarizasyon fazındaki değişimlerden daha çok voltaj-kapılı K⁺-kanal akımları (I_K) sorumlu olduğundan, daha önceki çalışmalarımıza benzer olarak öncelikle bu akımlar MetS grubunda ölçülerek Kon ile karşılaştırılmıştır (16). Orijinal I_K kayıtları Şekil 3 A'da verilmiştir. Bu grupların bu kanallarına ait akım-voltaj karakteristiklerini incelemek için, voltaj-kenetleme-120 mV'den +70 mV'ye kadar yapılarak akım ölçümleri alınmış ve grafikte görüldüğü gibi gruplar için değişimler gösterilmiştir (Şekil 3B).

Toplam ölçülen I_K'lerden hızlı inaktive olan kısmı (I_{K1}) incelendiğinde, MetS grubunda bu akımın kontrollere göre +70 mV'de azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (MetS: $10,35 \pm 0,87$ pA/pF, Kon: $20,13 \pm 1,0$ pA/pF, $p < 0,05$). Sibutraminin konsantrasyona bağlı etkileri Şekil 3C'de verilmektedir (orta). Bu akımların yine +70 mV'de 10- μ M sibutramin etkisinde ölçülen değerinin yaklaşık %35 oranında inhibe olduğu gözlenmiştir [Şekil 3B (sağ)].

MetS grubunda I_{K1}'lerin ($-8,49 \pm 0,53$ pA/pF, N=12) Kon'a göre ($-7,58 \pm 10,61$ pA/pF, N=10) g değişmediği (-120 mV'de ölçülen) gözlenmiştir. Sibutramin uygulaması bu akımları konsantrasyona bağlı olarak inhibe ettiği, özellikle 10- μ M sibutraminin negatif voltajlarda (-120 mV) yaklaşık %50 oranında inhibe ettiği gözlenmiştir [Şekil 3B (sağ)].

Akım protokol kaydında I_{ss} olarak adlandırılan kuyruk akımlarının MetS grubunda kontrollere göre (+70 mV'de)



Şekil 2: Konsantrasyona bağlı akut sibutramin (SBT) uygulamasının MetS'li sıçan kardiyomiyositlerinden elde edilmiş aksiyon potansiyeli parametrelerinin değerlendirilmesi. A) Kontrol, MetS ve akut SBT uygulamasına ait örnek aksiyon potansiyeli desenleri. B) Akut SBT uygulamasının MetS'li kardiyomiyositlerde dinlenme membran potansiyeli (solda), genlik (ortada) ve repolarizasyon fazına (sağda) (%90) olan etkisi gösterilmektedir. Veriler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. Deneylerde kullanılan hayvan ve hücre sayısı; N_{hayvan}=7, N_{hücre}=7-10. * $p < 0,05$ MetS grubuna göre.

Kon: Kontrol grubu, MetS: Metabolik sendrom, SEM: Standart hata ortalaması

azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (MetS: $5,15 \pm 0,48$ pA/pF, Kon: $6,25 \pm 0,28$ pA/pF, SBT: $2,83 \pm 0,26$) Sibutramin uygulamasının bu akımlar üzerindeki konsantrasyona bağlı etkisi Şekil 3C'de (sağ taraf) gösterilmiş ve $10\text{-}\mu\text{M}$ sibutramin etkisinde $+70$ mV'de ölçülen değerinin ise yaklaşık %47 oranında azaldığı gözlenmiştir [Şekil 3 B (sağ)]. Sibutraminin hesaplanan IC değerleri sırasıyla I_{to} için $0,19$, I_{K1} için $0,55$ ve I_{ss} için $1,15$ olduğu görülmektedir.

Tartışma

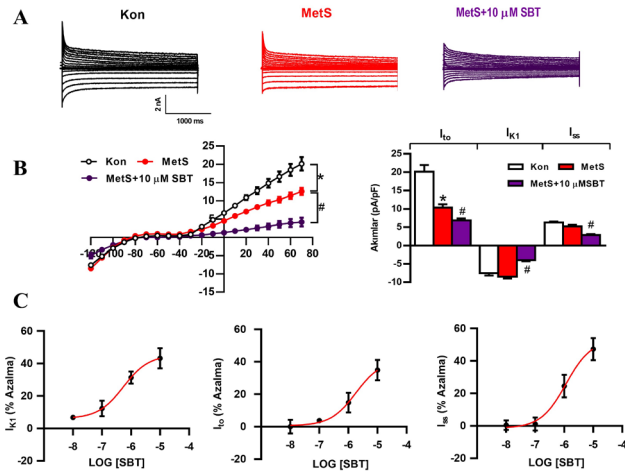
Genel olarak bireylerde alınan enerjinin harcanana oranının artması ile gelişen obezite (Obz) ve/veya MetS, kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (5-11,15,16,18,19). Önceki çalışmalarımızda, yüksek sükröz ile beslenen sıçanlarda deneysel olarak MetS oluşturularak (kilolu, kan şekeri yüksek ve insülin direnci gelişmiş) kalp fonksiyonları (hem mekanik hem de elektriksel aktiviteler) incelenmişti. Bu model benzeri bireylerde çeşitli kilo kaybı sağlayan ilaçların ve/veya kimyasal ajanların kullanıldığını ve böylece organ fonksiyon bozukluklarının engellenmeye çalışıldığı bilinmektedir. Bunlar arasında sibutramin, iştah azaltarak kilo kaybı sağlayabilen ve bu nedenle Obz tedavisinde kullanılan serotonin, noradrenalin ve daha zayıf bir şekilde de dopamin geri alımını engelleyen bir ilaçtır (5,30-35). Bu ilaç bireylerdeki çeşitli yan etkileri arasında

ciddi kardiyovasküler etkileri de bulunan bir beta feniletilamin olup, henüz yan etkilerinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, sibutraminin kardiyovasküler bozukluklardaki rolünün moleküler mekanizması özellikle kalp fonksiyonu bozulmuş kilolu sıçan kardiyomiyositlerinde incelenmiştir. Sibutraminin *in vitro* koşullarda uygulanmasının elektriksel aktivitesi bozulmuş olan MetS sıçan kardiyomiyositlerde AP'de çok önemli uzamalara neden olduğu, bu uzamalara dayalı, aritmik AP'leri gözlemlendiği ve bunların altında yatan nedenin voltaj-kapılı K^+ -kanal akımlarındaki (I_K kapsamında; I_{to} , I_{K1} , I_{ss} akımları) ciddi inhibisyonlar olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular literatürdeki ilk bulgulardır.

Geçici dışarı doğru voltaj-kapılı K^+ -kanal akımı olarak adlandırılan I_{to} , memeli kardiyomiyositlerinde AP süresine (özellikle uzamalara) katkıda bulunan önemli bir tip K^+ -kanal akımıdır (40-42). Bu tip akımların kontrol altında olması kalpte aritmi oluşumuna karşı koruyucu etki oluşturmaktadır (16,17,43-46). Bir diğer tip AP'lerde repolarizasyon akımı olarak bilinen ve voltaj-kapılı K^+ -kanal akımı olan I_{ss} , dışa yönelmiş rektifiye bir akım olup AP süresini regüle eder (43,47). Bu akımların inhibe olması AP süresinde çok ciddi uzamalara ve EKG'lerde önemli QT-uzamasına neden olur (23,48). Sibutramin bu akımları MetS grubunda daha da inhibe ettiğine göre, bu ilacın kullanılması bireylerde ciddi EKG bozukluklarına neden olabileceği açıkça görülmektedir.

Memeli kardiyomiyositlerinde içeri yönelmiş rektifiye bir tip voltaj-kapılı K^+ -kanal akımı olan I_{K1} , kardiyomiyosit AP'nin plato evresinde önemli rol oynamakta olup, dinlenme membran potansiyelinin regülasyonunda (negatif membran potansiyellerinde dışarı K^+ -çıkışını sağlayarak) önemli rol oynamaktadır (49,50). Bu çalışmada sibutraminin konsantrasyona bağlı olarak inhibe olmuş olan bu akımı daha da fazla inhibe olmasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu hususta yapılan klinik incelemelerde, sibutraminin obezite tedavisinde kullanılmasının bireylerde akut miyokard infarktüsüne, QT-aralığında uzamaya ve kalp durmasına (arrest) ve ani ölümlere (sudden cardiac death) neden olduğu gösterilmiştir (48,51,52).

Kim ve ark. (53) sibutraminin kobay papiller kas AP parametrelerine, kombinant hERG akımlarına (I_{HERG}) ve sıçan kardiyomiyosit içeri doğru katyon akımlarına (I_{Na} ve I_{Ca}) etkilerini incelenmişlerdir. Bu çalışmada 30 mg/mL sibutraminin AP süresinde önemli kısalmalara neden olduğu, buna karşın iyonik akımları önemli derecelere inhibe ettiği gösterilmiştir. Başka çalışmalarda, araştırmacılar *in vivo* sibutramin kullanılmasının güvenliği ve kullanım dozu ile ilgili çalışmalar yapmışlar ve güvenlik sınırı ile ilgili veriler sunmuşlardır (54,55). Buna karşın, Jain ve ark. (55) yaptıkları incelemede yüksek dozda sibutramin kullanılmasının bireylerde geçici tiroid-toksitesine neden olduğunu göstermişlerdir. Bir başka olguda bu ilacın genç bir bireyde önemli manik depresyona neden olduğu gösterilmiştir (56).



Şekil 3: Akut sibutramin (SBT) uygulamasının voltaj-kapılı K^+ -kanal akımlarına olan etkisinin değerlendirilmesi. A) Kontrol, MetS ve akut SBT ($10\text{-}\mu\text{M}$) uygulamasına ait örnek voltaj-kapılı K^+ -kanal akım desenleri. B) Supramaksimal SBT uygulamasının MetS'li kardiyomiyositlerde akım-voltaj (I-V) karakteristiğine olan etkisi verilmiştir (solda). Sibutraminin I_{K1} , maksimum içeri doğru (-120 mV), I_{to} , geçici maksimum dışarı doğru ($+70$ mV) ve inaktive olmayan (I_{ss}) akımlarına ($+70$ mV) etkisi gösterilmiştir. C) Konsantrasyona bağlı SBT uygulamasının I_{K1} , I_{to} ve I_{ss} akımlarına etkisi gösterilmektedir. Veriler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. Deneylerde kullanılan hayvan ve hücre sayısı; $N_{hayvan}=7-8$, $N_{hücre}=7-12$. * $p<0,05$ kontrole göre, # $p<0,05$ MetS grubuna göre.

Kon: Kontrol grubu, MetS: Metabolik sendrom, SEM: Standart hata ortalaması

Sibutramin kilo kontrolü için obezite tedavisinde kullanılan bir beta feniletamin olup, antidepresan olarak da kullanılmaktadır (57-59). Çeşitli yan etkileri yanında kardiyovasküler sistem üzerindeki istenmeyen etkilerinin başat olduğu bu çalışmadaki bulgularla da gösterilmiştir (60-63). Bunlara ek olarak, sibutramin tedavisinin uykusuzluk ve inme olmak üzere birçok yan etkisi olduğundan, ülkemizde kullanılmasının yasaklandığı bildirilmiştir (64,65).

Sonuç

Memeli kardiyomiyositlerinde voltaj-kapılı K⁺-kanal akımları, kardiyomiyosit AP'nin plato evresinde önemli rol oynamakta olup, dinlenme membran potansiyelinin oluşumu ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır. Sibutraminin kilolu MetS kalp fonksiyonları üzerindeki zararlı ve aritmik etkileri arasında ventrikül hücrelerinde AP'yi uzatması ve bu uzamadan inhibe olan voltaj-kapılı K⁺-kanal akımlarının sorumlu olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Klinik bulgular sibutraminin akut miyokard enfarktüsü QT-aralığında uzama ve ani ölümlere neden olacağı gösterilmiş bu değişiminin ana nedenlerinden birinin baskılanmış voltaj-kapılı K⁺-kanal akımlarının olabileceği gösterilmiştir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (no: 2015-10-125).

Hasta Onayı: Bu çalışmada hayvan deneyi olduğundan, hasta onayı alınmamıştır.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T., Y.Ö., Dizayn: B.T., Y.Ö., Veri Toplama veya İşleme: Y.O., ve F.A., Analiz veya Yorumlama: Y.O., F.A., B.T., Y.Ö., Literatür Arama: Y.O., F.A., Yazan: B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın finansal desteği, TÜBİTAK SBAG-216S979 no'lu projeden sağlanmıştır.

Kaynaklar

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
2. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, et al. The metabolic syndrome. *Lancet*. 2005;366:1921-1922.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
4. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Cardiac markers of pre-clinical disease in adolescents with the metabolic syndrome: the strong heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:932-938.
5. Zannad F, Gille B, Grentzinger A, et al. Effects of sibutramine on ventricular dimensions and heart valves in obese patients during weight reduction. *Am Heart J*. 2002;144:508-515.
6. Bassuk SS, Manson JE. Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99:1193-1204.
7. Sullivan PW, Ghushchyan V, Wyatt HR, et al. Impact of cardiometabolic risk factor clusters on health-related quality of life in the U.S. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15:511-521.
8. Balkau B, Deanfield JE, Després JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*. 2007;116:1942-1951.
9. Cannon CP, Kumar A. Treatment of overweight and obesity: lifestyle, pharmacologic, and surgical options. *Clin Cornerstone*. 2009;9:55-68.
10. Whaley-Connell A, Sowers JR, McCullough PA, et al. Diabetes mellitus and CKD awareness: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Am J Kidney Dis*. 2009;53:11-21.
11. Gonçalves FB, Koek M, Verhagen HJ, et al. Body-mass index, abdominal adiposity, and cardiovascular risk. *Lancet*. 2011;378:227.
12. Grundy SM, Benjamin LJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1999;100:1134-1146.
13. Ren J, Kelley RO. Cardiac health in women with metabolic syndrome: clinical aspects and pathophysiology. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1114-1123.
14. Zhou X, Ma L, Habibi J, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension*. 2010;55:880-888.
15. Akdas S, Turan B, Durak A, et al. The Relationship Between Metabolic Syndrome Development and Tissue Trace Elements Status and Inflammatory Markers. *Biol Trace Elem Res*. 2020;198:16-24.
16. Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17:144.
17. Durak A, Olgar Y, Tuncay E, et al. Onset of decreased heart work is correlated with increased heart rate and shortened QT interval in high-carbohydrate fed overweight rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017;95:1335-1342.
18. Okatan EN, Durak AT, Turan B. Electrophysiological basis of metabolic-syndrome-induced cardiac dysfunction. *Can J Physiol Pharmacol*. 2016;94:1064-1073.
19. Okatan EN, Tuncay E, Hafez G, et al. Profiling of cardiac β -adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93:517-525.
20. Okatan EN, Turan B. The contribution of phosphodiesterases to cardiac dysfunction in rats with metabolic syndrome induced by a high-carbohydrate diet. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97:1064-1072.
21. Casis O, Echevarria E. Diabetic cardiomyopathy: electromechanical cellular alterations. *Curr Vasc Pharmacol*. 2004;2:237-248.
22. Shimoni Y. Inhibition of the formation or action of angiotensin II reverses attenuated K⁺ currents in type 1 and type 2 diabetes. *J Physiol*. 2001;537:83-92.
23. Shimoni Y, Ewart HS, Severson D. Insulin stimulation of rat ventricular K⁺ currents depends on the integrity of the cytoskeleton. *J Physiol*. 1999;514:735-745.
24. Qin D, Huang B, Deng L, et al. Downregulation of K(+) channel genes expression in type I diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;283:549-553.

25. Sweeting HN, West PB, Der GJ. Explanations for female excess psychosomatic symptoms in adolescence: evidence from a school-based cohort in the West of Scotland. *BMC Public Health*. 2007;7:298.
26. Haslam D, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Obesity--time to wake up. *BMJ*. 2006;333:640-642.
27. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:220-229.
28. Dibaise JK, Foxx-Orenstein AE. Role of the gastroenterologist in managing obesity. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7:439-451.
29. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311:74-86.
30. Van Gaal LF, Wauters MA, De Leeuw IH. Anti-obesity drugs: what does sibutramine offer? An analysis of its potential contribution to obesity treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1998;106:35-40.
31. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, et al. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res*. 1999;7:189-198.
32. Hazenberg BP. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients. *Cardiology*. 2000;94:152-158.
33. Smith IG, Goulder MA; Sibutramine Clinical Study 1047 Team. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. *J Fam Pract*. 2001;50:505-512.
34. Torp-Pedersen C, Caterson I, Coutinho W, et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *Eur Heart J*. 2007;28:2915-2923.
35. Yun J, Chung E, Choi KH, et al. Cardiovascular Safety Pharmacology of Sibutramine. *Biomol Ther (Seoul)*. 2015;23:386-389.
36. Vasanji Z, Cantor EJ, Juric D, et al. Alterations in cardiac contractile performance and sarcoplasmic reticulum function in sucrose-fed rats is associated with insulin resistance. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2006;291:772-780.
37. Okatan EN, Tuncay E, Hafez G, et al. Profiling of cardiac β -adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015;93:517-525.
38. Aguilera AA, Díaz GH, Barcelata ML, et al. Effects of fish oil on hypertension, plasma lipids, and tumor necrosis factor- α in rats with sucrose-induced metabolic syndrome. *J Nutr Biochem*. 2004;15:350-357.
39. Yaras N, Ugur M, Ozdemir S, et al. Effects of diabetes on ryanodine receptor Ca release channel (RyR2) and Ca²⁺ homeostasis in rat heart. *Diabetes*. 2005;54:3082-3088.
40. Ozdemir S, Ugur M, Gürdal H, et al. Treatment with AT(1) receptor blocker restores diabetes-induced alterations in intracellular Ca(2+) transients and contractile function of rat myocardium. *Arch Biochem Biophys*. 2005;435:166-174.
41. Olgar Y, Tuncay E, Degirmenci S, et al. Ageing-associated increase in SGLT2 disrupts mitochondrial/sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ homeostasis and promotes cardiac dysfunction. *J Cell Mol Med*. 2020;24:8567-8578.
42. Degirmenci S, Olgar Y, Durak A, et al. Cytosolic increased labile Zn²⁺ contributes to arrhythmogenic action potentials in left ventricular cardiomyocytes through protein thiol oxidation and cellular ATP depletion. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;48:202-212.
43. Chang GJ, Wu MH, Wu YC, et al. Electrophysiological mechanisms for antiarrhythmic efficacy and positive inotropy of liriodenine, a natural aporphine alkaloid from *Fissistigma glaucescens*. *Br J Pharmacol*. 1996;118:1571-1583.
44. van der Heyden MA, Wijnhoven TJ, Opthof T. Molecular aspects of adrenergic modulation of cardiac L-type Ca²⁺ channels. *Cardiovasc Res*. 2005;65:28-39.
45. Song YJ, Dong PS, Wang HL, et al. Regulatory functions of docosahexaenoic acid on ion channels in rat ventricular myocytes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17:2632-2638.
46. Durak A, Bitirim CV, Turan B. Titin and CK2 α are New Intracellular Targets in Acute Insulin Application-Associated Benefits on Electrophysiological Parameters of Left Ventricular Cardiomyocytes From Insulin-Resistant Metabolic Syndrome Rats. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020;34:487-501.
47. Chang GJ, Yeh YH, Lin TP, et al. Electromechanical and atrial and ventricular antiarrhythmic actions of CIJ-3-2F, a novel benzyl-furoquinoline vasodilator in rat heart. *Br J Pharmacol*. 2014;171:3918-3937.
48. Ernest D, Gershenson A, Corallo CE, et al. Sibutramine-associated QT interval prolongation and cardiac arrest. *Ann Pharmacother*. 2008;42:1514-1517.
49. Chang GJ, Su MJ, Hung LM, et al. Cardiac electrophysiologic and antiarrhythmic actions of a pavine alkaloid derivative, O-methyl-neocaryachine, in rat heart. *Br J Pharmacol*. 2002;136:459-471.
50. Skarsfeldt MA, Carstensen H, Skibbye L, et al. Pharmacological inhibition of IK1 by PA-6 in isolated rat hearts affects ventricular repolarization and refractoriness. *Physiol Rep*. 2016;4:12734.
51. Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5:441-452.
52. Bunya N, Sawamoto K, Uemura S, et al. Cardiac arrest caused by sibutramine obtained over the Internet: a case of a young woman without pre-existing cardiovascular disease successfully resuscitated using extracorporeal membrane oxygenation. *Acute Med Surg*. 2017;4:334-337.
53. Kim KS, Kim EJ, Lee HA, et al. Effect of sibutramine HCl on cardiac hERG K⁺ channel. *Mol Cell Biochem*. 2009;320:125-131.
54. Ding L, Hao X, Huang X, et al. Simultaneous determination of sibutramine and its N-desmethyl metabolites in human plasma by liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry: Method and clinical applications. *Analytica Chimica Acta*. 2003;492:241-248.
55. Jain DS, Subbaiah G, Sanyal M, et al. Liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry validated method for the simultaneous quantification of sibutramine and its primary and secondary amine metabolites in human plasma and its application to a bioequivalence study. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2006;20:3509-3521.
56. Kokaçya MH, Şahpolat M, Kurhan F. Sibutramin içeren reçetesiz zayıflama ürününün indüklediği ilk manik hecme. 2014;4:126-129.
57. Luscombe GP, Hopcroft RH, Thomas PC, et al. The contribution of metabolites to the rapid and potent down-regulation of rat cortical beta-adrenoceptors by the putative antidepressant sibutramine hydrochloride. *Neuropharmacology*. 1989;28:129-134.
58. Florentin M, Liberopoulos EN, Elisaf MS. Sibutramine-associated adverse effects: a practical guide for its safe use. *Obes Rev*. 2008;9:378-387.
59. Waszkiewicz N, Zalewska-Szajda B, Szajda SD, et al. Sibutramine-induced mania as the first manifestation of bipolar disorder. *BMC Psychiatry*. 2012;12:43.
60. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-917.
61. Scheen AJ. Sibutramine on cardiovascular outcome. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 2):114-119.
62. Scheen AJ. Cardiovascular risk-benefit profile of sibutramine. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2010;10:321-334.
63. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74.
64. Nathan PJ, O'Neill BV, Napolitano A, et al. Neuropsychiatric adverse effects of centrally acting antiobesity drugs. *CNS Neurosci Ther*. 2011;17:490-505.
65. T.C. Sağlık Bakanlığı Reductil (Sibutramin) hakkında, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü 22.01.2010 tarih 006064 sayılı yazısı.

İnsülin-dirençli Memeli Kalp Fonksiyon Bozukluğunda Mitokondri-hedefli Antioksidan Mitotempo Uygulamasının Pozitif Etkileri

Beneficial Effect of a Mitochondrial-targeted Antioxidant Mitotempo in Insulin-resistant Mammalian Cardiac Dysfunction

© Ceylan Verda Bitirim¹, © Yusuf Olgar², © Deniz Billur³, © Kamil Akçalı², © Belma Turan⁴

¹Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Kök Hücre ve Yenileyici Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Karbonhidrat ve/veya yağ ağırlıklı beslenme bireylerde insülin direnci ile karakterize metabolik sendrom (MetS) gelişmesine neden olmaktadır. Yaşam süresinin uzaması da toplumlarda ileri yaş grubu oranının hızla yükselmesi ile sonuçlanmakta ve yaşlanan popülasyonun önemli bir oranında ise insülin direnci gelişebilmektedir. İnsülin direnci ve kalp fonksiyonu bozukluğu arasında en azından reaktif oksijen türlerinin kontrolsüz üretimi yoluyla yakın ilişki olduğu ve bu ilişkide mitokondri bozulmasının rol oynadığı ileri sürülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, izole sıçan kardiyomyositlerinde mitokondriyon-hedefli bir antioksidan uygulamasının olası pozitif etkilerinin elektrofizyolojik ve histolojik olarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 24 aylık Wistar türü erkek sıçanlar (yaşlı grup; 7 adet), %32 oranında sukroz-beslenmesi ile MetS-grup oluşturulan erişkin (6 aylık; 7 adet) ve standart yemle beslenen erişkin (kontrol grup; 6 aylık ve 7 adet) sıçanlar kullanılmıştır. MetS, yüksek kan şekeri, oral glikoz tolerans testi ve serum insülin seviyeleri ile doğrulandı. Sol ventrikülden enzimatik yolla hücre izole edilerek, mitokondriyonların yapısal incelemeleri, hücrelerde fonksiyonel parametreler ve adenosin trifosfat (ATP)-duyarlı K⁺-kanal akımları (I_{KATP}) (patch-clamp ile) incelenmiştir.

Bulgular: İnsülin direnci gelişen sıçan kardiyomyositlerinde, mitokondride fragmentasyonun arttığı, mitokondriyon-membran-potansiyelinin depolarize olduğu ve reaktif oksijen türleri miktarının arttığı gözlenmiştir. Yaşlı-sıçan kardiyomyositlerinde I_{KATP}'nin deprese olduğu (p<0,05) ve ATP miktarının azaldığı (p<0,05) görülmüştür. MitoTEMPO uygulaması (0,1 µM ve 4-5 saat 37°C'de inkübasyon) tüm bu bozulmalarda pozitif etkiler oluşturmuştur (p<0,05).

Sonuç: Çalışma sonuçlarımız, mitokondriyon-hedefli antioksidan uygulamasının insülin direnci gelişmiş memeli MetS veya yaşlı sıçan kalp fonksiyon bozukluğunda koruyucu etkiler oluşturabildiğini ve ilaç tasarımlarında mitokondriyonların hedef olabileceğini işaret etmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yaşlanma, Metabolik Sendrom, İnsülin Direnci, Kalp Fonksiyonu, Mitokondri, Antioksidanlar

Abstract

Objectives: Overfeeding with a high carbohydrate and/or high-fat diet induces metabolic syndrome (MetS) in humans, which is characterized by insulin-resistance. Long life span leads to increases in the ratio of aged humans in populations and an important percentage of the aged humans has insulin-resistance. There is a close relationship between insulin resistance and cardiac dysfunction, at least, via uncontrolled production of reactive oxygen species, while mitochondrial dysfunction plays an important role in that relation. To explore that relation, we aimed to examine the possible cardioprotective effect of a mitochondria-targeting antioxidant by using electrophysiological and histological examinations.

Materials and Methods: We used Wistar male rats in three groups as; those that were 24-month-old (elderly group; n=7), adults fed with 32% sucrose diet (MetS-group; 6-month-old; n=7), and adults fed with standard food (Control group; 6-month-old, n=7). MetS was confirmed with high blood glucose, oral glucose tolerance test, and serum insulin levels. Cardiomyocytes either treated with an antioxidant MitoTEMPO were

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ceylan Verda Bitirim

Ankara Üniversitesi Kök Hücre Enstitüsü, Kök Hücre ve Yenileyici Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 583 67 15 E-posta: bitirim@ankara.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7979-0679

Geliş Tarihi/Received: 04.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

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



Abstract

isolated from the left ventricle by enzymatic method, and the ultrastructure and function of mitochondria as well as adenosine triphosphate (ATP)-dependent K⁺-channel currents (I_{KATP}; patch-clamp technique) were evaluated.

Results: There were marked increases in the fragmentation of mitochondria, depolarization in the membrane potential, and the production of ROS in insulin-resistant cardiomyocytes. There were significant decreases in I_{KATP} and ATP level (p<0.05) in the aged-cardiomyocytes. Incubation of those insulin-resistant or aged-cardiomyocytes with a mitochondria-targeting antioxidant MitoTEMPO (0.1 µM, 4-5 h at 37°C) provided marked reverses in those parameters.

Conclusion: Overall, the present data strongly indicate that mitochondria-targeting antioxidant application can exert cardioprotective effects in either insulin-resistant MetS or aged mammals, providing strong implications on mitochondria as a novel strategy for prevention/treatment of cardiovascular diseases.

Key Words: Ageing, Metabolic Syndrome, Insulin Resistance, Cardiac Function, Mitochondria, Antioxidants

Giriş

Yaşlanma ve metabolik sendrom (MetS) gibi fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde mitokondriyonlarda gerçekleşen fizyopatolojik değişikliklerin, daha çok artan, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimine dayalı artan oksidatif kapasite ve azalan antioksidan savunma ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1-3). Mitokondri, adenozin trifosfatı (ATP) üreterek enerji metabolizmasında önemli bir rolü olan, hücre içi Ca²⁺ homeostazı, ROS üretimi ve temizliği, apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesi dahil olmak üzere hücrenin temel işlevlerinden sorumlu bir organdır (4). Bu nedenle, mitokondriyonların fonksiyon bozukluğu ile kardiyomiyopati gelişimi ve ilerlemiş kalp yetmezliği riski arasında güçlü bir şekilde ilişki mevcuttur (5,6).

Mitokondriyonların yapısında anormallikler (genişlemiş organeller, matriks düzensizliği ve krista kaybı gibi), kalp enerji metabolizmasındaki ve ATP oluşumundaki değişimler serbest radikal oluşumunun artışı ve insülin direnci kardiyomiyosit yaşlanmasının ana nedenleri olarak kabul edilmektedir (7-9). Çeşitli çalışmalarda, yaşlı ve MetS'li sıçanlarda insülin direnci geliştiği ve bu bulguların klinik verileri paralel olduğu gösterilmiştir (9-15). İnsülin direncinin görüldüğü bu gruplarda sol ventrikül (LV) hipertrofisi insidansında artış, LV diyastolik fonksiyonunda azalma, sol atriyumda genişleme, ve atriyal fibrilasyon prevalansında artış gibi patolojik durumlar kardiyovasküler hastalıklarda gözlenen en önemli bulgulardır (9,10,16,17). Bunlara ek olarak, hücre ve organ seviyesinde gözlenen bulgular arasında, insülin direnci gelişmiş yaşlı veya MetS'li sıçan kardiyomiyositlerinde elektriksel aktivitede bozulmalar gözlenmiş (aksiyon potansiyeli süresinde uzama gibi), ventrikül depolarizasyonunu temsil eden QT-intervalinde önemli seviyede uzama, voltaj kapılı K⁺-kanal akımlarından belirgin azalma ve hücre içi Ca²⁺ homeostazında önemli değişimler gözlenmiştir (9,10).

MetS'nin, birden fazla risk faktörünün bir araya gelmesinden kaynaklandığı bilinmekle birlikte, genellikle insülin-direnci ile

karakterize edilen, kardiyovasküler sistem sorunlarıyla seyreden bir hastalıktır (11-13,18). Ayrıca, çalışmalar MetS insidansı ile ilişkili her bir faktörün diğerlerinden bağımsız olarak da kalbin yapısını ve işlevini etkileyebildiğini göstermektedir (18). Önemli bir hormon olan insülin, PI3K/PKB/Akt gibi çeşitli sinyal yollarında oynadığı çoklu rolleri aracılığıyla fizyolojik koşullarda kalp fonksiyonunda önemli roller üstlenmiştir (10). MetS'de, mitokondri fonksiyon bozulmasının ilerlemesi ile insülin direncinin artışı arasında çeşitli ilişkiler ileri sürülmektedir (19).

DeneySEL çalışmalar, daha düzensiz ve parçalanmış mitokondriyonlara paralel olarak yaşlı ve MetS'li sıçan kalbindeki mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminin arttığını ve ATP düzeyinde önemli azalma olduğu gözlenmiştir (10,20). Bunlara ek olarak, bu grup memelilerde mitokondriyon membran potansiyelinde (MMP) depolarizasyon ve mitokondriyon dinamiklerde değişiklik ile birlikte mitokondriyonel ve sitozolik Ca²⁺-seviyelerinde aşırı artışlar gözlenmektedir (10,20,21). Bu gibi bulgular, mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminde gözlenen yaşa bağlı artışın, mitokondriyon fonksiyon bozukluğunun altında yatan ana faktör olabileceğini ve organ fonksiyon yetersizliklerine sebep olabileceğine dair güçlü kanıtlar sağlamıştır (20,22). Bu nedenle, artmış olan mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminin spesifik ve seçici bir şekilde engellenmesi, mitokondriyonların fonksiyonu üzerinde olumlu etkiler yapabileceği ve böylece hem yaşlanma hem de kardiyovasküler hastalıklar kapsamında umut verici bir kalbi koruyucu terapötik strateji olabileceği hipotezini kuvvetlendirmektedir (23). Hücrelerde mitokondriyon hedefli O₂ - ve H₂O₂ süpürücüsü olarak görev alan MitoTempo, mitokondriyon hedefli bir antioksidandır (24) ve MitoTEMPO-tedavisinin, yaşlı sıçan kardiyomiyositlerinde zayıflamış kalp kasılma fonksiyonunu düzelttiği, ve bu sürece Ca²⁺-homeostazının korunması ve kalbin ince yapısının düzelmesinin katkıları olduğu gözlenmiştir (9,20). Bu bulgular ışığında, bu çalışmamızda mitokondriyi hedefleyen bir antioksidan olan MitoTEMPO'nun *in vitro* koşullarda insülin direnci gelişmiş yaşlı veya MetS'li sıçanlarda LV'den taze olarak izole edilmiş kardiyomiyositlere etkilerinin histolojik ve elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi hedeflenmiştir. Bulgularımız,

MitoTEMPO uygulamasının mitokondriyonların ince yapısını ve fonksiyonunu pozitif olarak etkileyerek, özellikle yaşlı sıçan kalbinde gözlenen mitokondriyon fonksiyon bozuklukları ve yetersizliklerini önleyebileceğini ve/veya geri döndürebileceğini işaret etmiştir.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Bu çalışmada kullanılan deney hayvanları Wistar türü erkek sıçanlar olup, hayvanlar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir (Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu izni, No. 2016-18-165). Deney hayvanları olarak 3 grup kullanılmıştır. Yaşlı-grup 24 aylık sıçanlardan oluşmakta olup bunlardan insülin-direnci gelişen 7-adet sıçan deney grubu olarak kullanılmıştır (9). Bu grubun kontrolü olarak 6-aylık sıçanlar kullanılmıştır (Erişkin-grup, 7 adet). Üçüncü grup deney hayvanları, daha önceki çalışmalarımızda açıklandığı gibi yüksek karbonhidrat diyetine bağlı olarak (2-aylık sıçanlar standart yemlerine ek olarak %32 sukrozla 16-hafta beslenerek) erişkin MetS geliştirilmiş sıçanlardır (15). Tüm deney hayvanlarında insülin-direnci gelişimi, vücut ağırlığı, açlık kan şekeri ve serum-insülin seviyesi ölçümleri, insülin direnci ölçümü ve oral glukoz tolerans testi sonuçlarına göre valide edilmiştir.

Deney hayvanları, her kafeste 2-3 sıçan olmak üzere su ve yem kısıtlaması olmaksızın, standart deney hayvanları barınma koşullarında biyofizik anabilim dalında bulunan deney hayvanları barındırma ve bakım ünitesinde deneylere kadar muhafaza edilmişlerdir.

Taze Kardiyomiyosit İzole Edilmesi

Tüm deney gruplarına ait kalp dokusundan kardiyomiyosit izolasyonu (LV'den) önceki çalışmalarımızda verildiği gibi enzimatik yöntemle (collagenase tip-2) yapılmıştır (25). Langendorff-perfüzyon düzeneği yardımıyla kalpler vücuttan izole edildikten hemen sonra aorttan ters-perfüzyon yöntemi ile Ca^{2+} -içermeyen perfüzyon çözeltisi ile 5-dakika süreyle perfüze edildikten sonra, kollajenaz içeren çözelti ile yaklaşık 25-30 dakika perfüze edilmiştir. Perfüzyon süresi sonunda, sol ventrikül izole edilmiş ve bu bölgeden ayrılan hücreler 37°C'de ortamdaki Ca^{2+} -miktarı 0,5 mM olacak şekilde kademeli olarak Ca^{2+} arttırılarak elde edilen çözelti ile yıkanarak ölü hücrelerden arındırılmıştır. İzole kardiyomiyositler, izolasyondan 2 saat sonra, içerisinde 2 mg/mL BSA, 0,1 mM askorbik asit, 5 mM kreatine, 5 mM taurine, 1,6 mM karnitin ve %1 penisillin/streptomysin olan M199 medium ile değiştirilerek kültüre edilmiştir (26). İzole kardiyomiyositler ile deney grupları oluşturulurken, antioksidan uygulanmış gruplar ise izole kardiyomiyositler 0,1 μ M MitoTEMPO (Sigma) ile 4-5 saat 37°C'de inkübe edilerek antioksidan uygulanmış grup oluşturulmuştur.

Transmisyon Elektron Mikroskopunda (TEM) Kardiyomiyositlerin Yapısal Olarak İncelenmesi

Taze izole edilmiş LV kardiyomiyositlerinde TEM analizi önceki çalışmalarımızda açıklandığı gibi gerçekleştirilmiştir (9,20). Ultra-ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandıktan sonra LEO 906 E TEM ile görüntülenmiştir (80 kV, Oberkochen, Almanya). Örnekleri fotoğraflamak için Sharpeye CCD ve Image SP (Almanya) dijital görüntüleme sistemleri kullanılmıştır.

MMP ölçülmesi

MMP ölçülmesi için JC-1 floresans boyası kullanılmış ve MMP ile ilgili floresans görüntülemesi lazer taramalı konfokal mikroskop kullanılarak (Leica TCS SP5) gerçekleştirilmiştir (9,10,20). Ölçümlerde fotobleaching etkisini azaltmak ve hızlı tarama yapabilmek için düşük çözünürlükte görüntü alınması ve lazer gücünün minimumda tutulmasına özen gösterilmiştir. Hücrelerden bazal yanıt alındıktan sonra 1 μ M FCCP verilerek MMP depolarizasyon miktarı gözlenmiştir. JC-1 boyası yeşil-kırmızı dalga boylarında ışığa veren bir boyadır. Mitokondri hiperpolarize iken uyarılan JC-1 floresan polimeri kırmızı renkte ışığa verir ve depolarizasyonla beraber sitoplazmaya dağılan boya bileşenleri yeşil renkte floresan verir. Yeşil/kırmızı floresan oranının artması membranın göreceli depolarize olduğunu göstermektedir. Hücrelerde MMP ölçümü için karbonil siyanid 4-(triflorometoksi)fenilhidrazon, FCCP (1 μ M) uygulaması altında floresan şiddetindeki değişim oranı değerlendirilerek gerçekleştirilmiştir.

İzole Kardiyomiyositlerde ROS Seviyesinin Ölçülmesi

Kardiyomiyositlerde ROS, ROS oluşumuna spesifik floresan boya (DCDFA 10 μ M) kullanılarak konfokal mikroskopunda (Leica TCS SP5) floresan şiddetinde değişim olarak görüntülenmiştir. ROS ölçümü için takip edilen işlemde ROS varlığında DCFH, hücre zarına nüfuz edemeyen güçlü bir yeşil floresan madde olan diklorofloresin (DCF) oksitlenmesi temeline dayanmaktadır. Taze izole edilmiş ventrikül hücreleri DCFDA ile yüklenmiş ve bazal ölçümler alındıktan sonra yüksek doz (100 μ M) H_2O_2 uygulanmış ve daha sonra başlangıç ve maksimum yoğunluk olan 2 noktalı ölçümlerle ROS seviyesindeki kat-artışı gözlenmiştir. ROS oluşumu için eksitasyon ve emisyon dalga boyları: E_{ex} : 490 nm ve E_{em} : 530 nm kullanılmıştır.

ATP Duyarlı K^+ -kanal Akımlarının (I_{KATP}) Kaydedilmesi

Taze izole edilen hücreler, içeriği (mM olarak): NaCl 137, KCl 4, HEPES10, $MgCl_2$ 1, $CaCl_2$ 1.8, pH: 7,40) olan banyo çözeltisinde bir süre muhafaza edilmiştir. Daha sonra patch-pipetleri içeriği (mM olarak): KCl 130, MgATP 0,05, EGTA 5, HEPES 25 pH=7,2 CsOH ile) olan çözelti ile doldurularak, K-ATP kanal akımları (I_{KATP}) voltaj-kenetleme konfigürasyonunda, -70 mV düzeyine kenetlenmiş hücrelere 200 ms'lik (+50 mV) test pulsu uygulanarak, önce Na^+ -akımlarının inaktivasyonu sağlanmıştır (+50 mV potansiyelden -120 mV'lik potansiyele 5 saniye süren bir ramp-test uygulanmıştır).

I_{KATP} ölçümü için, bir kanal açıcısı olan FCCP (1 μ M) kullanılmış ve kanal inhibisyonu için hücrelere glibenklamid (40 μ M) verilmiştir. FCCP yanıtının glibenklamid yanıtından çıkarılmasıyla I_{KATP} (pA) elde edilmiştir. Elde edilen akımlar hücre büyüklüğüne (pF cinsinden) bölünerek akım yoğunluğunun (pA/pF) voltaja göre değişimi (I-V karakteristiği) incelenmiştir.

Hücrelerde Adenozin Difosfat (ADP)/ATP Oranın Ölçülmesi

Hücrelerde ADP/ATP oranı bir konvensiyonel ADP/ATP ratio assay kit (ab65313) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kısaca ölçümler için takip edilen yol, lusiferazın katalizleyerek dönüşüm yapması ilkesine dayanmakta olup, bir luminatör ile son ürünü ölçmeye dayanmaktadır. Burada ADP seviyesi ATP'ye dönüşme seviyesi olarak ölçülmektedir (27).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için Student's t-test kullanılmıştır. Veriler ortalama \pm standart hata olarak verilmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

Bulgular

MitoTEMPO Uygulamasının MetS ve Yaşlı Sıçan Kardiyomiyositlerindeki Mitokondriyonların Yapısı Üzerine Etkileri

İnsülin direnci gelişmiş yaşlı ve MetS'li sıçanlarda LV kardiyomiyositlerinin ince yapısındaki değişimleri incelemek için TEM ile gözlemler yapılmıştır. Önceki çalışmalarımızda, her 2 gruba ait kalbin LV örneklerinin ışık mikroskobu ile incelemesinde kalp kası lifleri arasında artmış fibrozis varlığında kardiyomiyositlerde yapısal değişiklikler olduğu ve kalbin mekanik aktivitesinin deprese olduğu gözlenmiştir (9,10,15,20,22). TEM ile ventrikülden izole edilen kardiyomiyositler üzerinde yapılan incelemelerde her iki grupta da benzer olarak kardiyomiyositlerde düzensiz olarak bölünmüş ve kümelenmiş intermiyofibriler mitokondriyonlar ve lizozomlar gözlenmiştir.

Her iki grupta da mitokondriyal fragmentasyonu dikkat çekmektedir (Şekil 1A, B). Mitokondriyon hedefli antioksidan olan MitoTEMPO uygulaması (0,1 μ M ve 4-5 saat 37°C'de inkübasyon) sonrası kardiyomiyositlerde intermiyofibriler mitokondriyonlarda fragmentasyonda önemli derecede azalma gözlenmiş, mitokondriyonların sağlıklı kontrol gruplarındakine benzer biçimde sarkomer uzunluğu boyunca düzenli yerleşim sergilediği görülmüştür.

MitoTEMPO Uygulamasının Yaşlı-sıçan Kardiyomiyositlerinde Mitokondri Membran Potansiyeli ve ROS Seviyesine Etkileri

Yaşlanmayla birlikte bozulmuş mitokondriyon fonksiyonları ve redoks sisteminde MitoTEMPO'nun etkisini incelemek amacıyla MMP ile ROS ölçümü yapılmıştır. Erişkin ve yaşlı sıçanlardan taze olarak izole edilen ventrikül hücreleri (MitoTEMPO ile

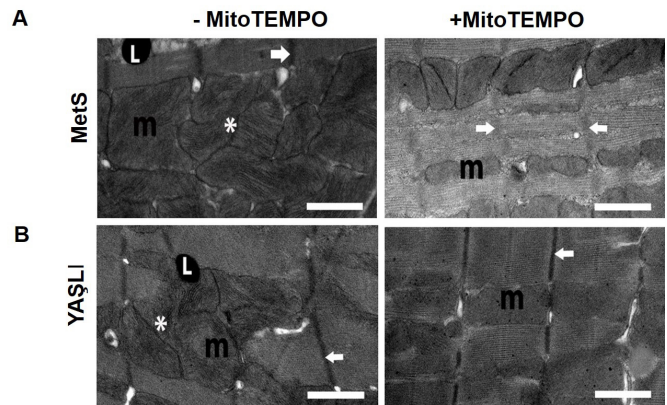
inkübe edilmiş (+) ve edilmemiş (-); 0,1 μ M ve 4-5 saat 37°C'de) kullanılmıştır. Yaşlanmayla birlikte MMP'nin depolarize olduğu, bir antioksidan olan MitoTEMPO'nun uygulamasının MMP'nin düzelmesini sağladığı gözlenmiştir (Şekil 2A).

Bir başka grup incelemelerde, hücre içi ROS üretimi ve bu üretime MitoTEMPO uygulamasının etkileri gerçekleştirilmiştir. Daha önceki çalışmamızda MetS grubu hücrelerde ROS artışı gözlenmiş olduğu için bu grup çalışmamızda sadece yaşlı grubun ROS üretimi erişkin grupla karşılaştırılmıştır. Yaşlı grupta bazal ROS miktarının yüksek olduğu ve daha fazla ROS ürettiği floresan şiddetindeki farklarla gözlenmiştir. MitoTEMPO uygulaması ROS üretiminin belirgin şekilde azalmasına neden olduğu gözlenmiştir (Şekil 2B).

Bu bulgular, mitokondriyon-hedefli bir antioksidan uygulamasının ROS miktarını azaltarak ve MMP depolarizasyonunu önleyerek insülin direnci altında kalpte koruyucu etkiler oluşturabileceği hipotezini kuvvetlice desteklemektedir.

İnsülin-direnci Gelişmiş Yaşlı Sıçan Kardiyomiyositlerinde ATP-duyarlı K^{+} -kanal Akımlarına ve ADP/ATP Oranına MitoTEMPO Uygulamasının Etkileri

Bu grup incelemelerimizde, yaşlı-sıçan kardiyomiyositlerinde mitokondri-hedefli bir antioksidan MitoTEMPO uygulamasının ATP-duyarlı K^{+} -kanal akımlarına (I_{KATP}) ve ADP/ATP oranına etkileri incelenerek hücresel düzeyinde elektriksel ve enerjetik aktivitelere olası katkıları gösterilmiştir. I_{KATP} yama-kenetleme tekniğinin voltaj kenetleme modunda ve tüm-



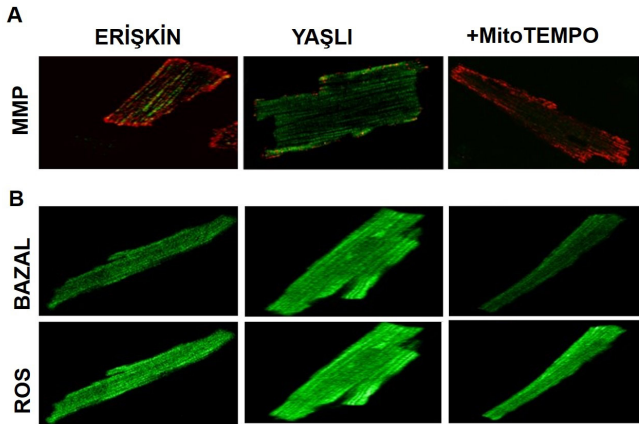
Şekil 1: Metabolik sendromlu yetişkin grupla karşılaştırmalı olarak yaşlı grup sıçan sol ventrikül kardiyomiyositlerine MitoTEMPO etkisinin elektron mikroskobu ile incelenmesi. Yaşlı (24 aylık) (A) ve metabolik sendromlu (MetS) erişkin (6 aylık) (B) grup sıçan sol ventrikül hücrelerine *in vitro* MitoTEMPO (0,1 μ M ve 4-5 saat 37 °C'de inkübasyon) uygulamasının transmisyon elektron mikroskobu (TEM) incelemesinde, uygulanmamış duruma göre (-MitoTEMPO), düzensiz olarak bölünmüş ve kümelenmiş intermiyofibriler mitokondriyonlar ve lizozomların (solda) düzeldiği ve özellikle mitokondriyon yapısındaki düzelmelerin (daha az mitokondriyon fragmentasyonu gibi) belirgin olduğu gözlenmiştir. Bar: 1,000 nm; Büyütme: x21560

hücre konfigürasyonunda ve bir kanal açıcısı olan FCCP (1 μ M) kullanılarak gerçekleştirilmiş olup, incelemelerimiz -120 mV ile +50 mV arasındaki depolarizasyonlarla gerçekleştirilmiştir. Kullanılan akım-kayıt protokolü ve kanalların bu potansiyeller arasında oluşturdukları akım değerleri (akım-voltaj karakteristiği, I-V) Şekil 3'te (sol ve sağ) verilmiştir. Maksimum I_{KATP} +50 mV'de ölçülmüş olup, Yaşlı grupta (32,2 \pm 5,0 pA/pF) Erişkin gruba (52,3 \pm 3,1 pA/pF) göre anlamlı seviyede (yaklaşık 2 kat) azalırken ($p<0,05$), MitoTEMPO uygulaması (59,1 \pm 3,9 pA/pF) bu azalmayı tam olarak düzelttiği gözlenmiştir (Şekil 3B).

ADP/ATP oranı Erişkin grupla (1,00 \pm 0,29) karşılaştırıldığında, yaşlı grupta (2,11 \pm 0,31) 2 kat arttığı gözlenmiştir. Mitokondriyon hedefli antioksidan MitoTEMPO uygulaması ADP/ATP oranında tam bir düzelleme (1,05 \pm 0,28) sağlamıştır (Şekil 3C). MitoTEMPO uygulamasının yaşlı sıçan kardiyomiyosit maksimum I_{KATP} olan etkisi ile ADP/ATP oranına olan etkisinin aynı seviyelerde olması oldukça dikkat çekici bir bulgudur.

Tartışma

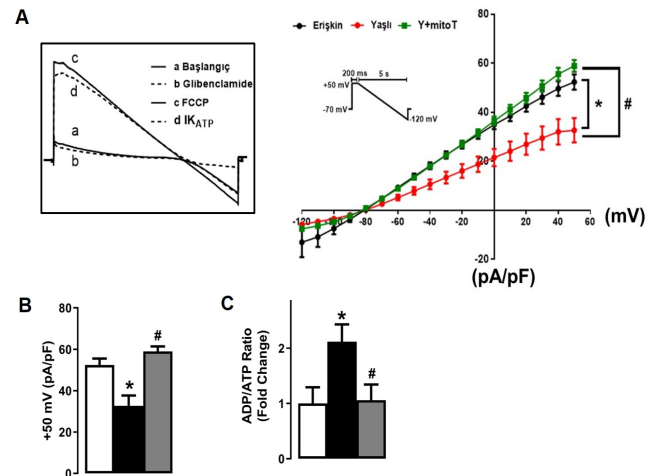
Bu çalışmanın bulguları, memelilerde sistemik olarak insülin direncinin gelişmesi, kardiyometabolik bozukluklar olarak tanımlanan ve özellikle mitokondriyon fonksiyon bozukluğu ile karakterize patolojiler gelişmesine yol açtığını (ROS artışı ve ATP azalması gibi) göstermiştir. Bu kapsamda, insülin direnci gelişmiş hem MetS'li sıçan kardiyomiyositlerinde hem de yaşlı sıçan kardiyomiyositlerinde ince yapının benzer şekilde bozulduğu, mitokondriyon fragmasyonunun belirgin olarak arttığı ve MMP'nin depolarize olduğu gözlenmiştir. Bunlara ek



Şekil 2: MitoTEMPO uygulamasının JC-1 yüklü kardiyomiyositlerde mitokondriyon membran potansiyelinin (MMP) ve H2DCFDA yüklü kardiyomiyositlerde ROS üretimine etkilerinin floresan şiddeti değişimi ile ölçülmesi. (A) Yaşlı sıçanlardan alınan sol ventrikül kardiyomiyositlere in vitro MitoTEMPO (0,1 μ M ve 4-5 saat 37°C'de inkübasyon) uygulamasının mitokondriyon membran potansiyeli (MMP) depolarizasyonuna etkisi. (B) MitoTEMPO inkübasyonu ile CM-H2DCFDA'da yüklü floresan şiddeti değiştikçe, reaktif oksijen türlerinin (ROS) (alt kısım) başlangıç değerlerine (orta kısım) oranla artmaktadır ve ROS değişimini ifade etmektedir

olarak, insülin-direnci gelişen yaşlı sıçan kardiyomiyositlerinde, I_{KATP} 'nin deprese olduğu ve MitoTEMPO uygulamasının yukarıda değişimler yanında bu akımların da belirgin şekilde normal seviyelere dönüş yaptığı (pozitif etkiler) gözlenmiştir. Özet olarak çalışma sonuçlarımız, mitokondriyon-hedefli antioksidan uygulamasının insülin-direnci gelişmiş memeli MetS veya yaşlılarda kalp fonksiyon bozukluğunda koruyucu etkiler oluşturabildiğini ve ilaç tasarımlarında mitokondriyonların yeni bir hedef olabileceğini işaret etmiştir.

Çeşitli çalışmalar, mitokondriyon fonksiyon bozukluğunun insülin direnci ilişkili kalp fonksiyon bozukluğu/yetmezliği patogeneğinde anahtar rol oynadığını göstermektedir (28). Buna ek olarak çalışmalar, genel olarak kardiyovasküler hastalıklarda, mitokondriyon fonksiyon bozukluğu, aşırı ROS üretimi, depolarize olmuş MMP ve anormal mitokondriyon ince yapısı arasındaki çapraz ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu değişen faktörler bir sonraki aşamada, ATP sentezinin azalması ve kalpte yeniden şekillenme ile sonuçlanır (29). Bu nedenle mitokondriyon-hedefli tedavi stratejilerinin, kalp fonksiyon bozukluğu/yetmezliği ve insülin direncini düzenleyebileceğini kuvvetle işaret etmektedir (30).



Şekil 3: Erişkin ve yaşlı sıçan sol ventrikülünden izole edilmiş hücrelerde MitoTEMPO uygulamasının K-ATP kanal akımı (I_{KATP}) yoğunluğuna ve ADP/ATP oranına etkisi. (A) I_{KATP} ölçümü için kullanılan protokol (sol taraf) ve FCCP yanıtının glibenklamid yanıtından çıkarılmasıyla elde edilen I_{KATP} yoğunluğunun (I_{KATP} 'leri hücre sıçasına oranlanarak hesaplanmıştır) uyarı potansiyellerine göre değişim karakteristiği (I-V değişimi). (B) Antioksidan (MitoTEMPO; 0,1 μ M ve 4-5 saat 37°C'de inkübasyon) uygulamasının Yaşlı sıçan sol ventrikül hücrelerindeki K-ATP kanalına ait I-V (Akım-voltaj) karakteristiğine etkisi gösterilmiştir. (C) I_{KATP} 'lerinin 450 mV'de ölçülen maksimum değerleri. (D) Taze izole edilmiş Yaşlı-sıçan kardiyomiyositlerinde metabolik enerji tüketimi (ADP/ATP oranı) analizi ve MitoTEMPO uygulamasının bu orana etkisi. Grafiklerdeki değerler ortalama (\pm SEM) olarak verilmiştir. Her bir ölçüm için hücre sayısı en az n=7-8 olup, * $p<0,05$ erişkin grup, # $p<0,05$ yaşlı grup

ADP/ATP: Adenozin difosfat/adenozin trifosfat, SEM: Standart hata

Son on yılda yapılan çalışmalar, farmakolojik stratejiler ve mitokondriyon-hedefli yaklaşımların temel olarak mitokondriyon fonksiyon bozukluğu ve oksidatif stres azaltmaya ve MetS'lerde mitokondriyon kalitesini korumaya odaklanmış olduğunu göstermektedir (14). Hücrel ve hayvan modellerinde yapılan tüm bu çalışmalar, mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminin azaltılmasının, mitokondriyonların fonksiyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle hem yaşlanma hem de kardiyovasküler hastalıklar kapsamında umut verici bir kalbi koruyucu strateji olabileceğini (31) ve bu stratejinin mitokondri hedefli antioksidant tedaviler olabileceğini öne sürmektedir. Bu çalışmamızda, mitokondriyon-hedefli bir antioksidant olan MitoTEMPO'nun insülin-direnci gelişmiş hem MetS'li ve hem de yaşlı memeli kalp fonksiyon bozukluğunda koruyucu etkileri olduğunu ve bu böylece mitokondriyonların kalp fonksiyon bozukluğunda ümit verici bir terapötik hedef olabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızı destekleyen başka çalışmalarda, MitoTEMPO'nun doksorubisine bağlı kardiyotoksisteye ve diyabetik kardiyomyopatinin komplikasyonlarına karşı koruyucu etkisi olduğu, MetS ve yaşlanmada görülen aşırı mitokondriyon kaynaklı ROS üretimini azalttığı, yaşlı farelerde vasküler fonksiyon bozukluğunun düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (32,33). Daha önceki çalışmamızda, MitoTEMPO uygulamasının yaşlı sıçan kardiyomyositlerindeki mitokondriyonlarda gözlenen aşırı parçalanmayı (fragmentasyon), ve mitokondriyonlardaki füzyon ve fizyon süreçlerinde rolü olan OPA-1 ve FIS-1 proteinlerinin ifadesini arttırarak önemli ölçüde baskıladığı gösterilmiştir (20). Bu çalışmada histolojik bulgularımız insülin direnci gelişmiş yaşlı ve MetS'li sıçanlarda kalp fonksiyon yetersizliğine sebep olan mitokondriyonların bütünlüğünde bozulma ve mitokondriyonlarda fragmentasyon, MitoTEMPO uygulamasının ardından dikkat çekici şekilde düzeldiği ve mitokondriyonların düzenlenmesini indüklediği gözlenmiştir. Bu bulgular, mitokondriyon-hedefli antioksidan tedavisinin yapısal hasarları düzelterek mitokondriyon fonksiyonunu ve böylece kalbin kontraktilesini etkileyebileceğini göstermektedir. Önceki çalışmalarda bizim bulgumuzla uyumlu olarak, mitokondriyonlarda aşırı fragmentasyon ile doğrudan ilişkili olan hücre içi Ca^{2+} homeostazının yaşlı kardiyomyositlerde MitoTEMPO tedavisi ile düzenlendiği rapor edilmiştir (34,20).

İnsülin direnci gelişmiş yaşlı sıçan kalbinde aşırı fragmentasyon gelişmiş mitokondriyonların yapısı ile birlikte mitokondriyon kaynaklı ROS üretiminin arttığını, MMP'nin depolarize olduğu gösterilmiştir (35). Diğer yandan, oksidatif stresin yaşlanma, kanser ve yaşa bağlı metabolik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıkları içeren çeşitli patofizyolojik durumlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (36,37). Daha önceki bulgularımızda yaşlı sıçanlarda organ düzeyinde elektriksel aktivitenin bozulduğunu, hücrel düzeyde ise aksiyon potansiyeli repolarizasyon süresinin uzadığı ve volta-kapılı K^{+} -kanal akım yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir (9,20). Bu çalışmada,

literatürde ilk kez olmak üzere, yaşlı sıçan LV kardiyomyositlerinde ATP-duyarlı K^{+} -kanal akım yoğunluğunun azaldığını, antioksidan MitoTEMPO uygulaması ile bu akımda önemli derecede düzelme gerçekleştiği gösterilmiştir. Mitokondriyonların fonksiyonunda bozulmalar, hücrelerin ATP üretiminde azalmaya ve böylece ATP seviyelerinde yetersizliğe neden olur. Hücrelerde ATP/ADP oranının değişmesi (ADP seviyesinin yükselmesi) ise mitokondriyon K-ATP kanalının aktivasyonuna yol açar. Diğer yandan, yaşlanma veya MetS gibi metabolik bozukluklar sonunda bozulan iyonik mekanizmaların ayrıca bu grup patolojilerde artan oksidatif stres ile de indüklendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (38). Bu tip kanalların hücrenin redoks süreçlerinden etkilenebileceğini ya da artmış oksidatif stresin ADP/ATP oranını bozabileceğini işaret eden çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Bao ve ark. (39) yaşlanma sürecinde K-ATP kanal akım yoğunluğundaki azalmanın kanalın nükleotid duyarlılığındaki azalmaya bağlı olduğunu rapor etmişlerdir. Bu bulgu ile paralel olan sonuçlarımıza göre, yaşlanma ile azalan ATP üretimi, antioksidan MitoTEMPO uygulaması ile artarak, ADP/ATP oranı erişkin kardiyomyosit ile aynı seviyeye gelmesini sağlamıştır. Hücrel, elektriksel ve mekanik işlev bozukluğunda önemli bir rolü olan ROS artışının MitoTEMPO tedavisi ile baskılanması ve beraberinde mitokondriyon membran depolarizasyonunun düzelmesi yaşanan memeli kardiyovasküler sisteminde mitokondriyon-hedefli antioksidan tedavisinin kalbi koruyucu bir ajan olarak kullanılabilirliğini ve yaşlanmaya bağlı hasarları hafifletebileceğini işaret etmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak, tüm bulgular, yaşlı veya MetS'li kardiyomyositlerde gözlenen mitokondriyon fonksiyon bozukluğu, insülin direncinin ve buna bağlı komplikasyonların merkezi bir nedeni olabileceğini kuvvetle desteklemektedir. Mitokondriyon fonksiyon bozukluğunun, mitokondriyon-hedefli tedavi stratejileri ile düzeltilmeye çalışılması, özellikle yaşlanma ve MetS ile gelişen kardiyovasküler hastalıkların önlenmesinde/ tedavisinde önemli gelişmelere zemin olabileceğini işaret etmektedir.

Etik Kurul Onayı: Etik onayı Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 2016-18-165, tarih: 21.09.2016).

Hasta Onayı: Bu çalışmada bir hayvan deneyi çalışması olduğundan hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: B.T., K.C.A., Dizayn: B.T., Veri Toplama veya İşleme: C.V.B., Y.O., D.B., Analiz veya Yorumlama: C.V.B., Y.O., D.B., B.T., K.C.A., Literatür Arama: C.V.B., Y.O., Yazan: B.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın finansal desteği, TÜBİTAK SBAG-216S979 nolu projeden sağlanmıştır.

Kaynaklar

- Durak A, Bitirim CV, Turan B. Titin and CK2 α are New Intracellular Targets in Acute Insulin Application-Associated Benefits on Electrophysiological Parameters of Left Ventricular Cardiomyocytes From Insulin-Resistant Metabolic Syndrome Rats. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020;34:487-501.
- Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol.* 2003;552:335-344.
- Nickel A, Kohlhaas M, Maack C. Mitochondrial reactive oxygen species production and elimination. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;73:26-33.
- Lesnefsky EJ, Chen Q, Hoppel CL. Mitochondrial Metabolism in Aging Heart. *Circ Res.* 2016;118:1593-1611.
- Murphy MP. Understanding and preventing mitochondrial oxidative damage. *Biochem Soc Trans.* 2016;44:1219-1226.
- Nguyen BY, Ruiz-Velasco A, Bui T, et al. Mitochondrial function in the heart: the insight into mechanisms and therapeutic potentials. *Br J Pharmacol.* 2019;176:4302-4318.
- Bhashyam S, Parikh P, Bolukoglu H, et al. Aging is associated with myocardial insulin resistance and mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:3063-3071.
- McMillin JB, Taffet GE, Taegtmeier H, et al. Mitochondrial metabolism and substrate competition in the aging Fischer rat heart. *Cardiovasc Res.* 1993;27:2222-2228.
- Olgar Y, Degirmenci S, Durak A, et al. Aging related functional and structural changes in the heart and aorta: MitoTEMPO improves aged-cardiovascular performance. *Exp Gerontol.* 2018;110:172-181.
- Durak A, Olgar Y, Degirmenci S, et al. A SGLT2 inhibitor dapagliflozin suppresses prolonged ventricular-repolarization through augmentation of mitochondrial function in insulin-resistant metabolic syndrome rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:144.
- Das RR, Mangaraj M, Panigrahi SK, et al. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in School children From a Developing Country. *Front Nutr.* 2020;7:31.
- Belhayara MI, Mellouk Z, Hamdaoui MS, et al. The Metabolic Syndrome: Emerging Novel Insights Regarding the Relationship between the Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance and other Key Predictive Markers in Young Adults of Western Algeria. *Nutrients.* 2020;12:727.
- Shou J, Chen PJ, Xiao WH. Mechanism of increased risk of insulin resistance in aging skeletal muscle. *Diabetol Metab Syndr.* 2020;12:14.
- Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863:1066-1077.
- Durak A, Olgar Y, Tuncay E, et al. Onset of decreased heart work is correlated with increased heart rate and shortened QT interval in high-carbohydrate fed overweight rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2017;95:1335-1342.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003;107:346-354.
- Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:804-813.
- Okatan EN, Tuncay E, Hafez G, et al. Profiling of cardiac β -adrenoceptor subtypes in the cardiac left ventricle of rats with metabolic syndrome: Comparison with streptozotocin-induced diabetic rats. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93:517-525.
- Mitchell T, Darley-USmar V. Metabolic syndrome and mitochondrial dysfunction: insights from pre-clinical studies with a mitochondrially targeted antioxidant. *Free Radic Biol Med.* 2012;52:838-840.
- Olgar Y, Billur D, Tuncay E, et al. MitoTEMPO provides an antiarrhythmic effect in aged-rats through attenuation of mitochondrial reactive oxygen species. *Exp Gerontol.* 2020;136:110961.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91:10771-10778.
- Olgar Y, Tuncay E, Degirmenci S, et al. Ageing-associated increase in SGLT2 disrupts mitochondrial/sarcoplasmicreticulum Ca²⁺ homeostasis and promotes cardiac dysfunction. *J Cell Mol Med.* 2020;24:8567-8578.
- Ernster L, Forsmark P, Nordenbrand K. The mode of action of lipid-soluble antioxidants in biological membranes: relationship between the effects of ubiquinol and vitamin E as inhibitors of lipid peroxidation in submitochondrial particles. *Biofactors.* 1992;3:241-248.
- Trnka J, Blaikie FH, Smith RA, et al. A mitochondria-targeted nitroxide is reduced to its hydroxylamine by ubiquinol in mitochondria. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:1406-1419.
- Turan B, Fliss H, Désilets M. Oxidants increase intracellular free Zn²⁺ concentration in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol.* 1997;272:2095-2106.
- Pfeiffer ER, Wright AT, Edwards AG, et al. Caveolae in ventricular myocytes are required for stretch-dependent conduction slowing. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;76:265-274.
- Degirmenci S, Olgar Y, Durak A, et al. Cytosolic increased labile Zn²⁺ contributes to arrhythmogenic action potentials in left ventricular cardiomyocytes through protein thiol oxidation and cellular ATP depletion. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:202-212.
- Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2019;139:1435-1450.
- Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356:1140-1151.
- Saotome M, Ikoma T, Hasan P, et al. Cardiac Insulin Resistance in Heart Failure : The Role of Mitochondrial Dynamics. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3552.
- Senoner T, Dichtl W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? *Nutrients.* 2019;11:2090.
- Ma J, Wang Y, Zheng D, et al. Rac1 signalling mediates doxorubicin-induced cardiotoxicity through both reactive oxygen species-dependent and -independent pathways. *Cardiovasc Res.* 2013;97:77-87.
- Vendrov AE, Vendrov KC, Smith A, et al. NOX4 NADPH Oxidase-Dependent Mitochondrial Oxidative Stress in Aging-Associated Cardiovascular Disease. *Antioxid Redox Signal.* 2015;23:1389-1409.
- Frieden M, James D, Castelbou C, et al. Ca(2+) homeostasis during mitochondrial fragmentation and perinuclear clustering induced by hFis1. *J Biol Chem.* 2004;279:22704-22714.
- Galloway CA, Yoon Y. Mitochondrial dynamics in diabetic cardiomyopathy. *Antioxid Redox Signal.* 2015;22:1545-1562.
- Ruiz-Meana M, Bou-Teen D, Ferdinandy P, et al. Cardiomyocyte ageing and cardioprotection: consensus document from the ESC working groups cell biology of the heart and myocardial function. *Cardiovasc Res.* 2020;116:1835-1849.
- Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012;8:143-164.
- Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2017;11:215-225.
- Bao L, Taskin E, Foster M, et al. Alterations in ventricular K(ATP) channel properties during aging. *Aging Cell.* 2013;12:167-176.

Meme Başı Adenomu Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Bulguları

The Histopathological and Immunohistochemical Features of Nipple Adenoma

© Ayça Kırmızı, © Serpil Dizbay Sak

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

Öz

Amaç: Meme başı adenomu, meme başında erozyon ve kanlı meme başı akıntısı ile prezente olan, klinikte Paget hastalığı şüphesine yol açan, histopatolojik olarak kompleks bir morfolojik paternin izlenmesi nedeniyle tanı güçlüğü yaratan benign meme tümördür. Çalışmamızda nadir görülen bu tümörün histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2020 yılları arasında tanı almış 11 meme başı adenomu çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik bilgilere hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Tümörlerin histomorfolojik özellikleri ve immünohistokimyasal olarak p63, SMA, kaldesmon, ER ve CK5/6 immünohistokimyasal boyanma paternleri değerlendirilmiştir. Eşlik eden duktal karsinoma in situ veya invaziv karsinom oranları kaydedilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 44,1 yıl (minimum: 25, maksimum: 59) olarak saptanmış ve tümünün kadın cinsiyette olduğu gözlenmiştir. Klinik olarak kanlı, seröz meme başı akıntısı, subareolar nodül ve palpabl kitle ile prezentasyon saptanmıştır. Ortalama tümör çapı 0,9 cm (minimum: 0,4 cm, maksimum: 1,2 cm) olarak ölçülmüştür. Büyüme paterni olarak sklerozan papillomatozis (%36,4), mikst (%36,4) ve papillomatozis (%27,2) paternleri gözlenmiştir. %36,4 oranında epidermiste erozyon saptanmıştır. %18,2 oranında florid hiperplazi alanlarında nekroz ve sitolojik atipi gözlenmiştir. %18,2 oranında memenin başka bir alanında eşlik eden invaziv duktal karsinoma, %9,1 oranında adenom içerisinde düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ ve %9,1 oranında memenin başka bir alanında invaziv lobüler karsinoma saptanmıştır. İmmünohistokimyasal analizde tüm olgularda adenom alanlarında p63, SMA, kaldesmon ile myoepitelial hücre varlığı, ER ile atipisiz duktal proliferasyonlarda beklenen heterojen pozitiflik saptanmış ve CK5/6 ile ekspresyon kaybı izlenmemiştir.

Sonuç: Meme başı adenomları, klinik ve patolojik olarak malignite ayırıcı tanısı gerektiren nadir tümörlerdir. Ayrıca eş zamanlı veya sonrasında adenom içerisinde veya memede başka lokalizasyonda in situ veya invaziv meme karsinomunun gözlenebilmesi nedeniyle hastaların yakın klinik takibi yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Meme Başı Adenomu, Meme Kanseri, Paget Hastalığı, Meme Başı Akıntısı, Meme Başı Erozyonu

Abstract

Objectives: Nipple adenoma is a benign breast tumor presenting with nipple erosion and bloody nipple discharge, causing the clinical suspicion of Paget's disease, and creating difficulty in diagnosis due to the histopathologically complex morphological pattern. In our study, we aimed to examine the histopathological and immunohistochemical features of this rare tumor.

Materials and Methods: For this purpose, 11 nipple adenomas diagnosed in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2005 and 2020 were included in the study. Clinical information was obtained from patient files. Histomorphological and immunohistochemically p63, SMA, kaldesmon, ER and CK5/6 staining properties of the tumors were evaluated. Accompanying ductal carcinoma in situ or invasive carcinoma rates were recorded.

Results: The mean age of the patients was determined to be 44.1 years (minimum: 25, maximum: 59) and it was observed that all of the patients were female. Clinical presentation was with bloody or serous nipple discharge, subareolar nodule or a palpable mass.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayça Kırmızı,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 533 338 77 30 E-posta: akarabork@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3192-1921

Geliş Tarihi/Received: 21.03.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 23.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Abstract

The average tumor diameter was measured as 0.9 cm (minimum: 0.4 cm, maximum: 1.2 cm). Sclerosing papillomatosis (36.4%), mixed (36.4%) and papillomatosis (27.2%) growth patterns were observed. Erosion was detected in the epidermis at a rate of 36.4%. Necrosis and cytological atypia were observed in areas of florid hyperplasia with a rate of 18.2%. Concomitant invasive ductal carcinoma (18.2%), low nuclear grade ductal carcinoma in situ (9.1%) and invasive lobular carcinoma (9.1%) were seen. Immunohistochemical analysis revealed the presence of p63, SMA, caldesmon positive myoepithelial cells in adenoma areas, heterogeneous positivity with ER and expression loss was not observed with CK5/6.

Conclusion: Nipple adenomas are rare tumors that clinically and pathologically require the differential diagnosis of malignancy. In addition, close clinical follow-up of the patients should be performed, since breast carcinoma can be observed in the adenoma or in another location in the breast simultaneously or afterwards.

Key Words: Nipple Adenoma, Breast Cancer, Paget's Disease, Nipple Discharge, Nipple Erosion

Giriş

Meme başı adenomu laktiferöz duktuslardan köken alan, meme spesmenlerinin %1'inden azını oluşturan, benign bir meme tümörüdür. Meme başında erozyon ve kanlı meme başı akıntısı ile prezente olabilmesi nedeniyle klinik olarak malignite şüphesine yol açabilmektedir (1,2). Histopatolojik olarak da tümörün sıklıkla kompleks bir patern sergilemesi, özellikle küçük biyopsilerde tanı zorluğuna yol açabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda bu nadir görülen tümörün histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu amaçla Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2005-2020 yılları arasında tanı almış 11 meme başı adenomu çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik bilgilere hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Spesmen olarak insizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, lumpektomi ve mastektomi materyalleri çalışmaya alınmıştır. Tümörlerin makroskopik özellikleri patoloji raporlarından elde edilmiştir. Mikroskopik inceleme için hematoksilen eozin (H&E) kesitler tekrar değerlendirilmiştir. H&E kesitlerde tümör yüzeyinde erozyon varlığı, tümörün büyüme paterni, epitelyal hiperplazi gösteren duktuslarda nekroz, mitoz, sitolojik atipi varlığı, eşlik eden duktal karsinoma in situ veya invaziv karsinom varlığı incelenmiştir.

Büyüme Paternleri;

-**Sklerozan adenozis paterni:** Sklerotik stroma içerisinde sıkışmış, distorsiyone küçük asinüs proliferasyonu.

-**Sklerozan papillomatozis paterni:** Kollajen bantlar, elastosis, mikzoid değişikliklerin izlenebildiği belirgin stromal proliferasyon içerisinde papiller yapılar.

-**Papillomatozis paterni:** Büyük duktuslar içerisinde papiller yapılar ile karakterli, stromal proliferasyonun belirgin olmadığı patern.

-**Mikst patern:** Bu paternlerin karışık olarak izlenebildiği patern ile karakterlidir (1,3).

İmmünohistokimyasal analizde parafin bloklardan elde edilmiş 4 mikronluk kesitlerde Ventana otomatik boyama cihazı ile çalışılmış olan p63 (Ventana, klon: 4A4), düz kas aktini (SMA) (Cell marque, klon: 1A4), kalponin (Neomarkers, klon: CALP), ER (Neomarkers, klon: SP1) ve CK5/6 (Ventana, klon: D5-16B4) immünohistokimyasal boyaları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. p63, SMA, kalponin boyaları ile lezyonu oluşturan duktus ve asinüsler etrafında myoepitelyal hücre varlığı araştırılmıştır. ER ve CK5/6 boyaları ile tümörde boyanmanın yaygınlığı ve kuvveti değerlendirilmiştir.

Bulgular

Klinik ve histopatolojik bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Klinik Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 44,1 (minimum:25, maksimum:59) olarak saptanmış ve tümünün kadın cinsiyette olduğu gözlenmiştir. Hastaların klinik şikayet, mammografi ve ultrason incelemeleri sonucunda 3 tanesi (%27,3) kanlı meme başı akıntısı, 3 tanesi (%27,3) seröz meme başı akıntısı, 3 tanesi (%27,3) subareolar nodül ve 2 tanesi (%18,1) palpabl kitle ile prezente olmuştur.

Makroskopik Bulgular: İncelenen spesmenlerin 6 tanesi eksizyonel biyopsi, 2 tanesi lumpektomi, 2 tanesi mastektomi ve 1 tanesi insizyonel biyopsi materyalinden oluşmaktaydı. Ortalama tümör uzun çapı 0.9 cm (minimum:0,4 cm, maksimum:1,2 cm) olarak saptanmıştır.

Mikroskopik Bulgular: Tümörlerde büyüme paterni olarak en sık sklerozan papillomatozis (4 olgu) (%36,4) (Şekil 1a), mikst (4 olgu) (%36,4) (Şekil 1b) ve papillomatozis (3 olgu) (%27,2) (Şekil 1c) paternleri gözlenmiştir. Tümörlerin 4 tanesinde (%36,4) yüzeyde epidermisde erozyon saptanmıştır (Şekil 1d). Özellikle sklerozan papillomatozis olgularında florid duktal epitelyal hiperplazinin belirgin olduğu ve duktus lümenlerinde 2 olguda (%18,2) nekroz ve hafif sitolojik atipi bulunduğu dikkati

Tablo 1: Klinik ve histopatolojik bulgular

Olgu no	Yaş	Klinik prezentasyon	Spesmen	Tümör boyutu (cm)	Tümör yüzeyinde erozyon	Büyüme paterni	Eşlik eden karsinoma
1	34	Palpabl kitle	Mastektomi materyali	1,2x0,8	Yok	Papillomatozis	İnvaziv duktal karsinoma
2	43	Kanlı meme başı akıntısı	Eksizyonel biyopsi	1x0,8	Var	Sklerozan papillomatozis	Yok
3	49	Seröz meme başı akıntısı	Eksizyonel biyopsi	1,2x0,6	Var	Sklerozan papillomatozis	Yok
4	36	Kanlı meme başı akıntısı	Lumpektomi materyali	1x0,8	Yok	Sklerozan papillomatozis	Duktal karsinoma in situ
5	46	Palpabl kitle	Mastektomi materyali	1,1x0,7	Yok	Mikst	İnvaziv duktal karsinoma
6	47	Seröz meme başı akıntısı	Lumpektomi materyali	0,4x0,4	Var	Papillomatozis	İnvaziv lobüler karsinoma
7	48	Subareolar nodül	Eksizyonel biyopsi	0,6x0,4	Yok	Mikst	Yok
8	54	Subareolar nodül	Eksizyonel biyopsi	0,8x0,6	Yok	Mikst	Yok
9	59	Seröz meme başı akıntısı	Eksizyonel biyopsi	1,3x0,8	Yok	Mikst	Yok
10	44	Subareolar nodül	İnsizyonel biyopsi	0,5x0,3	Yok	Papillomatozis	Yok
11	25	Kanlı meme başı akıntısı	Eksizyonel biyopsi	0,8x0,5	Var	Sklerozan papillomatozis	Yok

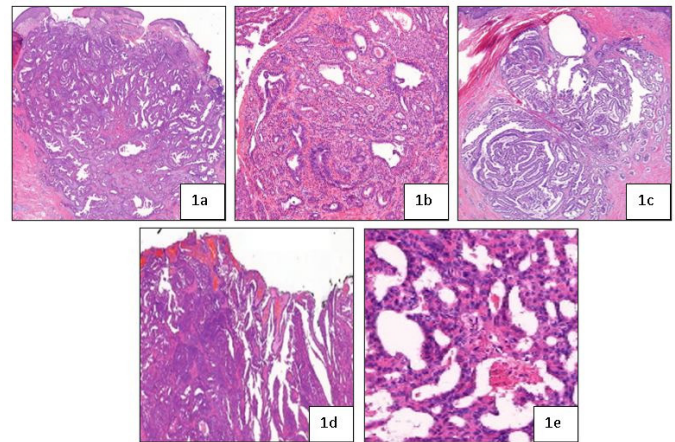
çekmiştir (Şekil 1e). İki olguda (%18,2) memenin adenom dışı başka bir alanında eşlik eden grade 3 invaziv duktal karsinoma, 1 olguda (%9,1) adenom içerisinde düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ ve 1 olguda memenin adenom dışı başka bir alanında eşlik eden (%9,1) grade 1 invaziv lobüler karsinoma saptanmıştır.

İmmünohistokimyasal Bulgular: İmmünohistokimyasal çalışma ile olguların hepsinde özellikle sklerotik, invazyon şüphesi yaratan alanlarda asinüs ve duktuslar etrafında myoepitelyal belirteçler (P63, SMA, kalponin) ile boyanma saptanmıştır (Şekil 2 a-c). ER ve CK5/6 ile atipisiz intraduktal proliferasyonları destekleyecek şekilde lezyonel hücrelerde değişken derecelerde multifokal boyanmalar izlenmiş, CK5/6 ile ekspresyon kaybı saptanmamıştır (Şekil 2 d,e).

Tartışma

Meme başı adenomu, nadir görülen, genellikle 4-5. dekatta ortaya çıkan benign bir epitelyal meme tümörüdür. Geçmişte "Meme başının papiller adenomu", "Eroziv adenomatozis", "Florid papillomatozis" "Meme başının papillomatozisi" gibi isimlendirmeler kullanılmakla birlikte, günümüzde bu isimlendirmelerin kullanılması önerilmemektedir (4).

Meme başında erozyon yapabilmesi nedeniyle, klinik olarak sıklıkla Paget hastalığını akla getirmektedir. Görülme yaşı ortalama 43 olmak üzere 20-87 yaşlar arasında görülebilmektedir. Bizim olgularımızın ortalama yaşı 44,1 idi (minimum:25, maksimum:59). Olguların %5'ten azını erkeklerin



Şekil 1: a) Meme başında epidermis altında izlenen, sklerotik stromaya sahip nodüler lezyonda intraduktal papiller proliferasyon ile karakterli sklerozan papillomatozis büyüme paterni (H&E, X100) b) Sklerozan adenozis, apokrin metaplazi ve papiller proliferasyon ile karakterli mikst büyüme paterni (H&E, X200) c) Sklerotik stromanın izlenmediği papillomatozis büyüme paterni (H&E, X40) d) Epidermiste izlenen yaygın erozyon (H&E, X100) e) Florid hiperplazi alanlarında duktus lümenlerinde gözlenen nekroz alanları (H&E, X400)

H&E: Hematoksilen eozin

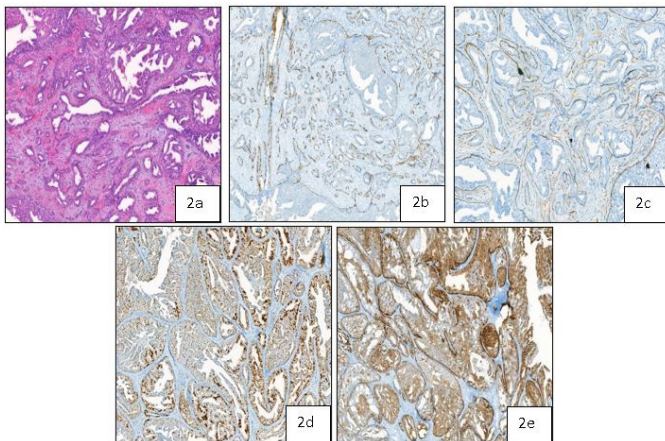
oluşturduğu bildirilmektedir (1,5). Çalışmamızda 11 olgumuzun hiçbiri erkek değildi.

Tümör genellikle 1 cm'nin altında, meme başının yüzeyel kısmında, sıklıkla epidermis ile ilişki halinde, düzensiz sınırlı nodül halinde izlenmektedir. Laktiferöz duktusun deriye açılma

bölgesinde skuamöz epitelin yerini kolumnar epitelin alması durumunda sıklıkla kanama ve erozyon görülebilmektedir. Daha büyük kitleler meme başında distorsiyona yol açıp deriden protrude olabilmektedir (1). Bizim çalışmamızda da tümör uzun çapı ortalama 0.9 cm (minimum:0.4 cm, maksimum:1.2 cm) olarak saptanmıştır.

Histopatolojik olarak sklerozan adenozis, papillom ve duktal hiperplazi alanları izlenebilmektedir. Rosen ve Caicco'nun (3) tanımladığı gibi sklerozan papillomatozis paterni, papillomatozis paterni veya sklerozan adenozis paterni sıklıkla lezyonlar içerisinde değişen oranlarda mikst olarak görülebilmektedir (3). Çalışmamızda en sık olarak sklerozan papillomatozis ve mikst paternleri gözlemledik.

Meme başı adenomlarında lezyonun santral kısımlarında sklerotik stroma içerisinde sıkışmış asinüs ve duktuslar ile karakterli kompleks sklerozan lezyon/radial skar alanları gözlenebilmektedir (1,3,4). İnvaziv bir düşük dereceli karsinomdan ayırım yapabilmek için immünohistokimyasal çalışma ile p63, SMA, kalponin gibi myoepitelyal belirteçler ile bu asinüs ve duktuslar etrafında myoepitelyal hücre varlığını araştırmaya sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çoğu olguda florid duktal epitelial hiperplazi izlenmektedir. Bu florid hiperplazi alanlarında duktus lümenlerinde nekroz, çok belirgin olmamakla birlikte mitoz ve sitolojik atipi izlenebilmektedir. Bu nedenle düşük dereceli duktal karsinoma in situ şüphesine yol açmaktadır. Bu ayırmda histomorfolojik olarak duktusu dolduran hücrelerin monoton değil, heterojen olması, ayrıca immünohistokimyasal olarak ER ile duktal karsinoma in situdan



Şekil 2: a) Sklerotik stroma içerisinde sıkışmış, invazyon şüphesine neden olan duktus ve asinüsler (H&E, X200) b,c) Bu duktusların etrafında myoepitelyal belirteçler olan p63 ile nükleer ve SMA ile sitoplazmik boyanan myoepitelyal hücre varlığı (sırasıyla p63 ve SMA, X200) d) Duktus ve asinüslerde yaygın, değişken derecelerde ER ile nükleer boyanma (ER, X200) e) CK5/6 ile florid hiperplazi alanlarında yaygın sitoplazmik ve membranöz boyanma (CK5/6, X200)

H&E: Hematoksilin eozin

farklı olarak diffüz, kuvvetli değil, heterojen boyanmaların olması ve CK5/6 ile ekspresyon kaybının izlenmemesi bizim olgularımızda olduğu gibi yardımcı olmaktadır.

Literatürde meme başı adenomu için olgu serileri ve olgu sunumları bildirilmektedir (Tablo 2) (2,3,5-16). İlk seri Bhagavan ve ark. (6) tarafından 1973 yılında 3 olgu ile yayınlanmıştır. Literatürdeki en geniş olgu serisi ise, 51 olgu ile Rosen ve Caicco (3) tarafından yayınlanmıştır. Bu seride 51 olgunun 9 tanesine (%18 oranında) kanserin eşlik ettiği bildirilmiştir (3). Ayrıca Jones ve Tavassoli (9) meme başı adenomu ile eş zamanlı karsinomu bulunan ve meme başı adenomu ile ortaya çıkan erozyon sayesinde tanı alan 5 meme karsinomu olgusu bildirmiştir (9). Ayrıca bu çalışmalar dışında da literatürde olgu sunumları şeklinde meme başı adenomu ile eş zamanlı veya sonrasında, farklı lokalizasyonlarda veya meme başı adenomu içerisinde invaziv ve intraduktal karsinoma gelişimi bildirilmektedir (11,13-15). Bizim çalışmamızda 11 olgunun 2 tanesine invaziv duktal, 1 tanesine invaziv lobüler karsinomun eşlik ettiğini saptadık. Bu olgularda invaziv karsinom ile meme başı adenomu ilişkisiz olarak izlenirken, 1 olguda meme başı adenomu içerisinde düşük nükleer dereceli duktal karsinoma in situ gelişimini saptadık.

Liau ve ark. (16) yaptıkları çalışmada, meme başı adenomlarında diğer benign proliferatif lezyonlarda olduğu gibi, aktive edici PIK3CA mutasyonlarının sık olduğunu saptamışlardır. Liau ve ark. (16) elde ettikleri bu sonucu, meme kanseri gelişiminde rolü olan PI3K/AKT yolağının daha erken meme lezyonlarında da aktive olduğu şeklinde yorumlamıştır.

Meme başı adenomları nadir görülmekle birlikte, klinik olarak hastaların seröz veya kanlı meme başı akıntısı ve meme başında erozyon ile prezente olması nedeniyle sıklıkla malignite şüphesi ile insizyonel deri biyopsileri veya eksizyonel biyopsiler ile incelenmektedir. Özellikle küçük, koter artefaktı içeren biyopsilerde histopatolojik olarak izlenen bu kompleks patern, fokal nekroz, seyrek mitoz ve hafif sitolojik atipi izlenebilmesi tanı güçlüğü yaratabilmektedir (1,4). Ayrıca klinik olarak Paget hastalığı ön tanısı ile gelen küçük bir insizyonel deri biyopsisinde

Tablo 2: Literatürde yer alan çalışmalar

Çalışmalar	Olgu sayısı
Bhagavan ve ark. (6), 1973	3 olgu
Brownstein ve ark. (7), 1985	15 olgu
Rosen ve Caicco (3), 1986	51 olgu (9 tanesine karsinoma eşlik ediyor)
Moulin ve ark. (8), 1990	10 olgu
Jones ve Tavassoli (9), 1995	5 olgu (Tümüne karsinoma eşlik ediyor)
Yang ve ark. (10), 2009	18 olgu
DI Bonito ve ark. (11), 2014	13 olgu (1 tanesine karsinoma eşlik ediyor)

eşlik edebilecek Toker hücre hiperplazisi, yanırlıklı epidermise infiltrate olan atipik epitelyal hücre şüphesine kolaylıkla neden olabilmektedir. Bu nedenle ayırıcı tanı yapabilmek için meme başı adenomlarında sıklıkla immünhistokimyasal çalışma gerekmektedir.

Sonuç

Meme başı adenomlarında yaklaşık %18 gibi yüksek oranlara ulaşan, eş zamanlı veya sonrasında ortaya çıkan invaziv veya intraduktal bir meme karsinomu görülebilmektedir. Bu nedenle bu olgularda mevcut lezyonun total ve ayrıntılı histopatolojik incelemesi yanısıra, memenin diğer alanlarının klinik ve radyolojik olarak iyi değerlendirilmesi ve olguların operasyon sonrası gelişebilecek diğer meme lezyonları açısından takibi önem taşımaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamızda geriye dönük olarak mevcut örneklerin ve boyaların incelemesi yapıldığı için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onayı: Çalışmamızda geriye dönük olarak mevcut örneklerin ve boyaların incelemesi yapıldığı için hasta onayı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Veri Toplama veya İşleme: A.K., Analiz veya Yorumlama: A.K., S.D.S., Literatür Arama: A.K., Yazan: A.K., S.D.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Dabbs D. Breast Pathology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2017.s. 330-339.
2. Ying S, Fang H, Qiao J. Erosive Adenomatosis of the Nipple: A Clinical Diagnostic Challenge. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2020;13:587-590.
3. Rosen PP, Caicco JA. Florid papillomatosis of the nipple. A study of 51 patients, including nine with mammary carcinoma. Am J Surg Pathol. 1986;10:87-101.
4. Breast Tumours. Who Classification of Tumours Editorial Board..5th ed. Volume 2. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. s. 182-183.
5. Diaz NM, Palmer JO, Wick MR. Erosive adenomatosis of the nipple: histology, immunohistology, and differential diagnosis. Mod Pathol 1992;5:179-184.
6. Bhagavan BS, Patchefsky A, Koss LG. Florid subareolar duct papillomatosis (nipple adenoma) and mammary carcinoma: report of three cases. Hum Pathol. 1973;4:289-295.
7. Brownstein MH, Phelps RG, Magnin PH. Papillary adenoma of the nipple: analysis of fifteen new cases. J Am Acad Dermatol. 1985;12:707-715.
8. Moulin G, Darbon P, Balme B, et al. Adénomatose érosive du mamelon. A propos de 10 cas avec étude immunohistochemique [Erosive adenomatosis of the nipple. Report of 10 cases with immunohistochemistry]. Ann Dermatol Venereol. 1990;117:537-545.
9. Jones MW, Tavassoli FA. Coexistence of nipple duct adenoma and breast carcinoma: a clinicopathologic study of five cases and review of the literature. Mod Pathol. 1995;8:633-636.
10. Yang GZ, Li J, Ding HY. [Nipple adenoma: report of 18 cases with review of literatures]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2009;38:614-616.
11. DI Bonito M, Cantile M, Collina F, et al. Adenoma of the nipple: A clinicopathological report of 13 cases. Oncol Lett. 2014;7:1839-1842.
12. Fornage BD, Faroux MJ, Pluot M, et al. Nipple adenoma simulating carcinoma. Misleading clinical, mammographic, sonographic, and cytologic findings. J Ultrasound Med. 1991;10:55-57.
13. Abdulwaasey M, Tariq MU, Minhas K, et al. Invasive Breast Carcinoma Arising in a Nipple Adenoma After 15 Years: Report of a Rare Case and Literature Review. Cureus. 2020;12:e8586.
14. Wilsher MJ, Desai AJ, Pinder SE. Low-grade adenosquamous carcinoma arising in association with a nipple adenoma. Histopathology. 2020;76:784-787.
15. Sasi W, Banerjee D, Mokbel K, et al. Bilateral florid papillomatosis of the nipple: an unusual indicator for metachronous breast cancer development-a case report. Case Rep Oncol Med. 2014;2014:432609.
16. Liao JY, Lee YH, Tsai JH, et al. Frequent PIK3CA activating mutations in nipple adenomas. Histopathology. 2017;70:195-202.

Elastofibroma Dorsi: Tek Merkez Deneyimi

Elastofibroma Dorsi: Single Center Experience

İD Hüseyin Fatih Sezer, İD Aykut Eliçora, İD Salih Topcu, İD Galbinur Abdullayev

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Öz

Amaç: Elastofibroma dorsi nedeniyle opere edilen hastalarımızda tanı, takip, cerrahi tedavi ve sonuçları konusundaki deneyimlerimizi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Cerrahi rezeksiyon uygulanan elastofibroma dorsi tanılı 25 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, taraf, semptom, özgeçmiş, meslek, boyut, dren takip zamanı ve postoperatif komplikasyonlar analiz edildi. Hastalar ayrıca patoloji raporunda yer alan lezyon boyutlarının üçünün (en, boy, yükseklik) çarpımı sonucu elde edilen hacim baz alınarak, $<200 \text{ cm}^3$ (Grup 1) ve $200 \text{ cm}^3 \leq$ (Grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Ortalama yaş $54,62 \pm 7,02$ idi. Yirmi bir hastanın 4'ü (%19) erkek, 17'si (%81) kadındı. On bir (%52,4) kişi ev hanımı, 6 (%28,6) kişi işçi idi, 4 (%19) kişi kol kuvveti gerektirmeyen meslek yapmaktaydı. Lezyon hacim artışı ile dren sonlandırma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,563$, $r=0,134$) doğru orantı vardı. Hiçbir hastamızda nüks gözlenmedi. Hiçbir hastamızda ağrı dışında postoperatif komplikasyon gözlenmedi.

Sonuç: Semptomatik elastofibroma dorsi olgularının tedavisinde total cerrahi rezeksiyon etkili ve yeterli bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Elastofibroma Dorsi, Cerrahi Rezeksiyon, Yumuşak Doku Tümörü

Abstract

Objectives: We aimed to reveal our experience in diagnosis, follow-up, surgical treatment and results in our patients who were operated for elastofibroma dorsi.

Materials and Methods: The data of 25 patients diagnosed with elastofibroma dorsi, who underwent surgical resection, were retrospectively evaluated. Age, gender, side, symptom, disease history, job, size, drain follow-up time and postoperative complications were analyzed. The patients were also divided into 2 groups as $<200 \text{ cm}^3$ (Group 1) and $200 \text{ cm}^3 \leq$ (Group 2) based on the volume obtained by multiplying three (width, height, height) of the lesion sizes in the pathology report.

Results: The mean age was 54.62 ± 7.02 years. 4 (19%) of 21 patients were male, 17 (81%) were female. Eleven (52.4%) people were housewives, 6 (28.6%) people were workers, 4 (19%) people were doing professions not requiring manual force. There was a non-statistically significant ($p=0.563$, $r=0.134$) direct proportion between lesion volume increase and drain termination time. No recurrence was observed in any of our patients. No postoperative complications were observed in any of our patients, except pain.

Conclusion: Total surgical resection is an effective and sufficient treatment method in the treatment of symptomatic cases of elastofibroma dorsi.

Key Words: Elastofibroma Dorsi, Surgical Resection, Soft Tissue Tumor

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hüseyin Fatih Sezer,
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Tel.: +90 532 136 81 33 E-posta: hfs.hfs@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5812-7088

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



Giriş

Elastofibroma dorsi (ED) bağ dokusunun nadir görülen iyi huylu bir tümördür (1-4). Yavaş büyümeye eğilimlidir ve sıklıkla skapula alt ucu ile toraks duvarı arasında yerleşim gösterir (1,5,6). Orta, ileri yaş ve kadın cinsiyette daha sık gözlenir (6). En sık semptomu sırtta palpabl kitle ve hareket sırasında ağrıdır (4). Kesin etiyojisi tartışmalı bir konudur. Etiyolojide en çok mikrotravma, genetik faktörler ve fibroelastik dokudaki değişimler sorumlu tutulmaktadır (4). Belli bir boyuta ulaşmadan semptom vermediği için çoğunlukla asemptomatiktir. Tüm kesimler tarafından kabul görmüş bir tanı-tedavi algoritması yoktur ve konu hakkında literatür genel olarak münferit olgu sunumları ve daha az sayıda kısıtlı sayıda serilerden oluşmaktadır. Sempatik olgularda tedavi için cerrahi rezeksiyon tercih edilirken asemptomatik olgulara yaklaşım konusu tartışmalıdır (7).

Çalışmamızda klinik pratikte az rastlanan bu duruma alakalı tanı, takip, cerrahi tedavi ve sonuçları konusundaki deneyimlerimizi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Hasta Seçimi ve Genel Özellikler

Ocak 2010 - Mayıs 2020 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Kliniği'nde subscapular alandan rezeke edilen ED tanılı 25 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Verileri yetersiz olan, işlem sonrası düzenli takiplerini kliniğimizde yaptırmamış olan hastalar çalışma dışında bırakıldı ve kalan 21 hastanın verileri analiz edildi. Çalışmamızda kullanılan verilere hasta dosyalarından, hastane radyolojik görüntüleme sistemleri üzerinden ve hastalarla yapılan telefon görüşmeleri ile erişildi. Yaş, cinsiyet, taraf, semptom, özgeçmiş, meslek, boyut, dren takip zamanı ve postoperatif komplikasyonlar analiz edildi. Hastalar ayrıca patoloji raporunda yer alan lezyon boyutlarının üçünün (en, boy, yükseklik) çarpımı sonucu elde edilen hacim baz alınarak $<200 \text{ cm}^3$ (Grup 1) ve $200 \text{ cm}^3 <$ (Grup 2) olarak 2 gruba ayrıldı. Tek lezyon boyutunun kullanıldığı durumlarda, patoloji raporunda en, boy ve yükseklikten en büyük olan uzunluk kullanıldı. Bilateral lezyonların dahil olduğu analizlerde, tek boyut kullanılması gerekli alanlarda büyük olan boyut verisi tercih edildi. Postoperatif komplikasyonların değerlendirilmesinde ilk 30 gün erken, 30 günden sonraki dönem geç komplikasyon olarak kabul edildi.

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan İşlemler Etik Kurulu'nun 02.12.2020 tarih ve 2020/336 sayılı onayı alındı. Tüm hastalardan onam alındı.

Cerrahi İşlem ve Takip

Hastalarımızın tamamı semptomatik ve radyolojik görüntüleme en az bir tarafta 5 cm'nin üzerinde boyuta sahip

lezyon vardı. Bilateral lezyonu olan hastalarda semptomatik olan taraf/taraflara operasyon yapıldı, semptomatik olmayan taraf takip edildi. Operasyon öncesinde hemogram, koagülometri, serum biyokimya tetkikleri yapıldı. Elektrokardiyografi görüldü. Kliniğimize başvuru yaptığında hastaların büyük bölümünün radyolojik görüntülemesi [Toraks bilgisayarlı tomografi (BT), Toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da ultrasonografi (USG)] mevcuttu, olmayanlara radyolojik görüntüleme yapıldı. Genel anestezi altında prone pozisyonda scapulanın alt ucunun yaklaşık 2-4 cm distalinden yapılan insizyonla lezyona ulaşıldı. Lezyon künt ve keskin diseksiyonla ve elektrokoter yardımıyla total olarak çıkartıldı. Operasyon sahasının drenajı için 1 adet dren yerleştirildi. Fizik muayenede insizyon ve operasyon sahasında postoperatif değişiklik dışında patoloji saptanmaması, 24 saatte 50 cc'den az ve hemorajik olmayan drenaj gözlenmesi, düz-yan akciğer grafisinde operasyon sahasında belirgin patoloji gözlenmemesi sonrası dren sonlandırıldı. Bilateral lezyonu olan hastaların operasyonu, postoperatif ağrı ve her iki üst ekstremitenin kullanılmaması nedeni ile hayat kalitesinin düşmemesi için iki seansta (1 ay sonra) yapıldı. Hastalar 1., 3. haftada, 3. ayda ve sonrasında yıllık takibe alındı. Üç yılın sonunda isteyen hastalar takipten çıkartıldı. Takiplerde gerekli durumlarda ve bilateral olgularda cerrahi eksizyon yapılmayan taraf için düz-yan akciğer grafisi ya da USG tetkikleri yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Kategorik ve nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler ki-kare analizi ve non-parametrik kolerasyon testleri ile değerlendirildi $p < 0,05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş $54,62 \pm 7,02$ yılı. Yirmi bir hastanın 4'ü (%19) erkek, 17'si (%81) kadındı. On iki (%57,1) kişiye sağdan, 3 (%14,3) kişide soldan, 6 (%28,6) kişiye bilateral taraftan eksizyon yapıldı. Hastalardan 16'sında (%76,19) Toraks BT, 6'sında (%28,57) MRG, 4'ünde (%19,05) USG tetkiki başvuru anında vardı ya da tarafımızca yaptırıldı. Radyolojik görüntülemelerde 15 (%71,4) kişide bilateral, 4 (%19) kişide sağ, 2 (%9,5) kişide sol tarafta ED saptandı. Tüm hastalarımız semptomatikti. On sekiz (%85,7) kişide ağrı, 3 (%14,3) kişide şişlik görüntüsü esas başvuru nedeni idi. Şişlik semptomu olsun olmasın tüm hastalarda ağrı semptomu vardı. Meslek grupları incelendiğinde, 11 (%52,4) kişi ev hanımı,

6 (%28,6) kişi işçi, 4 (%19) kişi kol kuvveti gerektirmeyen meslek yapmaktaydı.

Ortalama lezyon boyutu $9,60 \pm 2,38$ cm idi. Dokuz (%42,9) kişinin boyut çarpımları sonucu elde edilen lezyon hacmi 200 cm^3 'ün altında, 12 (%57,1) kişinin ise 200 cm^3 'ün üzerindeydi. Ortanca hacim $234 (143,5-433,13) \text{ cm}^3$ idi. Ortalama dren sonlandırma zamanı $3,33 \pm 1,01$ gündü. Lezyon hacim artışı ile dren sonlandırma zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan ($p=0,563$, $r=0,134$) doğru orantı vardı (Şekil 1). Ortanca taburculuk zamanı postoperatif 4. gündü. Ortalama takip zamanı $50,06 \pm 4,12$ aydı. Hiçbir hastamızda nüks gözlenmedi. Hiçbir hastamızda ağrı dışında postoperatif komplikasyon gözlenmedi. Bu nedenle lezyon hacmi ile postoperatif komplikasyon arasında ilişki analiz edilemedi.

Hacim grupları (Grup 1, grup 2) arasında ortalama yaş, cinsiyet dağılımı, özgeçmiş özellikleri, meslek dağılımı, başvuru semptomu, radyolojik görüntülemelerde saptanan taraf, operasyon tarafı, dren takip süresi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 1).

Tartışma

ED ilk olarak 1961 yılında Jarvi and Saxen tarafından tanımlanmıştır (4). ED tipik olarak scapula alt ucu ile kotlar arasında yer alır ve M. latissimus dorsi, M. subscapularis, M. rhomboideus ile M. serratus anterior tarafından çevrelenebilir. Sıklıkla orta, ileri yaşta gözlenir (8). Çalışmamızda ortalama yaş $54,62$ yıldır ve lezyonların tamamı tipik lokalizasyondaydı.

Bazı çalışmalarda insidansı %0,23 olarak bildirilse de gerçek insidansı beklenin üzerindedir (8). Öyle ki otopsi çalışmalarında %16-%24,4 oranında rastlandığı bildirilmiştir (1,7,9). Ayrıca tomografi görüntülemelerinde insidental rastlanma oranı %2-%2,73, 65 yaş üzerinde ise %5,8 olarak bildirilmiştir (9). Klinik çalışmalarda %10-%25 bilateral oran bildirilmekte (5,6,10) olup buna karşın bazı radyolojik görüntüleme çalışmalarında bu oran daha yüksek saptanmıştır (9). Ülkemizde yapılan, 4.074 hastanın toraks BT görüntülerinin analiz edildiği bir çalışmada ED saptanan hastaların %51,4'ünde lezyonların bilateral olduğu bildirilmiştir (9). Çalışmamızda taraflar arası boyut farkı olmakla birlikte, lezyonlar radyolojik görüntülemelerde %71,4 oranında bilateral idi.

Etiyolojide farklı teoriler öne sürülmekle birlikte birçok faktörün etkili olduğu söylenebilir (3). Başlıca kabul gören görüş mikrotravma ve elastin dejenerasyondur (11). Bu nedenle özellikle kol kuvveti ile çalışan mesleklerde daha sık olması beklenmektedir (7). Ülkemizde yapılan bir çalışmada en sık ev hanımlarında gözlenmiştir (4). Bir otopsi çalışmasında %81 oranında elastofibrom benzeri değişiklikler saptandığı bildirilmiştir ve bu durum artan yaşla ilişkilendirilmiştir (4). Etiyolojide öne sürülen teorilerden biriside genetik sebeplerdir (12).

ED'nin %30-%32 oranında ailesel olduğu bildirilmiştir (4,13). Hastalarımızın çoğunluğunu ev hanımları oluşturmaktaydı. Hastalarımız orta-ileri yaş grubundaydı. Hastalarımızın büyük bölümünde, hastalığın toplumdaki farkındalığının düşük olması nedeni ile ebeveynlerden bilgi geçişi yoktu ve bu sebeple pozitif aile öyküsü değerlendirilmesi yapılamadı.

ED sıklıkla asemptomatiktir. Genellikle 5 cm ve üzerinde boyuta ulaştığında semptom verir (6). En sık başvuru semptomları ise ağrı ve görsel şişliktir (4). Bunlar dışında diskomfor, hareket kısıtlılığı da gözlenebilir (11). Çalışmamızda tüm hastalarımız semptomatikti ve en sık semptom ağrı, ikinci sıklıkta şişlik görünümüydü. Hiç bir hastamızda hareket kısıtı yoktu.

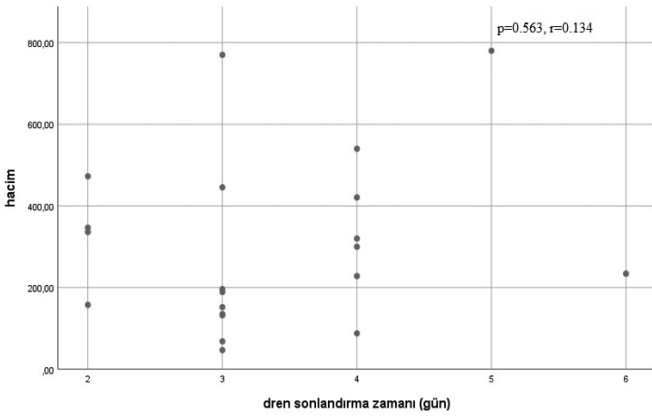
ED için radyolojik görüntülemelerin tanı değeri yüksektir (14). Bu nedenle ED tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri

Tablo 1: Demografik ve cerrahi özellikler

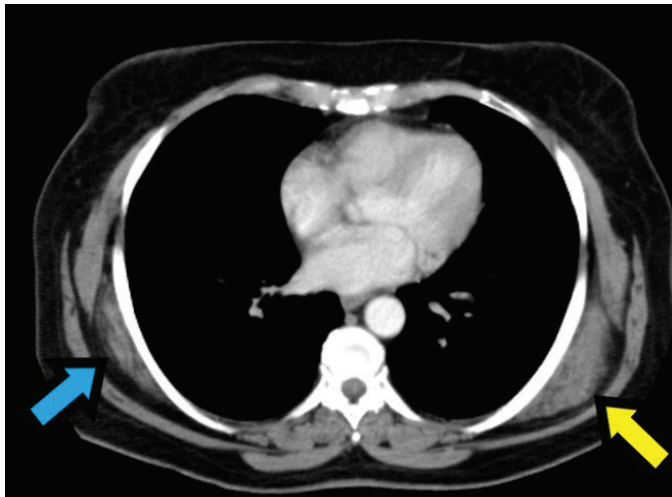
	Total n=21	p (Grup-1 & Grup-2)
Yaş (ortalama \pm standart sapma) (yıl)	$54,62 \pm 7,02$	0,148 ^a
Cinsiyet (n, %)		1,00 ^a
Erkek	4 (%19)	
Kadın	17 (%81)	
Özgeçmiş hastalık öyküsü (n,%)		1,00 ^a
Kardiyovasküler sistem	8 (%38,1)	
Solunum sistemi	1 (%4,8)	
Endokrin sistem	6 (%28,6)	
Diğer sistemler	6 (%28,6)	
Meslek (n, %)		0,081 ^a
Ev hanımı	11 (%52,4)	
İşçi	6 (%28,6)	
Diğer**	4 (%19)	
Başvuru semptomu (n, %)		1,00 ^a
Ağrı	18 (%85,7)	
Şişlik	3 (%14,3)	
Radyolojik görüntülemelerde taraf (n, %)		0,619 ^a
Sağ	4 (%19)	
Sol	2 (%9,5)	
Bilateral	15 (%71,4)	
Operasyon tarafı (n, %)		0,397 ^a
Sağ	12 (%57,1)	
Sol	3 (%14,3)	
Bilateral	6 (%28,6)	
Drenli takip süresi (ortalama \pm standart sapma)	$3,33 \pm 1,01$	0,247 ^a

n: Sayı, **Kol kuvveti gerektirmeyen meslek, ^aKi-kare testi
Grup 1: $<200 \text{ cm}^3$
Grup 2: $200 < \text{cm}^3$

kullanılmakta ve klinik özelliklerle desteklenmektedir. Klinik ve radyolojik görünüm tipikse biyopsi önerilmemekte, ayırıcı tanıda yer alan hastalıklarla alakalı bir şüphe varsa önerilmektedir (5,15). Tanısal görüntüleme MRG'nin BT'ye ve USG'ye üstünlüğü bulunmaktadır (11,16). Bazı münferit olgu sunumu çalışmalarında ise pozitron emisyon tomografi/bilgisayarlı tomografide (PET-BT) ED'nin hafif-orta düzeyde flor (F)-18-florodeoksiglukoz (FDG) ya da galyum (Ga)-68 uptake'i göstererek yanlış sonuçlara neden olabileceği bildirilmektedir (17,18). Sebep olarak artmış vaskülarizasyon ve metabolizmanın neden olabileceği düşünülmektedir (19). Operasyon öncesinde hastalarımızın tamamında MRI, BT yada USG tetkiklerinden biri yada birkaçı ile görüntüleme yapılmıştı. Hiçbir hastamıza tanısal amaçlı PET-BT çekilmedi, histopatolojik örnekleme için operasyon öncesinde biyopsi alınmadı. MRG'nin tanısal üstünlüğü olmasına karşın çalışmamızda daha az kullanılmasının sebebinin BT'nin de çoğunlukla tanısal amaçlı yeterli olmasından kaynaklı olduğunu düşünmekteyiz (Şekil 2).



Şekil 1: Lezyon hacmi ile dren takip süresi arasındaki ilişki



Şekil 2: Toraks BT'de elastofibroma dorsi görünümüleri

BT: Bilgisayarlı tomografi

ED'nin kesin bir takip-tedavi algoritması yoktur. Özellikle semptomatik olduğunda kabul gören tedavi seçeneği total eksizyondur (3,7). Çalışmamızda cerrahi endikasyon koyduğumuz tüm hastalarımızın lezyon boyutu 5 cm'nin üzerindedir. Fakat endikasyon kararımızda radyolojik görüntüleme boyutlarından çok hasta semptom ve kliniği daha etkiliydi. Asemptomatik olguların takip-tedavi hususunda farklı görüşler vardır ve genellikle 5 cm'nin altındaki asemptomatik olgularda cerrahi düşünülmemektedir (1,2,3,7,20). Bu konuda asemptomatik olgularda malign transformasyon gözlenmemesi etkili olabilir (9). Bilateral ED sahip olgularımızda semptomatik olmayan tarafa cerrahi uygulanmayarak takibe aldık.

Bazı çalışmalarda bulgular sunulurken radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hesaplanmış boyut verisi sunulmaktadır. Bu boyutlar tetkiki yorumlayan kişiden kişiye göre farklılık gösterebilmektedir ve genellikle tek boyutlu olarak ifade edilmektedir. Bu durumların çalışmaların eksik yönleri olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda patoloji raporlarında yer alan boyutları dikkate alarak daha objektif verileri kullandık. Ayrıca 3 boyutlu verilere göre oluşturduğumuz gruplamaları da (Grup 1 ve grup 2) analizlerimizde kullandık. Çalışmamızda ortalama lezyon boyutları 9,60x7,92x3,53 cm idi. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda ortalama lezyon boyutu 10,38 cm (9), 8,7 cm (4), 9x6x3 cm (13) olarak bildirilmiştir.

Cerrahi rezeksiyon sonrasında postoperatif komplikasyon nadir gözlenir (6). En sık postoperatif komplikasyonlar hematoma, seroma, yara yeri enfeksiyonu ve ağrıdır (4,9). Bir çalışmada postoperatif hematoma oluşumuna etki edebilecek faktörler analiz edilmiş; yaş, hipertansiyon, semptom ve operasyon sırasındaki kanama ile hematoma oluşumu arasında ilişki bulunamamışken, hematoma oluşumu bir tek kitle çapıyla ilişkili bulunmuştur (21). Aynı çalışmada hematoma gelişen grubun ortalama lezyon boyutunun daha büyük olduğu ($p=0,02$), hematoma gelişen grubun drenli takip süresinin daha kısa olduğu ($p=0,01$) görülmektedir (21). Çalışmamızda lezyon boyutları literatürde bildirilenlerin altında olmasına rağmen hiçbir hastamızda ağrı dışında herhangi bir postoperatif komplikasyonla karşılaşmadık. Bunun sebebinin işlem esnasında hemoroji kontrolü açısından dikkatli çalışmamız ve operasyon bölgesinde yer alan drenimizi sonlandırma zamanı kararı açısından aceleci davranmamız olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle yatış süremiz benzer çalışmalara göre daha uzundu (6,7). Çalışmamızda lezyon boyutu ile drenli takip süresi arasında rakamsal bir doğru orantı saptanmış olsada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

ED cerrahisi sonrası %0-%4 oranlarında nüks gözlenmekte ve tam olmayan rezeksiyonlarla ilişkilendirilmektedir (4,5,20). Sahin ve Gul (7) 57 hastalık çalışmasında 1 hastada operasyon bölgesinden rekürrens bildirilmiştir. Keskin'in (20) 31 hastalık çalışmasında nüks bildirilmemiştir. Çalışmamızda operasyon

sonrasında nüks gözlenmedi. Bir hastamızda ise bize başka bir merkezde yapılan operasyon sonrası nüks nedeni ile başvurdu ve tam rezeksiyonla başarılı sonuç alındı. Tek tarafına rezeksiyon yapmadığımız bilateral lezyonlu hastalarımızda, takip sürecinde lezyon boyut artışı ya da semptom oluşması gözlenmedi.

Cerrahi uygulanan olguların takibi konusunda yazarlar arasında kesinleşmiş bir süre yoktur (12). Az sayıdaki çalışmada 1,5 yıl, ya da 5 yıl gibi takip süreleri önerilmiş, diğer çalışmalarda ise böyle bir süre önerilmeyip sadece kendi çalışmalarında hesaplanmış süreler bildirilmiştir (12). Takiplerde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden, özellikle USG ve gerekli hallerde MRG'den yararlanılabilir (20). Cerrahi sonrası en az 3 yıl hastalarımızı takip etme çabasıdayız.

Sonuç

ED tanısında fizik muayene ve radyolojik görüntüleme genellikle yeterli kanaati oluşturur. Ayırıcı tanı açısından şüpheli olan olgularda biyopsiden yararlanılabilir. Asemptomatik olgular takip edilebilir. Semptomatik olan olguların tedavisinde ise total cerrahi rezeksiyon etkili ve yeterli bir tedavi yöntemidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan İşlemler Etik Kurulu'nun 02.12.2020 tarih ve 2020/336 sayılı onayı alındı.

Hasta Onayı: Operasyon öncesi hastalardan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Yenigün BM, Yıldız O, Yüksel C, et al. Elastofibroma dorsi: 11 olgunun analizi ve literatürün gözden geçirilmesi [Elastofibroma dorsi: report of 11 cases analysis and review of the literature]. *Tüberk Toraks*. 2014;62:85-88.
- Kuzucuoğlu M. Göğüs Duvarının Nadir Görülen Tümörü; Elastofibroma Dorsi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6:75-78.
- Köksel O, Özgülden A, Özer C, et al. Elastofibroma Dorsi: Olgu Sunumu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2005;13:279-282.
- Deveci MA, Özbarlas HS, Erdoğan KE, et al. Elastofibroma dorsi: Clinical evaluation of 61 cases and review of the literature. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2017;51:7-11.
- Bartocci M, Dell'Atti C, Meacci E, et al. Clinical features, imaging findings, treatment aspects of elastofibroma dorsi and long-term outcomes after surgical resection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:2061-2068.
- Criscione A, Palmucci S, Calvo D, et al. Elastofibroma dorsi and the thoracic surgeon: experience with 13 patients. *Future Oncol*. 2015;11(24 Suppl):47-50.
- Sahin M, Gul VO. Is it necessary to always resect elastofibroma dorsi? *ANZ J Surg*. 2020 Dec 1.
- Di Vito A, Scali E, Ferraro G, et al. Elastofibroma dorsi: a histochemical and immunohistochemical study. *Eur J Histochem*. 2015;59:2459.
- Tepe M, Polat MA, Calisir C, et al. Prevalence of elastofibroma dorsi on CT: Is it really an uncommon entity? *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2019;53:195-198.
- Yarıkkaya E, Sayılğan AT, Özcan D. Elastofibromda Tru-Cut Biyopsinin Rolü:5 Olgu. *Haseki Tıp Bülteni*. 2012;50:146-149.
- Oliva MS, Smimmo A, Vitiello R, et al. Elastofibroma dorsi: What's new? *Orthop Rev (Pavia)*. 2020;12(Suppl 1):8708.
- Scamporlino A, Ruggiero C, Aramini B, et al. Surgery for elastofibroma dorsi: optimizing the management of a benign tumor-an analysis of 70 cases. *J Thorac Dis*. 2020;12:1884-1894.
- Cinar BM, Akpınar S, Derincek A, et al. Elastofibroma dorsi: Nadir görülen bir omuz ağrısı nedeni [Elastofibroma dorsi: an unusual cause of shoulder pain]. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2009;43:431-435.
- Başaran C, Dönmez FY, Öztürk A, et al. Elastofibroma Dorsi'de MRG Bulguları. *Fırat Tıp Dergisi*. 2009;14:65-68.
- Tsubakimoto M, Yamashiro T, Tsuchiya N, et al. MRI findings and demographics of elastofibroma dorsi: assessment of diffusion-weighted imaging and contrast enhancement patterns. *Acta Radiol*. 2018;59:709-715.
- Minarro JC, Urbano-Luque MT, López-Jordan A, et al. The comparison of measurement accuracy among three different imaging modalities in evaluating elastofibroma dorsi. An analysis of 52 cases. *Int Orthop*. 2015;39:1145-1149.
- Fang N, Wang YL, Zeng L, et al. Characteristics of elastofibroma dorsi on PET/CT imaging with (18)F-FDG. *Clin Imaging*. 2016;40:110-113.
- Ishiyama M, Vesselle H. 68Ga DOTATATE PET/CT Imaging of Elastofibroma Dorsi. *Clin Nucl Med*. 2018;43:154-155.
- Oporto M, Cepa F, Orta N, et al. Fibroelastic pseudotumor elastofibroma dorsi detected by 18F-FDG PET/CT scan and by posttherapy radioiodine SPECT/CT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2018;37:46-49.
- Keskin H. Nadir Görülen Elastofibroma Dorsi'de Klinik Deneyimimiz Dayanarak Tanı Ve Tedavi Algoritması Oluşturulması. *Bozok Tıp Derg*. 2018;8:18-24.
- Nagano S, Yokouchi M, Setoyama T, et al. Elastofibroma dorsi: Surgical indications and complications of a rare soft tissue tumor. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:421-424.