

EGE TIP DERGİSİ / EGE JOURNAL OF MEDICINE

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Resmi Yayın Organıdır.
The Official Publication of Ege University Faculty of Medicine.

Cilt / Volume: 59

Sayı / Issue: 3

Eylül / September 2020

Sayfa / Pages: 149-234

Editör / Editor

Okan BİLGE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı / Dept. of Anatomy, İzmir, Türkiye

Editör Yardımcıları / Co-Editors

Ayşegül AKGÜN - Nükleer Tıp Anabilim Dalı / Dept. of Nuclear Medicine, İzmir, Türkiye

Raika DURUSOY - Halk Sağlığı Anabilim Dalı / Dept. of Public Health, İzmir, Türkiye

Yusuf ÖZBEL - Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı / Dept. of Medical Parasitology, İzmir, Türkiye

Gülgün KAVUKÇU - Radyodiagnostik Anabilim Dalı / Dept. of Radiodiagnostics, İzmir, Türkiye

Yiğit UYANIKGİL - Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı / Dept. of Histology and Embryology, İzmir, Türkiye

Pervin KORKMAZ EKREN – Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı / Dept. of Chest Diseases, İzmir, Türkiye

İlkbek GÜNÜŞEN - Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı / Dept. of Anesthesiology and Reanimation, İzmir, Türkiye

Ahmet Özgür YENİEL – Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı / Dept of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Türkiye

Biyostatistik Uzmanları / Biostatistician

Timur KÖSE - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Mehmet N. ORMAN - Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biostatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı / Ege University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, İzmir, Türkiye

Uluslararası Editör ve Danışma Kurulu / International Editors and Advisory Board

Ayşe Nur OKTAY ALFATLI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Radiodiagnostics, Izmir, Turkey

Juzar ALI - LSU Health Care Network Clinics & Interim LSU Hospital Clinics, Chief Medical Officer, New Orleans, United States

J Patrick BARBET - University of Paris Descartes AP, Dept. of Anatomy, Histology and Embryology, Paris, France

Ali BAŞÇI - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Internal Medicine, Izmir, Turkey

Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU - University Hospitals of Geneva, Division of Cardiovascular Surgery, Geneva, Switzerland

Theodore G. TROUPIS - National and Kapodistrian University of Athens, Dept. of Anatomy Faculty of Medicine, Athens, Greece

Jose A. KARAM - MD Anderson Cancer Center, Dept. of Urology, Texas, United States

Eduardo Weruaga PRIETO - Universidad de Salamanca, Instituto de Neurociencias de Castilla y León, Lab. Plasticidad Neuronal y Neuroreparación Dpto. Biología Celular y Patología, Salamanca, Spain

Metin ÖZDEMİRLİ - Medstar Georgetown University Hospital, Dept. of Pathology, Washington D.C., United States

Hasan TEKGÜL - Ege University Faculty of Medicine, Dept. of Pediatrics, Izmir, Turkey

Tarık TIHAN - University of California San Francisco, Dept. of Pathology, California, United States

Utku YAVUZ - Bernstein Center for Computational Neuroscience, Dept. of Orthobionic / Dept. of Neurorehabilitation Engineering, Göttingen, Germany

Yazışma Adresi / Address for Correspondence : Hülya SEZGİN, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu, Bornova 35100, İzmir, Türkiye

Telefon / Phone : +90 232 390 31 03

E-posta / E-mail : egedergisi35@gmail.com.tr

Web adresi / URL : www.egetipdergisi.com.tr / www.dergipark.gov.tr/etd

T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı / *Republic of Turkey Ministry of Culture and Tourism*
Sertifika / *Certificate* No. 18679

Basım / Press


Ege Üniversitesi Rektörlüęü Basımevi Müdürlüęü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

30.09.2020

Yıllık abone creti 100 TL, tek sayı bedeli 25 TL'dir.
The annual subscription fee is 100 TL, the single issue fee is 25 TL.

Abone ve tek sayı istekleri için egedergisi35@gmail.com.tr adresine mesaj gönderebilir ya da
0 (232) 3903103 / 0 (232) 3903186 numaralı telefonları arayabilirsiniz.
*For annual subscription or single issue requests, you may mail to egedergisi35@gmail.com.tr or
you may call +902323903103 / +902323903186*

Bu sayıda yer alan tm yazarların ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisine web
adresinde makalenin elektronik kopyasında yazar adı üzerindeki  simgesine tıklanarak
erişilebilir.

*ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information of each author in this issue can be
obtained by clicking the  icon above the author name through the electronic copy of the
manuscript on the web site.*

İÇİNDEKİLER

CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALELERİ

RESEARCH ARTICLES

IR spektroskopisi kullanılarak *in vitro* meme kanser kök hücrelerinin araştırılması*Investigation of breast cancer stem cells in vitro by using IR spectroscopy*

Günnur Güler Ümmü Güven Eda Açıkgöz Gülperi Öktem 149

Percutaneous repair of Achilles tendon rupture: is it safe and reliable?*Perkütan Aşil tendon rüptürü tamiri: güvenli ve güvenilir mi?*Harun Yasin Tüzün Ömer Erşen Selim Türkkan
Arsen Arsenishvili Mustafa Kürklü 155**Femur boyun kırıklarında kırık lokalizasyonunun instabilite ile ilişkisi: Biyomekanik çalışma***Correlation between instability and fracture location in femur neck fracture: Biomechanical analysis*Yüksel Uğur Yaradılmış Mustafa Caner Okkaoğlu Pınar Huri
Abdullah Eyidoğan İsmail Demirkale Murat Altay 160**Tiroit hastalığı olanlarda trigliserit/glikoz indeksi insülin direnci belirteci olarak kullanılabilir mi?***Can triglyceride / glucose index be used as a marker of insulin resistance in patients with thyroid disease?*

Zekiye Nurdan Akyüzlü Hacer Hicran Mutlu 165

Yoğun bakım hastalarında serum CRP düzeylerinin sepsis değerlendirmesindeki yeri*Evaluation of serum CRP levels in patients with sepsis at intensive care unit*Cem Ece İlkin Çankayalı Canan Bor
Kubilay Demirağ Mehmet Uyar Ali Reşat Moral 174**Crystalloid preload versus crystalloid coload during spinal anesthesia for ureterorenoscopy: A randomized controlled trial***Üreterorenoskopi için spinal anestezi sırasında kristalloid preloada karşı kristalloid koloada: Randomize kontrollü çalışma*

Nurhayat Kılınç Mustafa Nuri Deniz Elvan Erhan 181

Dorsal approach technique for the visualization of the aortic arch*Aort kemeri görüntülenmesinde dorsal yaklaşım tekniği*Fırat Ökmen Hüseyin Ekici Metehan İmamoğlu
Sabahattin Anıl Arı Sabina Garakhanova Ahmet Mete Ergenoğlu
Ahmet Özgür Yeniel 188

Anterior segment evaluation in unilateral oculodermal melanocytosis
Unilateral okülodermal melanositozda ön segment değerlendirilmesi

Melis Palamar 192

65 yaş ve üzeri olgular için düzenlenen adli raporların retrospektif incelenmesi
Retrospective assessment of forensic reports prepared for 65 years of age and older cases

Hülya Güler Ahsen Kaya Ender Şenol
Mehmet Semih Belpınar Ekin Özgür Aktaş 196

50 yaş ve üzeri hastalarda üst gastrointestinal sistem konvansiyonel radyografik görüntülemelerinin değerlendirilmesi
Evaluation of upper gastrointestinal system conventional radiographies in patients over 50 years of age

Emine Sumru Savaş Abdullah Uysal Nevra Elmas
Zeliha Fulden Saraç Selahattin Fehmi Akçiçek 202

Does keeping the Bakri balloon in place for longer than 12 hours provide favourable clinical outcomes in the treatment of uterine atony?
Bakri balonun 12 saatten daha uzun süre uygulanması postpartum uterus atonisi tedavisinde olumlu klinik sonuçlar sağlar mı?

Süleyman Cemil Oğlak Mehmet Obut 209

Tirotoksikoz nedenli erektil disfonksiyon üzerine sildenafil etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi
Histopathological evaluation of sildenafil effect on erectile dysfunction caused by thyrotoxicosis

Murat Özdemir Canberk Tomruk Gürkan Yiğittürk Varlık Erol
Emel Öykü Çetin İlgin Yıldırım Şimşir Çiğdem Yenisey Yiğit Uyanıkgil
Adnan Şimşir Özer Makay 215

OLGU SUNUMLARI
CASE REPORTS

Intestinal obstruction caused by internal herniation as a complication of Meckel's diverticulum
Meckel divertikülünün bir komplikasyonu olarak internal herniasyona bağlı bağırsak tıkanması

Osman Erdoğan Ahmet Gökhan Sarıtaş Zafer Teke
Levent Bolat İshak Aydın 226

Adneksiyal kitleyi taklit eden ileum kökenli gastrointestinal stromal tümör
Gastrointestinal stromal tumor of the ileum mimicking adnexal mass

İsmet Hortu Gizem Kocaoğlu Feride Algül
Gürdeniz Serin Ali Akdemir 232

IR spektroskopisi kullanılarak *in vitro* meme kanser kök hücrelerinin araştırılması

Investigation of breast cancer stem cells in vitro by using IR spectroscopy

Günnur Güler¹ Ümmü Güven² Eda Açıkgöz³ Gülperi Öktem²⁻⁴

¹ Biyomedikal Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, İzmir Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye

² Kök Hücre Anabilim Dalı, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimler Enstitüsü, İzmir, Türkiye

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kanser kök hücreleri (KKH), tümör içinde kendi kendilerini yenileme ve diğer hücre tiplerine farklılaşabilme kapasitesi sebebiyle tümörün başlaması, ilerlemesi, nüksetmesi, metastaz ve terapötik direnç yol açmaktadır. Bu nedenle, meme kanser kök hücrelerinin (MKKH) karakteristik özelliklerinin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı, MKKH'lerin akış sitometrisi ile izole edildikten sonra Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi kullanarak hücre biyokimyasındaki farklılaşmalarının moleküler seviyede araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: MCF-7 meme kanser hücre hattındaki CD44+/CD24- yüzey belirteç özelliği gösteren MKKH'ler akış sitometrisi ile izole edilmiştir. MCF10A, MCF-7 kanser hücre (KH) hattı ve bu hattan izole edilen CD44+/CD24- yüzey belirteç özelliklerine sahip MKKH'ler %0,9 NaCl içerisine resuspanse edildikten sonra FTIR spektrometre ile ölçülmüştür.

Bulgular: MCF-7 içerisindeki CD44+/CD24- yüzey belirteç özelliğine sahip KKH'lerinin sort oranı %2,0-2,3 olarak belirlenmiştir. Elde edilen FTIR spektrumlarında, MKKH, meme kanser hücreleri (KH, non-KKH, bulk popülasyon) ve sağlıklı hücreler arasında spektral benzerlikler ve farklılıklar tespit edilmiştir. MKKH'lerde lipit ve protein sinyalleri daha güçlü olup hücre zarı akışkanlığı ve dinamiği fazladır. Sağlıklı hücreler ile kıyaslandığında, KH'lerde α -helikal proteinler ve DNA sinyallerinde azalmaya karşın negatif yüklü karboksil gruplarından kaynaklanan sinyallerde artış gözlenmektedir. Bu veriler, MKKH'lerin, sağlıklı ve KH'lere kıyasla yapı, içerik ve dinamiği bakımından oldukça farklı bir profil sergilediğini göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışma, MKKH'lerinin moleküler yapısı ve içeriğindeki değişikliklerin incelemesi vasıtasıyla terapötik hedefli ilaç çalışmaları yapılabileceğini ortaya koymaktadır. FTIR spektroskopisi boyar madde gerektirmeden, hassas ve hızlı ölçüm alınması, örnek hazırlamada kolaylık ve az miktarda örnek gerektirmesi sebebiyle ileri hücre çalışmalarında ve medikal alanda biyolojik örneklerin analizlerinde kullanılabilirliği de gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Meme kanseri, kanser kök hücresi, FTIR spektroskopisi, hücre zarı akışkanlığı.

Abstract

Aim: Cancer stem cells (CSCs) lead to tumor initiation, progression, relapse, metastasis and therapeutic resistance due to the ability of tumor to self-renewal and differentiate into other cell types. Therefore, the characteristic features of breast CSCs need to be determined in detail. The aim of this study was to investigate the differences in cell biochemistry at the molecular level by using Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy after breast CSCs were isolated with flow cytometry.

Sorumlu yazar: Günnur Güler
Biyomedikal Mühendisliği, Mühendislik Fakültesi, İzmir
Ekonomi Üniversitesi, İzmir, Türkiye
E-posta: gunnurgorucu@gmail.com
Başvuru tarihi: 04.09.2019 Kabul tarihi: 02.11.2019

Materials and Methods: Breast CSCs with CD44+/CD24- surface marker properties in the MCF-7 cancer cell lines were isolated by using flow cytometry (FACS). MCF10A, MCF-7 breast cancer cell line (cancer non-stem cells or non-CSCs) and breast CSCs were re-suspended into 0.9% NaCl, and each cell type was measured with the FTIR spectrometer.

Results: The portion of breast CSCs with CD44+/CD24- surface marker properties in MCF-7 was 2.0-2.3%. In the FTIR spectra, spectral similarities and differences among breast CSCs, non-CSCs and healthy cells were determined. In breast CSCs, the lipid and protein signals are quite strong accompanied with an increased cell membrane fluidity and dynamics. When non-CSCs are compared with healthy cells, a less amount of both α -helical proteins and DNA is detected while an increase in the signals of negatively charged carboxyl groups is noticed. These data clearly show that breast CSCs exhibit a very different profile in terms of structure, content and dynamics of cellular macromolecules compared to both non-CSCs and healthy cells.

Conclusion: Drug studies (targeted therapy, drug-action mechanism) can be performed by examining small changes in the molecular structure and content of breast CSCs. This study shows that FTIR spectroscopy can be used in advanced cell studies as well as in the analysis of biological samples in medical field due to rapid, label-free and accurate measurement without complex sample preparation procedures.

Keywords: Breast cancer, cancer stem cell, FTIR spectroscopy, cell membrane fluidity.

Giriş

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (GLOBOCAN) tarafından 2018 yılında yayınlanan kanserle ilgili istatistikler ile kadınlarda meme kanserinin oldukça yaygın olduğu ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında oldukça önemli bir yere sahip olduğu rapor edilmiştir (1). Tanı ve tedavideki son gelişmelere rağmen, hastalığın mortalitesinin 2020 yılına kadar %20 oranında artması beklenmektedir (1, 2). Nüks etme, metastaz ve tedaviye direnç kanser tedavisindeki başarısızlığın en önemli nedenleri arasındadır.

Kanser kök hücreleri (KHK), tümör içinde kendi kendilerini yenileme (self-renewal) ve diğer hücre tiplerine farklılaşabilme kapasitesi yüksek olan küçük bir alt popülasyonunu oluşturmaktadır (3). Meme tümörlerinde, kök hücre özelliklerini gösteren küçük hücre popülasyonu meme kanser kök hücreleri (MKKH) olarak bilinmektedir. MKKH'ler tümörün başlaması, ilerlemesi, nüks ve metastazından sorumludur (3, 4). MKKH'ler yüksek ALDH aktivitesinin yanı sıra, CD44+/CD24- fenotipik özellikleri ile karakterizedir. CD44+/CD24- özelliğe sahip popülasyonun daha tümörojenik olduğu ve normal kök hücrelere benzer özellikler sergilediği gösterilmiştir (5).

Vücuttaki hücre tipleri kendi iç dinamikleri veya çevresel faktörlerin etkisi ile farklı davranış paternleri sergilemektedir. Bu durum büyük oranda hücre makromoleküllerin değişimleri ile ilişkilendirilmektedir. Normal hücreler veya dokular kanserleşme sürecine girdiğinde makromoleküllerin içeriği ve yapısal konformasyonu

büyük oranlarda değişime uğramaktadır (6, 7). Bu değişimlerin ortaya çıkarılması hastalığın erken tanı ve tedavisinde önemli avantajlar sağlamaktadır.

Bir titreşim spektroskopisi olan Fourier dönüşümlü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi moleküllerin fonksiyonel grupları ile molekül içi/moleküller arası bağlar hakkında doğrudan bilgi sağlamaktadır. IR spektroskopisi doku, hücre ve diğer biyolojik örneklerin araştırmalarında yaygın olarak kullanılan biyofiziksel tekniklerden biridir (8–16). Bu çalışmamızda, MCF-7 meme kanser hücre hattındaki CD44+/CD24- yüzey belirteç özelliği gösteren MKKH'lerin akış sitometrisi ile izole edildikten sonra FTIR spektroskopisi ile hücre biyokimyasındaki farklılaşmalarının ortaya çıkarılması ve moleküler mekanizmanın aydınlatılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hücre kültürü

Amerikan Tıp Kültür Koleksiyonundan (ATCC) temin edilen MCF10A sağlıklı meme epitel hücreleri ve MCF-7 insan meme kanser hücre hattı kullanılmıştır. MCF10A hücreleri 25 cm²lik steril filtreli flask içerisinde %5 at serum, epitelyal büyüme faktörü (EGF) (20 ng/ml), insülin (10 µg/ml), hidrokortizon (0,5 mg/ml), kolera toksini (100 ng/ml) ve penisilin/streptomisin (100 µg/ml) bulunan DMEM/F12 besi ortamı içerisinde çoğaltılmıştır. MCF-7 hücre hattının üretilmesi ve çoğaltılması amacıyla içerisinde %10 oranında eklenmiş ısı ile inaktive edilmiş fetal bovin serumu ile penisilin/streptomisin (100 µg/ml)

bulunan RPMI-1640 besi ortamı kullanılmıştır. Hücreler 37°C'de, %5 CO₂ ve nem içeren inkübatörde çoğaltılmıştır. Hücrelerin genel durumları "inverted" mikroskopta izlenmiştir. Yaklaşık %80-85'in üzerindeki hücre yoğunluğunda pasajlama işlemi gerçekleştirilmiştir.

CD44+/CD24- MKKH'lerin izolasyonu

Kanser kök hücre izolasyonunda CD44 ve CD24 hücre yüzey belirteçleri kullanılmıştır. MCF-7 hücre hattındaki CD44+/CD24- fenotip özelliğine sahip olan hücre popülasyonu floresan aktif hücre ayırma (FACS) ile izole edilmiştir. Tripsin ile flask yüzeyinden kaldırılan hücreler içerisinde %0,5 bovin serum albümin bulunan fosfat tamponu ile yıkanmıştır. Hücreler (1x10⁵ hücre/ml) 10'ar µl FITC işaretli CD44 ve PE işaretli CD24 antikolar ile karanlık ortamda +4°C'de 10 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasında, hücreler FACS tamponu ile üç defa yıkanarak FACS Aria akış sitometrisi (BD Biosciences, USA) kullanılarak CD44+/CD24- özelliğine sahip olan hücrelerin ayırımı yapılmıştır.

Hücre örneklerinin FTIR için hazırlanması

MCF10A, MCF-7 hücre hattı ve bu hattan izole edilen CD44+/CD24- hücreleri ortamdaki hücre atıkların uzaklaştırılması amacıyla (1x10⁶ hücre/ml) %0,9 NaCl içerisinde üç defa yıkanmıştır. Hücreler 1000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra izotonik solüsyon içerisinde yeniden çözdürülmüştür.

ATR-FTIR ölçümleri

MCF-7 kanser hücresi (insan meme adenokarsinoma hücre) ve MCF10A sağlıklı hücre (insan meme tümörojenik olmayan epitel hücre) hattı kullanılmıştır. MCF-7 akış sitometrisi ile ayırtıldıktan sonra hücre alt-popülasyonları (MKKH, KH), DLATGS detektörü ile donatılmış ve zayıflatılmış toplam yansıma (ATR) ünitesine sahip IRTracer-100 FTIR spektrometresi (Shimadzu, Japonya) ile ölçülmüştür. Hücre süspansiyonunun 1,8 µl'si (~1x10⁶ hücre/ml) ATR kristali üzerinde ~12 dakika kurutulmaya bırakılmıştır. Bağımsız olarak yetiştirilen her bir kültürden alınan üç numune farklı zamanlarda üçer kez kaydedilerek FTIR ölçümleri üç kopya halinde gerçekleştirilmiştir. Her interferogram için 4 cm⁻¹ spektral çözünürlükte toplam 128 tarama ortalaması alınmıştır. Arka plan spektrumu olarak ATR kristali boş olduğunda hava spektrumu kaydedilmiştir (8, 10, 17).

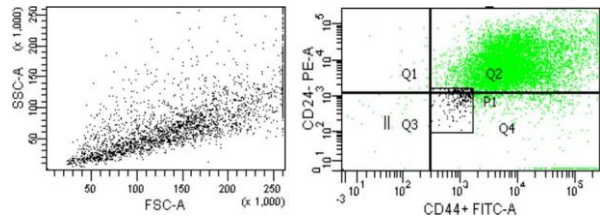
FTIR veri analizleri

Hücre örneklerinin spektrumları spektrometre yazılım programı LabSolutions (Shimadzu, Japonya) ile kaydedildikten sonra, spektral önileme, ikinci derece türev spektrumları, fark spektrumları ve Student t-testleri MATLAB altında çalışan 'Kinetics' yazılımı ile gerçekleştirilmiştir (8, 10, 17). Öncelikle, 1562–1555 cm⁻¹ bandı referans alınarak hücre spektrumundaki atmosferik su buharı sinyalleri çıkarılmıştır. Tüm spektrum üzerinde "baseline düzeltilmesi" yapıldıktan sonra 1585-1483 cm⁻¹ bandı eşit alan için normalize edilmiştir. Her bir hücre örneği için ön işlem görmüş (baseline düzeltilmiş ve normalize edilmiş) absorbans spektrumlarının (en az 15 spektrum) ortalaması alınmıştır.

Bulgular

CD44+/CD24- meme KKH'lerinin izolasyonu

Kanser kök hücreleri spesifik hücre yüzey belirteçlerine göre izole edilmektedir. Çalışmamızda, MCF-7 meme kanser hücre hattı içerisindeki CD44+/CD24- yüzey özelliklerine sahip olan hücreler akış sitometrisi kullanılarak izole edilmiştir (Şekil-1). CD44+/CD24- "sort" oranları %2,0-2,3 arasında değişirken, bunun dışında kalan hücre popülasyon (bulk popülasyon) oranları %97,7-98 arasındadır. İşlem sonrasında, elde edilen hücrelerin saflık düzeylerinin akış sitometrisi ile kontrol edilmiş olup "sort" işleminden sonra saflık oranları >90'dır.

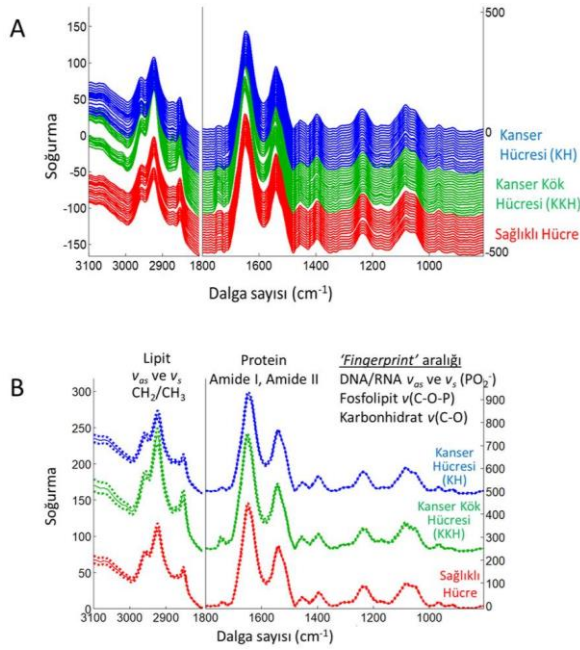


Şekil-1. Meme kanser hücre hattı (MCF-7) içerisindeki CD44+/CD24- özelliğine sahip MKKH popülasyonunun akış sitometrisi ile izolasyonu.

ATR-FTIR sonuçları

Kanser kök hücrelerinin, kök hücre olmayan meme kanser hücrelerinin (KH) ve sağlıklı meme hücrelerinin tüm spektrumları Şekil-2A'da gösterilmiştir. Bu grafikten elde edilen FTIR-ortalama absorbans spektrumları her bir hücre örneği (MKKH, KH, sağlıklı) için Şekil-2B'de verilmiştir. Hücresel makromoleküllerin fonksiyonel grupların bağ titreşimlerine karşılık gelen güçlü IR sinyalleri grafikte 3015-2800 ve

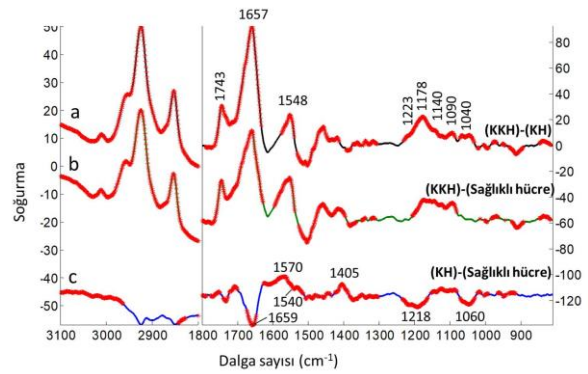
1800-800 cm^{-1} spektral aralığında gösterilmiş olup; 3015-2800 cm^{-1} aralığında lipit (çoğunlukla) ve proteinlerin CH_2/CH_3 yapıları, 1720-1760 cm^{-1} 'de lipit ester $\text{C}=\text{O}$ yapıları, 1700-1600 cm^{-1} 'de protein $\text{C}=\text{O}$ yapıları (Amid I), 1250-1190 cm^{-1} 'de PO_2 yapıları (nükleik asitler, fosfolipitler), 1190-800 cm^{-1} aralığında ise şeker gruplarının (glikojen, oligosakkaritler) COH ve CC yapıları görülmektedir.



Şekil-2. MKKH'lerin, kök hücre olmayan meme kanser hücrelerinin (KH) ve meme sağlıklı hücrelerinin (A) absorbans FTIR spektrumları (3015-2800 ve 1800-800 cm^{-1} spektral aralığında). (B) KKH, KH ve sağlıklı hücrelerin (A)'dan hesaplanan ortalama absorbans spektrumları ve Student t-testi (her dalga boyunda $\alpha=0,1$ 'lik anlamlılık seviyesine sahip). Spektrum üzerindeki noktalar istatistiksel olarak anlamlı farkları ifade eder. Daha iyi okunabilirlik için spektrumlar absorbans skalasında dengelenmiştir (rescaled).

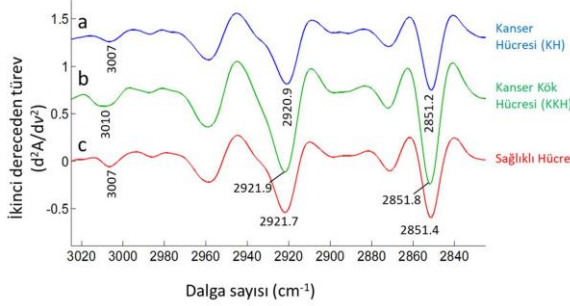
Meme kanser kök hücreleri, KH ve sağlıklı hücreler arasında spektral benzerlikler ve farklılıklar görülmektedir (Şekil-2B). Bu farklılaşmalar lipit bölgesinde (3000-2800 cm^{-1}) daha belirgin olup, MKKH'ye ait lipit sinyalleri diğer hücrelere göre daha güçlüdür. Protein ve 'fingerprint' bölgelerindeki küçük farklılıkları tespit edebilmek amacıyla FTIR-fark spektrumuna ihtiyaç vardır (17). FTIR-fark spektrumları, farklı hücre tipleri ve alt popülasyonları için ortalama absorbans spektrumlarının birbirinden matematiksel olarak çıkarılmasıyla elde edilmiş olup (MKKH)-(KH), (MKKH)-(Sağlıklı hücre) ve

(KH)-(Sağlıklı hücre) şeklinde gösterilmiştir (Şekil-3). (MKKH)-(KH) fark spektrumunda, KH'lere kıyasla MKKH'lerde lipit, protein, nükleik asit ve karbonhidrat yapılarından kaynaklanan 3015-2800, 1743, 1657, 1548, 1223, 1178, 1140, 1090 ve 1040 cm^{-1} 'de pozitif pikler dikkat çekmektedir (Şekil-3a). IR sinyallerin pozitif yönde artış göstermesi biyomoleküllerin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. (MKKH)-(Sağlıklı hücre) fark spektrumunda yine MKKH'lerde benzer biyomoleküllerinin IR sinyallerinde artış gözlenmektedir (Şekil-3b). KH'ler ve sağlıklı hücreler karşılaştırıldığında, MKKH'lerde 1000-800 cm^{-1} aralığında negatif ve pozitif yönlerde küçük spektral farklılaşmalar görülmektedir. Bu bölgedeki IR sinyalleri nükleik asitlerin şeker-fosfat omurgasındaki C-C, C-O, O-P-O gerilmelerinden kaynaklanmaktadır. MKKH'lerde 3010 cm^{-1} 'de (olefinik, =CH) sinyal artışı gözlenmektedir. Ayrıca, MKKH'lerde 1743 cm^{-1} (lipit ester $\text{C}=\text{O}$) ve 1176 cm^{-1} (trigliserit, kolesterol esterleri) bantlarında eşzamanlı pozitif pikler görülmektedir. (KH)-(Sağlıklı hücre) fark spektrumunda (Şekil-3c), spektral farklılıklar protein (1659, 1540 cm^{-1}) ve nükleik asitler (1250-1180 cm^{-1} , 1085-1020 cm^{-1} : fosfodiester bağ titreşimleri) bölgelerindeki negatif sinyallerden ibarettir. Buna karşın, KH'lerde 1570 ve 1405 cm^{-1} 'de artış gösteren COO^- (negatif yüklü karboksil) gruplardan kaynaklanan pozitif sinyaller gözlenmektedir.



Şekil-3. MKKH'lerin, kök hücre olmayan meme kanser hücrelerinin (KH) ve meme sağlıklı hücrelerinin FTIR-fark spektrumları ve Student t-testi. (a) (MKKH)-(KH), (b) (MKKH)-(Sağlıklı hücre) ve (c) (KH)-(Sağlıklı hücre). FTIR-fark spektrumları, ortalama absorbans spektrumlarının birbirinden matematiksel olarak çıkarılmasıyla elde edilmiştir. Student t-testi her dalga boyunda $\alpha=0,1$ 'lik anlamlılık seviyesine sahiptir. Spektrum üzerindeki kırmızı noktalar istatistiksel olarak anlamlı farklılaşmayı ifade eder.

FTIR-ikinci derece türev spektrumlarında (Şekil-4), 3025-2825 cm^{-1} spektral aralığında alınan pikler doymuş/doymamış lipitlerden kaynaklanmaktadır. Lipit açıl CH_2/CH_3 sinyallerinin incelenmesi hücre zarının biyofiziksel özellikleri/dinamiği hakkında doğrudan bilgi vermektedir (10). Olefinik (=CH) doymamış lipitler MKKH'lerde 3010 cm^{-1} 'de geniş ve artan bir bant verirken (Şekil-4b), KH ve sağlıklı hücrelerde 3007 cm^{-1} 'de pik vermektedir (Şekil-4a ve 4c). KH ve sağlıklı hücrelere karşın, MKKH'lerde CH_2 asimetric ve simetric gerilme vibrasyonlarından kaynaklanan bant pozisyonları yüksek dalga sayısına (upshifted) kaymaktadır (MKKH için $\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$: 2921,9 cm^{-1} ; $\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$: 2851,8 cm^{-1}). Bu durum, MKKH'lerin daha düzensiz lipit yapısına sahip olduğunu, dolayısıyla hücre zarının akışkanlığını/dinamiğini göstermektedir.



Şekil-4. (a) Meme kanser hücrelerinin (KH), (b) MKKH'lerin ve (c) meme sağlıklı hücrelerinin FTIR ikinci derece türev spektrumları (3025-2825 cm^{-1} spektral aralığında). İkinci derece türev spektrumları Şekil-3'teki ortalama absorbans spektrumlarından elde edilmiştir.

Tartışma

Kanser kök hücreleri morfolojik, fonksiyonel ve moleküler açıdan tümör dokusu içerisindeki diğer hücrelerden farklı özellikler sergilemektedir. Bu özelliklerin ortaya çıkarılması kanser tanı ve tedavisi için önem arz etmektedir. Kanser kök hücrelerinin hayatta kalma ve yayılmasında avantaj sağlayan moleküler yapı özelliklerini anlamak, potansiyel hedef noktalarının belirlenmesini sağlayacaktır. Çalışmamızda, MKKH'lerin sağlıklı hücrelerden ve tümör dokusu içerisindeki diğer hücre popülasyonundan farklı kılan makromolekül profillerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Kanser kök hücreleri normal ve farklılaşmış hücrelere kıyasla farklı metabolik profiller sergilemektedir. Proliferasyon kapasitesi oldukça

yüksek olan KKH'lerin yaşamlarını sürdürdüğü mikro çevresel koşullar yetersiz kan damarı, hipoksi, asidik ve besin yönünden zayıf ortamlar olarak karakterize edilebilir. Bu nedenle, KKH'lerin mikro ortamlarda hayatta kalabilmek için hücresel biyoenerjisini etkili bir şekilde adapte etmesi gerekmektedir. Protein, lipit, karbonhidrat yapılarındaki değişim ile karakterize edilen metabolik yeniden düzenleme aynı zamanda hücre sinyal yolak akışını önemli ölçüde etkilemektedir (18).

Lipit sentez, lipit satürasyon düzeyleri ve yağ asidi oksidasyonundaki değişikliklerin tümü KKH metabolizmasının düzenlenmesinde önemli roller oynamaktadır (19–21). Lipit metabolizmasındaki değişiklikler, KKH'lerin sadece enerji ihtiyacı ve biyokütle üretimini karşılamakla kalmaz aynı zamanda birçok önemli onkogenik sinyal yolunun aktivasyonuna da katkıda bulunmaktadır. Çalışmada elde edilen lipit profilleri MKKH'lerin hem sağlıklı hücre hem de KH'lere kıyasla farklı özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. En belirgin farklılıklar doymamış yağ asitlerinde saptanmıştır. KKH'lerinde doymamış yağ asit düzeylerindeki artış birçok biyolojik fonksiyon ile ilişkilendirilebilir. Lipitlerinin doymuşluk düzeyi hücre zarı akışkanlığını etkilemektedir. Hücre zarı mekanik özellikleri hücre bölünmesi, migrasyon, metastaz ve sinyal iletimi için kritiktir (21, 22). Yapılan bir çalışmada, hücre zarı akışkanlığının azaltılmasının meme kanserinin metastatik kapasitesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (23).

Sonuç

Bu çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlar, MKKH'lerin, sağlıklı ve KH'lere kıyasla yapı, içerik ve dinamiği bakımından oldukça farklı özellikler sergilediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte bu çalışmamız, etiketsiz (label-free), hızlı ve hassas ölçüm alınması, örnek hazırlama kolaylığı ve az miktarda örnek gerektirmesi sayesinde kanser tanı ve tedavisi amacıyla ileri hücre çalışmalarında ve medikal alanda FTIR tekniğinin kullanılabilirliğini göstermektedir.

Teşekkür

ATR-FTIR spektroskopisi ölçümleri, İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma-Uygulama Merkezi'nde yapılmış olup Prof. Dr. Ercüment Karasulu'ya, ve temin edilen 'Kinetics' yazılımı için Prof. Dr. Erik Goormaghtigh'e teşekkür ediyoruz.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 7–30.
3. Chen K, Huang Y, Chen J. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2013; 34: 732–40.
4. Palomeras S, Ruiz-Martínez S, Puig T. Targeting Breast Cancer Stem Cells to Overcome Treatment Resistance. *Molecules* 2018; 23: 2193.
5. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci* 2003; 100: 3983–8.
6. Shetty G, Kendall C, Shepherd N, Stone N, Barr H. Raman spectroscopy: elucidation of biochemical changes in carcinogenesis of oesophagus. *Br J Cancer* 2006; 94: 1460–4.
7. Kumar S, Desmedt C, Larsimont D, Sotiriou C, Goormaghtigh E. Change in the microenvironment of breast cancer studied by FTIR imaging. *Analyst* 2013; 138: 4058–65.
8. Güler G, Guven U, Oktem G. Characterization of CD133+/CD44+ human prostate cancer stem cells with ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst* 2019; 144: 2138–49.
9. Ozdil B, Güler G, Acikgoz E, Kocaturk, DC, Aktug H. The effect of extracellular matrix on the differentiation of mouse embryonic stem cells. *J Cell Biochem* doi: 10.1002/jcb.29159.
10. Güler G, Acikgoz E, Karabay Yavasoglu NÜ, Bakan B, Goormaghtigh E, Aktug H. Deciphering the biochemical similarities and differences among mouse embryonic stem cells, somatic and cancer cells using ATR-FTIR spectroscopy. *Analyst* 2018; 143: 1624–34.
11. Güler G, Vorob'Ev MM, Vogel V, Mäntele W. Proteolytically-induced changes of secondary structural protein conformation of bovine serum albumin monitored by Fourier transform infrared (FT-IR) and UV-circular dichroism spectroscopy. *Spectrochim Acta-Part A Mol Biomol Spectrosc* 2016; 161:8–18.
12. Smolina M, Goormaghtigh E. Infrared imaging of MDA-MB-231 breast cancer cell line phenotypes in 2D and 3D cultures. *Analyst* 2015; 140: 2336–43.
13. Benard A, Desmedt C, Smolina M, et al. Infrared imaging in breast cancer: automated tissue component recognition and spectral characterization of breast cancer cells as well as the tumor microenvironment. *Analyst* 2014;139:1044–56.
14. Kumar S, Shabi TS, Goormaghtigh E. A FTIR imaging characterization of fibroblasts stimulated by various breast cancer cell lines. *PLoS One* 2014; 9: e111137.
15. Zhao R, Quaroni L, Casson AG. Fourier transform infrared (FTIR) spectromicroscopic characterization of stem-like cell populations in human esophageal normal and adenocarcinoma cell lines. *Analyst* 2010; 135: 53–61.
16. Hughes C, Liew M, Sachdeva A, et al. SR-FTIR spectroscopy of renal epithelial carcinoma side population cells displaying stem cell-like characteristics. *Analyst* 2010; 135: 3133-41.
17. Güler G, Acikgoz E, Öktem G. Determination of cellular differences of CD133+/CD44+ prostate cancer stem cells in two-dimensional and three-dimensional media by Fourier transformation infrared spectroscopy. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019; 33: 45–56.
18. Lue H, Podolak J, Kolahi K, et al. Metabolic reprogramming ensures cancer cell survival despite oncogenic signaling blockade. *Genes Dev* 2017; 31: 2067–84.
19. Kuo CY, Ann DK. When fats commit crimes: fatty acid metabolism, cancer stemness and therapeutic resistance. *Cancer Commun* 2018; 38: 47.
20. Mukherjee A, Kenny HA, Lengyel E. Unsaturated Fatty Acids Maintain Cancer Cell Stemness. *Cell Stem Cell* 2017; 20: 291–2.
21. Yi M, Li J, Chen S, Cai J, et al. Emerging role of lipid metabolism alterations in Cancer stem cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2018; 37: 118.
22. Taraboletti G, Perin L, Bottazzi B, Mantovani A, Giavazzi R, Salmona M. Membrane fluidity affects tumor-cell motility, invasion and lung-colonizing potential. *Int J Cancer* 1989; 44: 707–13.
23. Zhao W, Prijic S, Urban BC, et al. Candidate antimetastasis drugs suppress the metastatic capacity of breast cancer cells by reducing membrane fluidity. *Cancer Res* 2016; 76: 2037–49.

Percutaneous repair of Achilles tendon rupture: is it safe and reliable?

Perkütan Aşil tendon rüptürü tamiri: güvenli ve güvenilir mi?

Harun Yasin Tüzün¹ Ömer Erşen¹ Selim Türkkân²

Arsen Arsenishvili³ Mustafa Kürklü³

¹ Gülhane Education and Research Hospital, Department of Orthopedics/Hand Surgery, Ankara, Turkey

² Memorial Service Hospital, Department of Orthopedics/Hand Surgery, Istanbul, Turkey.

³ Bahçelievler Memorial Private Hospital, Department of Orthopedics/Hand Surgery, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: Achilles tendon rupture is the most common tendon rupture and the best treatment for acute Achilles tendon ruptures remains controversial. Mini open or percutaneous repair techniques offer early recovery and return to daily life, but have some disadvantages such as sural nerve injury and re-rupture. The aim of this study is to determine the safety and reliability of percutaneous repair of Achilles tendon rupture with identifying and retracting the sural nerve on its anatomical location.

Materials and Methods: Twenty-four patients who had undergone percutaneous Achilles tendon repair between November 2013 and February 2017 were included in this study. Wound healing problems, complications, ankle range of motions, and American Foot and Ankle Society score in early postoperative period and at the last follow-up were assessed.

Results: The average follow up period was 23 months. At last follow up injured ankles had $47.9 \pm 3.1^\circ$ plantar flexion and $20.1 \pm 2.6^\circ$ dorsiflexion statistically similar to the uninjured side. The average AOFAS score was 91 ± 9.6 .

Conclusion: Percutaneous Achilles tendon repair is safer and more reliable method when the sural nerve was identified at its anatomical location.

Keywords: Achilles tendon rupture, surgical treatment, percutaneous repair, sural nerve.

Öz

Amaç: Aşil tendon rüptürü en sık görülen tendon rüptürüdür ve akut Aşil tendon rüptürleri için en iyi tedavi tartışmalıdır. Mini açık veya perkütan onarım teknikleri erken iyileşme ve günlük yaşama erken dönme sağlar. Ancak sural sinir hasarı ve yeniden rüptür gibi bazı dezavantajları vardır. Bu çalışmanın amacı, akut Aşil tendon rüptürünün perkütan onarımının sural siniri anatomik konumunda bulup koruyarak yapılmasının güvenliğini ve güvenilirliğini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2013-Şubat 2017 tarihleri arasında perkütan Aşil tendonu onarımı yapılan 24 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalarda postoperatif erken dönemde ve son kontrollerinde yara iyileşme problemleri, komplikasyonları, ayak bileği hareket açıklıkları ve Amerikan Ayak ve Ayak Bileği Derneği skorları (AOFAS) değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama takip süresi 23 aydı. Hastaların son kontrollerinde etkilenen ayak bileklerinde $47,9 \pm 3,1^\circ$ plantar fleksiyon ve $20,1 \pm 2,6^\circ$ dorsifleksiyon olduğu görüldü. Ölçümler istatistiksel olarak sağlam tarafla benzerdi. Ortalama AOFAS skoru $91 \pm 9,6$ idi.

Sonuç: Perkütan Aşil tendon onarımı, sural sinir anatomik konumunda tanımlandığında daha güvenli ve güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Sözcükler: Aşil tendon rüptürü, cerrahi tedavi, perkütan onarım, sural sinir.

Introduction

Although Achilles tendon is the largest and the most powerful tendon in the human body, its rupture is not a rare injury and it is generally occurs between the ages 30 and 50 men (1, 2). The incidence in the USA is 5.5-9.9/100.000. Ruptures were occurred generally during sports activity and usually left side Achilles is involved (3-6).

Achilles tendon rupture is the most common tendon rupture that requires surgical intervention, but the best treatment for acute Achilles tendon ruptures remains controversial. Both conservative and surgical treatments are found to be successful. Conservative treatment has a high re-rupture rate, loss of strength and stiff ankle resulting from 6-8 weeks cast immobilization (7). Although open repair has lower risk of re-rupture, it is related to higher risk of wound healing problems, scars, and infections. Open repair, mini open repair and percutaneous repair techniques are trend methods used to avoid these complications in open repair. Mini open or percutaneous repair techniques offer early recovery and return to daily life (8-11). However, these minimally invasive methods have some disadvantages such as sural nerve injury and re-rupture (6, 7, 12, 13). Identifying the sural nerve on the lateral aspect of the tendon can prevent sural nerve injuries (3, 6). The aim of this study is to determine the safety and reliability of percutaneous repair of Achilles tendon rupture with identifying and retracting the sural nerve on its anatomical location.

Materials and Methods

After institutional review board approval and informed consent had been obtained, between November 2013 and February 2017 a retrospective analysis was carried out in a group of patients who underwent percutaneous repair of Achilles tendon rupture. The diagnosis was established by palpable tendon gap, positive Thompson test, and inability of plantar flexion. Ultrasonography was carried out if the diagnosis was skeptical. Twenty-four patients (22 men, 2 women) were included in this study and the average age was 38 years (27 to 49). We excluded patients who had open Achilles rupture, ruptures at the calcaneal insertion, ruptures at the musculotendinous junction, and ruptures with more than two weeks and previous surgery at Achilles tendon. None of the patients had a

disease that affects tendon healing, or none of them were under medical treatments that delays tendon healing.

Surgical Procedure

Patients were placed prone position without a tourniquet. The repair was carried out according to Ma and Griffith's technique with identifying the sural nerve (Figure-1). Eight stab incisions were performed just lateral and medial to the Achilles, proximally and distally to the gap (15). Suturing was performed with Keith needle using looped No. 1 polydioxanone-suture. Proximal lateral incision has a high risk of sural nerve injury thus we identified the nerve at this point. The procedure began just distal to the gap at the medial of the tendon and then needle pass through diagonally distal stab incision then it passed through transversely and diagonally.



Figure-1. Percutaneous repair of Achilles tendon with identifying the sural nerve.



Figure-2. Dorsiflexion of the ankles at postoperative 2nd year.

Postoperatively dressing and casting were applied with maximum plantar flexion. After three weeks a walking boot with heel wedges was applied with 20 degrees of plantar flexion and was allowed weight-bearing with crutches as much as tolerated. After six weeks, the boot was locked at 0 degrees of plantar flexion and patients were encouraged to walk without crutches. Sportive activities were allowed in postoperative 6 months.

Wound healing problems, complications, ankle range of motions (ROM), return to the work, weight bearing time, Thompson test, and single-leg raise test were used for clinical evaluation. Also, American Foot and Ankle Society score (AOFAS) in the early postoperative period and at the last follow-up were assessed.

SPSS software package (version 18.0, SPSS, Chicago, IL) was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was used to evaluate whether the distribution of continuous variables was normal. For parameters that showed normal distribution, we used the paired-sample t-test and for parameters that did not show normal distribution, we used the Mann-Whitney U-test.

Results

All injuries happened during sports activities of non-professional athletes. The main causes of injuries were football (13 pts.), basketball (6 pts.), tennis (3 pts.), and jogging (2 pts.). Mean patients' height at the time of the surgery was 176.4 cm (range: 166–188 cm), and mean weight was 87.9 kg (range: 68–105 kg). The mean time interval between rupture and tendon repair was one day (range: 0–3 days). The right leg was operated in 6 patients and the left in 18 patients.

The average hospital stay was one day. Full weight-bearing without crutches was started at postoperative 8 weeks. Patients were encouraged to return daily activities, and at postoperative 3 months except one patient who had re-rupture, all patients were returned their occupational activities. This re-rupture was treated by open repair with flexor hallucis longus transfer.

One patient had superficial wound infection and treated by oral antibiotics, and the overall wound problem rate was 4%. With one re-rupture at 3 months, our re-rupture rate was 4%. No neurological injury was seen as a result of identifying the sural nerve at its anatomical location.

The average follow up period was 23 months (range 18-34). Ankle ROM recorded at postoperative 8 weeks and at last follow up were compared to contralateral ankle ROM. At postoperative 8 weeks plantar flexion of the injured ankle was $30.4 \pm 3.2^\circ$ and dorsiflexion was $15.9 \pm 2.9^\circ$ while plantar flexion was $48.4 \pm 3.7^\circ$ dorsiflexion was $20.4 \pm 2.1^\circ$ in the contralateral ankle. At last follow up injured ankles had $47.9 \pm 3.1^\circ$ plantar flexion and $20.1 \pm 2.6^\circ$ dorsiflexion. Uninjured sides measurements were $48.2 \pm 3.1^\circ$ and $20.3 \pm 2.8^\circ$ respectively (Figure-2). All of the patients had complete relief of pain and were satisfied with the ankle movement at the last follow-up. The average AOFAS score was 81 ± 7.6 at postoperative 8 weeks, and 91 ± 9.6 at last follow up visit. No complex regional pain syndrome and ankle stiffness were recorded (Table-1).

Table-1. Range of motion and AOFAS score comparison of injured and uninjured sides at 8 weeks and at last follow-up.

	Dorsiflexion		Plantar Flexion		AOFAS
	Early	Follow up	Early	Follow up	
Injured	$15.9 \pm 2.9^\circ$	$20.1 \pm 2.6^\circ$	$30.4 \pm 3.2^\circ$	$47.9 \pm 3.1^\circ$	81 ± 7.6
Uninjured	$20.4 \pm 2.1^\circ$	$20.3 \pm 2.8^\circ$	$48.4 \pm 3.7^\circ$	$48.2 \pm 3.1^\circ$	91 ± 9.6
p	0.0294	NS	0.0102	NS	0.0234

Discussion

Achilles tendon rupture treatment is still debate. The aim of the Achilles tendon ruptures treatment is to return physical activity to pre-injury level as soon as possible and eliminate morbidity of the

injury without increasing the complication rates (6, 11, 15, 16). Percutaneous repair of Achilles tendon rupture has lower of wound healing problem, infection and has lower cost than open surgery. As a result, percutaneous surgery allows decrease in complications of both open surgery

and conservative treatment (4, 8, 11). The main complication of percutaneous surgery is sural nerve injury, but it can be prevented by identifying the nerve during surgery on the lateral aspect of the Achilles tendon (3, 8). In this study case series of 24 patients who were treated successfully with percutaneous Achilles tendon repair demonstrates low complication rate.

Ma and Griffith first described percutaneous technique and they repaired eighteen patients' acute tendon ruptures. They found no nerve injury, re-rupture or wound healing problem (14). But later studies showed that this procedure is not completely safe (3, 8, 17).

Mavrodontidis et al. performed 11 percutaneous Achilles tendon rupture and published long-term results. They faced only one sural nerve problem and it resolved 6 months postoperatively (3). In our study we did not confront any sural nerve problem, wound healing problem except one superficial infection. However we came across one re-rupture and the patient underwent revision surgery. To avoid re-rupture patients should be chosen properly. Patients who have connective tissue disease, or who have chronic rupture should undergo open surgery (18, 19). The one patient with re-rupture had no history of connective tissue disease.

When surgical treatment is chosen for Achilles tendon surgery, care should be taken to prevent sural nerve injury. Hockenbury and Johns showed that in their cadaver study, the sural nerve trapped by the proximal suture in three out of five specimen using percutaneous acute Achilles tendon repair (7, 20). In this study the

proximal lateral incision made a bit more to see sural nerve and protect it. Mavrodontidis et al. had also similar proximal lateral incision a bit more to prevent sural nerve injury and they did not confront any sural nerve lesion like our results (3).

Returning time to work and daily activities is important in such serious tendon injury. With percutaneous repair techniques patients can return to work at 3-12 weeks from the injury. Özkaya et al. reported early return to work at 3 weeks with early rehabilitation, and average time to return to work reported was 9-12 weeks (1, 3, 4). Results of our study demonstrated similar results. The AOFAS score was 91 ± 9.6 at last follow up visit, and these results were comparable to the results of previous studies (1, 3)

Major limitations of this study is retrospective design and the absence of a control group including different treatment method, but our belief in success of percutaneous Achilles tendon repair made it impossible to form a control group.

In conclusion, percutaneous Achilles tendon repair with identifying sural nerve at lateral superior aspect of the repair site found safe and reliable method. Paying attention to identify the sural nerve at its anatomical region ensures safe procedures. Low soft tissue problem rate (4%) and low re-rupture rate (4%) can be achieved by percutaneous repair. Low complication rates prove our belief in percutaneous repair of Achilles tendon ruptures.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

References

1. Özkaya U, Parmaksizoglu AS, Kabukcuoglu Y, Sokucu S, Basilgan S. Open minimally invasive Achilles tendon repair with early rehabilitation: functional results of 25 consecutive patients. *Injury*. 2009; 40 (6): 669-72.
2. Assal M, Jung M, Stern R, Rippstein P, Delmi M, Hoffmeyer P. Limited open repair of Achilles tendon ruptures: a technique with a new instrument and findings of a prospective multicenter study. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Feb; 84-A (2):161-70.
3. Mavrodontidis A, Lykissas M, Koulouvaris P, Pafilas D, Kontogeorgakos V, Zalavras C. Percutaneous repair of acute Achilles tendon rupture: a functional evaluation study with a minimum 10-year follow-up. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2015; 49 (6): 661-7.
4. Henríquez H, Muñoz R, Carcuro G, Bastías C. Is percutaneous repair better than open repair in acute Achilles tendon rupture? *Clin Orthop Relat Res*. 2012; 470(4):998-1003.
5. Suchak A, Bostick G, Reid D, Blitz S, Jomha N. The incidence of Achilles tendon ruptures in Edmonton, Canada. *Foot Ankle Int*. 2005; 26:932-6.
6. Grassi A, Amendola A, Samuelsson K, Svantesson E, Romagnoli M, Bondi A, Mosca M, Zaffagnini S. Minimally Invasive Versus Open Repair for Acute Achilles Tendon Rupture: Meta-Analysis Showing Reduced

- Complications, with Similar Outcomes, After Minimally Invasive Surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2018 Nov 21; 100 (22): 1969-81.
7. Webb JM, Bannister GC. Percutaneous repair of the ruptured tendo Achillis. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Sep; 81 (5): 877-80.
 8. Maes R, Copin G, Averous C. Is percutaneous repair of the Achilles tendon a safe technique? A study of 124 cases. *Acta Orthop Belg.* 2006 Apr; 72 (2):179-83.
 9. Bradley JP, Tibone JE. Percutaneous and open surgical repairs of Achilles tendon rupture. A comparative study. *Am J Sports Med* 1990; 18: 188-95.
 10. Haji A, Sahai A, Symes A, Vyas JK. Percutaneous versus open tendo Achillis repair. *Foot Ankle Int* 2004; 25: 215-8.
 11. Zhou K, Song L, Zhang P, Wang C, Wang W. Surgical Versus Non-Surgical Methods for Acute Achilles Tendon Rupture: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Foot Ankle Surg.* 2018 Nov - Dec; 57 (6): 1191-9.
 12. Rowley DI, Scotland TR. Rupture of the Achilles tendon treated by a simple operative procedure. *Injury* 1982; 14:252-4.
 13. Klein W, Lang DM, Saleh M. The use of the Ma-Griffith technique for percutaneous repair of fresh ruptured Tendo Achillis. *Chir Organi Mov* 1991; 76: 223-8.
 14. Ma GWC, Griffith TG. Percutaneous repair of acute closed ruptured Achilles tendon: a new technique. *Clin Orthop* 1977; 128: 247-55.
 15. Olsson N, Silbernagel KG, Eriksson BI, Sansone M, Brorsson A, Nilsson-Helander K, Karlsson J. Stable surgical repair with accelerated rehabilitation versus nonsurgical treatment for acute Achilles tendon ruptures: a randomized controlled study. *Am J Sports Med.* 2013 Dec; 41 (12): 2867-76.
 16. Wilkins R, Bisson LJ. Operative versus nonoperative management of acute Achilles tendon ruptures: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med.* 2012 Sep; 40 (9): 2154-60.
 17. Maffuli N. Rupture of the Achilles tendon. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-A: 1019-36.
 18. Rahm S, Spross C, Gerber F, Farshad M, Buck FM, Espinosa N. Operative treatment of chronic irreparable Achilles tendon ruptures with large flexor hallucis longus tendon transfers. *Foot Ankle Int.* 2013 Aug; 34 (8):1100-10.
 19. Wegrzyn J, Luciani J-F, Philippot R, Brunet-Guedj E, Moyen B, Besse J-L. Chronic Achilles tendon rupture reconstruction using a modified flexor hallucis longus transfer. *Int Orthop.* 2009; 34 (8): 1187-92.
 20. Hockenbury RT, Johns JC. A biomechanical in vitro comparison of open versus percutaneous repair of tendon achilles. *Foot Ankle* 1990; 11: 67-72.

Femur boyun kırıklarında kırık lokalizasyonunun instabilite ile ilişkisi: Biyomekanik çalışma

Correlation between instability and fracture location in femur neck fracture:

Biomechanical analysis

Yüksel Uğur Yaradılmış¹

Mustafa Caner Okkaoğlu²

Pınar Huri³

Abdullah Eyidoğan³

İsmail Demirkale²

Murat Altay²

¹ Çankırı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, Çankırı, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³ Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Femur boyun kırıklarında kırık konfigürasyonu ile instabilite arasında ilişki görülmekte iken kırık lokalizasyonu ile instabilite arasındaki ilişki literatürde yer bulmamıştır. Çalışmamız femur boyun kırıklarında, kırığın femur boyun lokalizasyonu ile instabilite arasındaki ilişkiyi araştırdı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 12 adet kompozit sentetik proksimal femur modeline üç farklı lokalizasyondan osteotomi yapıldı. Osteotomi lokalizasyonu; transservikal yerleşim (Grup 2), transservikal yerleşimin 5 mm proksimali (Grup 1=Subkapital), transservikal yerleşimin 5 mm distali (Grup 3=Bazoservikal) olmak üzere üç ayrı lokalizasyondan planlandı. Her femur modeli için Pauwels tip II osteotomi ve iki kanüllü vida ile tespit uygulanarak femur modelleri standardize edildi. Gruplara aksiyel yönde stres (kompresyon) uygulanarak stabilite, biyomekanik parametreler ile incelendi.

Bulgular: Stres/strain eğrileri gruplar içinde paralellik gösterdi ($p>0,05$). Gruplar arası değerlendirmede stres/strain eğrileri Grup 1'de yüksek gözlenirken, Grup 2 ve Grup 3'te eğrilerde paralel gözlemlendi. Sentetik kemik modellerinde strain değeri 4 olduğunda basınç ölçümleri; Grup 1'de 500 ± 40 N/mm², Grup 2'de 370 ± 36 N/mm², Grup 3'te 380 ± 32 N/mm² ($p=0,000$), strain değeri 6 olduğunda basınç ölçümleri; Grup 1'de 700 ± 48 N/mm², Grup 2'de 520 ± 50 N/mm², Grup 3'te 510 ± 53 N/mm² olarak ölçüldü ($p=0,000$). Grup 1 daha stabil gözlenirken, Grup 2 ile Grup 3 arasında fark gözlenmedi.

Sonuç: Femur boyun kırığı biyomekanik çalışmamızda transservikal ve bazoservikal bölge lokalizasyonlarında benzer stabilite gözlenirken, en proksimaldeki, subkapital bölge kırığının daha stabil olduğu gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: Femur boyun kırığı, lokalizasyon, instabilite, subkapital, biyomekanik analiz.

Abstract

Aim: Fracture configuration is associated with instability in femoral neck fractures but the effect of fracture localization on stability has not been reported in the literature. This study researched the relationship between femoral neck localization and instability in femoral neck fractures.

Materials and Methods: In this study, osteotomy was performed on 12 composite synthetic proximal femur models from 3 different locations. Osteotomy location; transcervical location (Group 2), 5 mm proximal of the transcervical location (Group 1=Subcapital), 5 mm distal of the transcervical location (Group 3=Basicervical). Each femur model was standardized by Pauwels Type II osteotomy and fixation with 2 cannulated screws. Stability was tested biomechanically by applying hydraulic press to the groups.

Sorumlu yazar: Yüksel Uğur Yaradılmış
Çankırı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü,
Çankırı, Türkiye
E-posta: ugur_yaradilmis@outlook.com
Başvuru Tarihi: 03.08.2019 Kabul Tarihi: 17.01.2020

Results: Stress/strain curves were parallel in the groups ($p>0.05$). While the stress/strain curves between the groups were high in Group 1, the curves in Group 2 and Group 3 were observed parallel. In synthetic bone models, the pressures measurements at strain level 4 were 500 ± 40 N/mm² in Group 1, 370 ± 36 N/mm² in Group 2 and 380 ± 32 N/mm² in Group 3 ($p = 0.000$). At strain level 6 the values were 700 ± 48 N/mm² in Group 1, 520 ± 50 N/mm² in Group 2, 2510 ± 53 N/mm² in Group 3 ($p = 0.000$). While Group 1 was more stable, there was no difference between Group 2 and Group 3.

Conclusion: In our biomechanical study of femoral neck fracture, similar stability was observed in the transcervical and basicervical localization, whereas proximal sub-capital fractures were more stable.

Keywords: Femur neck fracture, location, instability, subcapital, biomechanical analysis.

Giriş

Genç yaşlarda görülen femur boyun kırıklarında (FBK) fiksasyon ve osteosentez hedeflenmektedir (1). Femur boyun kırıklarında osteosentezin önündeki engeller ise femur boynunun beslenmesindeki kompleks yapı, intrakapsüler basınç ve yüksek yüklere maruz kalmasıdır (2). Femur boyun kırıklarında kaynama problemi yaşayan kırıklar incelendiğinde bazı kırık konfigürasyonları ön plana çıkmaktadır ki bunlar; deplase olan kırıklar (Garden 3, 4), dikey kırıklar (Pauwels III) ve subkapital kırıklar olarak sıralanabilmektedir (3).

Stabil olmayan kırıklar kaynamama probleminde risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Pauwels ilk olarak 1935'te biyomekanik çalışmasında; femur boyun kırıklarını kırık çizgisinin yatay eğim derecesinde yönelimine göre sınıflandırmış ve dikey kırıklarda (Pauwels III) instabilite problemini göstermiştir (4). Son yıllarda ise biyomekanik çalışmaların kırık fiksasyon yöntemlerini geliştirmek ve fiksasyon kalitesini arttırmak üzere yoğunlaştığı görülmektedir. Kimi biyomekanik çalışmalar kanüllü vida tespit yöntemleri için vida konfigürasyonunu veya ek vida uygulamalarını araştırırken kimi biyomekanik çalışmalar ise daha invaziv fakat daha stabil tespit yöntemlerinin (dinamik kalça çivileri) üstünlüğünü göstermeye çalışmıştır (5-9). Stabil tedavi yöntemleri kadar instabil kırıkların da detaylı belirlenmesi prognoz tayini için önemlidir ki literatürde kırığın femur boynundaki yerleşiminin (lateralizasyonu veya medializasyonu) stabiliteye etkisi biyomekanik olarak araştırılmamıştır.

Femur boyun kırıklarında prognoz tayini için Garden ve Pauwels sınıflamaları ön plana çıkmaktadır. Garden sınıflaması kırığın deplasmanına göre sınıflamasını belirlerken, Pauwels sınıflaması kırığın vertikal açısına göre kırıkları sınıflandırmıştır (10, 11). Kapsül içi kırık olan femur boyun kırıkları kırığın lokalizasyonuna

göre ise transservikal, subkapital ve bazoservikal bölgede görülebilmektedir. Literatürde subkapital bölge kırıklarının kanlanma ve kaynama probleminden bahsedilmekte iken subkapital bölgedeki stabilite ile ilişkisi hakkında Pubmed'te sınır oranda yayın mevcuttur.

Bizim çalışmamızda femur boyun kırıklarında, kırığın femur boyun yerleşiminin stabiliteye etkisi biyomekanik olarak araştırıldı.

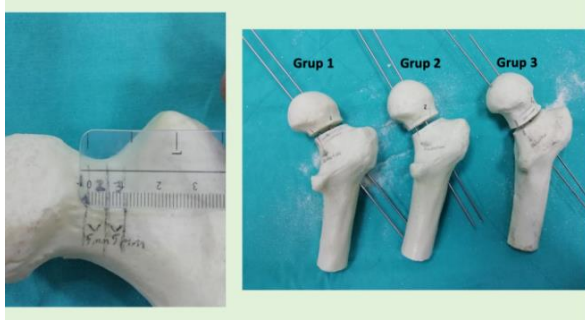
Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda 12 adet kompozit sentetik proksimal femur modeli (3. kuşak kompozit proksimal femur, Selbones Araştırma Laboratuvarı, Kayseri, Türkiye), rastgele üç gruba ayrıldı. Femur boyunlarına üç farklı lokalizasyondan osteotomi planlandı. Osteotomi lokasyonu; transservikal yerleşim (Grup 2), transservikal yerleşimin 5 mm proksimali (Grup 1=subkapital), transservikal yerleşimin 5 mm distali (Grup 3=bazoservikal) olmak üzere üç ayrı yerden yapıldı (Şekil-1). Osteotomi öncesi her femur modele iki adet Kirschner teli ile vida tespit yerleri belirlendi ve 6 mm drill ile delindi. Takiben daha önceden gruplara göre osteotomi yerleri belirlenen her femur modele Pauwel tip II osteotomi uygulandı. Osteotomi hattı redükte edilip (osteotomi öncesi femur boynuna redüksiyon belirlenmesi için uygulanan işaret yardımıyla) iki adet 7,3 yarım yivli kanüllü vida (16 mm) ile tespit edildi. Osteotomi ve tespitler tek ortopedi ve travmatoloji uzman doktoru tarafından, skopi kontrolünde yapıldı.

Biyomekanik analiz

Biyomekanik testler Ankara Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümünde dijital evrensel test sistemi (Shimadzu Corp. Japonya) kullanılarak yapıldı. Tüm femur modelleri koronal planda 25 derece adduksiyon, sagittal pozisyonda nötral olmak üzere konumlandırıldı (Şekil-2). Gruplara aksiyel yönde stres (kompresyon)

uygulanarak stabilite biyomekanik parametreler ile incelendi. Stres/strain eğrileri bilgisayar tabanlı veri toplama sistemi ile kaydedildi. Stres (N/mm^2) ilişkili strain (mm/mm) değerleri sisteme kaydedildi. Gruplara arasında stres/strain eğrileri ve dayanım değerleri (N/mm^2) karşılaştırıldı. Sentetik kemik kırıldığı veya 5 mm'den büyük bir kayma kırığı meydana geldiğinde başarısızlık olduğu kabul edildi.



Şekil-1. Osteotomi lokalizasyonlarının belirlenmesi ve grupların oluşturulması; Grup 1: Transservikal yerleşimin 5 mm proksimali (subkapital), Grup 2: Transservikal yerleşim, Grup 3: Transservikal yerleşimin 5 mm distali (bazoservikal).



Şekil-2. Shimadzu Corp. (Japonya) modeli manuel dijital hidrolik pres cihazı ile aksiyel stres uygulanması ve femoral komponentlerin konumlandırılması (koronal planda 25 derece adduksiyon ve sagittal pozisyonda nötral).

İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS 22 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu tek örnek Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SS) olarak bildirildi. Gruplar tek yönlü varyans analizi kullanılarak değerlendirildi. Grupların stres/strain

eğrileri tek yönlü Anova testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ikili değerlendirmede Tukey testi uygulandı. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Stres/strain eğrileri gruplar içinde paralellik gösterdi ($p>0,05$). Gruplar arası değerlendirmede stres/strain eğrileri Grup 1 de yüksek gözlenirken, Grup 2 ve Grup 3 de eğrilerde paralel gözlendi. Grupların ortalama stres/strain eğrileri Şekil-3'te sunuldu. Böylelikle, 5 N/mm^2 ön yük ile dakikada 10 mm kompresyon stresi oluşturulacak şekilde teste tabi tutulan sentetik kemik modellerinde strain değeri 4 olduğunda basınç ölçümleri; Grup 1 de 500 ± 40 , Grup 2 de 370 ± 36 , Grup 3 de $380 \pm 32 N/mm^2$ ($p=0,000$), strain değeri 6 olduğunda basınç ölçümleri; Grup 1 de 700 ± 48 , Grup 2 de 520 ± 50 , Grup 3 de $510 \pm 53 N/mm^2$ olarak ölçüldü ($p=0,000$) (Tablo-1). Grup 1 daha stabil gözlenirken Grup 2 ile Grup 3 arasında fark gözlenmedi. Grupların ikili olarak incelemesinde Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel fark gözlenmedi ($p=0,240$, $p=0,380$).

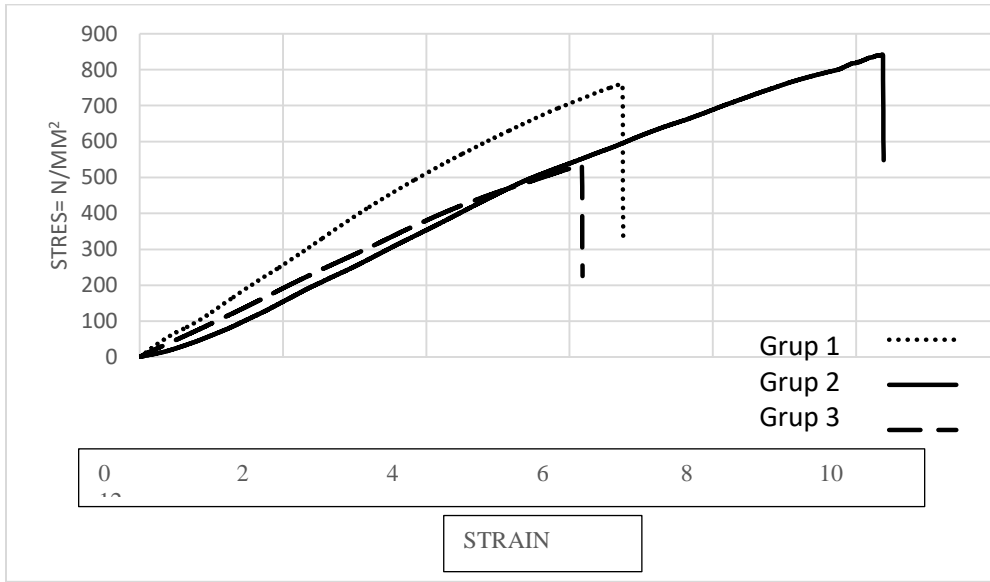
Tablo-1. Gruplar için stres/strain değerleri.

	Stres (N/mm^2)			p
Strain	Grup 1	Grup 2	Grup 3	
2	250 \pm 18	160 \pm 15	200 \pm 20	0,000
4	500 \pm 40	370 \pm 36	380 \pm 32	0,000
6	700 \pm 48	520 \pm 50	510 \pm 53	0,000

Tartışma

Femur boyun kırıklarının komplikasyonları arasında osteonekroz (%10-45) ve kaynamama (%10-30) yüksek oranda görülmekte ve cerrahi sonrası takiplerde hep göz önünde bulundurulmaktadır. Her iki komplikasyonun da görülmemesi için anatomik redüksiyon ve stabil fiksasyon öncelikli şarttır (12,13). Fiksasyon başarısızlığında ön plana çıkan nedenler instabil kırıklar ve fiksasyon tekniklerinin yetersiz kalmasıdır.

Stabil tespit için literatüre bakıldığında birçok biyomekanik çalışma karşımıza çıkmaktadır. Bu biyomekanik çalışmaların çoğu minimal invaziv tespit yöntemlerini geliştirmek üzeredir. Klinik çalışmalarda ise sıklıkla kullanılan kanüllü vida uygulamaları ve dinamik kalça çivisi uygulamaları ve bunların sonuçlarını görmekteyiz. Kanüllü vida tespiti için klasik görüş 135 derece açı ile üç vida tespitidir (5, 6).



Şekil-3. Grupların stres-strain eğrileri.

Walker ve ark. biyomekanik çalışmalarında üç vidanın konfigürasyonlarını beş farklı konumlandırmayı incelemiş ve ters üçgen tespitinin daha stabil olduğunu gözlemişler (14). Pauwels tip III kırıklar için Gümüştaş ve ark. biyomekanik çalışmalarında ek dördüncü vida uygulamaları ve dördüncü vidanın farklı konumlandırılması ile daha güvenli bir fiksasyon sağlayabileceği gösterilmiştir (8). Yine biyomekanik çalışmalarda farklı bir fiksasyon yöntemi olan dinamik kalça çivisi (DHS) ile kanüllü vidalara göre yüksek stabilite elde edilmiş ve instabil kırıklar için önerilmiştir (9). Ma ve ark. klinik çalışmasında DHS ve kanüllü vida ile benzer fonksiyonel sonuçlar elde edilmesine rağmen DHS uygulanan hastalarda kaynama süresinin daha az bulunması ve komplikasyon oranındaki azalma dikkat çekmiştir (15).

Literatürde instabil femur boyun kırıkları olarak Garden 3,4 (deplase FBK) ve Pauwels tip 3 (vertikal FBK) kırıklar ön plana çıkmıştır. Instabil femur boyun kırıklarını tanımlayan sınırlı sayıda biyomekanik çalışma vardır. Pauwels femur boyun kırıklarında instabilite ile kırık konfigürasyonunu incelemiş vertikal kırıklarda instabiliteye dikkat çekmiştir (4). Rivadeneira ve ark. femur boyun kırıklarında instabiliteye farklı bir açıdan değerlendirmiş; hastaların kemik mineralizasyon yoğunluğu (KMD) incelenmiş ve çalışmalarında düşük KMD değerlerinde oluşan kırıklarda instabiliteden bahsetmişlerdir (16). Proksimal femurda en büyük kemik desteği postero-medial korteks ile sağlanmaktadır. Bu

sebeptendir ki posterior korteksteki parçalanma da femur boyun kırıklarında instabilite için bir etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Literatürde kırığın femur boynundaki yerleşiminin stabiliteye etkisi biyomekanik olarak araştırılmamıştır.

Femur boyun kırıkları kapsül içi kırıklar olmakla birlikte; transservikal bölgede oluşabildiği gibi, daha proksimalde (subkapital bölge) veya daha distalde (bazoservikal bölge) de gözlenebilmektedir. Genç hastalarda tüm instabilite kriterlerine rağmen fiksasyon öncelikli tercihtir (1, 13). Bizim çalışmamızda femur boynunda yerleşimine göre kırık instabilitesi araştırıldı. Subkapital bölge kırıkları laterale göre daha stabil gözlenirken, transservikal ve bazoservikal bölgede de benzer stabilite gözlemlendi. Kalça biyomekaniği için bilinen kuvvet kolu ilişkisi nedeniyle kırığın medial yerleşimi daha stabil beklenmektedir (17, 18). Çalışmamızda da subkapital kırıklar için bu durum gözlemlendi. Osteotomi hattının lateralizasyon ile instabilite oluşmakla birlikte, transservikal ve bazoservikal bölgeler arasında biyomekanik olarak bu fark gözlenmedi.

Çalışmanın eksik yanlarından birisi sentetik komponentler arasında maksimum dayanım noktaları arasında tutarlılık gözlenmemiş olmasıdır. Biyomekanik çalışma ekibinden stres-strain eğrisinin stabilite hakkında yeterli bilgiyi verdiği görüşü alındı. Biyomekanik deneylerde aksiyel kompresif yüklenmeler uygulanırken

döngüsel yüklenmelerin uygulanmaması çalışmanın diğer bir eksik yanı idi.

gözlenirken, daha medialdeki subkapital bölge lokalizasyonunda kırığın daha stabil olduğu daha gözlemlendi.

Sonuç

Femur boyun kırığı biyomekanik çalışmamızda transservikal ve bazoservikal bölge lokalizasyonlarında benzer stabilite özellikleri

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Shah AK, Eissler J, Radomisli T. Algorithms for the treatment of femoral neck fractures. Clin Orthop 2002; 399: 28- 34.
2. Haidukewych GJ. Intracapsular hip fractures. Surgical treatment of orthopedic trauma, Stannard JP, Schmidt AH, Kregor PJ, Thieme New York, Stuttgart 2007; 539- 61.
3. Jo S, Lee SH, Lee HJ. The correlation between the fracture types and the complications after internal fixation of the femoral neck fractures. Hip & pelvis, 2016; 28 (1): 35-42.
4. Bartoníček J. Pauwels' classification of femoral neck fractures: correct interpretation of the original. J Orthop Trauma 2001; 15: 358-60.
5. Sağlam N, Küçükdurmaz F, Kivılcım H, Kurtulmuş T, Şen C, Akpınar F. Femur boyun kırıklarında üç kanüle vida ve minimal invazif antirotator kompresyon vidasının biyomekanik karşılaştırması. Acta Orthop Traumatol Turc 2014; 48 (2): 196-201.
6. Walker E, Mukherjee DP, Ogden AL, Sadasivan KK, Albright JA. A biomechanical study of simulated femoral neck fracture fixation by cannulated screws: effects of placement angle and number of screws. Am J Orthop 2007; 36 (12): 680-4.
7. Mansur H, Alvarez R, Freitas A, Goncalves CB, Ramos MRF. Biomechanical analysis of femoral neck fracture fixation in synthetic bone. Acta ortopedica brasileira 2018; 26 (3): 162-5.
8. Gümüştaş SA, Tosun HB, Ağır İ, Orak MM, Onay T, Okçu G İnstabil femur boyun kırıklarının internal tespitinde vida sayısı ve yöneliminin stabiliteye etkisi. Acta Orthop Traumatol Turc 2014; 48 (6): 628-33.
9. Stoffel K, Zderic I, Gras F, Sommer C, Eberli U, Mueller D, Gueorguiev B Biomechanical evaluation of the femoral neck system in unstable Pauwels III femoral neck fractures: a comparison with the dynamic hip screw and cannulated screws. Journal of orthopaedic trauma 2017; 31 (3): 131-7.
10. Caviglia HA, Osorio PQ, Comando D. Classification and diagnosis of intracapsular fractures of the proximal femur. Clin Orthop 2002; 399: 17-27.
11. Pauwels F. Biomechanics of the normal and diseased hip. New York, Springer-Verlag, 1976; Chapter I; 1-21.
12. Freitas A, Torres GM, Souza ACAM, Maciel RA, Souto DRM, Ferreira GNB. Análise da resistência mecânica de fixação de fratura do colo femoral em osso sintético com DHS e parafuso antirotatório. Rev Bras Ortop 2014; 49 (6): 586-92.
13. Leighton RK. Fractures of the neck of the femur. In: Bucholz RW, Heckman JD, Court-Brown CM, Ed, editors. Rockwood & Green's fractures in adults. 6th. Lippincott Williams & Wilkins; pp. 1780-1.
14. Li J, Wang M, Zhou J et. al. Optimum Configuration of Cannulated Compression Screws for the Fixation of Unstable Femoral Neck Fractures: Finite Element Analysis Evaluation. Biomed Research International 2018: Article ID 1271762. doi: 10.1155/2018/1271762.
15. Ma JX, Kuang MJ, Xing F et al. Sliding hip screw versus cannulated cancellous screws for fixation of femoral neck fracture in adults: a systematic review. International Journal of Surgery 2018; 52: 89-97.
16. Rivadeneira F, Zillikens MC, De Laet CE et al. Femoral neck BMD is a strong predictor of hip fracture susceptibility in elderly men and women because it detects cortical bone instability: the Rotterdam Study. Journal of Bone and Mineral Research 2007; 22 (11): 1781-90.
17. Turgut A. Kalça eklemi anatomisi ve biyomekaniği. TOTBİD Dergisi 2015; 14: 27-33.
18. Nordin M, Frankel VH. Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 203-5.

Tiroit hastalığı olanlarda trigliserit/glikoz indeksi insülin direnci belirteci olarak kullanılabilir mi?

Can triglyceride/glucose index be used as a marker of insulin resistance in patients with thyroid disease?

Zekiye Nurdan Akyüzlü

Hacer Hicran Mutlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İnsülin direnci, tip 2 diyabete giden öncül yolağı oluşturur ve diyabet teşhis edilmeden çok önce mevcuttur. Trigliserit/glikoz (TyG) indeksi, son dönemlerde insülin direncinin taranmasında kullanılan basit, güvenilir, kolay ulaşılabilir, maliyet-etkin bir tarama yöntemidir. Çalışmamızın amacı TyG indeksinin, tiroit hastalığı olan kişilerde insülin direnci belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif olarak, 15.04.2016-15.10.2017 arasında Obezite Polikliniğimize başvuran 1280 hastanın dosyası taranarak yapıldı. Açlık kan şekeri, trigliserit ve TSH düzeyi bakılmış ve TSH düzeyi 0,5-10 mU/ml olan hastalar dâhil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Girişimsel Olmayan Etik Kurulu onayı alındı. Hastalarda insülin direncinin varlığı Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) düzeyine göre belirlendi. HOMA-IR \geq 2,5 olan hastalarda insülin direncinin olduğu, HOMA-IR $<$ 2,5 olan hastalarda ise olmadığı kabul edildi. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Trigliserit/glikoz indeksinin, insülin direnci öngörülebilirliğini ve kesim noktalarını belirleyebilmek için Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışma %85,3'ü (n=515) kadın, %14,7'si erkek toplam 604 bireyle yapıldı. Bireylerin %45'inde (n=272) insülin direnci, %18,4'ünde (n=111) tiroit hastalığı vardı. Çalışmaya alınan hastalardan HOMA-IR \geq 2,5 olanların TSH değerlerinin diğer gruba göre daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0,001$). Sadece tiroit hastalığı olanlar değerlendirilerek ROC analizi yapıldığında; TyG indeksinin, insülin direnci olan hastaların ayırımını yapamadığı saptandı. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanın %64,7, standart hatasının %2,4 olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda tiroit hastalığı olan kişilerde TyG indeksinin insülin direnci belirteci olarak kullanılmayacağı ortaya çıkmıştır.

Anahtar Sözcükler: Hipotiroidizm, insülin direnci, tiroit stimule edici hormon, trigliseritler, glikoz.

Abstract

Aim: Insulin resistance is the precursor pathway leading to type 2 diabetes and is present long before diabetes is diagnosed. The triglyceride-glucose index (TyG index) is a simple, reliable, cost-effective screening method that has recently been used for screening insulin resistance. The aim of our study is to evaluate whether TyG index can be used as insulin resistance marker in patients with thyroid disease.

Materials and Methods: The registry files of 1280 patients applied to the obesity outpatient clinic between 15.04.2016-15.10.2017 were screened for this retrospective study. 604 patients of whom glucose, triglyceride and TSH levels were recorded in their files and TSH levels were 0.5-10 mU/ml were included in the study.

Sorumlu yazar: Hacer Hicran Mutlu

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği

Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: hicranbeyca@hotmail.com

Başvuru Tarihi: 29.08.2019

Kabul Tarihi: 19.02.2020

Approval was obtained from Noninvasive Ethics Committee before starting the study. The presence of insulin resistance was determined according to the level of the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). It was assumed that patients with HOMA-IR \geq 2.5 had insulin resistance. A Pearson and Spearman correlation analyze was used for the evaluation of the relationship between variables. ROC analysis was used to determine the predictability of TyG index to diagnose insulin resistance and cut-off points. P<0.05 was taken to indicate statistical significance.

Results: The study was performed among 604 patients. 85.3% of the patients were women while 14.7% of them were men. 45% (n=272) of the individuals had insulin resistance, and 18.4% (n=111) of them had thyroid disease. It was detected that the TSH levels of the patients with insulin resistance was significantly higher (p=0,001). It was found that TyG index could not discriminate patients with insulin resistance. In the ROC curve obtained, the underlying area was 64.7% and standard error was 2.4%.

Conclusions: In this study, it has emerged that the TyG index can't be used as biomarker for detecting insulin resistance who has thyroid disease.

Keywords: Hypothyroidism, insulin resistance, thyroid-stimulating hormone, triglycerides, glucose.

Giriş

Diyabet prevalansı tüm dünyada giderek artmakta ve 2045 yılı itibarıyla 629 milyon yetişkini etkileyebileceği düşünülmektedir (1). TURDEP II çalışmasıyla ülkemizde diyabet prevalansının %13,7, prediyabet sıklığının ise %28,7 olduğu tespit edilmiştir (2). İnsülin direnci, tip 2 diyabete yol açan öncül yolağı oluşturur ve diyabetin aşikâr hale gelmesinden 10-20 yıl önce mevcuttur (3-5). Bu yüzden insülin direncinin erken dönemde tespit edilmesi ve ilerlemesini engellemek için bazı önlemler alınmasının sağlanması önemlidir.

İnsülin direncini ölçmek için kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemi insülin direncini ölçmede altın standart yöntemdir. Fakat bu yöntemin maliyeti yüksek ve uygulanabilirliği zordur. İnsülin duyarlılığını ölçen, uygulanabilirliği daha kolay olan bazı matematiksel formüller geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanı açlık glikozu ve açlık insülini kullanılarak hesaplanan Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR)'dir. Bu matematiksel formülün en büyük kısıtlılığı ise her merkezde özellikle birinci basamak merkezlerinde insülin çalışılmamasıdır (6).

Bu nedenle basit, güvenilir ve maliyeti daha az olan bir insülin direnci ölçme yöntemine ihtiyaç olduğu görülmüş ve Simental-Mendia ve ark. tarafından trigliserit/glikoz (TyG) indeksi geliştirilmiştir (8, 9). Trigliserit-glikoz indeksi, trigliserit (TG) ve açlık kan şekeri kullanılarak ölçülen bir hesaplama yöntemidir (10). Yapılan çalışmalarda hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemiyle ölçülen insülin direncinin HOMA-IR ile yüksek korelasyonu olduğu saptanmıştır (10-13).

Tiroit hormon üretimi hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenini tarafından düzenlenir. Yeterli miktarda tiroit hormonu üretimi, büyüme döneminde, farklı dokuların gelişimi; yetişkinlik döneminde ise birçok metabolik işlevin düzenlenmesi için gereklidir (7).

Tiroit hormonlarının glikoz homeostazı üzerine büyük etkisi vardır. Bu hormonların eksikliği veya fazlalığı glikoz homeostazını bozar. Hipotiroidizm, glikoza insülin yanıtında bozukluk, hiperinsülinemi, periferik glikoz kullanımında bozulma ve insülin direncine sebep olur (8). Bu nedenle hipotiroidizmin insülin direnci için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (9-11).

Çalışmamızın amacı maliyet-etkin ve ulaşılması kolay olan TyG indeksinin, tiroit hastalığı olan kişilerde insülin direnci belirteci olarak kullanılıp kullanılmayacağını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif bir çalışma olup, çalışmaya 15.04.2016-15.10.2017 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Obezite polikliniğine başvuran serum açlık kan şekeri, trigliserit ve TSH düzeyi bakılmış ve 0,5-10 mU/mL olan, 18 yaşından büyük tüm hastalar dahil edildi. Diyabetes mellitus tanısı olanlar veya antidiyabetik ilaç veya hipertrigliseridemi nedeniyle ilaç kullananlar dışlandı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara ve ilaç kullanım durumları, eşlik eden kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri, açlık kan şekeri, açlık insülin değerleri, TSH ve TG ölçümleri arşiv dosya kayıtlarından alındı.

Hastalar; tiroit hastalığı olan ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların tiroit hastalığı olup olmadığı bilgisi dosya kayıtlarından elde edildi. Bu iki grupta da TSH ve TyG indeksi arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.

Katılımcılar HOMA-IR düzeylerine göre ikiye ayrıldı. HOMA-IR \geq 2,5 olan hastalar insülin direnci olan grup, HOMA-IR<2,5 olanlar insülin direnci olmayan grup kabul edilip, bu iki grup arasında TSH açısından fark olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmaya başlanmadan önce Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul onayı alındı (Karar No: 2017/0241 Tarih: 04.07.2017).

Biyokimyasal ölçümler Cobas 8000 otoanalizator c 701 ve kitleri (Roche Diagnostics, Indianapolis, Ind) kullanılarak çalışıldı. Trigliserit-glikoz indeksi, açlık kan şekeri ile trigliserit değeri kullanılarak hesaplandı.

TyG indeksi (mg/dl) = \ln [açlık trigliseriti (mg/dl) x açlık kan şekeri (mg/dl) /2]

Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance (HOMA-IR) değerleri açlık kan şekeri ve açlık insülini kullanılarak hesaplandı.

HOMA-IR (mg/dl) = (Açlık kan şekeri x açlık insülini) /405

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS (v.25) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren üç ve üzeri grupların karşılaştırmalarında One-way ANOVA test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. TyG indeksinin, insülin direnci öngörülebilirliğini ve kesim noktalarını belirleyebilmek için ROC analizi yapıldı. Anlamlılık p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma, %85,3'ü (n=515) kadın, %14,7'si (n=89) erkek, toplam 604 birey ile yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen bireylerin yaşları 18 ile 83 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 45,07 \pm 13,31 yıl olarak saptanmıştır. Bireylerin demografik ve biyokimyasal özelliklerinin dağılımı Tablo-1'de verilmiştir.

Bireylerin %45'inde (n=272) insülin direnci, %20,4'ünde (n=123) hipertansiyon, %18,4'ünde (n=111) tiroit hastalığı olduğu gözlenmiştir. Katılımcıların ek hastalıkları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Bireylerin %21,5'inin (n=130) antihipertansif, %12,9'unun (n=78) antitiroit, %10,8'inin (n=65) antidepresan, %0,2'sinin (n=1) antiepileptik, %2'sinin (n=12) antipsikotik, %0,8'inin (n=5) oral kontraseptif ilaç kullandığı gözlenmiştir.

Trigliserit-glikoz indeksi ve TSH'nin demografik özellikler, antropometrik ölçümler ve insülin direnci parametreleri ile ilişkisi tablo-3'te verilmiştir. Trigliserit-glikoz indeksi ile yaş (r=0,238; p=0,001) ve VKİ (r=0,094; p=0,021) arasında zayıf ilişki tespit edilmiştir. Yine bireylerin TSH ile TyG indeksi (r=0,083; p=0,042) ve HOMA-IR (r=0,114; p=0,014) düzeyleri arasında çok zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır (Tablo-3).

Sigara içen bireylerin TyG indeksi değerleri, sigara içmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,011). Cinsiyetlere göre TyG indeksi değerlendirildiğinde; erkeklerin TyG indeksleri kadınlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,001; Tablo-4). Çalışmaya alınan kişiler, HOMA-IR düzeylerine göre insülin direnci olan ve olmayan hastalar olarak ikiye ayrıldığında, insülin direnci olan grubun TSH değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (p=0,001). Bunun dışında VKİ, açlık kan şekeri, insülin, TyG indeksi ve HOMA-IR düzeyleri insülin direnci olan grupta daha yüksektir (p<0,001;Tablo-5).

ROC analizi yapıldığında; TyG indeksinin, insülin direnci olan hastaları öngörülebilir kılacak kesim noktası değerinin 8,64 olduğu saptandı. Kesim noktası değeri 8,64 olarak alındığında TyG indeksinin duyarlılığının %60, özgünlüğünün %61 olduğu görüldü. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanın %64,7, standart hatasının %2,4 olduğu belirlendi (Şekil-1).

Bireyler tiroit hastalığı olan ve olmayan hastalar olarak iki gruba ayrıldığında, bu iki grubun yaş ve cinsiyet açısından birbirinden farklı olup VKİ açısından birbirine benzer olduğu belirlendi (p<0,001; p<0,001). Tiroit hastalığı olan ve olmayan hastaların demografik, antropometrik ve biyokimyasal özellikleri Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tiroit hastalığı olanlarda TSH ve TyG indeksi arasında zayıf bir korelasyon görülmüşken (r=0,211, p=0,026); tiroit hastalığı olmayanlarda TSH ve TyG indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (r=0,027, p=0,547).

Tablo-1. Katılımcıların demografik ve biyokimyasal dağılımı.

	Min-Maks (Medyan)	Ort±Ss
Yaş (yıl)	18 – 83 (46)	45,07±13,31
Boy (cm)	141 – 195 (160)	161,48±0,34
Kilo (kg)	56 – 183,4 (91,5)	95,37±18,98
VKI* (kg/m ²)	23,37 – 64,08 (35,61)	36,57±6,36
TSH† (mU/mL)	0,5 – 10 (1,80)	2,07±1,33
Trigliserit (mg/dl)	32 – 901 (117)	132,81±79,98
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	68 – 292 (95)	96,76±14,78
TyG indeks‡	7,39 – 11,58 (8,62)	8,63±0,52
İnsülin (IU/L)	2,10-56,40 (9,8)	11,97±7,19
HOMA-IR§	0,46-15,08 (2,32)	2,92±1,96

*VKI: Vücut Kitle İndeksi; †TSH: Tiroit Stimulan Hormon; ‡TyG İndeksi: Trigliserit-Glikoz İndeksi; §HOMA-IR: Homeostatic model assessment

Tablo-2. Katılımcıların ek hastalıklarının dağılımı.

		n	%
Cinsiyet	Kadın	515	85,3
	Erkek	89	14,7
İnsülin Direnci	Yok	287	54,7
	Var	237	45,3
Tiroit Hastalığı	Yok	493	81,6
	Var	111	18,4
Hipertansiyon	Yok	481	79,6
	Var	123	20,4
Toplam		604	100

Tablo-3. Trigliserit-glikoz indeksi ve TSH'nin demografik özellikler ve insülin direnci parametreleri ile ilişkisi.

	TSH†		TyG§ indeksi	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	0,015	0,707	0,238	<0,001**
VKI* (kg/m ²)	0,093	0,022*	0,094	0,021*
Trigliserit (mg/dl)	0,070	0,087	0,885	<0,001**
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,096	0,018*	0,392	<0,001**
İnsülin (IU/L)	0,114	0,009	0,234	0,009
HOMA-IR‡	0,123	0,005	0,294	<0,001**
TyG indeksi	0,083	0,042		

*VKI: Vücut Kitle İndeksi; †TSH: Tiroit Stimulan Hormon; TyG İndeksi: Trigliserit-Glikoz İndeksi

‡HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance

r=Pearson Korelasyon Katsayısı

*p<0,05

**p<0,01

Tablo-4. Cinsiyet ve sigara içme durumuna göre TyG indeksi dağılımları.

		TyG* indeksi			
		n	Ort	Ss	p
Sigara	İçiyor	117	8,74	0,55	0,011
	İçmiyor	487	8,61	0,51	
Cinsiyet	Kadın	515	8,60	0,49	<0,001
	Erkek	89	8,85	0,64	

*TyG İndeksi: Trigliserit-Glikoz İndeksi

Tablo-5. Bireylerin insülin direnci varlığına göre demografik, antropometrik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

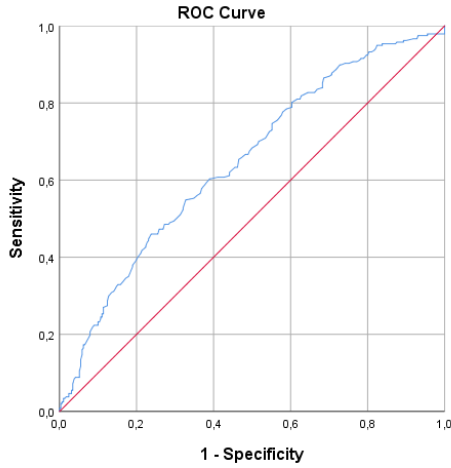
	İnsülin direnci yok (n=332)					İnsülin direnci var (n=272)					p
	Ort	Ss	Medyan	Min	Max	Ort	Ss	Medyan	Min	Max	
Yaş (yıl)	45,81	12,82	47,00	18,00	77,00	44,57	13,56	45,00	19,00	83,00	0,299
VKİ* (kg/m ²)	34,61	5,07	33,95	24,90	55,20	38,28	6,49	37,10	23,40	64,10	<0,001
TSH† (mU/mL)	1,91	1,19	1,61	0,50	8,20	2,29	1,53	1,91	0,50	10,00	<0,001
TG‡ (mg/dl)	123,61	68,68	109,50	41,00	674,00	147,98	96,26	127,00	32,00	901,00	<0,001
İnsülin (IU/L)	7,55	2,00	7,50	2,10	12,70	17,39	7,55	15,20	6,20	56,40	<0,001
AKŞŞ (mg/dl)	92,38	9,67	92,00	68,00	125,00	102,76	18,35	101,00	74,00	292,00	<0,001
TyG¶ indeksi	8,53	0,49	8,52	7,51	10,42	8,79	0,54	8,74	7,39	11,58	<0,001
HOMA-IR‡	1,72	0,47	1,72	0,46	2,48	4,41	2,09	3,82	2,52	15,08	<0,001

*VKİ: Vücut Kitle İndeksi; †TSH: Tiroit Stimulan Hormon; ¶TyG İndeksi: Trigliserit-Glikoz İndeksi; ‡TG: Trigliserit; §AKŞŞ: Açlık kan şekeri; ‡HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance

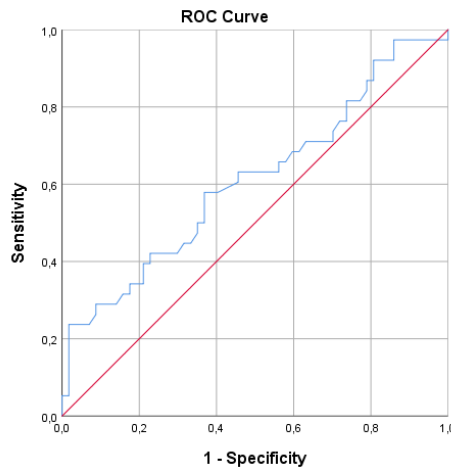
Tablo-6. Bireylerin tiroit hastalığı varlığına göre demografik, antropometrik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Tiroit hastalığı yok (n=111)					Tiroit hastalığı var (n=493)					p
	Ort	Ss	Medyan	Min	Max	Ort	Ss	Medyan	Min	Max	
Yaş (yıl)	44,09	13,44	45,00	18,00	83,00	49,41	11,81	50,00	18,00	77,00	<0,001
Cinsiyet (kadın) (n) (%)	375 (77,9)					101 (22,1)					<0,000
VKİ* (kg/m ²)	36,32	6,10	35,40	24,90	64,10	36,65	6,08	35,80	23,40	62,30	0,553
TSH† (mU/mL)	1,94	1,01	1,76	0,50	6,64	2,68	2,18	1,93	0,50	10,00	0,700
TG‡ (mg/dl)	132,94	79,64	117,00	32,00	901,00	132,23	81,83	114,00	35,00	735,00	0,956
İnsülin (IU/L)	12,08	7,29	10,00	2,10	56,40	11,50	6,77	9,70	3,70	39,30	0,569
AKŞŞ (mg/dl)	96,32	12,75	95,00	68,00	192,00	98,72	21,59	96,00	76,00	292,00	0,313
TyG¶ indeksi	8,63	0,52	8,62	7,39	10,65	8,65	0,51	8,62	7,41	11,58	0,829
HOMA-IR‡	2,95	1,99	2,37	0,46	15,08	2,85	1,88	2,25	0,88	11,07	0,753

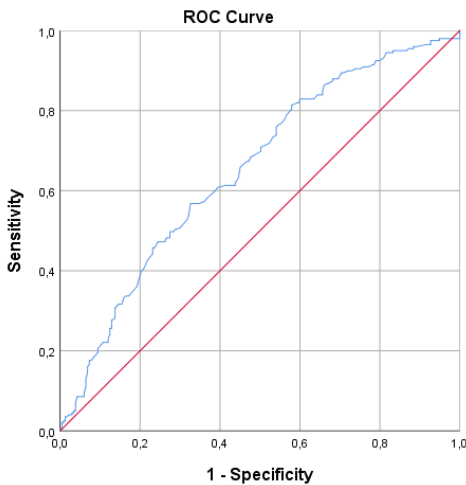
*VKİ: Vücut Kitle İndeksi; †TSH: Tiroit Stimulan Hormon; ¶TyG İndeksi: Trigliserit-Glikoz İndeksi; ‡TG: Trigliserit; §AKŞŞ: Açlık kan şekeri; ‡HOMA-IR: Homeostatic Model Assesment of Insulin Resistance



Şekil-1. İnsülin direncini ön gören TyG indeksine ait ROC eğrisi.



Şekil-2. Tiroit hastalığı olanlarda insülin direncini öngören TyG indeksine ait ROC eğrisi.



Şekil-3. Tiroit hastalığı olmayanlarda insülin direncini öngören TyG indeksine ait ROC eğrisi.

Sadece tiroit hastaları alınarak ROC analizi yapıldığında; TyG indeksinin, insülin direnci olan hastaların ayırımını yapamadığı saptandı. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanın %61, standart hatanın %7 olduğu belirlendi (Şekil-2). Aynı şekilde sadece tiroit hastalığı olmayanlarda ROC analizi yapıldığında TyG indeksinin insülin direnci olan hastaları öngörülebilir kılacak kesim noktası değerinin 8,60 olduğu saptandı. Kesim noktası değeri 8,60 olarak alındığında TyG indeksinin duyarlılığının %61, özgünlüğünün %57 olduğu görüldü. Elde edilen ROC eğrisinde altta kalan alanın %65,2, standart hatanın %2,6 olduğu belirlendi (Şekil-3).

Tartışma

İnsülin direncini ölçmek için farklı lipit parametrelerinin oranlanarak kullanıldığı bazı indeksler formüle edilmiştir. Bunlar LDL-K/HDL-K, TG/HDL-K, apoB/apoA-I oranı, visseral adipozite indeks (VAI), lipit akümülyasyon ürünü (LAP) ve TyG indeksi vb.'dir. Yapılan bir çalışmada bu indekslerden TyG indeksinin HOMA-IR ile güçlü korelasyon gösterdiği saptanmıştır (12). Hatta bir çalışmada TyG indeksinin HOMA-IR'ye göre hiperinsülinemik öglisemik klemp testi ile daha yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (13). Bizim çalışmamızda da TyG indeksi ile HOMA-IR arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür.

Hiperinsülinemik öglisemik klemp testi kullanılarak hastalardaki insülin direncinin belirlendiği bir çalışmada, TyG indeksinin insülin direncini ön gördürmedeki rolü anlaşılmalı çalışılmıştır. Bu çalışmada kesim noktası 4,68 olarak alındığında, insülin direncini belirlemedeki duyarlılığının %96,5, özgünlüğünün %85 olduğu bulunmuştur (14). Başka bir çalışmada ise kesim noktası 4,65 olarak alındığında TyG indeksinin insülin direncini belirlemedeki duyarlılığının %84, özgünlüğünün %45 olduğu saptanmıştır (15). Çalışmamızda ise TyG indeksinin, insülin direnci olan hastaları öngörülebilir kılan kesim noktası değerinin 8,64 olduğu saptandı. Kesim noktası değeri 8,64 olarak alındığında TyG indeksinin duyarlılığının %60 olduğu görüldü. Çalışmamıza alınan hasta grubunun çoğunlukla obez olması, kesim noktası değerinin daha yüksek bulunmasına sebep olmuş olabilir.

TSH reseptörleri, birçok hücrede olduğu gibi adipositlerde de bulunur (16). Knudson ve ark.'nın farelerle yaptığı çalışmada abdominal preadipositlerde eksprese edilen TSH reseptörlerinin fonksiyonel olduğu ve TSH'nin

preadiposit proliferasyonunu indüklediği ve differensiasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (17). Birçok çalışmada gösterilen VKİ ve TSH arasındaki ilişkinin temelinde bu patofizyolojik mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir (18, 19). Çalışmamızda da TSH ile VKİ arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. Bu ilişkinin diğer çalışmalarda kadar güçlü olmamasının sebebinin hastaların bir kısmının antitiroit ilaç kullanmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Avrupa'da yapılmış olan, TyG indeksinin, tip 2 diyabet riski olan kişileri erken saptadığını gösteren kohort çalışmasında yaş ve VKİ arttıkça TyG indeksinin arttığı gösterilmiştir (20). Bizim çalışmamızla da uyumlu olan bu sonuçların yaşlı ileri olanlarda ve obez olanlarda insülin direncinin daha fazla görülmesiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada erkeklerin TyG indeksinin daha yüksek olduğu görülmüştür (20). Çalışmamızda aynı sonuca ulaştık; fakat çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak, obezite polikliniğine, kadınların başvuru oranının daha fazla olması nedeniyle, erkek katılımcıların sayısı kadın katılımcılara göre oldukça düşüktü.

Sigara içmenin TG'de artış, HDL'de düşme ve insülin direncine neden olduğu bilinmektedir (21). Yukarıda adı geçen çalışmada sigara içenlerin TyG indeksinin sigara içmeyenlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (20). Bu sonuçlara benzer şekilde çalışmamızda da sigara içenlerin TyG indekslerinin daha yüksek olduğunu gördük.

Yapılan başka bir çalışmada ise insülin dirençli hastaların insülin duyarlı olanlara göre daha yüksek TSH'a sahip olduğu görülmüştür (22). Çalışmamızda da bu çalışmada olduğu gibi insülin dirençli hastalarda daha yüksek TSH düzeylerinin olduğunu saptadık.

Tiroit hormonlarının vücuttaki çeşitli hayati metabolik olaylarda görev aldığı bilinmektedir. Bunlar; bazal metabolik hızı ve ATP tüketimini arttırmak, adrenerjik reseptör sayısını ve katekolamin sayısını düzenlemek, iskelet kası ve yağ dokusundaki karbonhidrat metabolizmasını düzenlemek ve lipolizi uyarmaktır (23). Hipotiroidizmlilerde kas ve yağ dokusu hücrelerindeki glikoz kullanımını insüline dirençlidir; bu nedenle bu kişilerde yüksek insülin seviyesi

görülmür (11). Aynı zamanda, insülin direncinde görülen kompensatuar hiperinsülineminin de tiroitofik hücrelerdeki tip 2 deiyodinaz aktivitesini azalttığı, böylece hipotiroidiye yol açtığı görülmüştür (24). Bu patofizyolojik mekanizmaların hipotiroidi ile insülin direnci birlikteliğini açıkladığı söylenmiştir. Roos ve ark.'nın çalışmasında da insülin direncini tespit etmek için HOMA-IR kullanılmış ve subklinik hipotiroidizm ve referans aralığın üst kısmında olan TSH değerlerinin HOMA-IR ile korele olduğu görülmüştür (25). Tiroit fonksiyonları ile insülin direnci arasındaki ilişki ile ilgili farklı sonuçlar bildiren çalışmalar vardır. Bazı çalışmalar hipotiroidizm ile insülin direnci arasında pozitif ilişki olduğunu bildirirken (22, 26-28) başka bir çalışma ise bu ilişkiyi bildirmemiştir (26). Çalışmamızda TyG indeksi ve TSH arasında çok zayıf bir ilişki saptandı. Buradan yola çıkarak hipotiroidi ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu söylemek zordur.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamızdaki tiroit hastalığı olanların sayısı, olmayanlara göre daha az olması ve tiroit hastalığı tanısı olup olmadığının hasta beyanına dayalı olarak dosyalarından kaydedilmiş olmasıdır. İkincisi çalışmamız obezite polikliniğinde yapıldığı için hastaların çoğunluğunun obez olmasıdır. Üçüncüsü obezite polikliniğine gelen hastalarımız çoğunlukla kadın olduğu için katılımcıların %85,3'ünün kadın olmasıdır.

Sonuç

TyG indeksinin ulaşılması kolay, maliyeti düşük ve HOMA-IR ile benzer şekilde tanı koyduruculuğu olan bir insülin direnci tarama yöntemi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Buna karşın çalışmamızda tiroit hastalığı olan kişilerde TyG indeksinin insülin direnci belirteci olarak kullanılamayacağı ortaya çıkmıştır. Fakat bunu söyleyebilmek için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Havekes B, Sauerwein HP. Adipocyte-myocyte crosstalk in skeletal muscle insulin resistance; is there a role for thyroid hormone? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13 (6): 641-6.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J of Epidemiol* 2013; 28 (2): 169-80.
3. Lee S-H, Kwon H-S, Park Y-M, Ha H-S, Jeong SH, Yang HK, et al. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e90430.
4. DeFronzo RA. From the triumvirate to the „ominous octet”: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical Diabetology*. 2009; 10 (3): 101-28.
5. Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 1990; 113 (12): 909-15.
6. Zhang M, Wang B, Liu Y, Sun X, Luo X, Wang C, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: the rural Chinese cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017; 16 (1): 30.
7. Ersin A, Faruk A, Betül A ve ark. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Tiroit hastalıkları Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri Basımevi;2009: s: 37. [cited 28.11.2019]. Available from: http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/20190426165340-2019tbl_kilavuze72e4ddf38.pdf
8. Peppia M, Koliaki C, Nikolopoulos P, Raptis SA. Skeletal muscle insulin resistance in endocrine disease. *BioMed Research International*. 2010; v2010:15.
9. Muscogiuri G, Sorice GP, Mezza T, Prioletta A, Lassandro AP, Pirroni T, et al. High-Normal TSH Values in Obesity: Is It Insulin Resistance or Adipose Tissue's Guilt? *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (1): 101-6.
10. Maratou E, Hadjidakis DJ, Kollias A, Tsegka K, Peppia M, Alevizaki M, et al. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160 (5): 785-90.
11. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB, et al. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2006; 91 (12): 4930-7.
12. Du T, Yuan G, Zhang M, Zhou X, Sun X, Yu X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13 (1): 146.
13. Davies T, Marians R, Latif R. The TSH receptor reveals itself. *Journal Clin Invest*. 2002; 110 (2): 161-4.
14. Guerrero-Romero, F., Simental-Mendía, L. E., González-Ortiz, M., Martínez-Abundis, E., Ramos-Zavala, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95 (7), 3347-3351.
15. Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Morán, M., & Guerrero-Romero, F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metabolic syndrome and related disorders*, 2008, 6 (4), 299-304.
16. Peeters RP, van der Deure WM, van den Beld AW, van Toor H, Lamberts SW, Janssen JA, et al. The Asp727Glu polymorphism in the TSH receptor is associated with insulin resistance in healthy elderly men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66 (6): 808-15.
17. Varim C, Kaya T, Varim P, Nalbant A, Vatan MB, Yaylaci S, et al. Insulin resistance in the patients with euthyroid Hashimoto thyroiditis. *Biomedical Research*. 2017; 28 (4): 1543-7.
18. Knudsen N, Laurberg P, Rasmussen LB, Bülow I, Perrild H, Ovesen L, et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2005; 90 (7): 4019-24.
19. Navarro-Gonzalez D, Sanchez-Inigo L, Pastrana-Delgado J, Fernandez-Montero A, Martinez JA. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med*. 2016; 86: 99-105.

20. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen Y-DI, Reaven G. Insulin resistance and cigarette smoking. *The Lancet*. 1992; 339 (8802): 1128-30.
21. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24 (3): 278-301.
22. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet*. 2005; 365 (9468): 1415-28.
23. Bakker SJ, ter Maaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low-density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (3): 1206-11.
24. Kobayashi S, Maejima S, Ikeda T, Nagase M. Impact of dialysis therapy on insulin resistance in end-stage renal disease: comparison of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000; 15 (1): 65-70.
25. Rochon C, Tauveron I, Dejax C, Benoit P, Capitan P, Fabricio A, et al. Response of glucose disposal to hyperinsulinaemia in human hypothyroidism and hyperthyroidism. *Clin Sci*. 2003; 104 (1): 7-15.
26. Stanická S, Vondra K, Pelikánová T, Vlček P, Hill M, Zamrazil V. Insulin sensitivity and counter-regulatory hormones in hypothyroidism and during thyroid hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med*. 2005; 43 (7): 715-20.
27. Fernández-Real J-M, López-Bermejo A, Castro A, Casamitjana R, Ricart W. Thyroid function is intrinsically linked to insulin sensitivity and endothelium-dependent vasodilation in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrin Metab*. 2006; 91 (9): 3337-43.
28. Zhu P, Liu X, Mao X. Thyroid-Stimulating Hormone Levels Are Positively Associated with Insulin Resistance. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 342.

Yoğun bakım hastalarında serum CRP düzeylerinin sepsis değerlendirmesindeki yeri

Evaluation of serum CRP levels in patients with sepsis at intensive care unit

Cem Ece¹

İlkin Çankayalı²

Canan Bor³

Kubilay Demirağ²

Mehmet Uyar²

Ali Reşat Moral⁴

¹ İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Galen Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım BD, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Özel Kent Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Sepsiste meydana gelen inflamatuvar yanıt, prognoz göstergesi olabilen biyobelirteçlerin salınımına neden olmaktadır. Çalışmamızda yoğun bakım kliniğinde 30 gün ve daha az süre yatan hastalarda CRP, PCT, Laktat düzeyleri ve SOFA Skoru değişimleri ile bunların prognoz tahminindeki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde yatarak tedavi gören 485 hasta randomize olarak çalışmaya dahil edildi ve dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, yoğun bakımda yatış süreleri, yoğun bakıma yatışta ve yoğun bakımda izlendikleri günlerdeki sepsis tanı kriterleri, serum CRP, PCT, laktat düzeyleri, SOFA ve APACHE II skorları kaydedildi. Hastaların yoğun bakımda yattıkları tüm günler için sepsis tanıları (sepsisin olmadığı dönem / sepsis / ağır sepsis / septik şok) 2001 konsensus ve 2008 Surviving Sepsis Campaign rehberine göre kondu.

Bulgular: Ortalama yaş $51,1 \pm 20,6$, ortalama APACHE II skoru ise $23,2 \pm 8,9$ olarak belirlendi. Hastaların 35'i yoğun bakımdan taburcu (%7,21), 164'ü hastane içi diğer kliniğe sevk edilirken (%33,82) 286 hastada (%58,97) eksitus gerçekleştiği görüldü. Hastaların 178'i yoğun bakım yatış süresince sepsis tanısı almadı. Hastaların 307'sinin ise sepsis, ağır sepsis ya da septik şok tanılarından biri ya da fazlasını aldığı saptandı.

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların ortalama CRP değerleri sırasıyla 9,33, 13,76 ve 16,77 mg/dl olarak; PCT ortalama değerleri ise 1,66, 5,23 ve 12,42 ng/ml olarak bulundu.

Hastaların 35'i yoğun bakımdan taburcu (%7,21), 164'ü diğer kliniğe sevk edilirken (%33,82), 286 hastada (%58,97) eksitus gerçekleştiği görüldü. Eksitus olan grupta son CRP değerinin ilk ölçülen CRP değerine oranı; taburcu ve diğer kliniklere nakil olan gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Serum CRP düzeyinin sepsisin ciddiyetine paralel olarak arttığı ve sepsiste güvenilir bir prognostik faktör olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Sözcükler: Sepsis, yoğun bakım, CRP.

Abstract

Aim: The inflammatory response that occurs in sepsis causes the release of biomarkers which may be prognostic indicators. In our study, it was aimed to evaluate the CRP, PCT, Lactate levels and SOFA score change and their effect on prognosis estimation of patients that were hospitalized 30 days or less.

Sorumlu yazar: Cem Ece

İzmir Tınaztepe Üniversitesi, Galen Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İzmir, Türkiye

E-posta: cemece.dr@gmail.com

Başvuru Tarihi: 16.08.2019

Kabul Tarihi: 21.02.2020

Materials and Methods: 485 patients who were hospitalized in the Anesthesiology and Reanimation ICU for 30 days or less were included in the study randomly and patient records were evaluated retrospectively. Age, gender, length of hospitalization in intensive care unit, sepsis diagnostic criteria on admission and intensive care unit days, serum CRP, PCT, lactate levels, SOFA and APACHE II scores were recorded. The diagnosis of sepsis (no sepsis / sepsis / severe sepsis / septic shock) was made according to the 2001 consensus and 2008 Surviving Sepsis Campaign guideline for all days in the intensive care unit.

Results: The mean age was 51.1 ± 20.6 years and the mean APACHE II score was 23.2 ± 8.9 years. 35 patients were discharged from intensive care unit (7.21%), 164 patients were referred to other in-hospital clinic (33.82%) while 286 patients (58.97%) died. 178 patients were never diagnosed as sepsis during intensive care stay. 307 of them were diagnosed as sepsis, severe sepsis or septic shock. In our study, the median CRP values of the patients with sepsis, severe sepsis and septic shock were 9.33, 13.76 and 16.77 mg/dl, respectively; PCT median values were found to be 1.66, 5.23 and 12.42 ng/ml. Thirty-five of the patients (7.21%) were dismissed from the ICU, 164 (33.82%) were transferred to other departments and 286 (58.97%) were exitus. The ratio of the last CRP value measured to the first measured one in the exitus group was statistically significant compared to patients dismissed or transferred to other departments

Conclusion: It was concluded that CRP level increases with increasing severity of sepsis and it is a reliable prognostic parameter in sepsis.

Keywords: Sepsis, intensive care, CRP.

Giriş

Sepsis yoğun bakım hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Enfeksiyona yanıt olarak disregüle/bozulmuş olan konak savunması nedeni ile gelişen hayati tehdit eden organ disfonksiyonu olarak tanımlanmaktadır (1-4).

Bulgularının nonspesifik olması nedeniyle günümüze dek sepsisin tanımlaması, tanı kriterleri ve ileri tedavi rehberleri üzerinde konsensus toplantıları ve değişiklikler yapılmıştır (1).

Sepsiste genetik yatkınlığı olan konak ve etken mikroorganizma arasındaki etkileşim sonucunda oluşan inflamatuvar yanıt, prognoz göstergesi olabilen biyo-belirteçlerin salınımına neden olmaktadır (5).

2016 yılında yapılan yeni sepsis tanımlamasında inflamatuvar belirteçlerin yer almadığı ancak 2017 yılında yayınlanan yeni rehberde sepsis yönetiminde önemini koruduğu görülmektedir.

C-reaktif protein (CRP) doku yaralanması veya enfeksiyona yanıt olarak IL-6 uyarısıyla karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir. CRP düzeyindeki artış enfeksiyonun klasik bir bulgusudur (6). Ancak enfeksiyon dışında travma, cerrahi, otoimmün hastalıklar kanser ve kronik inflamatuvar hastalıklarda da artmasından dolayı mikrobiyal enfeksiyonu her zaman ayırt edemeye

bilmektedir. CRP, enfeksiyon geriledikten sonra birkaç gün hatta hafta yüksek kalabilmektedir.

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan, molekül ağırlığı yaklaşık olarak 13 kDa olan bir proteindir. Viral enfeksiyonlar ve inflamatuvar durumlarda 1,5 ng/ml düzeylerine çıkmaktadır. Öte yandan sistemik belirtilere yol açan ağır bakteriyel enfeksiyonlarda ve inflamasyonda PCT düzeyi 100 ng/ml'nin üzerine çıkabilmektedir (6).

Yoğun bakıma yatış sırasında fizyolojiye dayalı skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation=APACHE), laboratuvar ve klinik değişiklikleri içeren değişkenlerin kullanıldığı ve hastalığın prognozu ve mortalite riski ile paralellik gösteren bir skorlama sistemidir.

Çalışmamızda yoğun bakım kliniğinde 30 gün ve daha az süre yatan hastalarda CRP, PCT, Laktat düzeyleri ve SOFA Skoru değişimleri ile bunların prognoz tahminindeki yerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç Yöntem

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alındıktan sonra başlanılan çalışmada, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Yoğun Bakım Kliniğinde 01.01.2009-30.11.2010 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1045 hasta

arasından, yoğun bakımda yatış süresi 30 gün ve altı olan 485 hasta, randomize olarak çalışmaya dahil edildi ve dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya dahil olan hastaların yaş, cinsiyet, yoğun bakımda yatış süreleri, yoğun bakıma yatışta ve yoğun bakımda izlendikleri günlerdeki sepsis tanı kriterleri, serum CRP, PCT, laktat düzeyleri, APACHE II skorları kaydedildi.

Değerlendirilmeye alınan hastaların yoğun bakımda yattığı tüm günler için CRP, PCT, laktat düzeylerindeki değişimlerini görmek amacıyla sepsisin evrelerindeki geçişe göre altı grup belirlendi.

Grup 1. Sepsis tanısı yok iken ilerleyen günlerde sepsis tanısı alan hastalar.

Grup 2. Sepsis tanısı yok iken ilerleyen günlerde ağır sepsis tanısı alan hastalar.

Grup 3. Sepsis tanısı yok iken ilerleyen günlerde septik şok tanısı alan hastalar.

Grup 4. Sepsis tanısı alan ve ilerleyen günlerde ağır sepsis tanısı alan hastalar.

Grup 5. Sepsis tanısı alan ve ilerleyen günlerde septik şok tanısı alan hastalar.

Grup 6. Ağır sepsis tanısı alan ve ilerleyen günlerde septik şok tanısı alan hastalar.

Hastaların yoğun bakımda yattığı tüm günler için sepsis tanıları (sepsisin olmadığı dönem, sepsis, ağır sepsis ve septik şok) 2001 konsensus ve 2008 Surviving Sepsis Campaign rehberine göre kondu. Hastaların tanı konulduktan sonraki ilk CRP, PCT ve laktat değerleri alındı ve her grup için kaydedildi. Ayrıca yoğun bakıma yatış ve çıkış esnasındaki serum CRP düzeylerinin oranları hesaplandı. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) skoru hesaplamasında kullanılan parametrelerin gün içindeki en kötü değerleri alındı. Parametrelerin çalışılmamış ya da izlem formunda belirtilmemiş olması durumunda ise bir gün önceki değerler alındı.

Çalışmanın sonunda elde edilen veriler Ege ÜTF Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD tarafından Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 284'ü kadın 201'i erkek toplam 485 hasta alındı. Ortalama yaş $51,1 \pm 2,06$, ortalama

APACHE II skoru ise $23,2 \pm 8,9$ olarak belirlendi. Hastaların 35'i yoğun bakımdan taburcu (%7,21), 164'ü hastane içi diğer kliniğe sevk edilirken (%33,82) 286 hastada (%58,97) eksitus gerçekleştiği görüldü (Tablo-1).

Hastaların 178'i yoğun bakım yatış süresince hiçbir dönem sepsis tanısı almadı. Üç yüz yedisinin (307) ise yatış süresi boyunca sepsis, ağır sepsis ya da septik şok tanılarında en az birisini aldığı saptandı (Tablo-2).

Yoğun bakıma yatış esnasında sepsisi olmayan hastalarda yoğun bakımdan taburculuk oranı %12,6, diğer kliniklere nakil oranı ise %46 oranında saptandı. Yatış esnasında sepsisi olmayan hastalardaki taburculuk oranı diğer grupların taburculuk oranına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$; Tablo-2).

Yoğun bakıma yatış esnasında septik şok tanısı alan hastalardaki eksitus oranı %91,2 oranında saptandı. Bu oran diğer grupların eksitus oranlarına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p < 0,05$; Tablo-2).

Eksitus olan grupta son CRP değerinin ilk ölçülen CRP değerine oranı (CRP-SON/CRP-İLK) 1,52 saptandı. Bu oran taburcu ve diğer kliniklere nakil olan grubun oranlarına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$; Tablo-3).

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların ortalama CRP değerleri sırasıyla 9,33, 13,76 ve 16,77 mg/dl; ortalama PCT değerleri ise 1,66, 5,23 ve 12,42 ng/ml bulundu (Tablo-4).

Her bir grupta CRP, PCT, laktat düzeyleri ve SOFA skoru değişimlerine bakıldığında Grup 1'de laktat düzeylerindeki değişim dışında tüm gruplardaki değişimlerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,001$; Tablo-5)

Gruplar arası CRP ve PCT düzeyleri değişimlerine bakıldığında Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te CRP-SON/CRP-İLK oranının Grup 6 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görüldü. Sepsisin farklı evrelerindeki CRP-SON/CRP-İLK oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup 6 ile karşılaştırıldığında PCT-SON/PCT-İLK oranının, Grup 3 ve Grup 4'te istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu görüldü (Tablo-6).

Tablo-1. Hastalara ait genel veriler (ort±standart sapma).

	Tüm Hastalar (n= 485)
Yaş (Yıl)	51,14±20,60
Cinsiyet (E/K)	284/201
APACHE II	23,24±8,94
Yatış Süresi (Gün)	4,76±4,23
Cerrahi Hasta (n=348)	%71,76
Dahili Hasta (n=137)	%28,24
Çıkan (n=35)	%7,21
Hastane İçi Nakil (n=164)	%33,82
Eksitus (n=286)	%58,97

Tablo-2. Hastaların yatış sırasındaki sepsis derecesi / sonuç ilişkisi ve yatış süresi boyunca herhangi bir dönem sepsis ve evreleri tanısı alma oranları (n; %).

Yatıştaki Sepsis Durumu	Eksitus	Taburcu	Diğer Kliniğe Nakil
Sepsis olmayan (n=215; %)	89; 41,4	27; 12,6*	99; 46
Sepsis (n=50; %)	17; 32,7	3; 6,1	30; 61,2
Ağır sepsis (n=107; %)	77; 72	4; 3,7	26; 24,3
Septik şok (n=113; %)	103; 91,2*	1; 0,9	9; 8

*p<0,05

Tablo-3. CRP düzeyleri ve sonuç ile ilişkisi [ortalama (min.-maks.)].

	Exitus olan grup	Taburcu olan grup	Diğer Kliniğe Nakil olan grup
Yatıştaki CRP düzeyi (mg/dl)	9,06 (0,14-40,9)	13,52 (8,44-28,7)	9,67; 0,14-37,16
Çıkıştaki CRP düzeyi (mg/dl)	16,52 (1,4-46,2*)	4,93 (1,4-14,1)	6,62 (0,54-41,86)
CRP oranı	1,52 (0,35-50,57*)	0,28 (0,16-0,97)	0,99 (0,09-117,43)

*p< 0.05

CRP: C-Reaktif Protein

Tablo-4. CRP, PCT, laktat ve SOFA skorlarının sepsis ve evrelerindeki değerleri [ortalama (min.-maks.)].

	Sepsis olmayan (n=250)	Sepsis (n=106)	A.sepsis (n=144)	S.şok (n=178)
CRP (mg/dl)	2,6 (0,1-43,5)	9,33 (0,27-35,76*)	13,76 (0,54-199*/#)	16,77 (1,56-48,1*/**)
PCT (ng/dl)	0,49 (0-19,6)	1,66 (0,02-465*)	5,23 (0,11-255,35*/#)	12,42 (0,64-482,1*/**)
LAKTAT (mmol/l)	1,8 (0,1-20,2)	1 (0,1-14)	2,4 (0,8 -13,5 */#)	4,6 (0,4-20*/**)
SOFA skoru	4 (0-22)	4 (0-18*)	9 (1-21*/#)	14 (5-22*/**)

*p<0,05 sepsis olmayan grupla karşılaştırma

**p<0,05 septik şok, ağır sepsis karşılaştırması

#p<0,05 ağır sepsis, sepsis karşılaştırması

CRP: C-Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tablo-5. CRP, PCT, laktat düzeyleri ve SOFA skoru değişimleri [ortalama (min.-maks.)].

		CRP	PCT	Laktat düzeyi	SOFA skoru
Grup 1 (n= 28)	Sepsis yok	5,23 (0,14-17,6)	0,41 (0,06-2,2)	1,2 (0,4-6,6)	4 (0-14)
	Sepsis	12,371(,8-23,4*)	1,2 (0,09-465*)	1,25 (0,4-10)	6,5 (0-16*)
Grup 2 (n=17)	Sepsis yok	5,41 (0,13-17,6)	0,68 (0,06-5,2)	1,3 (0,8-10,7)	7 (0-18)
	Ciddi Sepsis	15,931(,1-41,86*)	4,18 (0,40-13,38*)	2,2 (1,1-13,5*)	10 (1-20)*
Grup 3 (n=7)	Sepsis yok	4,3 (2,04-14,3)	1,73 (0,14-5,2)	1,6 (0,8-5,6)	8 (5-12)
	Septik şok	18,83(14,8-27,17*)	26,631(1,38-36,72*)	2,4 (1-4*)	15 (9-16)*
Grup 4 (n=26)	Sepsis	8,06 (0,27-33,3)	1,25 (0,09-50,9)	1 (0,21-2,7)	5,50 (1-14)
	Ciddi Sepsis	16,44 (4,94-41,86*)	3,6 (0,5-255,35*)	1,91 (1-11,40)*	10 (1-16*)
Grup 5 (n=9)	Sepsis	8,98 (2,28-25,46)	2,46 (0,18-5)	1 (0,79-2,3)	8 (2-14)
	Septik şok	18,83 (7,67-36,12*)	35,2 (2,54-46,72*)	3,2 (1-10,50*)	14 (0,8-20*)
Grup 6 (n=66)	Ciddi Sepsis	11,34 (1,27-33,3)	9 (0,22-225)	2,5 (0,87-10,9)	9 (1-21)
	Septik şok	20,11 (5,11-46,2*)	17,75 (0,64-300,03*)	3,8 (0,80-16,17*)	14 (3-22*)

*p < 0.05

CRP: C- Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tablo-6. Gruplar arası CRP, PCT, laktat Düzeyleri ve SOFA skoru değişimleri (SON/İLK) [ortalama (min.-maks.)].

	CRP	PCT	LAKTAT	SOFA
Grup1 (n=28)	2,23 (1,04-75,29*)	2,7 (1-290,63)	1,11 (0,31-3,16)	1,16 (0-3)
Grup 2 (n=17)	3,62 (1,08-117,43*)	3,03 (0,85-11,54)	1,52 (1-5,19*)	1,5 (0,75-3)
Grup 3 (n=7)	4,23 (1,43-9,23*)	7,06 (6,58-10,05*)	1,3 (0,3-5)	1,75 (1,33-2,29)
Grup 4 (n=26)	2,04 (0,75-21,78)	2,12 (0,1-64,72*)	1,95 (0,6-5,75*/**)	1,27 (1-6)
Grup 5 (n=9)	1,7 (0,94-8,26)	10,15 (2,07-259,56)	2,3 (1-8,75*)	1,7 (1,14-7*/***)
Grup 6 (n=66)	1,69 (0,71-13,46)	1,65 (0,16-82,64)	1,33 (0,3-5,91)	1,33 (0,6-1)

*p<0,05 (Grup 6) ve **p<0,05 (Grup 4-1) *** p<0,05 (Grup 4-5)

CRP: C-Reaktif Protein

PCT: Prokalsitonin

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Tartışma

CRP enfeksiyon/sepsise spesifik bir bulgu olmayıp tanı koyma yanında tedaviye yanıtın izlenmesinde de yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir ve iyi bir klinik değerlendirmeye birlikte yorumlanmalıdır. CRP sepsis konsensus kriterlerinde de yer alan bir parametredir (1-5). Sonuçlarımız gerek ilk kez sepsis tanısı alındığında gerekse sepsis derecesi arttığında CRP, PCT düzeyleri ve SOFA skorlarında istatistiksel olarak anlamlı artışın olduğunu gösterdi. Yoğun bakıma yattığı anda sepsis tanısı olmayıp yatış süresince sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan gruptaki hastalarda artış

oranı sepsis evrelerindeki artış oranlarına göre daha yüksek bulundu.

Sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısı alan hastaların ortalama CRP düzeyleri sırasıyla 9,33, 13,76 ve 16,77 mg/dl olarak bulundu (Tablo-4). Sümer ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sepsis tanılı grupta CRP düzeyi 139,5 mg/dl olarak saptanmış; CRP yanında PCT, IL-6, IL-8 ve endotoksin düzeylerinin de tedaviye yanıtın izleminde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (6). Bu çalışmada ortalama CRP düzeyinin sepsisin hangi aşamasına ait olduğu belirtilmemektedir. Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak sepsis, ağır sepsis ve septik şok tanısının

konduğu sıradaki ilk düzeyler ve bunların değişimleri karşılaştırılmıştır.

Sepsisli yaşlı hastalarda prognoza etki eden faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada eksitus olan gruptaki ortalama CRP düzeyi 18,42 mg/dl, şifayla taburcu grupta ise 13,50 mg/dl olarak bulunmuştur (7). Bir diğer çalışmada ise Aks ve ark. (8) şiddetli sepsis ile başvuran erişkin hastaların mortalitesine etki eden faktörleri incelemişler ve CRP, laktat düzeyleri ve APACHE II ile SOFA skorlarının yüksek mortalite ile ilişkili değişkenler olarak belirlemişlerdir. Sepsis tanısı alan hastalarda SOFA skoru, lökosit sayısı, PCT ve IL-6 düzeylerinin 30 günlük mortaliteye etki eden belirteçler olabileceğini öne sürmüşlerdir (9). Sonuçlarımız bu çalışmalara benzer bulunmuştur. Sepsis, ağır sepsis ve septik şok dönemlerindeki CRP, PCT, Laktat düzeyleri ve SOFA skorları sepsis olmayan döneme göre anlamlı olarak yüksektir (Tablo-4, Tablo-5).

Sepsisin şiddeti ile serum prokalsitonin ve CRP düzeylerinin anlamlı bir korelasyon gösterdiğini bildiren çalışmaların aksine septik şoklu hastalarda sepsis ve ağır sepsisli hastalara göre CRP düzeyinin daha düşük olduğunu ve CRP düzeylerinin hastalığın şiddetini belirleyen bir marker olamayacağını öne süren çalışmalar da vardır (10, 11). Sonuçlarımız CRP düzeylerinin hem sepsisin tanı aşamasında hem de sepsis durumu ağırlaştıkça yükseldiğini göstermektedir (Tablo-2, Tablo-4).

Hastaların sepsis olmadığı dönemdeki PCT düzeyleri normal referans aralığında bulundu. Bu durum PCT'nin özellikle enfeksiyöz olaylara spesifik olmasıyla açıklanabilir. Sepsisli olmayan hastalarda CRP düzeyinin ortalama değeri ise referans aralığına göre yüksek (2,6 mg/dl) bulunmuştur. Bu durum yoğun bakımda izlenen hastalarda birçok inflamatuvar sürecin olmasına ve CRP'nin inflamatuvar olaylarda yükselen nonspesifik bir belirteç olması ile açıklanabilir. Bu sonuçlar Sümer ve arkadaşlarının (6) çalışmalarıyla uyumludur. Çalışmamızda da septik şok grubunda ölçülen CRP düzeyleri sepsisin diğer evreleri ve sepsisi olmayan hastalara göre daha yüksek bulundu (Tablo-4).

Eksitus olan gruptaki hastaların yoğun bakıma kabul edildiğinde ilk ölçülen ortalama CRP düzeyi 9,06 mg/dl; eksitus olmayan gruptaki hastaların ilk ölçülen ortalama CRP düzeyi 10,14 mg/dl olarak bulunmuştur. Yoğun bakıma yatışta ilk ölçülen CRP düzeylerinin prognozu belirlemede anlamlı olmadığı şeklinde yorumlanabileceği

kanısında yuz. Ancak yatış boyunca son ölçülen değer ve son ölçülen değerinin ilk ölçülen değere oranının hasta prognozunu belirleme açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir (Tablo-3).

Sepsiste prognozun incelendiği çalışmaların genelinden farklı olarak sepsis evrelerindeki CRP, PCT düzeylerindeki değişimlerinin incelendiği çalışmamızda, sepsis evresinin derecesi yükseldikçe PCT düzeylerinde yükselme görüldü. Ayrıca hastaların PCT düzeylerindeki değişimler incelendiğinde 6 grupta da istatistiksel anlamlı değişme olduğu görüldü (Tablo-4, Tablo-5).

Laktat düzeyi yüksekliğinin sepsiste hücresel disfonksiyonunun bir yansıması olması nedeniyle hastalığın ciddiyeti ve mortalitenin göstergesi olan bir belirteç olduğu bilinmektedir (12,13). Laktat düzeylerinin ağır sepsis ve septik şok döneminde sepsis olmayan döneme göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Tablo-4, Tablo-5). Laktik asidoz, septik şok sırasında da perfüzyonun yetersiz olduğunun veya anaerobik metabolizma geliştiğinin en iyi göstergelerinden biridir. Bu nedenle laktat düzeyi daha çok organ disfonksiyonunun saptanması için kullanılan bir parametredir. Sepsis, ağır sepsis ve septik şokta hipoperfüzyona bağlı yetersiz doku oksijenizasyonunu değerlendirmede ≥ 4 mmol/lit değerleri tanısal olarak anlamlı olduğu ileri sürülmektedir. (6).

Çalışmamızda laktat düzeyi ve SOFA skorunun sepsis ve evreleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği görülmektedir.

Sepsisin ciddiyetinin artışı ile birlikte CRP, PCT, Laktat düzeyleri ve SOFA skoru değişimlerinin değerlendirilmesi literatürdeki benzer araştırmalardan çalışmamızı farklı kılmaktadır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçlarında sepsis olmayan grubun CRP düzeylerindeki değişimleri incelendiğinde artış oranları en fazla septik şok tanısı aldıklarında, sonrasında azalan sıra ile ağır sepsis ve sepsise geçişlerde oldu. Sepsisteki hastaların da artış oranları septik şoka geçişte ağır sepsise geçişten daha fazla bulundu. Sepsis tanısında bu biyokimyasal belirteçlerin değişimlerin prognostik olarak önemli olabileceği kanısına varıldı.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 801–10.
2. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 775–87.
3. Seymour CW, Liu VX, Lwashyna TJ et al Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315 (8): 762–74.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017; 45 (3): 486-552.
5. Dupuy AM, Philippart F, Péan Y, et al. Role of biomarkers in the management of antibiotic therapy: an expert panel review: I- currently available biomarkers for clinical use in acute infections. Ann Intensive Care. 2013; 3 (1): 22.
6. Sümer Ş, Erayman İ, Arıbaş Türk E. Sepsisin erken tanısı ve takibinde prokalsitonin, CRP, IL-6, IL-8 ve endotoksinin rolü. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2010; 40 (1): 27-36.
7. Arslan A. et al. Sepsisli yaşlı hastalarda mortaliteyi belirlemede sistatin-C ve pro-BNP'nin etkisi Gaziantep Med J 2014; 20 (1): 47-51.
8. Aks M, Mehta AA, James P. Predictors of mortality of severe sepsis among adult patients in the medical Intensive Care Unit. Lung India 2017; 34 (4): 330-35.
9. Shukeri WFWM, Ralib AM, Abdulah NZ, Mat-Nor MB. Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients. J Crit Care. 2018 Feb; 43: 163-68.
10. Müller B, Becker KL, Schachinger H, et al. Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. Crit Care Med 2000; 28 (4): 977-83.
11. Suprin E, Camus C, Gacovin A, et al. Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU Intensive Care Med 2000; 26 (9) 1232-8.
12. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. N Engl J Med. 2014; 371 (24): 2309-19.
13. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015; 43 (3): 567- 73.

Crystalloid preload versus crystalloid coload during spinal anesthesia for ureterorenoscopy: A randomized controlled trial

Üreterorenoskopi için spinal anestezi sırasında kristalloid preloada karşı kristalloid koloada: Randomize kontrollü çalışma

Nurhayat Kılınç

Mustafa Nuri Deniz

Elvan Erhan

Ege University School of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: The optimal strategy of fluid administration during spinal anesthesia is still unclear. In this double-blind randomized study, we assessed the timing of fluid administration for spinal anesthesia in patients undergoing ureterorenoscopy.

Materials and Methods: 60 ASA I-III patients scheduled for anesthesia were randomly allocated to receive either 500 ml crystalloid preload (30 minutes before spinal anesthesia) or 500 ml crystalloid coload (at the start of spinal anesthesia). Ephedrine 5 mg boluses were administered when the systolic blood pressure decreased more than 20% of the baseline value. Atropine 0.5 mg was given to the patients whose heart rate decreased below 50 beats/minutes. Hemodynamic variables were recorded during the surgery.

Results: The groups were compared in terms of demographic data and surgical time and there was no difference between them. In Group II, only 1 patient needed ephedrine, while in Group I, no patient was administered ephedrine. No patients in both groups needed atropine for bradycardia. There was no difference between the groups in terms of the need for ephedrine.

Conclusion: Crystalloid preload and crystalloid coload administration do not differ in terms of the need for vasopressor agents in patients undergoing ureterorenoscopy under spinal anesthesia.

Keywords: Spinal anesthesia, preload, coload, crystalloid.

Öz

Amaç: Spinal anestezi sırasında optimal sıvı yönetimi stratejisi hala belirsizdir. Bu çift kör randomize çalışmada, üreterorenoskopi yapılan hastalarda spinal anestezi için sıvı uygulamasının zamanlamasını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem: Anestezi alması planlanan 60 ASA I-III hasta, 500 ml kristalloid preload (spinal anesteziye 30 dakika önce) veya 500 ml kristalloid koloada (spinal anestezinin başlangıcında) alacak şekilde rastgele ayrıldı. Sistolik kan basıncı, bazal değerlerin %20'sinden daha fazla azaldığında, Efedrin 5 mg bolus uygulandı. Kalp atım hızı 50 atım/dakikaya düşen hastalara atropin 0,5 mg verildi. Ameliyat sırasında hemodinamik değişkenler kaydedildi.

Bulgular: Gruplar demografik veriler ve cerrahi süre açısından karşılaştırıldı. Gruplar arasında demografik veriler ve operasyon süreleri açısından herhangi bir fark saptanmadı. Grup II'de sadece bir hastada efedrin gereksinimi olurken Grup I'de hiçbir hastaya efedrin uygulanmadı. Her iki grupta da hiçbir hastada bradikardi için atropine ihtiyaç duyulmadı. Gruplar arasında efedrin ve atropine gereksinimi açısından herhangi bir fark saptanmadı.

Sonuç: Üreterorenoskopi yapılan hastalarda, spinal anestezi öncesi ve spinal anestezi sırasında uygulanan kristalloid infüzyonları, vazopressör ajanlarına ihtiyaç açısından farklılık oluşturmamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Spinal anestezi, preload, koloada, kristalloid.

Introduction

Hypotension and bradycardia are the most frequent and serious side effects of spinal anesthesia. In extensive studies, the incidence of hypotension is reported to be 33% (8-30%) in non-obstetric findings (1). Sympathectomy, caused by spinal anesthesia, causes systemic vascular resistance (SVR) to drop and the venous capacitance to increase; and secondary relative hypovolemia causes hypotension in turn. In order to preserve the arterial blood pressure, the decrease in SVR should be minimalized and the increase in cardiac output (CO) should be maximized through an optimal fluid/vasopressor regimen. Numerous methods have been analyzed for the prevention and treatment of hemodynamic disturbances. Optimal fluid therapy has been acknowledged to be essential to that end; in addition, the type and volume of fluid and its administration time frame are regarded to be important (1, 2). To this respect, the pre-spinal anesthesia administration of crystalloid and colloid solutions is the most frequently applied method to prevent hypotension (3, 4). Nevertheless, recent studies have shown colloid solution administration during spinal anesthesia to be more successful in preventing hypotension than pre-spinal anesthesia solution administration (preload). However, the majority of these studies were carried out on obstetric findings (2, 5).

The objective of this prospective study was to investigate the effects of crystalloid solution administration on hypotension 30 minutes before and during spinal anesthesia in ureterorenoscopy (URS) under anesthesia.

Materials and Methods

The study was designed to be prospective, randomized, and double-blind. After the necessary permissions were obtained from the Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee, 60 female and male patients aged 18-65 to receive URS surgery in the urology operating theatre in ASA I-III groups participated in the study voluntarily, whose written consent forms were received. Patients with hematologic disorders and receiving anticoagulant therapy along with those with serious heart failure (New York Heart Association III/IV) and receiving beta-blocker treatment were excluded from the scope of the study.

Vascular access was established with 18G branule before the operation in all the participant patients. Standard monitoring was applied to the patients taken into the operating room before the premedication was administered, following which their basal systolic arterial pressure (SAP), diastolic arterial pressure (DAP), mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and SpO₂ levels were measured and recorded. Among the patients divided into two groups in a randomized method, 500 ml 0.9% NaCl was administered to those in Group I (preload) 30 minutes before spinal anesthesia while 500 ml 0.9% NaCl intravenous infusion was administered to the patients in Group II (coload) immediately before spinal anesthesia. Spinal anesthesia was performed on the patients in both groups in the sitting position with 12.5 mg 0.5% bupivacaine heavy (2.5 ml) through a 25-gauge Quincke needle at the L3-L4 interspace, immediately following which the patients were placed to the supine, and then the lithotomy positions. Then, 2 ml/kg/h 0.9% NaCl infusion was administered to the patients in both groups. The SAP, DAP, MAP, HR, SpO₂ and sensory block levels of the patients were measured and recorded in basal values prior to spinal anesthesia (T₀), in the sitting position prior to spinal anesthesia (T₁), in the supine position after spinal anesthesia (T₂), upon being placed to the lithotomy position (T₃), in every 5 minutes during each operation afterward, and also at the end of each operation, immediately before being placed from the lithotomy position to the supine position (T₄), in initial values after being placed from the lithotomy position to the supine position (T₅), and after 15, 30, 45, and 60 minutes following the operation. In addition, their pre-operation and post-operation Hb values were recorded. 5 mg Ephedrine Hydrochloride intravenous (iv) was administered to the patients whose SAP levels expressed a 20% lower value during the operation than their basal levels, and 0.5 mg atropine iv was administered to the patients whose HR levels dropped below 50 beats/min. These dosages were re-administered when necessary; also, their administration time intervals, total dosage amounts, and side effects if experienced (such as nausea and vomiting) were recorded.

The researcher anesthesiologist doctor, who monitored the patients, recorded data and carried

out necessary evaluations, worked blinded during the study along with the participating patients. In addition, the solutions were administered by another researcher so as not to enable either the researcher or the patients to see them.

Regarding the statistical assessments, Student's t-test was used to compare parametric data between the groups, and the Mann-Whitney U test was used to compare non-parametric data between the groups. Chi-squared test was used to compare qualitative data. The value $p < 0.05$ was acknowledged to be significant.

Results

No statistically significant differences were observed between the groups in terms of their demographic data and surgical duration (Table-1). Both groups had similar sensory block levels. No statistically significant differences were observed between the groups in terms of their vasopressor (VP) necessities (In group II, only 1 patient needed vasopressor), administered solution amounts, pre-operation and post-operation hemoglobin (Hb) values, and intraoperative additional analgesia necessities (Table-2). Also, no patients in both groups needed atropine for bradycardia.

Table-1. Demographic data, surgical durations, and ASA distributions of the groups

	Group I (n=30)	Group II (n=30)	P
Age (years)	47.3 ± 9	46.4 ± 9	0.74
Weight (kg)	77 ± 9.6	11.5 ± 13	0.95
Height (cm)	168 ± 7.5	168.4 ± 10	0.88
ASA I/II	18/12	17/13	1
Surgical duration (min)	16 ± 7	16.3 ± 6.5	0.85
Block Levels	8.2 ± 1.3	7.9 ± 1.2	0.42

Mean ± Standard deviation

No statistically significant differences were observed between the groups in terms of their vasopressor (VP) necessities, administered solution amounts, pre-operation and post-operation hemoglobin (Hb) values, and intraoperative additional analgesia necessities (Table-2).

Table-2. The vasopressor necessities, the solution amounts administered pre-operation, and pre-operation and post-operation Hb values of the groups.

	Group I (n=30)	Group II (n=30)	P
VP Necessity (n)	30/0	29/1	1
Pre-operation Solution (ml)	546 ± 19	566 ± 20.6	0.69
Pre-operation Hb (mg/dl)	13 ± 1.5	13.8 ± 1.6	0.95
Post-operation Hb (mg/dl)	12.5 ± 1.4	13 ± 1.6	0.59

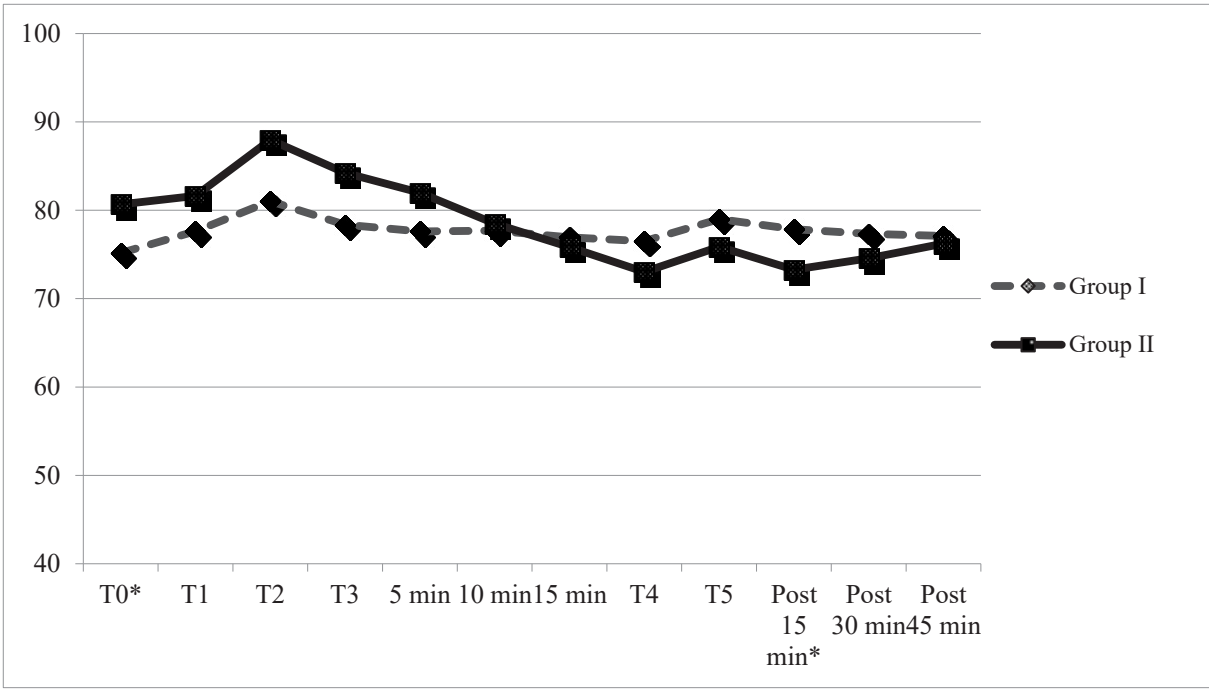
VP: Vasopressor

Among the hemodynamic values obtained from the groups, statistically significant differences were observed only between basal heart rate values of the groups, and between basal HR levels (T_0) and post-operation fifteenth-minute HR levels of each group ($p < 0.05$) (Figure-1).

Regarding the comparison of SAP levels, while there was a decrease compared to basal SAP levels, this decrease was observed not to be statistically significant (Figure-2).

After comparing DAP levels, it was determined that there was a statistically significant decrease in DAP levels in the supine position after spinal anesthesia (T_2), immediately after the lithotomy position was administered (T_3), during the last measurement in the post-operation lithotomy position (T_4), after being placed from the lithotomy position to the supine position (T_5), and after the first fifteen minutes during the post-operation period, compared to basal DAP levels (T_0), and this decrease was more significant in Group I than in Group 2 ($p < 0.05$) (Figure-3).

Regarding the measured MAP levels; compared to the initial MAP levels, there was a decrease in the levels obtained in the supine position after spinal anesthesia (T_2), after being placed from the lithotomy position to the supine position after the operation (T_5), and a statistically significant difference between these two time periods were observed. Based on the comparison between the groups, the measurements of MAP levels were found to be significantly lower in Group I than in Group II ($p < 0.05$) (Figure-4).



*p<0.05

Figure-1. Measured heart rates of each group.

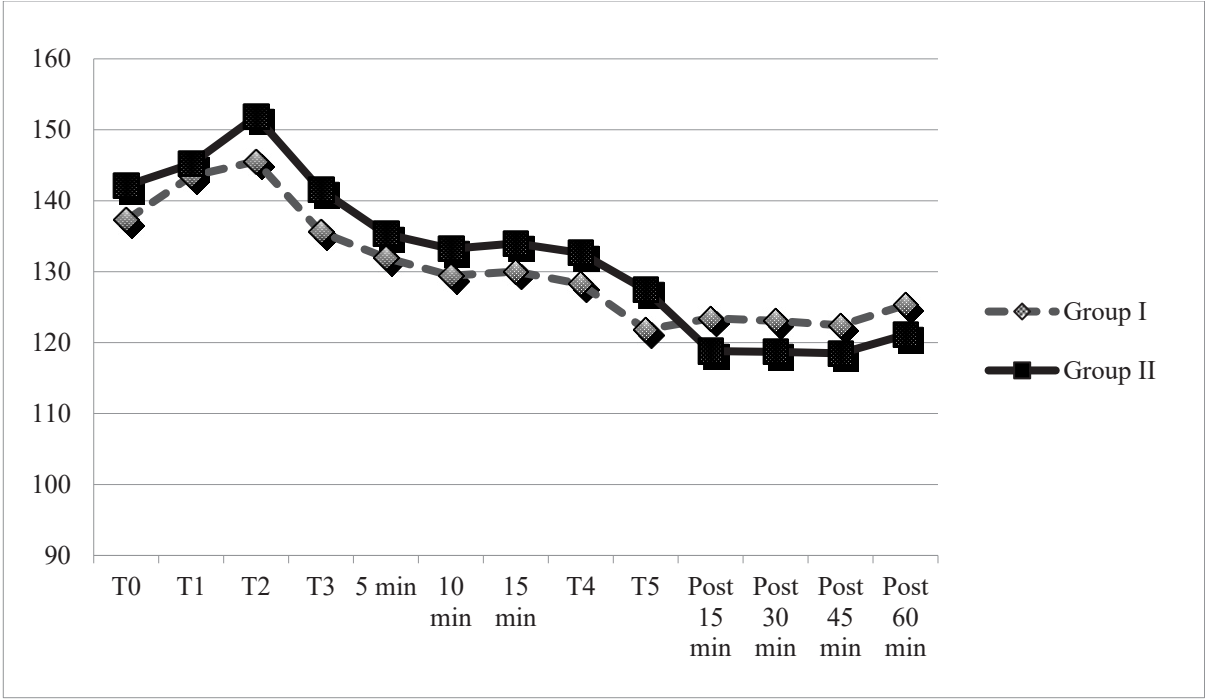


Figure-2. Measured systolic arterial pressure levels of each group.

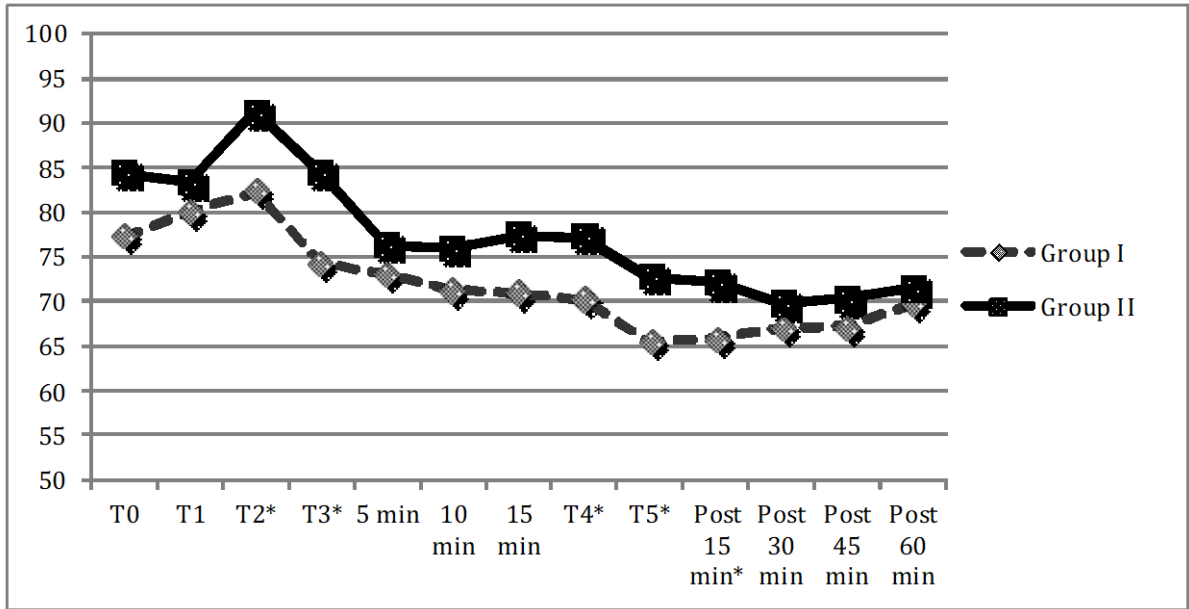


Figure-3. Measured diastolic arterial pressure levels of each group (* $p < 0.05$).

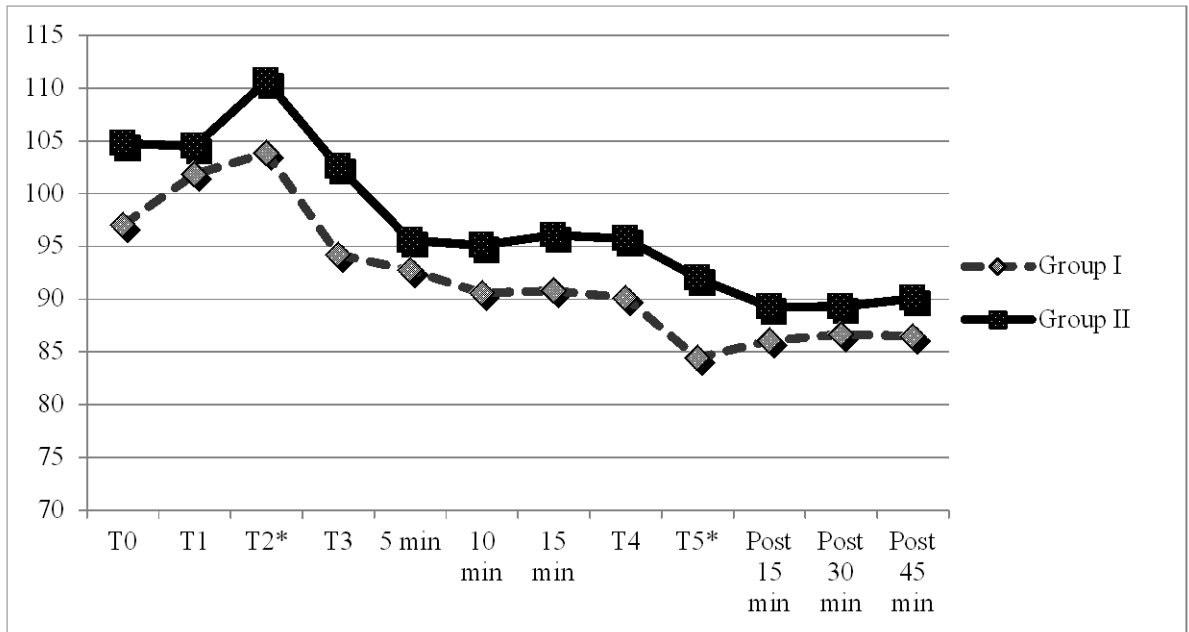


Figure-4. Measured mean arterial pressure levels of each group (* $p < 0.05$).

Discussion

Apart from its advantages, the most frequent and serious side effects of spinal anesthesia are hypotension and bradycardia (6). The incidence rates of hypotension based on spinal anesthesia are reported differently on the basis of the

definition of hypotension preferred in studies and studied patient groups. In the cases of caesarian attempts under spinal anesthesia, the incidence has been reported to be 25% when the blood pressure is below 100 mm/Hg and 21% when it drops below 80% of the initially measured levels (7). Carpenter et al (8) studied 952 patients under

spinal anesthesia with no preloads and determined that these patients developed hypotension by 33%. In a study carried out by Critchley et al (9). Analyzing the results of spinal anesthesia administration in old patients, they reported that these patients developed hypotension by 70%. Numerous studies have been carried out investigating the administrations of phenylephrine and ephedrine to prevent SVR from decreasing, and solutions to provide an increase in cardiac output (6). There are also several studies comparing the administration of crystalloid or colloid solutions before (preload) or during (coload) spinal anesthesia (10-12). The preload administration of crystalloid solutions (10-20 ml/kg) has been utilized for years to prevent hypotension. In a study carried out by Rout et al. (10) on cases undergoing caesarian operations under spinal anesthesia, they administered 20 ml/kg crystalloid solution as preload to the first group, while they did not administer any preloads to the second group. Consequently, they observed that while the preloaded group developed hypotension by 66%, the group without any preloads developed hypotension by 71%. Studies have reported and suggested that administering crystalloids 30 minutes before spinal anesthesia (preload) cannot completely prevent hypotension in elderly patients, which may be related to the fact that 80% of crystalloid fluids lodge in the interstitial space and they have a short duration of volume effect due to their low molecular weight (9). Considering the fast redistribution of crystalloids, fluids are recommended to be efficiently administered during the formation process of sympathetic blockage. In addition, high amounts of crystalloids degrade the capacity of blood to transfer oxygen and may cause pulmonary edema (4). Administering high amounts of such fluids have been reported to dilute plasma proteins, causing decreased colloid oncotic pressure and increased extravasation (11). In a study carried out by Park et al. (11), cases were divided into three groups and preloaded with 10, 20 and 30 ml/kg crystalloids, and no significant differences were observed among the groups in terms of hypotension incidence and ephedrine necessity. In this study, it has been reported that preloading with a higher volume than 10 ml/kg does not provide an advantage. Later studies have suggested that crystalloid administration is more effective in preventing hypotension if it is rapidly infused during the starting process of

intrathecal injection (12). Considering the fast redistribution of crystalloids, fluids are recommended to be efficiently administered when the hypotension risk is at its highest level, i.e. during the first 5-7 minutes of sympathetic blockage formation (1).

In our study in which we compared the administrations of 500 ml crystalloid 30 min before (preload) and during (coload) spinal anesthesia in cases undergoing URS under spinal anesthesia, we observed a significant decrease in both groups' DAP and MAP levels after spinal anesthesia (T_2) and upon being placed from the lithotomy position to the supine position after the operation (T_5) compared to the initial levels ($p < 0.05$). Since DAP and MAP levels of the preloaded first group was lower ($p < 0.05$) compared to the coloaded second group in the aforementioned time frames, coload administration may seem more advantageous for blood pressure levels. However, the absence of a difference between the groups requiring treatment for hypotension suggests that preloading and coload with crystalloid are actually similar with regard to blood pressure levels. In addition, low levels of spinal anesthesia performed for URS surgery may have reduced the need for vasopressors in these patients.

Based on this study we have carried out on the cases undergoing URS, we are of the opinion that placing the patients to the lithotomy position after spinal anesthesia can be a factor that decreases the incidence of hypotension since the lithotomy position which is used in transurethral surgery is extremely crucial. Keeping the patient in this position can often help maintain the blood pressure by enabling a significant volume of blood and interstitial fluid to flow back to the heart. In the case of replacing the patient to the supine position after the operation has been carried out, a blood accumulation on the lower extremity and a consequent decrease in blood pressure may be observed (13, 14).

As a result, it can be concluded within the scope of the study that the preload and coload crystalloid administrations are similar due to the absence of a difference between the groups in terms of the incidence of hypotension requiring treatment in URS surgery, while the lithotomy position can be a factor that decreases the incidence of hypotension.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

References

1. Mercier FJ. Fluid loading for cesarean delivery under spinal anesthesia: Have we studied all the options?. *Anesth Analg* 2011; 113 (4):6 77-80.
[https://doi: 10.1213/ANE.0b013e3182245af4](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182245af4).
2. McDonald S, Fernando R, Ashpole K, Columb M. Maternal cardiac output changes after crystalloid or colloid coload following spinal anesthesia for elective cesarean. *Anesth Analg* 2011; 113 (4): 803-10.
[https://doi: 10.1213/ANE.0b013e31822c0f08](https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822c0f08).
3. Morgan PJ, Halpern SH, Tarshis J. The effects of an increase of central blood volume before spinal anesthesia for cesarean delivery: A qualitative systematic review. *Anesth Analg* 2001; 92 (4): 997-1005.
[https://doi: 10.1097/00000539-200104000-00036](https://doi.org/10.1097/00000539-200104000-00036).
4. Sharma SK, Gajraj NM, Sidawi JE. Prevention of hypotension during spinal anesthesia: a comparison of intravascular administration of hetastarch versus lactated Ringer's solution. *Anesth Analg* 1997; 84 (1): 111-14.
[https://doi: 10.1097/00000539-199701000-00021](https://doi.org/10.1097/00000539-199701000-00021).
5. Ngan Kee WD. Prevention of maternal hypotension after regional anesthesia for cesarean section. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010; 23 (3): 304-9.
[https://doi: 10.1097/ACO.0b013e328337ffc6](https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e328337ffc6).
6. Özyalçın SN, Raj PP, Erdine S, Heavner J, Aldemir T, Yücel A. *Rejyonel Anestezi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2005;159-84.
7. Klöhr S, Roth R, Hofmann T, Rossaint R, Heesen M. Definitions of hypotension after spinal anesthesia for cesarean section: literature search and application to parturients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54 (8): 909-21.
[https://doi: 10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2010.02239.x).
8. Carpenter RL, Caolan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R. Incidence and risk factors for side effects of spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1992;76(6):906-16.
9. Stuart JC, Gin T, Critchley LAH, Short TG. Haemodynamic effects of subarachnoid block in elderly patients. *Br J Anaesth* 1994; 73 (4): 464-70.
[https://doi: 10.1093/bja/73.4.464](https://doi.org/10.1093/bja/73.4.464).
10. Rout CC, Rocke DA, Levin J, Gouws E, Reedy D. A reevaluation of the role of crystalloid preload in the prevention of hypotension associated with spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 1993; 79 (2): 262-9.
[https://doi: 10.1097/00000542-199308000-00011](https://doi.org/10.1097/00000542-199308000-00011).
11. Park GE, Hauch MA, Curlin F, Datta S, Bader AM. The effects of varying volumes of crystalloid administration before cesarean delivery on maternal hemodynamics and colloid osmotic pressure. *Anesth Analg* 1996; 83 (2): 299-303.
12. Dyer RA, Farina Z, Joubert IA, et al. Crystalloid preload versus rapid crystalloid administration after induction of spinal anaesthesia (coload) for elective caesarean section. *Anaesth Intensive Care* 2004; 32 (3): 351-7.
[https://doi: 10.1177/0310057X0403200308](https://doi.org/10.1177/0310057X0403200308).
13. Sakabe T. *Rejyonel Anestezi*. Çeviri: Ateş Y. In: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed). *Klinik Anesteziyoloji (Lange) 4*. Baskı, Çeviri Editörü: Tulunay M, Cuhruk H., Ankara, Güneş Kitabevi 2008; 289-324.
14. Kayhan Z (ed). *Santral Bloklar In: Klinik Anestezi*, 3. Baskı. İstanbul: Logos Yayıncılık 2004.

Dorsal approach technique for the visualization of the aortic arch

Aort kemeri görüntülenmesinde dorsal yaklaşım tekniği

Fırat Ökmen¹ Hüseyin Ekici¹ Metehan İmamoğlu¹ Sabahattin Anıl Arı²
Sabina Garakhanova¹ Ahmet Mete Ergenoğlu¹ Ahmet Özgür Yeniel¹

¹ Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Ege University, Izmir, Turkey

² Menemen State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: In this study, we aimed define a new technique to visualize the aortic arch in order to diagnose aortic arch anomalies with a dorsal approach when fetal spine is in anterior position within the uterus.

Materials and Methods: 115 patients who were referred to the prenatal screening unit between gestational weeks 20-40 were admitted to the study. 110 patients with normal cardiac findings and 5 fetuses with postnatally confirmed diagnosis of coarctation of aorta were evaluated with the new technique.

Results: Aortic arch of 115 fetuses were successfully visualized with the technique defined in detail.

Conclusion: The dorsal approach for the visualization of the aortic arch seems as a durable and a convenient technique for the fetal cardiac evaluation, especially in terms of better diagnostic capability for aortic arch pathologies under circumstances where the ventral approach is not feasible.

Keywords: Fetal ultrasonography, aortic arch, fetal cardiac evaluation, congenital heart disease, coarctation of aorta.

Öz

Amaç: Bu çalışmada, fetus dorso-anterior pozisyondayken aort kemerinin görüntülenmesi ve anomalilerinin tespiti için yeni bir teknik tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 20. ile 40. gebelik haftalarında prenatal değerlendirme birimine yönlendirilen 115 gebe çalışmaya dahil edildi. Normal bulgulara sahip 115 fetus ile doğum sonrası konfirme edilmiş beş aort koarktasyonlu fetus tanımlanan yeni teknik ile değerlendirildi.

Bulgular: 115 dorso anterior duruşlu fetusta aort kemeri tanımlanan yeni teknikte başarıyla gösterilmiştir.

Sonuç: Aort kemerinin izlenmesinde dorsal yaklaşım, özellikle ventral yaklaşımın mümkün olmadığı durumlarda aort kemerinin patolojileri için daha iyi tanı kabiliyeti ile uygun bir teknik olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Fetal ultrasonografi, aort kemeri, fetal kardiyak değerlendirme, konjenital kalp hastalıkları, aort koarktasyonu.

Introduction

Among all congenital malformations affecting fetuses and new-born infants, congenital heart disease (CHD) is the most-common group. The incidence of moderate-to-severe CHD has been reported to be 5–6 per 1,000 live-born infants in many publications (1). It is estimated that,

approximately 80% of CHD occurs in fetuses of mothers without known risk factors. Therefore, screening for fetal CHD is a challenging task (2, 3). CHD is accounted for the largest proportion (30% to 50%) of mortality caused by birth defects (4).

Corresponding author: Sabahattin Anıl Arı
Menemen State Hospital, Department of Obstetrics and
Gynecology, Izmir, Turkey
E-mail: s.anil.ari.md@gmail.com
Application date: 07.11.2019

Accepted: 11.03.2020

Many studies have shown the importance of prenatal diagnosis in congenital heart defects for improving the morbidity rates among these patients (5-7). However, the percentage of prenatal diagnosis of CHD's are reported to be between %30-50 (6-8). Therefore, developing newer diagnostic techniques to improve the detection rates of CHDs stands as a requirement.

The visualization of aortic arch has been defined as a ventral approach in the sagittal plane, while the fetal spine is in a posterior position within the uterus (9). To the best of our knowledge, a dorsal approach to visualize the arch while the fetal spine is adjacent to the anterior wall has never been described so far. Our aim in this study is to define this technique and prove that it is durable in situations when the fetal position is inappropriate for the ventral visualization of the aortic arch.

Materials and Methods

Patients enrolled in this study were selected among the patients who were referred to the antenatal screening unit at the Obstetrics and Gynecology department of Ege University Hospital between January 2017 and January 2018 for second trimester anomaly screening. The local ethics committee of Ege University approved the trial.

All patients were evaluated at 20-40 gestational weeks. The Doppler measurements were conducted by the same experienced physician (F.O.) for all patients using a Voluson E8 ultrasound machine (GE Healthcare, United Kingdom) with a Rab 4-8d 4D probe (GE Healthcare, United Kingdom). Informed consent was obtained from all participants.

The technique was tested in 110 patients with a postnatally confirmed normal cardiac anatomy and 5 patients with a postnatally confirmed diagnosis of coarctation of aorta (CoA). The prenatal diagnosis of CoA was performed via visualization of the aortic arch on a sagittal plane with ventral approach, followed by the demonstration of turbulent flow with color Doppler and increased blood flow with spectral Doppler. Patients were re-evaluated with the dorsal approach technique described below and same diagnostic parameters were obtained.

Determination of fetal situs and lie is required on the first hand. The probe is positioned as to visualize the fetal spine on a sagittal plane as shown in (Figure-1). Then, the probe is moved towards the left of the fetus and the spine, and tilted with an angle to the right in order to obtain a

complete image of the arch and the descending aorta (Figure-2). A rotation of 15 degrees towards left side of the fetus should also be performed for the appropriate visualization for the late second trimester and third trimester fetuses (Figure-3). The aortic arch and the descending aorta can completely be visualized if these steps are sequentially followed.

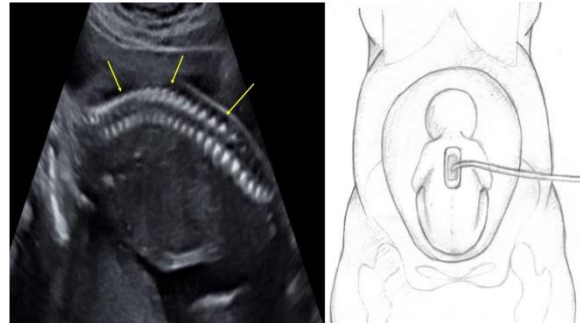


Figure-1. Fetal spine (arrows) in the sagittal plane.

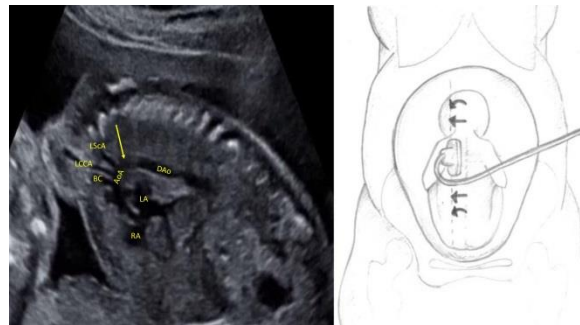


Figure-2. Aortic arch with the dorsal approach. Arrows point to aortic isthmus. LSCA: Left subclavian artery; LCCA: Left common carotid artery; BC: Brachiocephalic artery; AoA: Aortic arch; DAo: Descending aorta; LA: Left atrium; RA: Right atrium.

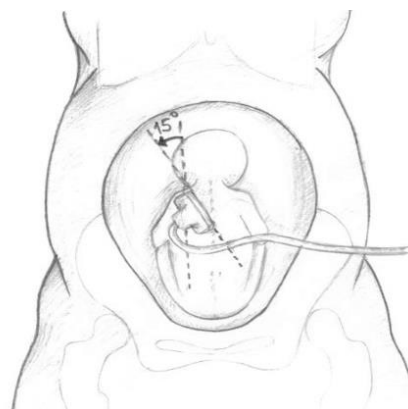


Figure-3. Rotation of the probe to visualize the aortic arch with advancing gestational age.

Results

Total number of 115 patients, consisting of 110 fetuses with normal cardiac anatomy and 5 patients with postnatally confirmed diagnosis of CoA were evaluated. 110 patients with a mean gestational age of 30.7 weeks were included and aortic arch were successfully visualized with the dorsal approach.

Mean gestational age for the diagnosis of CoA was found to be 30 weeks for the five patients with CoA. Two patients were found to be having ventricular septal defects (VSD) and one patient had a persistent left superior vena cava and a VSD associated with CoA. Other two cases had isolated CoA only. Gestational week of diagnosis and additional findings are listed in (Table-1).

Table-1. Diagnosis weeks and additional findings of patients with CoA.

Patient Number	Gestational week of Diagnosis	Additional Findings
1	33	Ventricular septal defect
2	25	Ventricular septal defect
3	24	Isolated
4	33	Ventricular septal defect + persistent left superior vena cava
5	35	Isolated

Dorsal approach for the visualization of the aortic arch was found to be successful to demonstrate the CoA in all five patients. All patients were re-evaluated with postnatal echocardiography and the diagnosis was confirmed. (Figure-4) shows the ultrasound image of one of the patients with CoA with the dorsal approach.

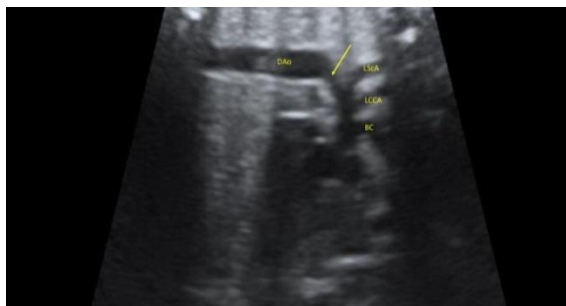


Figure-4. Ultrasound image of CoA with the dorsal approach. Arrows point to aortic isthmus and coarctation. LScA: Left subclavian artery; LCCA: Left common carotid artery; BC: Brachiocephalic artery; DAo: Descending aorta.

Discussion

Fetal cardiac evaluation is undoubtedly a challenging process, both to practice and teach, due to the rich variation in complex pathologic presentations. Sagittal visualization of fetal aortic arch presents additional information to the findings acquired in the three-vessel trachea view in order to evaluate the aortic arch anomalies such as CoA and interrupted aortic arch.

CoA is shown to be observed in 5 % of newborns with a diagnosis of CHD (10). An increased risk of recurrence is also reported as 2-6 % with the history of a prior newborn with CoA. The risk is reported as 4 % if the mother has a diagnosis of CoA (11,12).

There is a number of techniques defined for the sagittal visualization of the aortic arch with a ventral approach. Yoo et al. defined their technique with the principal of positioning the probe in order to visualize the ascending aorta and the descending aorta in the same plane in the three-vessel view on the first hand, and rotating the probe 90 degrees afterwards to obtain the candy cane view of the aortic arch with its branches towards fetal head and neck (9). Another ventral approach is defined as visualizing the aortic arch in the left parasagittal plane by sliding the probe from the sagittal view of the thoracic fetal spine to the left.

However, in some instances, the fetal position may not always be ideal for the ventral approach to be performed. With advancing gestational age, the fetal chin is approximated to the fetal thorax and the echogenicity of the ribs increase. In addition, fetal spine is frequently observed in the anterior position. Dorsal approach for the aortic arch seems durable for the fetal cardiac evaluation to be appropriately completed under these circumstances.

The advancing technology of modern ultrasonography devices, especially three-dimensional (3D) and four-dimensional (4D) screening techniques have significantly contributed to the increased rate of detection of cardiac pathologies so far. However, the use of ultrasonography devices bearing these technologies are costly and may not be available in every hospital setting. Therefore, improvement of two-dimensional (2D) techniques may also be beneficial for widespread application of fetal cardiac screening in terms of decreasing the costs and increasing the number of patients screened.

Dorsal approach also bears some limitations. Increased vertebral echogenicity with advancing gestational age may interfere with the sagittal views. In addition, if the fetal lie is longitudinal and the spine is located in proximity to the maternal right side, obtaining an ideal view may be difficult because the probe would need to be moved to the lateral of the maternal abdomen with advanced gestational age.

Our technique has not been tested in patients with interrupted aortic arch. However, we believe that the dorsal approach for the visualization of

the aortic arch would be beneficial in this group of patients as well.

Conclusion

The dorsal approach for the visualization of the aortic arch seems as a durable and a convenient technique for the fetal cardiac evaluation, especially in terms of better diagnostic capability for aortic arch pathologies under circumstances where the ventral approach is not feasible.

We declare that we have no conflict of interest.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

References

1. Hunter, L.E. and J.M. Simpson, Prenatal screening for structural congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*, 2014. 11 (6): 23-34.
2. Kleinert, S., Routine prenatal screening for congenital heart disease. *Lancet*, 1996. 348 (9031): 836.
3. Stumpflen, I., et al., Effect of detailed fetal echocardiography as part of routine prenatal ultrasonographic screening on detection of congenital heart disease. *Lancet*, 1996. 348 (9031): 854-7.
4. Gilboa, S.M., et al., Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*, 2010. 122 (22): 2254-63.
5. Familiari, A., et al., Risk Factors for Coarctation of the Aorta on Prenatal Ultrasound: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*, 2017. 135 (8): 772-85.
6. Trines, J., et al., Effectiveness of prenatal screening for congenital heart disease: assessment in a jurisdiction with universal access to health care. *Can J Cardiol*, 2013. 29 (7): 879-85.
7. Oster, M.E., et al., A population-based study of the association of prenatal diagnosis with survival rate for infants with congenital heart defects. *Am J Cardiol*, 2014. 113 (6): 1036-40.
8. Jaeggi, E.T., et al., Comparative analysis of pattern, management and outcome of pre- versus postnatally diagnosed major congenital heart disease: a population-based study. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 17 (5): 380-5.
9. Yoo, S.J., et al., Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 22 (5): 535-46.
10. Ferencz C, Rubin J, Loffredo C, Magee C. Epidemiology of congenital heart disease: the Baltimore-Washington Infant Study, 1981–1989. Mt. Kisco, New York: Futura Publishing; 1993. 11 (5): 455-6.
11. Nora JJ, Berg K, Nora AH. Cardiovascular diseases: Genetics, epidemiology and prevention, New York: Oxford University Press; 1991: 53-81.
12. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Anderson RH, Tynan MJ. Familial recurrence of congenital heart disease in a prospective series of mothers referred for fetal echocardiography. *Am J Cardiol* 1986; 58: 334-7.

Anterior segment evaluation in unilateral oculodermal melanocytosis

Unilateral okülodermal melanositozda ön segment değerlendirilmesi

Melis Palamar

Ege University, Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: To compare the anterior segment parameters of effected and normal eyes of unilateral oculodermal melanocytosis (ODM) patients.

Materials and Methods: A retrospective chart and Scheimpflug camera database review for unilateral ODM patients were conducted. Anterior chamber depth (ACD), anterior chamber volume (ACV), anterior chamber angle (ACA) width, central corneal thickness (CCT), keratometry, pupilla diameter parameters of the eye with ODM (Group 1) was compared to the normal (Group 2) eye.

Results: Sixteen patients with a mean age of 32.50 ± 12.20 (range 12 and 48) were enrolled. No difference between groups were detected in terms of ACD, ACV, CCT, keratometry, pupilla diameter ($p=0.655$, $p=0.812$, $p=0.131$, $p=0.434$, $p=0.325$, $p=0.509$, respectively). Although ACA was lower in Group 1 the difference was not statistically significant ($p=0.057$).

Conclusion: Although not statistically significant, there seems to be a tendency for shallow ACA readings in unilateral ODM eyes when compared to normal contralateral eyes. However, more studies with larger number of patients that evaluate this issue are needed.

Keywords: Anterior segment, cornea, eye, oculodermal melanocytosis, topography.

Öz

Amaç: Tek taraflı okülodermal melanositoz (ODM) hastalarının etkilenmiş gözleri ve karşı taraf normal gözlerini ön segment parametreleri açısından karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem: Tek taraflı ODM olan hastaların dosyaları ve Scheimpflug kamera ile alınmış ölçümleri retrospektif olarak incelendi. ODM'li gözler (Grup 1) ve karşı normal gözler (Grup 2) ön kamara derinliği (ÖKD), ön kamara hacmi (ÖKH), ön kamara açısı (ÖKA) genişliği, santral kornea kalınlığı (SKK), keratometri, pupilla çapı parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaşları $32,50 \pm 12,20$ (12 ve 48 arası) olan 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında ÖKD, ÖKH, SKK, keratometri, pupilla çapı değerleri açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p=0,655$, $p=0,812$, $p=0,131$, $p=0,434$, $p=0,325$, $p=0,509$). ÖKA değerleri Grup 1 gözlerde Grup 2 gözlerden daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,057$).

Sonuç: İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ÖKA değerleri tek taraflı ODM hastalarının etkilenmiş gözlerinde karşı taraf normal gözlerden daha dar olma eğilimindedir. Bu konuda daha çok sayıda hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Göz, kornea, okülodermal melanositoz, ön segment, topografi.

Introduction

Ocular/oculodermal melanocytosis is a congenital periocular pigmentary condition that can lead to development of uveal melanoma, estimated at 1 in 400 affected patients (1). It was first described by Ota (2) as a periocular pigmentary condition. This condition is known with several names including *melanosis oculi*, *nevus of Ota*, and *oculocutaneous melanosis*. This congenital pigmentary abnormality consists of excess melanocytes within the periocular skin, sclera, uvea, orbit, meninges, palate, or tympanic membrane. Although it is generally unilateral, rare bilateral cases might also be seen. The melanocytic pigmentation can involve the skin (dermal) or eye (ocular) alone, or can be seen in both tissues (oculo-dermal). The main concern with this problem is the risk for development of melanoma, predominantly in the uvea (3, 4). It is also known that glaucoma and anterior uveitis are more commonly seen in these eyes (5).

The evaluation of the anterior segment parameters enables important information that improves our knowledge and understanding of aqueous humour dynamics, primary open-angle glaucoma, pigmentary glaucoma, and ocular pharmacokinetics. Pentacam rotating Scheimpflug camera (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) enables quantitative information and qualitative imaging of the anterior and posterior surfaces of the cornea, anterior chamber, iris, and lens (6, 7).

In this study, it is aimed to investigate the effect of oculodermal melanocytosis on anterior chamber depth (ACD), anterior chamber volume (ACV), anterior chamber angle (ACA) width, central corneal thickness (CCT), keratometry, and pupilla diameter. To the best of our knowledge, the comparison of these parameters with Pentacam in unilateral oculodermal melanocytosis patients have not previously been reported.

Materials and Methods

A total of 16 unilateral oculodermal melanocytosis patients (4 males, 12 females) with the mean age of 32.50 ± 12.20 (range 12 and 48) were enrolled. All patients were examined, and all measurements were performed by the same ophthalmologist. The demographic data (age and gender) and clinical evaluation including best-corrected visual acuity (BCVA), intraocular pressure (IOP), oculodermal

melanocytosis site were noted. The affected (Group 1) and contralateral normal eyes (Group 2) were compared. None of the individuals had any corneal or posterior segment pathology, glaucoma, history of previous eye surgery or trauma, history of using topical/systemic medications or systemic diseases that could interfere the eye. None of the individuals demonstrated corneal abnormality related to ocular/oculodermal melanocytosis and none had the history of contact lens use.

All Pentacam measurements were obtained under standart dim light as previously described (7-9). The Pentacam CES system is based on a 180° rotating Scheimpflug camera which can take 12–50 single images to reconstruct the anterior chamber. Herein, anterior segment reconstructions were produced with 25 single captures. After completing a scan, Pentacam software constructs the 3-dimensional image of the anterior segment and calculates the anterior chamber parameters. This imaging provides measurements of ACD, ACV, ACA width, CCT, pupil size and keratometry.

The study and data collection were compliant with the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the Ethical Board of Ege University Faculty of Medicine (70198063-050.06.04). Statistical analysis was performed with SPSS for Windows Version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All data were reported as averages \pm standard deviations (SD). T test was used for parametric and Mann-Whitney U test was used for nonparametric data. A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Results

All the eyes in Group 1 had both dermal and ocular components and had dark fundus. Mean BCVA of Group 1 and Group 2 were 0.94 ± 0.22 (range, 0.1 and 1) and 1.00 ± 0.00 (range, 1 and 1), respectively ($p=0.509$). Mean IOP of Group 1 and Group 2 eyes were 14.50 ± 1.82 (range, 10 and 18) mmHg and 14.37 ± 1.89 (range, 10 and 18) mmHg, respectively ($p=0.780$).

Table-1. The demographics and the Scheimpflug camera measurements of the effected (Group 1) and normal (Group 2) eyes.

	Affected eye (Group 1) (Mean, SD, range)	Normal eye (Group 2) (Mean, SD, range)	p value
BCVA	0.94 ± 0.22 (0.1-1)	1.00 ± 0.00 (1-1)	0.509
IOP (mmHg)	14.50 ± 1.82 (10-18)	14.37 ± 1.89 (10-18)	0.780
ACD (mm)	2.94 ± 0.32 (2.25-3.47)	2.93 ± 0.33 (2.30-3.50)	0.655
ACV (mm)	163.12 ± 35.91 (96-216)	159.00 ± 35.19 (108-217)	0.812
ACA width (mm)	35.03 ± 6.26 (22.10-44.70)	32.42 ± 5.90 (22.90-48.40)	0.131
Pupil size (mm)	3.90 ± 1.03 (2.86-6.39)	4.09 ± 1.12 (2.56-6.33)	0.509
CCT (micrometer)	565.43 ± 42.55 (516-658)	572 ± 42.58 (497-639)	0.150

SD: standard deviation; BCVA: best corrected visual acuity; IOP: intraocular pressure; ACD: anterior chamber depth; ACV: anterior chamber volume; ACA: anterior chamber width; CCT: central corneal thickness.

Mean ACD measurements of Group 1 and Group 2 eyes were 2.94 ± 0.32 (range, 2.25 and 3.47) mm and 2.93 ± 0.33 (range, 2.30 and 3.50) mm, respectively (p=0.655) (Table-1). Mean ACV of Group 1 and Group 2 were 163.12 ± 35.91 (range, 96 and 216) mm and 159.00 ± 35.19 (range, 108 and 217) mm, respectively (p=0.812).

Mean ACA width measurements of Group 1 and Group 2 eyes were 35.03 ± 6.26 (range, 22.10 and 44.70) degree and 32.42 ± 5.90 (range, 22.90 and 48.40) degree, respectively (p=0.131).

Mean pupil size measurements of Group 1 and Group 2 eyes were 3.90 ± 1.03 (range, 2.86 and 6.39) mm and 4.09 ± 1.12 (range, 2.56 and 6.33) mm, respectively (p=0.509).

Mean CCT measurements of Group 1 and Group 2 eyes were 565.43 ± 42.55 (range, 516 and 658) micrometer and 572 ± 42.58 (range, 497 and 639) micrometer, respectively (p=0.057).

Mean K1 values of Group 1 and Group 2 eyes were 42.53 ± 1.46 (range, 40.60 and 44.70) diopters and 42.23 ± 1.38 (range, 40.20 and 45.00) diopters, respectively (p=0.434). Mean K2 of Group 1 and Group 2 eyes were 43.31 ± 1.62 (range, 40.90 and 45.60) diopters and 43.10 ± 1.32 diopters (range, 41.50 and 45.50), respectively (p=0.325).

Discussion

Ocular/oculodermal melanocytosis is a well-known predisposing factor for uveal melanoma

(1, 10, 11). The largest study in the literature on ocular/oculodermal melanocytosis is by Teekhasaenee et al. (5) which evaluated 194 Thai patients. Elevated IOP developed in the ipsilateral eyes of 15 patients at initial examination and in five others during follow-up, for a total of 10.3% of the patients. Three patients had congenital or late congenital glaucoma, 14 had ocular hypertension or open-angle glaucoma, and three had acute angle-closure glaucoma. Five of the patients with open angles had acute pressure rises accompanied by anterior uveitis. They concluded that glaucoma is common in eyes with oculodermal melanocytosis and may develop at any age. For this reason, they recommended regular examination of these patients for any glaucomatous or uveitic signs. No signs of glaucoma, elevated IOP or uveal reaction were detected in this case series.

Oculodermal melanocytosis eyes were demonstrated to have thicker ciliary body with higher ultrasound reflectivity on ultrasound biomicroscopy compared with the unaffected eye and with the noninvolved sectors in the same eye (12). Although oculodermal melanocytosis is known to be confined to uvea the increased volume of uveal tissues might be suspected to indirectly cause anterior segment changes. Moreover, it was shown that cornea may present melanocytosis of the epithelial, stromal, and endothelial layers, and in some cases, the pupil may respond poorly to pharmacological dilation (5). This data brings about the idea of effected anterior segment parameters such as ACD, ACA

width, etc. in these eyes. However, this study showed us that no statistically significant difference in terms of ACD, ACV, CCT, keratometry, pupilla diameter is evident between the normal and effected eyes. Although ACA was lower in oculodermal melanocytosis positive eyes the difference did not reach statistical significance. It is possible that these patients with narrow angles might develop glaucoma in time. For this reason, as was suggested earlier, these eyes should be followed-up for early IOP rise detection.

The small sample size of 16 cases in this study might be questioned. However, it is a significant number of patients considering the fact that only

patients with unilateral involvement are included which enabled us to have a control for each case (contralateral normal eye).

Conclusion

Although, there seems to be a tendency for shallow ACA readings, oculodermal melanocytosis do not affect the anterior segment parameters as measured with Scheimpflug camera. Studies with larger number of patients comparing choroidal thickness and anterior segment changes are still needed.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

References

1. Singh AD, De Potter P, Fijal BA, Shields CL, Shields JA, Elston RC. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo (dermal) melanocytosis. *Ophthalmology*. 1998; 105: 195-8.
2. Ota M. Nevus fusco-caeruleus ophthalmomaxillaris. *Tokyo Med J*. 1939; 63: 1243-5.
3. Shields JA, Shields CL. Posterior uveal melanoma. In: Shields JA, Shields CL, eds. *Intraocular Tumors: A Textbook and Atlas*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008:85-117.
4. Shields JA, Shields CL. Congenital oculo(dermal) melanocytosis. In: Shields JA, Shields CL, eds. *Intraocular Tumors: A Textbook and Atlas*. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008:6-12.
5. Teekhasaene C, Ritch R, Rutnin U, Leelawongs N. Glaucoma in oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1990; 97: 562-70.
6. Rabsilber TM, Khoramnia R, Auffarth GU. Anterior chamber measurements using Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 456- 9.
7. Palamar Onay M, Egrilmez S, Üretmen Ö, Köse S. Evaluation of Cornea and Anterior Chamber Using Pentacam in Pediatric Cases. *Turk J Ophthalmol* 2011; 41: 133-7.
8. Palamar M, Egrilmez S, Uretmen O, Yagci A, Kose S. Influences of cyclopentolate hydrochloride on anterior segment parameters with Pentacam in children. *Acta Ophthalmologica* 2011; 89: e461-e465.
9. Palamar M, Alkan Z, Egrilmez S, Yagci A. Influences of tropicamide on anterior segment parameters with Pentacam in healthy individuals. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29: 349-52.
10. Gonder JR, Shields JA, Albert DM, Augsburger JJ, Lavin PT. Uveal malignant melanoma associated with ocular and oculodermal melanocytosis. *Ophthalmology* 1982; 89: 953-60.
11. Plateroti AM, Scavella V, Abdolrahimzadeh B, Plateroti R, Rahimi S. An Update on Oculodermal Melanocytosis and Rare Associated Conditions. *Semin Ophthalmol*. 2016 Apr 15: 1-5.
12. Velazquez-Martin JP, Krema H, Fulda E, Yücel YH, Simpson ER, Pavlin CJ. Ultrasound biomicroscopy of the ciliary body in ocular/oculodermal melanocytosis. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 681-7, 687.e1-2.

65 yaş ve üzeri olgular için düzenlenen adli raporların retrospektif incelenmesi

Retrospective assessment of forensic reports prepared for 65 years of age and older cases

Hülya Güler¹ Ahsen Kaya¹ Ender Şenol¹
Mehmet Semih Belpınar² Ekin Özgür Aktaş¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmada, adli raporları düzenlenen 65 yaş ve üzeri olguların kayıtları incelenerek, yaşlılardaki yaralanma özelliklerinin belirlenmesi ve bu travmaların önlenmesi için alınacak tedbirlere dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalında 1 Ocak 2014-31 Aralık 2015 tarihleri arasında düzenlenen toplam 2471 rapor arasından, olay tarihindeki yaşı 65 yaş ve üzeri olan 101 olgunun raporu geriye dönük olarak incelendi. Veriler istatistik programına aktararak değerlendirildi.

Bulgular: Raporu değerlendirilen 101 olgunun 63'ü (%62,4) erkekti. Ortalama yaş $72,8 \pm 6,04$ ve maksimum yaş 89 idi. Trafik kazaları %82,3 ile en sık travma nedeni idi. Ekstremiteler en çok etkilenen vücut bölgesiydi.

Sonuç: Yaşlı bireyler söz konusu olduğunda, diğer yaş gruplarına göre benzer travmaların kişide oluşturduğu hasar çok daha fazla olabilmektedir. Bu nedenle, 65 yaş ve üzeri olgularda en önemli travma nedeni olarak tespit edilen trafik kazalarının önlenmesi için gerekli tedbirlerin alınması mortalite ve morbiditeyi azaltmada etkili bir adım olacaktır. Yaşlılarda meydana gelen travmaların özelliklerinin açıklanmasının, bu konuda alınacak önlemlerin belirlenmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Yaşlı, adli tıp, travma, trafik kazası.

Abstract

Aim: It was aimed to examine the records of individuals 65 years of age and older for which forensic reports were prepared, to identify injury characteristics in older people and to draw attention to the precautions to be taken to prevent older people from traumas in this study.

Materials and Methods: Among the total of 2471 forensic reports which are prepared between 01 January 2014 and 31 December 2015 in Department of Forensic Medicine of Ege University Faculty of Medicine, the reports of 101 cases who were 65 years of age and older at the time of event were evaluated retrospectively. The data were evaluated by transferring to statistical program.

Results: Of the 101 cases evaluated, 63 (62.4%) were male. The mean age was 72.8 ± 6.04 and maximum age was 89 years old. The traffic accidents were the most common cause of trauma (82.3%). The extremities were the most affected body region.

Sorumlu yazar: Hülya Güler
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-posta: drhulyaguler@yahoo.com
Başvuru Tarihi: 14.11.2019 Kabul Tarihi: 18.03.2020

Conclusions: *When the damages caused by similar traumas are compared in older people with other age groups, they would be much harmful in older people. Therefore, even taking the necessary measures to prevent traffic accidents which were determined as the most important cause of trauma in the cases aged 65 years and older, would be an effective step in reducing mortality and morbidity. Explaining the characteristics of traumas occurring in older people is thought to contribute to the determination of the measures to be taken in this regard.*

Keywords: *Older people, forensic medicine, trauma, traffic accident.*

Giriş

Teknolojinin gelişmesi, zaman içerisinde yaşam kalitesinin artması ile insan ömrünün uzamasına, toplumsal rollerin değişmesine dolayısıyla kronolojik ve sosyal olarak yaşlı tanımının değişmesine neden olmaktadır. Günümüzde gelişmiş ülkelerde “yaşlı” kavramı, kronolojik olarak 65 yaş ve üzeri olarak kabul edilmekte ve yaşlılık sınıflandırması; erken (65-74 yaş), orta (75-84 yaş) ve ileri (85 yaş ve üzeri) yaşlılık evresi şeklinde yapılmaktadır (1-4). Bununla birlikte, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yakın zamanda yeni bir sınıflama yapmış olup, 66-79 yaş arası “orta yaş”, 80-99 yaş arası “yaşlı”, 100 yaş ve üzeri “uzun yaşayan yaşlılar” olarak tanımlanmıştır (5).

Kronolojik olarak yaşlı tanımında çeşitli değişiklikler yapılmakla birlikte, çalışmalar, dünyada doğum oranındaki düşüş ve insan ömründeki uzama ile birlikte yaşlı nüfusun arttığını göstermektedir (1, 2, 6-10). Ülkemiz de aynı nedenlerle yaşlı nüfusun giderek arttığı ülkeler arasındadır (1, 2, 6-8, 10, 11). Türkiye Cumhuriyeti Kalkınma Bakanlığı 10. Kalkınma Planı (2014-2018) Özel İhtisas Komisyonu raporuna göre; 2002 yılında dünyada 65 yaş ve üstü nüfus 440 milyon olup, bu sayı toplam dünya nüfusunun %6’sını oluşturmaktadır (9). 2020 yılında yaşlı nüfusun neredeyse ikiye katlanması, 2050’de ise 3 katından fazla olması beklenmektedir (9). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre de, ülkemizde 65 yaş ve üstü nüfus 2015 yılında yaklaşık 6,5 milyon olmuştur (12). Birleşmiş Milletler verilerine göre, 1950-2015 yılları arasında yaşlı nüfus dünyada 2,5 kat artarken, Türkiye’de 5 kattan fazla artış göstermiş ve 2050’de 2015’e göre yaşlı nüfusun 3 katına çıkacağı tahmin edilmektedir (13). Bu veriler, Türkiye’nin çok daha hızlı yaşlanan bir toplum olduğunu göstermektedir.

Yaşlı bireylerin genel olarak gençlere göre sosyal faaliyetlere daha az katılmaları ve dışarıda geçirdikleri sürelerin nispeten daha az olması, dış etkenlere maruziyetlerinin de gençlere göre daha az olmasına neden olmaktadır (7). Ancak

teknolojik gelişmelerle birlikte yaşlı bireylerin daha sağlıklı ve aktif bir yaşam sürme olanakları da arttığından travmaya maruz kalma risklerinde de artış görülebilmektedir (7, 10, 11, 14, 15). Bununla birlikte, yaşlanmanın neden olduğu zihinsel faaliyetlerde yavaşlama, dikkat eksikliği, algılama bozukluğu, işitme, görme gibi duysal fonksiyonlarda ve kas gücünde azalma, reflekslerde gecikme gibi negatif fizyopatolojik değişiklikler de yaşlı popülasyonun travmaya maruz kalma riskini arttırabilmektedir (6-8, 10, 14-16). Ayrıca yaşlanmaya bağlı olarak bireylerde meydana gelen farmakodinamik, metabolik ve fizyolojik değişiklikler travmadan kaçınma yeteneği ile oluşan travmanın stresi ile başa çıkma yeteneğini de azaltmaktadır (6-8, 10, 11, 14-17). Bu nedenle, travmalar yaşlı kişilerde gençlere göre daha ağır seyretmekte, ciddi hasarlar oluşabilmekte, hastanede kalış süreleri artmakta ve daha fazla engelliliğe sebep olabilmektedir (6-8, 10, 11, 15-20). Çoklu travmalı yaşlı olgular arasında bir değerlendirme yapıldığında da özellikle 75 yaş üzerinde mortalite riskinin daha da arttığı belirtilmiştir (21).

Bu çalışmada adli raporu düzenlenen 65 yaş ve üzeri olgulara ait kayıtlar incelenerek, yaşlı bireylerde travma özelliklerinin ortaya konulması ve yaşlı bireyleri travmalardan korumada alınabilecek önlemlere dikkat çekmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Adli Tıp Anabilim Dalında 01 Ocak 2014-31 Aralık 2015 tarihleri arasında adli raporu düzenlenen toplam 2471 adli olguya ait rapor arasından, olay tarihinde 65 yaş ve üzerinde olan 101 (%4) olgunun adli raporları ve raporlara esas tıbbi kayıtları, etik kurul onayı alınmasının ardından cinsiyet, olay tarihindeki yaş, yaralanma nedeni, yaralanan vücut bölgesi, konsültasyon istenen branş açısından retrospektif olarak incelendi. Veriler SPSS for Windows 18.0 istatistik programına aktarıldı ve frekans analizi uygulanarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma kapsamında, olay tarihinde 65 yaş ve üzeri olan 101 olguya ait adli rapor

değerlendirildi. Olguların 63'ü (%62,4) erkek, 38'i (%37,6) kadındı. Maksimum yaş 89 olup yaş ortalaması 72,8±6,04 idi. Olgular 65-74, 75-84 ve 85 yaş ve üzeri olarak üç yaş grubuna ayırıldığında, en çok 65-74 yaş grubu için rapor düzenlendiği (n=71) görüldü.

Olay türüne göre, ilk sırada trafik kazaları (n=83) ve ikinci sırada etkili eylem olguları (n=6) yer almakta idi. Olay türlerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-1'de belirtildi.

Trafik kazaları, oluş şekline göre sınıflandırıldığında, en çok araç dışı trafik kazasının (n=51) söz konusu olduğu ve bunu sırasıyla araç içi trafik kazasının (n=26),

motosiklet (n=1) ve traktör kazasının (n=1) takip ettiği görüldü. Trafik kazası türlerinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı Tablo-2'de verildi.

Yaralanma bölgeleri incelendiğinde ilk sırada üst ekstremiten (n=46) ve alt ekstremitenin (n=46), 2. sırada ise yüz bölgesinin (n=42) yer aldığı tespit edildi. Olay türü (Trafik kazası şekilleri ve diğer yaralanmalar) ile yaralanma bölgelerinin karşılaştırılması Tablo-3'te belirtildi.

Rapor düzenlenmesi aşamasında en fazla konsültasyon istenen bölümün Ortopedi (n=19) olduğu saptandı. Ortopedi konsültasyonu istenen olguların 16'sı trafik kazası, 2'si düşme, 1'i de etkili eylem olgusuydu.

Tablo-1. Olay türlerinin yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı.

Olay türü	Yaş grupları						Cinsiyet		Toplam
	65-74		75-84		85 ve üzeri		Kadın	Erkek	
	K	E	K	E	K	E			
Trafik kazası	21	37	9	12	1	3	31	52	83
Etkili eylem	0	4	1	1	0	0	1	5	6
Düşme	3	1	0	0	1	0	4	1	5
Hekim hatası	0	1	0	1	0	0	0	2	2
KDAY*	0	1	0	0	0	0	0	1	1
CO**	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Kesici aletle suid	0	0	1	0	0	0	1	0	1
KDAY*+Etkili eylem	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Tetkik İstemi***	0	1	0	0	0	0	0	1	1
Toplam	25	46	11	14	2	3	38	63	101

* KDAY: Kesici-delici alet yaralanması, ** CO: Karbon monoksit zehirlenmesi. ***Tetkik İstemi: Asliye Hukuk Mahkemesi tarafından bir olgu için "açlık kan şekeri, Hemoglobin A1c, tam kan, biyokimya (kreatin, üre, Na, K, Cl...), tam idrar tetkiki, 24 saatlik idrarda protein, GFR tetkiklerinin yapılması ve tetkik raporlarının mahkemeye gönderilmesi istenmiş olup; mahkemenin istek yazısında olay türü belirtilmemiştir.

Tablo-2. Trafik kazası türlerinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş Aralığı	Olay Türü	Cinsiyet		Toplam
		Erkek	Kadın	
65-74	Araç dışı trafik kazası	21	13	34
	Araç içi trafik kazası	10	8	18
	Motosiklet kazası	5	0	5
	Traktör kazası	1	0	1
	Toplam	37	21	58
75-84	Araç dışı trafik kazası	7	7	14
	Araç içi trafik kazası	5	2	7
	Toplam	12	9	21
85 ve üzeri	Araç dışı trafik kazası	2	1	3
	Araç içi trafik kazası	1	0	1
	Toplam	3	1	4

Tablo-3. Olay türü ile yaralanma bölgelerinin karşılaştırılması.

Olay türü	Yaralanma Bölgeleri							Toplam
	Yüz	Baş - boyun	Toraks	Karın-pelvis	Üst ekstremité	Alt ekstremité	Omurga	
Araç dışı trafik kazası	21	20	20	19	24	25	11	140
Araç içi trafik kazası	10	13	11	10	10	11	8	73
Diğer*	7	3	2	0	7	6	0	25
Motosiklet kazası	3	2	4	2	5	4	0	20
Traktör kazası	1	0	0	0	0	0	0	1
Toplam	42	38	37	31	46	46	19	259**

*Etkili eylem (n=6), düşme (n=5), kesici-delici alet yaralanması (n=1), karbonmonoksit zehirlenmesi (n=1), hekim hatası iddiası (n=2), kesici aletle suisid (n=1), tetkik istemi (n=1), etkili eylem ile birlikte kesici-delici alet yaralanması (n=1).

**Aynı olguda birden fazla yaralanma bölgesi olduğu için yaralanma bölgelerinin toplamı olgu sayısından fazladır.

Tartışma

Hızla yaşlanan bir toplum olarak ülkemizde, yaşlılar hakkında yapılan çalışmaların giderek daha da önem kazanması kaçınılmazdır. Yaşlı bireylerde travma özelliklerinin belirlenmesi ve bu doğrultuda koruma tedbirlerinin alınması amacıyla yapılan bu çalışmada, iki yıllık süre içinde adli raporu düzenlenen, yaşı 65 ve üzeri olan 101 olguya ait raporlar retrospektif olarak incelendi. Elbette ki, daha yüksek olgu sayılarına sahip çalışmalar yapılması bu konuda koruma tedbirlerinin alınmasında daha etkili olacaktır.

Sunulan çalışmada, literatürle uyumlu olarak, erkek olgu sayısının daha fazla olduğu görüldü (6, 7, 11, 16, 17, 22). Bu durum, erkeklerin sosyal yaşamda daha aktif bir rol almaları, ev dışı ortamlarda kadınlara göre daha fazla zaman geçirmeleri ile ilişkilendirildi. Bununla birlikte, geriatric gruplarla yapılan ve kadın sayısının daha fazla olduğu çalışmalara da rastlandı (8, 10, 18, 19).

Bu çalışmada yaş ortalaması $72,8\pm 6,04$ olarak tespit edilmiş olup, Bursa'da yapılan bir çalışmada da yaş ortalamasının aynı şekilde $72,07\pm 6,00$ olduğu görüldü (11). Genel olarak bakıldığında çalışmalarda, yaş ortalamasının erken yaşlılık evresi ile uyumlu olduğu dikkati çekti (6, 7, 15, 16). Çalışmamızda ayrıca erken yaşlılık evresindeki olgu sayısının diğer yaş gruplarına göre daha fazla olduğu belirlendi. Bunun sebebinin, erken yaşlılık evresindeki bireylerin diğer yaşlı bireylere göre daha hareketli olmaları ve dolayısıyla ev dışına yalnız başına

çıkabilmeleri, sosyal hayata diğer yaş gruplarına göre daha fazla katılabilmeleri olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda tüm yaş gruplarında en sık görülen olay türünün trafik kazası (özellikle araç dışı trafik kazası) olduğu saptandı. Yaşlı travma olgularının araştırıldığı çalışmalarda genel olarak en sık başvuru sebebinin trafik kazaları olduğu görüldü (6, 7, 11, 15). Yaşlılarda refleks, algı ve duyu fonksiyonlarındaki azalmanın, trafik kazasına maruz kalmada en önemli etken olduğu ve bu nedenle travma tiplerinden en sık trafik kazalarıyla karşılaşıldığı düşünüldü. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda trafik kazalarının ikinci sırada olduğu, düşmelerin birinci sıraya yerleştiği görüldü (8, 10, 16, 18, 19). Bursa'da yapılan bir çalışmada ise farklı olarak ilk sırada fiziksel saldırı, ikinci sırada trafik kazaları yer almaktaydı (17). Güneytepe ve ark. çalışmalarında, en sık görülen olay türünün yaş aralığına göre değiştiğini, erken yaşlılık evresindeki yaşlılarda trafik kazalarının ilk sırada olduğunu, 75 yaş üstü olgularda ise düşmelerin ilk sırada, trafik kazalarının ikinci sırada yer aldığını belirtmişlerdir (11). Bolivya'da yapılan ve yaş ortalamasının 75 yaş olduğu bir başka çalışmada da düşmenin ilk sıradaki travma şekli olduğu belirtilmektedir (18). Yaşlı popülasyonda trafik kazasına nazaran düşmenin en sık görülen travma olarak belirtildiği bir çalışmada bu durum, çalışmaya dahil edilen yaşlıların daha bağımlı hareket yeteneğine sahip olmaları ve motorlu araç kullanabilme kabiliyetlerinin azalmış olması ile açıklanmıştır (19).

Çalışmamızda ikinci ve üçüncü sıradaki olay türleri sırasıyla etkili eylem (n=6) ve düşme (n=5) olarak belirlenmiş olup olgu sayıları birbirine oldukça yakındır. Olgu sayısı açısından daha kapsamlı bir çalışma yapıldığında, etkili eylem ve düşme arasındaki sıralamanın da değişebileceği düşünülmektedir. Literatür incelemesinde bazı çalışmalarda düşmenin (11, 15), bazılarında ise etkili eylem olaylarının ikinci sırada yer aldığı görüldü (6, 7). Zamanının büyük çoğunluğunu evde geçiren, ergonomik açıdan ev içi dizaynın konforlu ve rahat hareket etmeye uygun olmadığı ortamlarda yaşayan yaşlı bireylerin özellikle ev içinde düşme olayları ile etkili eylem olaylarına göre nispeten daha sık karşılaşabilecekleri düşünülmektedir.

Sunulan çalışmada, olgu sayısı 101 iken yaralanma bölgesi sayısı olgu sayısından fazla tespit edilmiş olup alt ve üst ekstremiteler en sık yaralanan travma bölgesi olarak saptanmıştır. Buna bağlı olarak da rapor düzenlenmesi aşamasında en sık konsültasyon istenen branşın Ortopedi olması uyumlu bir bulgu olarak değerlendirilmiştir. Literatürde, ekstremiteler ve baş-boyun bölgesi en sık yaralanan travma bölgeleri olarak belirtilmektedir (7, 8, 10, 11, 15-17). Çalışmamızda ekstremiteler yaralanmalarının sık görülme sebebinin; en sık saptanan olay türünün trafik kazaları, özellikle de araç dışı trafik kazaları olması, yaşlı kişilerde genel kas kuvvetsizliği-reflekslerde gecikme nedeni travmadan kaçınabilme yetersizliğiyle birlikte osteoporozla bağlı kemik kırılabilirliğinin artması ve uzun kemiklerin yer aldığı ekstremitelerin bundan etkilenmesi olarak değerlendirildi.

Sonuç

Travma sonucu meydana gelen yaralanmalar kişiye ve ülkeye oldukça ağır maliyetler getirmektedir. Yaşlı bireyler söz konusu olduğunda benzer travmanın kişide oluşturduğu hasar çok daha fazla olabilmektedir. Ülkemizde hem yaşlı nüfusun artması, hem de kalabalık aile yapısından çekirdek aile yapısına yönelimin artması nedenleriyle, yaşlı bireylerin işlerini kendilerinin yapmak durumunda kalması, dışarıyla temaslarının daha fazla olmasına,

dolayısıyla eskiye göre adli olaylarla daha sık karşılaşmalarına neden olmaktadır.

En sık görülen travma türünün trafik kazaları olduğu göz önünde bulundurulduğunda, başta trafikte olmak üzere, ev içi dahil tüm yaşam alanlarında yaşlıların hayatını kolaylaştıracak önlemler alınmasının, travmalara bağlı maddi-manevi kayıpları azaltacağı, engelliliği ve başkalarına bağımlılığı önleyeceği, dolayısıyla da yaşlılarda travma nedenli mortalite ve morbiditeyi azaltacağı düşünülmektedir. Trafikte karşıdan karşıya geçmelerini kolayca sağlayacak düzenlemelerin yapılması, sürücülerin daha dikkatli olması için yaya önceliği konusunda bilinçlendirilmeleri, özellikle motor ve mental fonksiyonlar açısından yetersiz olan, yardımsız hareket etmekte güçlük çeken yaşlıların yalnız bırakılmamaları, ev içi kazaları ve özellikle düşmeleri azaltabilecek, günlük yaşamı kolaylaştırabilecek şekilde (güvenli hareket yollarının oluşturulması, koridor, banyo gibi alanlara destek barlarının takılması, minimalist yaşam alanlarının oluşturulması gibi) ev içi dizaynlar yapılması kaza sonucu yaralanmaları büyük ölçüde azaltabilecek küçük ve basit önlemlerdir.

Travmaya maruz kalmış yaşlı olgularda ek hastalıkların varlığı, çoklu ilaç kullanımı, biyolojik ve fizyolojik rezervlerin yetersizliği gibi etkenler bu olgulardaki multidisipliner yaklaşımı daha da ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle, travmalı yaşlı bir olguya müdahalede deneyimli ekiplerin görev almasının, tedavide daha etkili sonuçlar alınmasına, dolayısıyla kişi, ailesi ve ülke düzeyindeki olumsuz etkilenme düzeyinin azaltılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Açıklamalar

Bu çalışma 13-16 Ekim 2016 tarihlerinde Bakü-Azerbaycan'da yapılan 1. Uluslararası TURAZ Adli Tıp ve Patoloji Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuş ve kongre bildiri özet kitabında yayımlanmıştır.

Çıkar Çatışması: Bu çalışma herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluş tarafından desteklenmemiştir ve yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

1. Beğner T, Yavuzer H. Yaşlılık ve yaşlılık epidemiyolojisi. Klinik Gelişim 2012;25:1-3.
2. Soyuer F, Soyuer A. Yaşlılık ve fiziksel aktivite. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;15(3):219-24.
3. Tümerdem Y. Gerçek yaş. Turkish Journal of Geriatrics 2006;9(3):195-6.
4. Kowal P, Dowd JE. Definition of an older person. Proposed working definition of an older person in Africa for the MDS Project. Geneva: World Health Organization; 2001. https://www.researchgate.net/publication/264534627_Definition_of_an_older_person_Proposed_working_definition_of_an_older_person_in_Africa_for_the_MDS_Project. Erişim tarihi: 29.08.2019.
5. Tunggono V. 65 years old is still young! How old is old? <https://en.brilio.net/news/65-years-old-is-still-young-65-years-old-is-still-young-1601205.html>. Erişim Tarihi: 20.08.2019.
6. Kandış H, Karakuş A, Katırcı Y, Karapolat S, Kara İH. Geriatrik yaş grubu ve adli travmalar. Turkish Journal of Geriatrics 2011;14(3):193-8.
7. Gündüz T, Karbeyaz K, Yüksel F, Balcı Y. Yeni Türk Ceza Kanunu çerçevesinde geriatrik olgulara düzenlenen adli raporların değerlendirilmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2010;13(1):8-12.
8. Gamsız Bilgin N, Mert E. Geriatrik yaş grubu adli olguların özellikleri. Türk Geriatri Dergisi 2005;8(1):13-6.
9. T.C. Kalkınma Bakanlığı Onuncu Kalkınma Planı 2014-2018 Yaşlanma Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Ankara 2014. ISBN 978-605-9041-00-3, Yayın no: KB: 2900 - ÖİK:740. http://www.sbb.gov.tr/wp-content/uploads/2018/10/10_Yaslanma.pdf. Erişim tarihi 21.01.2019.
10. Aktürk A, Avcı A, Gülen M, Ay MO, İçme F, Satar S. Acil Tıp Anabilim Dalına travma sonrası kabul edilen geriatrik hastaların ileriye dönük analizi. Cukurova Medical Journal 2013;38(4):687-95.
11. Güneytepe Üİ, Akköse Aydın Ş, Gökgöz Ş, Özgüç H, Ocakoğlu G, Aktaş H. Yaşlı travma olgularında mortaliteye etki eden faktörler ve skorlama sistemleri. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2008;34(1):15-9.
12. İstatistiklerle yaşlılar, 2015. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni, Sayı 21520, 17 Mart 2016, saat 10:00. www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=21520, erişim tarihi 14.10.2016.
13. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population division (2015). World population prospects: The 2015 revision, https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf, Erişim tarihi: 29.08.2019.
14. Jacobs DG. Special considerations in geriatric injury. Curr Opin Crit Care 2003;9(6):535-9.
15. Akköse Aydın Ş, Bulut M, Fedakar R, Özgürer A, Özdemir F. Bursa'daki travmalı yaşlı hastalar. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2006;12(3):230-4.
16. Şen Tanrıku C, Tanrıku Y. Geriatrik popülasyonda travma analizi: Kesitsel çalışma. Yeni Tıp Dergisi 2013;30(2):100-4.
17. Durak D, Ural MN, Fedakar R, Gürses MS, Akan O, Türkmen İnanır N, Çetin S. Geriatrik adli olgularda travmanın yeri. Adli Tıp Bülteni 2016;21(1):23-5. DOI: <https://doi.org/10.17986/blm.2016116596>
18. Ludi E, Boeck M, South S, Monasterio J, Swaroop M, Foianini E. Geriatric trauma in Santa Cruz, Bolivia. Journal of Surgical Research 2019;244:212-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jss.2019.06.042>
19. Naraynsingha R, Sammy I, Paul JF, Nunes P. Trauma in the elderly in Trinidad and Tobago: a cross-sectional study. Eur J Emerg Med 2015;22(3):219-21. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEJ.000000000000196>
20. Ringen AH, Gaski IA, Rustad H, Skaga NO, Gaarder C, Naess PA. Improvement in geriatric trauma outcomes in an evolving trauma system. Trauma Surg Acute Care Open 2019;4:e000282. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/tsaco-2018-000282>
21. Vries R de, Reiningaa IHF, Graaf MW, Heineman E, Mounni M, Wendt KW. Older polytrauma: Mortality and complications. Injury 2019;50(8):1440-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.06.024>
22. Karbeyaz K, Balcı I, Simsek U. 2019. A 20 years analysis of fatal traffic accidents in elderly; Eskisehir Turkey, Osmangazi Journal of Medicine, DOI: <https://doi.org/10.20515/otd.512471>

50 yaş ve üzeri hastalarda üst gastrointestinal sistem konvansiyonel radyografik görüntülemelerinin değerlendirilmesi

Evaluation of upper gastrointestinal system conventional radiographies in patients over 50 years of age

Emine Sumru Savaş¹

Abdullah Uysal²

Nevra Elmas²

Zeliha Fulden Saraç¹

Selahattin Fehmi Akçiçek¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Yaşlanma ile ortaya çıkan gastrointestinal sistem (GİS) değişiklikleri sıklıkla. Bu değişikliklerin bazıları fizyolojik olmakla birlikte, bazı değişiklikler patolojik olup ileri yaşta sık görülür. Bu çalışmada; 50 yaş ve üzeri hastalarda üst GİS konvansiyonel radyografik görüntülemelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında hastanemize başvuran hastalardan, üst GİS şikayetleri nedeniyle Radyoloji Bölümü Radyoskopi birimine yönlendirilerek özofagografi, çift kontrastlı mide-duodenum grafisi ve özofagus-mide-duodenum grafileri çekilmiş 50 yaş üzerindeki hastaların hastane kayıtları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Üst GİS radyografileri çekilen 2130 hastadan 50 yaş ve üzeri olan 1126 hastanın; %62'si 50-64 yaş, %32,6'sı 65-79 yaş aralığında, %5,4'ü ise 80 yaş ve üzerinde bulunmuştur. Radyografilerinde normal dışı bulgu tespit edilen (%55,2) hastalarda; gastroözofageal reflü (GÖR) (%9,8), tersiyer kontraksiyon (%9,2), opere olgular (%8,6), kontur düzensizliği (%8,3), hiatus hernisi (%6,7), akalazya (%6), divertiküller (%5), özofageal veb (%1,8) ve bu gruplarda sınıflanamayan diğer patolojiler (%8,7) tespit edilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla patolojik bulgu saptanmıştır.

Sonuç: Elli yaş ve üzeri hastalarda konvansiyonel radyografik görüntülemeler ile tespit edilen en sık normal dışı bulgular GÖR ve tersiyer kontraksiyon olarak tespit edilmiştir. Yaş aralığı yükseldikçe patolojik bulguların oranının arttığı görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Üst gastrointestinal sistem, yaşlı, prevalans, radyografi.

Abstract

Aim: The gastrointestinal (GI) changes related to aging are common. Some of these changes are physiological. However, pathological changes are also frequent at advanced age. The aim of this study was to evaluate upper GI conventional radiographic imagings in patients over 50 years of age.

Materials and Methods: Patients over 50 years of age who were referred to Radioscopy Division of Radiology Department between January 2011 and December 2012, and underwent esophagography, and double contrast upper gastrointestinal series for upper GI symptoms were evaluated retrospectively.

Sorumlu yazar: Emine Sumru Savaş
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Geriatri Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: esumrusavas@yahoo.com
Başvuru Tarihi: 20.12.2019 Kabul Tarihi: 24.04.2020

Results: Out of 2130 patients who underwent upper GI radiographic imaging, 1126 were over 50 years of age. The ratio of patients in 50-64, 65-79 age ranges, and patients ≥ 80 years of age were 62%, 32.6%, and 5.4%, respectively. There were; gastroesophageal reflux disease (GERD) (9.8%), tertiary contractions (9.2%), postoperative changes (8.6%), mucosal irregularity (8.3%), hiatus hernia (6.7%) achalasia (6%), diverticulum (5%), esophageal web (1.8%) and others which were not classified elsewhere (8.7%) among patients with abnormal radiological findings (55.2%). More than one pathology was detected in some patients.

Conclusion: The most common abnormal findings were GERD and tertiary contractions among patients over 50 years of age who underwent upper GI conventional radiographic imaging. As age increases, the prevalence of pathological findings also increases.

Keywords: Upper gastrointestinal tract, aged, prevalence, radiography.

Giriş

Tüm dünyada yaşam beklentisi artmaktadır. Yaşlanma sürecindeki değişiklikler, ırka ait faktörler, cinsiyet, sosyoekonomik durum gibi pek çok faktör yaşlanma algısını ve yaşlının sağlık durumunu etkilemektedir (1-3).

Yaşlanmayla birlikte bazı hastalıkların prevalansı da artmakta ve yaşlının yaşam kalitesini etkilemektedir. Yaşlanmayla meydana gelen değişikliklerden, gastrointestinal sistem (GİS) ile ilgili olarak; motilite, enzim ve hormon sekresyonu, sindirim ve emilim fonksiyonlarındaki değişiklikler oldukça sık olarak görülmektedir. Bu değişikliklerin bazıları fizyolojik olmakla birlikte, bazı değişiklikler patolojik olup 65 yaş üzeri bireylerde sık olarak tespit edilir. Ayrıca, ileri yaşa sınırlı ve ileri yaşa özgün GİS ilişkili hastalıklar mevcut olmamakla birlikte bazı hastalıklar bu yaş grubunda daha sık görülür (3).

Her ne kadar beklenen yaşam süresinin artması ile yaşlı tanımı için kullanılan kesme noktalarının yükselebileceği düşünülse de yaşlı tanımı 65 yaş ve üzeri kişileri kapsamaktadır (3). Türkiye'de yaşlı bireylerin topluma oranı 2019'da %9,1 olmuştur (4). Amerika'da ise %14,5 olarak tespit edilmiştir (5). Yaşlı popülasyon içinde en hızlı artan yaş grubu ise 80 yaş ve üzeri gruptur (6). Türk popülasyonu için bu yaş gruplarına ait üst GİS hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik veriler yetersizdir.

Bu nedenlerle; hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı Radyoskopi birimine sevk edilen hastalardan 50 yaş ve üzeri olan bireylerin özofagografi, mide-duodenum grafisi ve özofagus-mide-duodenum (ÖMD) grafisi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirerek üst GİS şikayetleri ile başvuran hastalara radyografik olarak konulan tanıları ve sıklıklarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, retrospektif, kesitsel bir çalışma olarak planlanmıştır. Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında üniversite hastanemiz Radyoloji Anabilim Dalı Radyoskopi ünitesine yönlendirilen hastaların hastane kayıtları incelenmiştir. Bu hastalardan üst GİS şikayetleri nedeniyle; özofagografi (faringoözofagografiler tüm metinde özofagografi olarak geçmektedir. Bu çalışmada orofarengeal disfaji gibi oral kavite sorunları amaçlanmadığı için bu veriler incelenmemiştir), çift kontrastlı mide-duodenum grafisi ve ÖMD grafileri çekilen hastalar değerlendirilerek 50 yaş ve üzeri olan olgular çalışmaya alınmıştır. Tespit edilen 50 yaş üzeri olguların radyografi raporlarının incelenmesi ile patolojik bulgular ve sıklıkları belirlenmiştir. Elli yaşın altındaki bireyler ve raporları sisteme işlenmemiş olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İncelenen hastalar 50-64 yaş, 65-79 yaş ve 80 yaş ve üzeri olmak üzere üç yaş grubuna, ayrıca 65 yaş üzeri ve altındaki hastalar olarak da iki gruba ayrılmıştır. Radyografilerdeki patolojik bulgular 10 grupta sınıflanmıştır; normal bulgular, gastroözofageal reflü (GÖR), tersiyer kontraksiyon, opere olgular, kontur düzensizliği (dıştan bası, segmente lümen ve kontur düzensizliği bu grupta değerlendirilmiştir), hiatus hernisi, akalazyaya, divertikül, özofageal veb ve diğerleri (maligniteler, hipotonik mide, kaskad mide, aksiyel rotasyon, duplikasyon kisti, gastrik volvulus, peptik ülser gibi sayıları az olan patolojik bulgular bu gruba dahil edildi).

Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak, bu kurallar uyarınca yürütülmüştür (Etik kurul karar no: 19-12T-36). Veriler sayı (n), ve yüzde (%) olarak verilmiştir. Kategorik veriler Pearson ki-kare testi ile karşılaştırılmış, $p < 0.05$ değerler anlamlı kabul edilmiştir. Çalışma verileri ile ilgili istatistiki

analizler IBM SPSS Statistics v.18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois A.B.D.) yazılımı ile yapılmıştır.

Bulgular

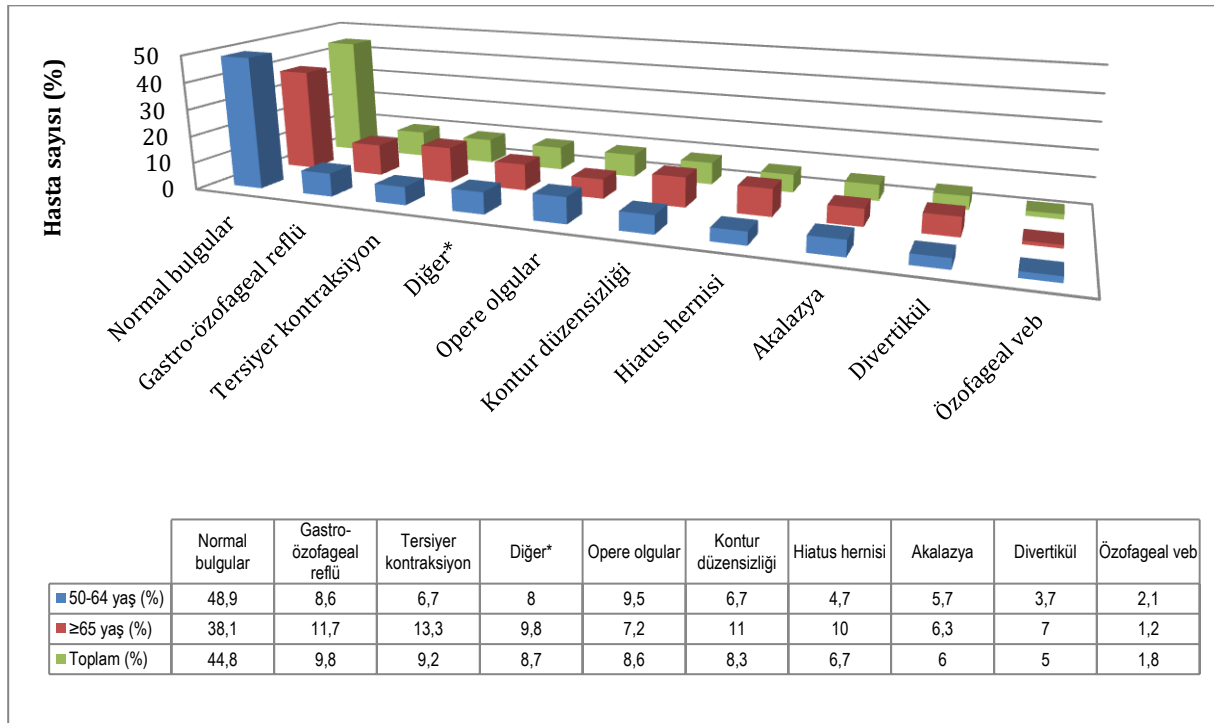
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalına bağlı Radyoskopi birimine Ocak 2011-Aralık 2012 aralığında GİS şikayetleri nedeniyle konvansiyonel radyografi çekilmek üzere 6147 hasta sevk edilmiştir. Bu hastalardan 2130 hasta üst GİS semptomları ile başvurmuş olup, bu hastalara özofagografi, çift kontrastlı mide-duodenum grafisi ve ÖMD grafilere çekilmiştir.

Bu kişilerden 1126 hasta 50 yaş ve üzeri olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya alınan 1126 olgunun %55'i kadın ve %45'i erkektir. Her iki cinsiyette de yaş aralığı yükseldikçe hasta sayısı azalmaktadır. Hastaların yaş dağılımına

bakıldığında; 50-64 yaş aralığındakilerin oranı %62, 65-79 yaş aralığındaki hastalar %32,6, 80 yaş ve üzerindeki hastaların oranı ise %5,4 olarak bulunmuştur. Geriatrik yaş grubu olan 65 yaş ve üzeri hastaların oranı %38'dir. Hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 9,1$ olup en yaşlı hasta 92 yaşındadır. En fazla hasta 50-64 yaş grubundadır ve bu grupta kadın hastalar daha fazladır ($p<0,001$). Yaş aralıklarına ve cinsiyete göre hastaların dağılımı Tablo-1'de gösterilmektedir (Tablo-1). Radyoskopi birimine sevk edilen hastalardan üst GİS şikayetleri için klinisyenler tarafından 648 hastaya (%57,5) sadece özofagografi, 325 hastaya (%28,9) mide-duodenum grafisi ve 153 hastaya (%13,6) ÖMD istenmiştir.

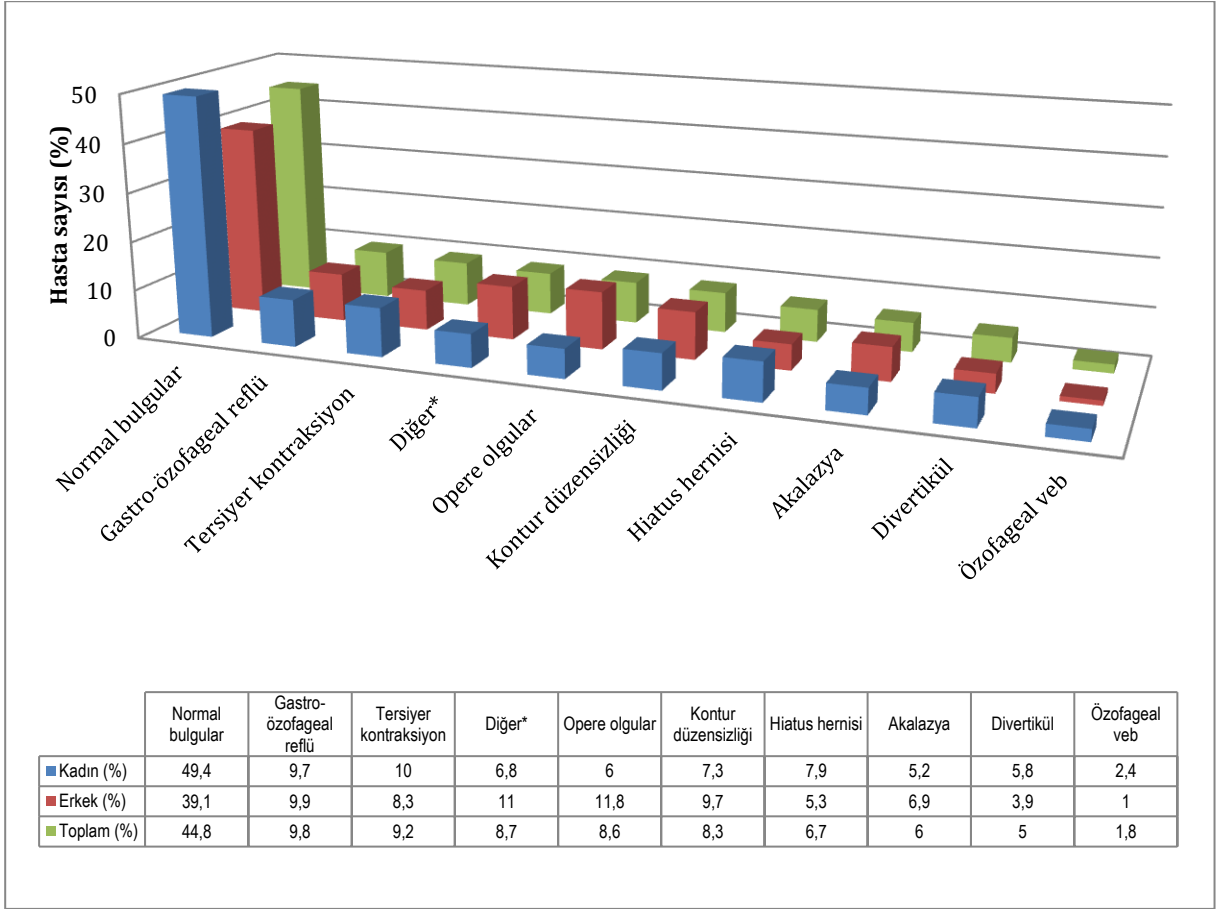
Tablo-1. Yaş gruplarının cinsiyete göre dağılımı.

Parametreler		Kadın (n=619)	Erkek (n=507)	Toplam (n=1126)
Yaş grupları	50-64 yaş	418 (37,1)	280 (24,9)	698 (62)
	65-79 yaş	171 (15,2)	196 (17,4)	367 (32,6)
	≥80 yaş	30 (2,7)	31 (2,8)	61 (5,4)



*Diğer bulgular; maligniteler, hipotonik mide, kaskad mide, aksiyel rotasyon, duplikasyon kisti, gastrik volvulus, peptik ülser gibi patolojik bulgular.

Şekil-1. Radyolojik bulguların yaş gruplarına göre dağılımı.



*Diğer bulgular; maligniteler, hipotonik mide, kaskad mide, aksiyel rotasyon, duplikasyon kisti, gastrik volvulus, peptik ülser gibi patolojik bulgular.

Şekil-2. Radyolojik bulguların cinsiyete göre dağılımı

Değerlendirilen 1126 olguda radyografi raporları %44,8 oranında normal sınırlarda bulundu. En sık saptanan patolojik bulgular olan GÖR ve tersiyer kontraksiyon, sırasıyla %9,8 ve %9,2 hastada görüldü. Bazı hastalarda birden fazla patolojik bulgu saptandı.

Yaş ilerledikçe patoloji sıklığı artmaktadır; 50-64 yaş grubu radyografilerinde %51,1 oranında, 65-79 yaş grubunda %59,7, 80 yaş ve üzeri grupta %75,4 oranında normal dışı bulgu saptanmış olup, tüm 65 yaş ve üzeri grupta bu oran %61,9'dur ($p<0,001$). En yaşlı grup olan 80 yaş ve üzeri grupta az sayıda hasta olması nedeniyle radyolojik bulgular yaş grupları yönünden 65 yaş altı ve üstü hastalarda değerlendirildi.

Yaş grupları geriatrik ve 65 yaş altı olarak sınıflandığında yaş gruplarında saptanan bulgular Şekil-1'de görülmektedir (Şekil-1). Radyolojik bulgular her iki grupta karşılaştırıldığında; geriatrik yaş grubunda 50-64 yaş grubuna göre; tersiyer kontraksiyon ($p<0,001$), kontur düzensizliği ($p=0,012$), hiatus hernisi ($p=0,001$)

ve divertiküller ($p=0,014$) anlamlı olarak daha fazla; normal bulgular ise anlamlı olarak daha az saptanmıştır ($p<0,001$). Yaş grupları incelendiğinde; 50-64 yaş grubunda normal bulgulardan sonra en sık saptanan radyolojik bulgular opere olgular ve GÖR'dür (sırasıyla; %48,9, %9,5, %8,6). Geriatrik yaş grubunda en sık saptanan ilk üç bulgu ise sırasıyla normal bulgular (%38,1), tersiyer kontraksiyon (%13,3) ve GÖR'dür (%11,7).

Normal bulgular kadın hastalarda anlamlı olarak daha fazla iken ($p<0,001$) diğer bulgular ve opere olgular erkek hastalarda anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,012$ ve $p<0,001$). Cinsiyete göre patolojiler ve sıklıkları Şekil-2'de verilmektedir (Şekil-2).

En sık saptanan patoloji olan GÖR, en sık 65-79 yaş arasında görülmüştür (%11,7). En yaşlı grup olan 80 yaş ve üzeri grupta normal bulgulardan sonra en sık bulgular tersiyer kontraksiyon (%18), hiatus hernisi (%18), GÖR (%11,5) ve divertiküldür (%11,5).

Tartışma

İki yıllık süre içinde GİS şikayetleri ile başvuruları sonucu konvansiyonel radyografi çekilmek üzere yönlendirilen 6147 hastayı tarayarak 50 yaş ve üzeri 1126 kişinin radyograflerini değerlendirmeye aldığımız çalışmamızda; normal bulgular %44,8 oranında ve en sık iki tanıdan GÖR %9,8 oranında, tersiyer kontraksiyon ise %9,2 oranında saptanmıştır. Yaş ilerledikçe tespit edilen normal bulgu oranı anlamlı şekilde azalırken, tersiyer kontraksiyon, kontur düzensizliği, hiatus hernisi ve divertikül oranları artış göstermiştir. Yaş gruplarında en sık radyolojik bulgular; 50-64 yaş grubunda normal bulgular, opere olgular ve GÖR, geriatrik yaş grubunda ise normal bulgular, tersiyer kontraksiyon ve GÖR olarak saptanmıştır.

Üst GİS rahatsızlıkları yaşlanmayla birlikte sıkça karşılaşılan durumlardır. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda üst GİS hastalıklarının özellikle yaşlı kişilerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7, 8). Benzer bir şekilde, bizim çalışmamızda da yaş ilerledikçe patoloji sıklığı artmaktadır; 50-64 yaş grubu radyograflerinde %51,1 oranında, 65-79 yaş grubunda %59,7 ve 80 yaş ve üzeri grupta %75,4 oranında patolojik bulgu saptanmıştır. Ayrıca, yaşlılarda üst GİS hastalıklarının semptomlara dayalı olarak tanısı oldukça zordur ve yanıltıcı olabilir (8). Peptik ülser veya GÖR gibi rahatsızlıkları olan yaşlıların tipik semptomları bildirme oranlarının düşük olduğu ve yaşlı hastalarda nonspesifik semptomların olmasının, yaşlılarda geç tanı konmasının en önemli nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (8, 9). Diğer yandan, çoğu yaşlı hasta üst GİS hastalıkları ile ilişkilendirilememiş üst GİS semptomları bildirmektedir (10). Yaşlılarda meydana gelen fizyolojik değişiklikler, mevcut hastalıklar ve kullandıkları ilaçlar gibi durumların ve fonksiyonel durumlarının semptomları algılamalarını ve hekime başvurularını etkileyebildiği belirtilmektedir (8, 11). Yaşlılarda üst GİS semptomları ile klinik ve fonksiyonel durumlarını araştıran geniş çaplı bir araştırmada; yaşlı hastalarda üst GİS semptomları ile klinik ve fonksiyonel özelliklerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (8). Bahsi geçen çalışmada Pilotto ve arkadaşları; 60 yaş üzeri 3238 hastada üst GİS semptomları ile üst GİS hastalığı varlığını hasta beyanına dayalı olarak araştırmış, üst GİS semptomları olanlarda üst GİS hastalığı varlığını %44,8 olarak rapor etmiştir (8). Bizim çalışmamızda ise üst GİS semptomları nedeniyle

hastaneye başvurarak konvansiyonel radyografi istenmiş 50 yaş üzeri 1126 hastanın %55,2'sinde üst GİS patolojisi tespit ettik.

Üst GİS ile ilgili şikayetleri olan hastalarda radyografik olarak konulan tanıları; malignite, peptik ülser, hiatus hernisi, GÖR, tersiyer kontraksiyon, özofageal veb, akalazyza, özofagus ve mide-duodenum divertikülü, kontur düzensizliği, opere olgular, hipotonik mide gibi bulguları içerebilmektedir. Biz bu çalışmamızda değerlendirmelerimizi yaparken malignite, peptik ülser, kaskad mide, gastrik volvulus, hipotonik mide gibi tanıları düşük oranda tespit ettiğimiz için, bu olguları tek maddede toplayarak hastalıkları sınıfladık. Malignite gibi tanıları ile ilgili şüphe mevcut olduğunda ekseriyetle endoskopi, bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans incelemeleri ile tanı konması, skopide ise operasyon veya tedavi sonrası kontrol grafilerinin çekilmesi gibi nedenler bu sonuca yol açmış olabilir.

Gastroözofageal reflü yaşlılarda siktir ve komplikasyonları yaşlıda daha fazladır, atipik prezentasyon görülür. Yaşlılarda GÖR sıklığı %10-20 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (3, 7). Dispepsisi olan 212 hastanın üst GİS endoskopilerini ve histopatolojik bulgularını araştıran retrospektif bir çalışmada; reflü özofajit %8,5 hastada görülmüş, hastaların büyük bir çoğunluğunda normal duodenal mukozaya tespit edilmiştir (12). Bu çalışmada; 45 yaşından daha yaşlı ve daha genç hastalar olarak bulgular incelendiğinde yaşlı grupta, daha genç gruba göre anlamlı olarak daha fazla reflü özofajit saptanmıştır (sırasıyla, %9,2 ve %5). Bizim çalışmamızda GÖR %9,8 hastada saptanmış, en sık 65-79 yaş arasında görülmüştür (%11,7). Bu oran yaşlılarda gösterilen %23 gibi oranlardan düşüktür (3). Sadece radyografik yöntemle konan tanıları almış olmamız bu sonuca neden olmuş olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda GÖR yönünden risk faktörleri obezite ve ileri yaştır (12,13). Bu çalışmamızda GÖR'e neden olabilecek bu etkenleri retrospektif çalışma yöntemimiz nedeni ile hastalarımızda araştırmadık. Cinsiyete göre hastalıkları incelediğimizde çalışmamızda erkek cinsiyette GÖR daha fazla oranda tespit edilmiştir, ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,924). Erkek cinsiyet GÖR için bir risk faktörüdür (14). Üst GİS semptomlarını 60 yaş üzeri hastalarda araştıran Pilotto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise;

kadın cinsiyet üst GİS semptomları ile ilişkili bulunmuştur (8).

Çalışmamızda patolojik bulgular içerisinde ikinci sıklıkla tespit edilen tersiyer kontraksiyonlar kadınlarda %10 gibi yüksek oranda, erkeklerde %8,3 oranında tespit edilirken, en sık 80 yaş ve üzerinde tespit edilmiştir (%18). İleri yaşta özofagus ile ilgili sorunlar daha çok komorbiditeler ile ilişkilidir ve özofageal motilite ile ilgili çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir (3). Özofageal disfaji mevcut olduğunda, tümör gibi mekanik sorunlar, akalazyaya gibi nöromuskuler sorunlar, inflamatuvar veya infeksiyöz sorunlar nedeniyle olabilir. Opere özofagus ve mide duodenum hastalıkları çalışmamızda patolojik bulgular arasında üçüncü sıklıkla (%8,6) tespit edilmiştir (diğer bulgular az sayıda saptanan çeşitli patolojik bulgulardan oluştuğu için tartışılmamıştır). Bu bulgu da radyografik tetkik istenen hastaların sıklıkla bir operasyon sonrası bu tetkik ile değerlendirilmeye alındığını, malignite, peptik ülser gibi tanıların endoskopi gibi yöntemlerle konulduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda malign patolojik tanıların nadir olarak tespit edilmesi de bu sebeple olabilir. Yaşlıda değişen mikrobiota, azalan koruyucu mukozal mekanizmalar, azalan gastrik kanlanma ve bu değişikliklerden etkilenen tamir mekanizması yaş ilişkili gastrik değişikliklerdendir (3, 6, 7). Bu değişiklikler yaşlıları gastrik ülser gibi hastalıklara daha duyarlı hale getirir. En sık

üçüncü patoloji olarak tespit ettiğimiz grubun opere olgular olması da bu bulguları destekler görünmektedir.

Çalışmamızda, hastaların mevcut komorbiditeleri ve kullandıkları ilaçlar gibi verilerin olmaması çalışmamızın zayıf yönüdür, ancak geniş hasta örnekleme ile konvansiyonel yöntemlerle radyografik olarak konulan üst GİS patolojileri açısından önemli bir veri kaynağı oluşturmaktadır.

Sonuç

Ülkemizin epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmayı amaçladığımız çalışmamızda en sık saptanan patolojik bulgular GÖR ve tersiyer kontraksiyon olmuştur. Yaş gruplarında en sık radyolojik bulgular; 50-64 yaş grubunda sırasıyla, normal bulgular, opere olgular ve GÖR; geriatrik yaş grubunda ise normal bulgular, tersiyer kontraksiyon ve GÖR olarak saptanmıştır. Yaş ilerledikçe tespit edilen normal bulgu oranı anlamlı şekilde azalırken, patolojik bulguların oranının arttığı görülmektedir. Geriatrik yaş grubunda tersiyer kontraksiyon, kontur düzensizliği, hiatus hernisi ve divertikül oranları 65 yaş altı gruba göre anlamlı olarak artış göstermiştir. İleri yaşta hastalarda üst GİS semptomları varlığında bu bulgular ışığında tetkik ve tedavileri yönlendirmek uygun olacaktır.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Bodner E. On the origins of ageism among older and younger adults. *Int Psychogeriatr* 2009; 21 (6): 1003-14.
2. Ersanlı K, Kalkan M. Psikolojik, sosyal ve bedensel açıdan yaşlılık. 1. Baskı. Ankara: Pegem Akademi Yayıncılık; 2008: 3.
3. Dumić I, Nordin T, Jecmenica M, Stojković Lalosević M, Milosavljević T, Milovanović T. Gastrointestinal tract disorders in older age. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2019; 6757524.doi:10.1155/2019/6757524
4. [tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr) [Internet]. Yaş grubuna göre nüfus ve toplam nüfus içindeki oranı, 2007-2019 [01.03.2020 tarihinde ulaşılmıştır]. http://www.tuik.gov.tr/VeriBilgi.do?alt_id=1059# adresinden alınmıştır.
5. OECD.org [homepage on the Internet]. OECD data [Cited 17 December 2019]. Available from: <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm>
6. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008; 11 (5): 651-60.
7. Crane SJ, Talley NJ. Chronic gastrointestinal symptoms in the elderly. *Clin Geriatr Med* 2007; 23 (4): 721-34.
8. Pilotto A, Maggi S, Noale M, Franceschi M, Parisi G, Crepaldi G. Association of upper gastrointestinal symptoms with functional and clinical characteristics in elderly. *World J Gastroenterol* 2011; 17 (25): 3020-6.
9. Maekawa T, Kinoshita Y, Okada A, et al. Relationship between severity and symptoms of reflux oesophagitis in elderly patients in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13 (9): 927-30.

10. Wallace MB, Durkalski VL, Vaughan J, et al. Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut* 2001; 49 (1): 29-34.
11. Pilotto A, Addante F, D'Onofrio G, Sancarlo D, Ferrucci L. The Comprehensive geriatric assessment and the multidimensional approach. A new look at the older patient with gastroenterological disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23 (6): 829-37).
12. Piatek-Guziewicz A, Przybylska-Feluś M, Dynowski W, Zwolińska-Wcisło M, Lickiewicz J, Mach T. Endoscopic and histopathological findings of the upper gastrointestinal tract in patients with functional and organic dyspepsia. *Przegl Lek* 2014; 71 (4): 204-9.
13. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, Richter JE. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (8): 2111-22.
14. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and epidemiology of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2018; 154 (2): 267-76.

Does keeping the Bakri balloon in place for longer than 12 hours provide favourable clinical outcomes in the treatment of uterine atony?

Bakri balonun 12 saatten daha uzun süre uygulanması postpartum uterus atonisi tedavisinde olumlu klinik sonuçlar sağlar mı?

Süleyman Cemil Oğlak¹ Mehmet Obut²

¹ Health Sciences University, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Diyarbakır, Turkey

² Health Sciences University, Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: If the initial treatment techniques fail, intrauterine balloon tamponade (IUBT) devices such as Bakri balloon tamponade (BBT) is an effective treatment for reducing the bleeding in uterine atony patients. However, the duration of the Bakri balloon varies widely in clinical practice, and there is no consensus in this issue. This study aimed to compare the clinical outcomes of the Bakri balloon removed in less or more than 12 hours in patients with severe postpartum haemorrhage (PPH).

Materials and methods: This retrospective study included 108 patients who underwent Bakri balloon for severe PPH after vaginal delivery. Patients were divided into two groups as the duration of Bakri balloon 8-12 hours (Group I) and >12 hours (Group II). BBT was considered to be successful if the bleeding was stopped, and the patient did not require additional invasive procedures. Age, parity, gestational week, cause of bleeding, presence of co-morbidity that may increase bleeding (multiple gestation, magnesium sulphate infusion), estimated blood loss (EBL) before and after Bakri balloon, postpartum infection, erythrocyte and fresh frozen plasma requirement and invasive procedure requirement of the groups were compared.

Results: In group I, 26 patients (52%) underwent erythrocyte transfusion, and 18 patients (36%) underwent both erythrocyte and fresh frozen plasma (FFP) transfusion. In group II, 28 patients (41.2%) underwent erythrocyte transfusion, and 21 patients (30.9%) underwent both erythrocyte and FFP transfusion. These differences were not statistically significant ($p=0.42$ and $p=0.21$, respectively). Bakri balloon was failed to reduce bleeding in one patient (2%) in group I and one patient (1.5%) in group II, and these patients had to undergo invasive surgical procedures (hysterectomy). There was no statistically significant difference between the groups in terms of failed to reduce bleeding rates ($p=0.52$).

Conclusion: Keeping the Bakri balloon in place for longer than 12 hours does not provide favourable clinical outcomes compared to keeping in place for less than 12 hours.

Keywords: Postpartum haemorrhage, bakri balloon, postpartum hysterectomy.

Öz

Amaç: Uterin atonisi olan hastalarda başlangıçta uygulanan tedavi yöntemleri başarısız olursa, Bakri balonu gibi rahim içi tamponad cihazları kanamayı azaltmada etkin bir tedavi yöntemidir. Ancak, klinik uygulamada Bakri balonun uygulama süresi büyük değişkenlik göstermektedir ve bu konuda bir fikir birliği yoktur. Bu çalışmanın amacı, şiddetli postpartum hemorajisi olan hastalarda 12 saatten daha az veya daha fazla sürede çıkarılan Bakri balonun klinik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Corresponding author: Süleyman Cemil Oğlak
Health Sciences University, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training
and Research Hospital, Department of Obstetrics and
Gynecology, Diyarbakır, Turkey
E-mail: sampson_21@hotmail.com
Application date: 26.12.2019 Accepted: 05.03.2020

Gereç ve yöntem: Bu retrospektif çalışmaya vajinal doğumdan sonra şiddetli postpartum hemoraji nedeniyle Bakri balonu uygulanan 108 hasta dahil edildi. Hastalar Bakri balonun uygulama süresi 8-12 saat (Grup I) ve >12 saat (Grup II) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kanamanın durması ve hastanın ek cerrahi girişim gerektirmemesi durumunda Bakri balon uygulaması başarılı olarak kabul edildi. Grupların yaş, parite, gebelik haftası, kanamayı arttıracabilecek ko-morbidite varlığı (çoğul gebelik, magnezyum sülfat infüzyonu), tahmini kan kaybı, doğum sonrası enfeksiyon, eritrosit ve taze donmuş plazma gereksinimi ve invaziv işlem gereksinimi karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup I'de 26 hastaya (%52) eritrosit transfüzyonu, 18 hastaya (%36) eritrosit ve taze donmuş plazma (TDP) transfüzyonu yapıldı. Grup II'de 28 hastaya (%41,2) eritrosit transfüzyonu, 21 hastaya (%30,9) eritrosit ve TDP transfüzyonu yapıldı. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırası ile, $p=0.42$ and $p=0.21$). Bakri balonu grup I'de 1 hastada (%2), grup II'de 1 hastada (%1,5) kanamayı azaltmada başarısız oldu ve bu hastalar invaziv cerrahi prosedüre (histerektomi) tabi tutuldu. Kanama oranlarını düşürmede başarısızlık açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.52$).

Sonuç: Bakri balonun 12 saatten daha uzun süreli uygulanması, 12 saatten daha kısa süre ile uygulanması ile karşılaştırıldığında, olumlu klinik sonuçlar sağlamamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Postpartum hemoraji, bakri balon, postpartum histerektomi.

Introduction

Postpartum haemorrhage (PPH) is the most common cause of maternal death (1). In the literature, the prevalence of PPH varies between 1% and 10% of all deliveries (2). The incidence of PPH increases continuously. This is due to an increase in advanced maternal age pregnancies, multiple pregnancy rates, cesarean delivery rates and abnormal placentation rates due to previous cesarean deliveries (3). American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) stated that PPH cannot be defined in a single way (4). The most commonly used definition is blood loss of more than 500mL following vaginal delivery and more than 1000 mL following cesarean delivery. Severe PPH, defined as the condition where cumulative blood loss is more than 1000 mL and accompanied by hypovolemia symptoms, occurs in 2.5% of all deliveries (5). If the diagnosis of severe PPH is delayed or severe PPH is not appropriately managed, it becomes a life-threatening condition causing hypovolemic shock and/or coagulopathy (6). The most common causes of PPH are uterine atony, retention of placenta, abnormal placentation, uterine rupture, lower genital tract lacerations and coagulation abnormalities (7). In a study conducted in our region, the incidence of emergency postpartum hysterectomy rate was 0.77 in 1000 delivery, and the most frequent reason (64.5%) for postpartum hysterectomy was uterine atony (8).

The first-line treatment of PPH consists of uterine massage and administration of uterotonic drugs

(9). If the initial treatment methods fail, ACOG and WHO recommended intrauterine balloon tamponade (IUBT) devices such as Bakri balloon tamponade (BBT) (10). The bleeding-reducing effects of these devices are due to compression of the vascular placental bed, stimulating uterine contractility, and direct hydrostatic pressure on the uterine arteries (11). The efficacy of BBT, defined as the absence of a need for any other invasive procedure (embolisation, surgery), is 83-98% (12, 13). The advantages of these balloons are the ability to measure the amount of blood loss by providing drainage and can be easily inserted through both transabdominal and transvaginal route (14, 15). However, in the literature, data on the optimal duration time of the Bakri balloon remain unclear. In this study, we aimed to compare the clinical outcomes of the Bakri balloon removed in less or more than 12 hours in patients with severe PPH.

Material and methods

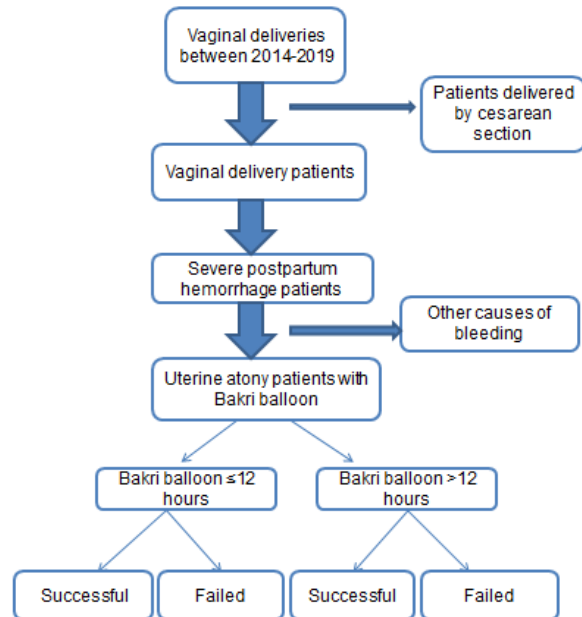
This retrospective study included 108 patients who underwent BBT for severe PPH after vaginal delivery in the Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Department of Obstetrics and Gynecology between 2014 and 2019. Approval of the study was obtained from the ethics committee of the same hospital.

In all vaginal deliveries in our clinic, we aimed to reduce PPH by following the stepwise management protocol. Accordingly, active management is performed in the third stage of all vaginal deliveries (16). The components of active management are as follows: 10 units of oxytocin

administration, uterine massage and umbilical cord traction (17). In case of severe bleeding after removal of the placenta, the bladder was emptied with a Foley catheter (because bladder distension is one of the causes of uterine atony), the genital tract was explored for traumatic damage, and the uterine cavity was observed with the ultrasound (US) for retained placental tissue (17). Concurrently uterine massage was performed until adequate contraction occurs, and uterotonic drugs such as oxytocin (40 units, 125 mL/h), methylergonovine (0.25 mg) and/or misoprostol (800-1000 µg) were administered (17). If excessive bleeding persisted despite these treatments and uterine atony was considered as the cause of bleeding, Bakri balloon (Cook Medical Inc, Bloomington, Indiana, USA) was inserted through transvaginal route into the uterine cavity. The Bakri balloon's intrauterine placement was observed by the US. After the Bakri balloon was placed in the uterine cavity, it was filled with 400-800 mL of sterile saline depending on the surgeon's preference and uterine resistance. Oxytocin infusion was continued. All patients received prophylactic antibiotics during their hospitalisation. If there was no bleeding from the cervix or balloon drainage 15 minutes after the balloon placement, the patient was decided to follow up in the intensive care unit. The duration time of the Bakri balloon was determined by the clinician. When it was decided to remove the Bakri balloon, the balloon was gradually deflated and then removed. The patient was transferred to the delivery unit.

PPH was defined as the blood loss of more than 500 mL following vaginal delivery (4). The inclusion criteria in the study were that the patient had delivered after the twenty-fourth week of pregnancy, had PPH failed to respond to the first-line treatment, and was administered Bakri balloon instead of invasive procedures to reduce bleeding (Figure-1). BBT was considered to be successful if the bleeding was stopped, and the patient did not require additional invasive procedures. Postpartum infection defined as the temperature over 38.6°C during the first 24 hours after delivery or over 38°C on any two of the early 10 postpartum days after day one (18). Patients were divided into two groups as the duration of Bakri balloon 8-12 hours (Group I) and >12 hours (Group II). Age, parity, gestational week, cause of bleeding, presence of co-morbidity that may

increase bleeding (multiple gestation, magnesium sulphate [MgSO₄] infusion), estimated blood loss (EBL) before and after Bakri balloon, postpartum infection, erythrocyte and fresh frozen plasma requirement and invasive procedure requirement of the groups were compared.



Statistics

SPSS 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Numerical data were expressed as mean and standard deviation, and categorical data were expressed as frequency and percentage. The comparison of categorical data in the groups was made with Chi-square and Fisher exact tests. Student's t-test was used to compare the normally distributed data, while the Mann-Whitney U test was used to compare the non-normally distributed data. In all comparisons, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Bakri balloon was administered to 118 patients who had severe and failed to respond to the first-line management uterine atony following vaginal delivery. There were 50 (42.4%) patients who had a Bakri balloon duration of 8-12 hours (group I) and 68 (57.6%) patients with a Bakri balloon duration of more than 12 hours (group II). The duration range of group I was 8 hours to 12 hours, the duration range of group II was 13 hours to 24 hours (Table-1).

Table-1. Demographic characteristics and clinical outcomes of the groups.

	Group I Bakri balloon 8-12 hours (n=50)	Group II Bakri balloon >12 hours (n=68)	P value
Age*	31.4±5.7	30.1±5.5	0.23
Gestational age (week)*	39.6±2.6	40.0±1.8	0.34
Nulliparous**	23 (46.0)	28 (41.2)	0.18
Co-morbidity**			
Multipl gestation	3 (6.0)	4 (5.8)	0.56
MgSO4 infusion	3 (6.0)	5 (7.3)	0.24
EBL before Bakri balloon (mL)*	1.350±540.0	1.540.6±540.0	0.19
EBL after Bakri balloon (mL)*	325.0±112.2	295±108.4	0.27
Lowest hemoglobin value ≤6.0 mg/dL	2 (4.0)	3 (4.4)	0.52
Transfusion of blood products**			
Erythrocyte	26 (52.0)	28 (41.2)	0.42
Erythrocyte+FFP	18 (36.0)	21 (30.9)	0.21
Transfusion of 4 or more units RBC**	8 (16.0)	11 (16.2)	0.17
Total duration (hours)	10 (8-12)	21 (17-24)	P<0.001
Hysterectomy**	1 (2.0)	1 (1.5)	0.52
Postpartum infection**	3 (6.0)	5 (7.3)	0.42

*: mean±std, **: n (%), ***: median (minimum-maximum)

EBL: Estimated Blood loss, FFP: Fresh Frozen Plasma

The mean age of the patients in group I was 31.4±5.7 years, and in group II was 30.1±5.5 years. The mean gestational age of the patients in group I was 39.6±2.6 weeks, and in group II was 40.0±1.8 weeks. 23 (19.4%) patients in group I, and 28 patients in group II were nulliparous. 3 (2.5%) patients in group I and 4 (3.3%) patients in group II were multiple gestations. Simultaneous intravenous infusion of MgSO₄ was given to 3 (2.5%) patients in group I and 5 (4.2%) patients in group II due to severe preeclampsia. In group I, 26 patients (52%) underwent erythrocyte transfusion, and 18 patients (36%) underwent both erythrocyte and fresh frozen plasma (FFP) transfusion. In group II, 28 patients (41.2%) underwent erythrocyte transfusion, and 21 patients (30.9%) underwent both erythrocyte and FFP transfusion. Bakri balloon was failed to reduce bleeding in one patient (2%) in group I and one patient (1.5%) in group II, and these patients had to undergo invasive surgical procedures (hysterectomy). There was no statistically significant difference between the groups in terms of failed to reduce bleeding rates. The postpartum infection rate was 2.5% in group I and 4.2% in group II. This difference was not statistically significant.

Discussion

In the literature, many studies have shown that Bakri balloon and other IUBT devices successfully reduce bleeding in severe PPH (19). Mostly, invasive procedure requirement ratios are used as an objective indicator of this. In a recent study by Tahaoglu et al., the rate of bilateral internal iliac artery ligation rate was 10.71% (20). None of the postpartum atony patients who underwent Bakri balloon required a hysterectomy, and the success rate of Bakri balloon was 89.29%. In our study, since the total hysterectomy rate was 1.7%, we can say that the Bakri balloon successfully reduced severe bleeding after vaginal deliveries. When both groups were examined separately, the hysterectomy rate was 2% in group I and 1.5% in group II (p=0.52). According to this result, this study suggests that keeping a Bakri balloon in place for more than 12 hours has no positive effect on clinical outcomes. Few studies have been conducted on the optimal duration of the Bakri balloon. In a 2007 study, the median duration was reported to be 11 hours (21). But, the range was 10 hours to 24 hours, and the effect of different durations on clinical outcomes

was not considered. In a study conducted with 109 patients in 2014, the mean retaining time of IUBT was 22.0±3.0 hours in the success group, but they did not report the clinical outcomes of different durations (22). In the study of Alouni et al., the mean duration of Bakri balloon was 7 hours (23). They suggested that the prolonged time with the Bakri balloon in place was due to the persistence of haemorrhage. Furthermore, the long time of Bakri balloon placement was complicated by 10% chorioamnionitis. In the study conducted by Einerson et al. in 2016 which examined the association between IUBT duration and PPH outcomes, they suggested that keeping IUBT in place for more than 12 hours was not beneficial to reduce excessive bleeding (24). In the same study, a Bakri balloon of more than 12 hours may be associated with postpartum fever. In our study, there was no statistical difference between the two groups in terms of postpartum infection.

In studies, the transfusion requirement rates of erythrocyte and other blood products vary. In the study of Alouni et al., 63% of patients underwent red blood cells transfusion (23). In the study of Einerson et al., the rate of blood and blood product transfusion was 59% (24). In our study, blood and blood product transfusion rate was 78.8%. The rate of patients who may be complicated with PPH has referred to our hospital, and the delivery rate of such patients was high.

References

1. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014; 2 (6): 323-33.
2. Borovac-Pinheiro A, Pacagnella RC, Cecatti JG, Miller S, El Ayadi AM, Souza JP, et al. Postpartum hemorrhage: new sights for definition and diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219 (2): 162-8.
3. Kong CW, To WWK. Menstrual and reproductive outcomes after use of balloon tamponade for severe postpartum hemorrhage. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18 (1): 451.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2006; 108 (4): 1039-47.
5. Nyfløt LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, Petterson S, Al-Zirqi I, Rosenberg M, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17 (1): 17.
6. Brown H, Okeyo S, Mabeya H, Wilkinson J, Schmitt J. The Bakri tamponade balloon as an adjunct treatment for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016; 135 (3): 276-80.
7. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017; 95 (7): 442-9.

In 2018, Grange et al. examined the predictors of failed IUBT for persistent PPH after vaginal delivery (25). They reported that body mass index, labour duration, estimated blood loss and more than four packed of erythrocyte transfusion were statistically significant in predicting the failure of IUBT. In the same study, the rate of more than four packed of erythrocyte transfusion in the failed IUBT group was 92.9%, in all patients was 47.2%. In our study, this ratio was 17.6%, and this rate is one of the reasons for the high success rate of Bakri balloon in our study.

The strength of this study is that, to the best of our knowledge, there is only one other study in the literature, compare the outcomes of Bakri balloon placement less or more than 12 hours. The lack of consensus among clinicians on this subject may make the study attractive. The limitations of the study are the retrospective nature of the study and the lack of predictors such as BMI and labour duration that may affect the success of Bakri balloon. Further research of larger series on this subject is needed.

Conclusion

According to our findings, keeping the Bakri balloon in place for longer than 12 hours does not provide favourable clinical outcomes compared to keeping in place for less than 12 hours.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

8. Tahaoglu AE, Balsak D, Togrul C, Obut M, Tosun O, Cavus Y, et al. Emergency peripartum hysterectomy: our experience. *Ir J Med Sci.* 2016; 185 (4): 833-838.
9. Revert M, Rozenberg P, Cottenet J, Quantin C. Intrauterine Balloon Tamponade for Severe Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2018; 131 (1): 143-9.
10. Wright CE, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol.* 2014; 31 (11): 957-64.
11. Einerson BD, Son M, Schneider P, Fields I, Miller ES. The association between intrauterine balloon tamponade duration and postpartum hemorrhage outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 300.e1-5.
12. Revert M, Cottenet J, Raynal P, Cibot E, Quantin C, Rozenberg P. Intrauterine balloon tamponade for management of severe postpartum haemorrhage in a perinatal network: a prospective cohort study. *BJOG.* 2017; 124 (8): 1255-62.
13. Dildy GA, Belfort MA, Adair CD, Destefano K, Robinson D, Lam G, et al. Initial experience with a dual-balloon catheter for the management of postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2014; 210 (2): 136.e1-6.
14. Wang D, Xu S, Qiu X, Zhu C, Li Z, Wang Z, et al. Early usage of Bakri postpartum balloon in the management of postpartum hemorrhage: a large prospective, observational multicenter clinical study in South China. *J Perinat Med.* 2018; 46 (6): 649-56.
15. Rath W, Hackethal A, Bohlman MK. Second-line treatment of postpartum haemorrhage (PPH). *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286 (3): 549-61.
16. Begley CM, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): CD007412.
17. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017; 130 (4): e168-e186.
18. Ahnfeldt-Mollerup P, Petersen LK, Kragstrup J, Christensen RD, Sørensen B. Postpartum infections: occurrence, healthcare contacts and association with breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012; 91 (12): 1440-4.
19. Darwish AM, Abdallah MM, Shaaban OM, Ali MK, Khalaf M, Sabra AMA. Bakri balloon versus condom-loaded Foley's catheter for treatment of atonic postpartum hemorrhage secondary to vaginal delivery: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31 (6): 747-53.
20. Tahaoglu AE, Balsak D, Erdogan E, Bakir MS, Aksin S, Bala M, et al. Bakri balloon placement effectively treats uterine atony and placenta previa. 2017; 31 (4): 795-9.
21. Nelson WL, O'Brien JM. The uterine sandwich for persistent uterine atony: combining the B-Lynch compression suture and an intrauterine Bakri balloon. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196 (5): e9-10.
22. Gao Y, Wang Z, Zhang J, Wang D, Yin B, Zhu B. [Efficacy and safety of intrauterine Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a multicenter analysis of 109 cases]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2014; 49 (9): 670-5.
23. Alouni S, Bedouet L, Ramos A, Ceccaldi C, Evrard ML, Khadre K. [Bakri balloon tamponade for severe postpartum haemorrhage: efficiency and fertility outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2015; 44 (2): 171-5.
24. Einerson BD, Son M, Schneider P, Fields I, Miller ES. The association between intrauterine balloon tamponade duration and postpartum hemorrhage outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216 (3): 300.e1-e5.
25. Grange J, Chatellier M, Chev e MT, Paumier A, Launay-Bourillon C, Legendre G, et al. Predictors of failed intrauterine balloon tamponade for persistent postpartum hemorrhage after vaginal delivery. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0206663.

Tirotoksikoz nedenli erektil disfonksiyon üzerine sildenafil etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi

Histopathological evaluation of sildenafil effect on erectile dysfunction caused by thyrotoxicosis

Murat Özdemir¹ Canberk Tomruk³ Gürkan Yiğittürk⁴ Varlık Erol⁵
Emel Öykü Çetin⁶ Ilgın Yıldırım Şimşir⁷ Çiğdem Yenisey² Yiğit Uyanıkgil³
Adnan Şimşir⁸ Özer Makay¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

⁵ Başkent Üniversitesi, İzmir Zübeyde Hanım Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁷ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁸ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Tirotoksikoz, periferik kan ve dokulardaki tiroit hormonu fazlalığından kaynaklı tüm klinik tabloları karşılayan bir çatı terimdir. Tirotoksikoz tablosu birçok organ ve metabolik süreci olumsuz yönde etkilemektedir. Bunlardan biri de erkek üreme sistemidir. Bu deneysel çalışmada tirotoksikoz nedenli erektil disfonksiyonda sildenafil tedavisinin disfonksiyonu önleyebilme etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Her biri 8 sıçandan oluşan 4 çalışma grubu oluşturuldu. Bu deneysel gruplar; Kontrol, Tirotoksikoz (Deney grubu), Tirotoksikoz + sildenafil uygulanan grup (Tedavi grubu) ve Tirotoksikoz oluşturulan + sildenafil çözücü solüsyon uygulanan grup (plasebo) grubu şeklindedir. Tirotoksikoz grubu erkek sıçanlara 0,2 mg/kg/gün dozunda ile 7 gün boyunca L-tiroksin enjekte edildi. Tedavi grubuna ise L- tiroksin uygulamasını takiben 10 mg/kg/gün dozda sildenafil, 24 gün boyunca intraperitoneal olarak uygulandı. Deneysel model tamamlanınca penis dokusu histokimyasal ve immünohistokimyasal incelemeler için %4'lük paraformaldehit içine alındı. Rutin immünohistokimyasal takip ve boyamalar yapılarak tüm örnekler ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Bulgular: Deney grubuna ait deneklerde kavernoöz boşluklarda dejenerasyon, daralma ve endotel hücrelerinde kayıp olduğu saptandı. Fibroelastik bağ doku ve düz kas dağılımı açısından tirotoksikoza maruz kalan sıçanlarda elastik lifler ve düz kaslarda belirgin azalma, kollajen liflerde ise artış olduğu saptandı. Tedavi grubunda tunica albuginea, corpus cavernosum, venöz sinüsler, kavernoöz trabeküler düz kas ve ince fibröz bağ doku normal histolojik yapıya yakın olduğu görüldü. Kavernoöz cisimlerin çapları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$). Kavernoöz yapılarda fibrozis, dejenerasyon ve daralma sonuçlarında benzer farklılıklar gözlenmiştir.

Sorumlu yazar: Murat Özdemir
Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: muratozdemir.md@gmail.com

Başvuru Tarihi: 08.05.2020 Kabul Tarihi: 28.06.2020

İkili analizlere göre kontrol- tedavi ve deney- plasebo grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değilken, diğer tüm ikili farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Periferik sinir dejenerasyonu açısından ise sadece kontrol grubunun deney ve plasebo grubu ile olan farklılıkları anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Deneysel tirotoksikoz modelinin penil kavernöz dokuda histolojik hasara neden olduğu tespit edilmiştir. Ekzojen sildenafil uygulamasının histopatolojik olarak dejeneratif etkileri azalttığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Deneysel tirotoksikoz, penil doku, histopatoloji.

Abstract

Aim: *Thyrotoxicosis is a term that meets all clinical pictures caused by excessive thyroid hormone in peripheral blood and tissues. The thyrotoxicosis table negatively affects many organs and metabolic processes. One of them is the male reproductive system. In this experimental study, the histopathological evaluation of the effect of preventing dysfunction of sildenafil treatment in erectile dysfunction due to thyrotoxicosis is aimed.*

Materials and Methods: *Four study groups were formed, each consisting of 8 rats. These experimental groups: The control group, Thyrotoxicosis (Experimental) group, Thyrotoxicosis+ sildenafil applied group (Treatment group) and Thyrotoxicosis+ sildenafil solvent applied group (Placebo). Male rats in the thyrotoxicosis group were injected with a dose of 0.2 mg / kg / day for 7 days with L-thyroxine. Following the application of L-thyroxine to the treatment group, sildenafil at a dose of 10 mg/kg/day was administered intraperitoneally for 24 days. When the experimental model was completed, 4% paraformaldehyde was taken for histochemical and immunohistochemical examinations. Routine immunohistochemical monitoring and staining were done, and all samples were evaluated under a light microscope.*

Results: *In the subjects belonging to the experimental group, degeneration in the cavernous spaces, narrowing and loss of endothelial cells were determined. In the rats exposed to thyrotoxicosis in terms of fibroelastic connective tissue and smooth muscle distribution, there was a significant decrease in elastic fibers and smooth muscles and an increase in collagen fibers. In the treatment group, tunica albuginea, corpus cavernosum, venous sinuses, cavernosal trabecular smooth muscle and thin fibrous connective tissue were found to be close to normal histological structure. Diameters of cavernous bodies were found statistically significant ($p <0.001$). Similar differences were observed in fibrosis, degeneration, and contraction results in cavernous structures. According to the bilateral analysis, while the differences between the control-treatment and experimental-placebo groups were not statistically significant, all other binary differences were found significant ($p <0.05$). In terms of peripheral nerve degeneration, only the control group's differences with the experimental and placebo groups were found to be significant ($p <0.05$).*

Conclusion: *It has been determined that the experimental model of thyrotoxicosis caused histological damage in penile cavernosae. It has been provided that exogenous sildenafil application reduces histopathological degenerative effects.*

Keywords: *Experimental thyrotoxicosis, penile tissue, histopathology.*

Giriş

Hipertiroidi, tiroit bezindeki sentez artışına bağlı tiroit hormon fazlalığı anlamına gelirken tirotoksikoz terimi periferik kan ve dokulardaki tiroit hormonu fazlalığından kaynaklı tüm klinik tabloları karşılayan çatı bir terimdir. Bu duruma hipertiroidi tablosunun eşlik edip etmemesine göre iki ana grupta incelenebilir (1, 2). Tirotoksikoz nedenleri arasında yer alan Graves hastalığı, toksik multinodüler guatr, toksik adenom ve ovaryan teratom dokusu içerisinde

anormal tiroit dokusunun bulunduğu struma ovarii gibi patolojilerde hipertiroidizm eşlik ederken; tiroit foliküler hücrelerinin inflamatuvar süreçlerle yıkıma uğradığı tiroititler ve ekzojen tiroit hormonu alınması gibi durumlarda hipertiroidizm görülmemektedir (2, 3).

Tirotoksikoz tablosu birçok organ ve metabolik süreci olumsuz yönde etkiler, bunlardan biri de erkek üreme sistemidir ve cinsel isteksizlik, prematür ejakülasyon, erektil disfonksiyon gibi klinik sonuçların yanı sıra sperm sayı ve

motilitesini bozduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (4-6). Bu klinik tablolardan biri olan erektil disfonksiyonun hastaların fiziksel ve psikolojik sağlığı üzerine olumsuz etkileri mevcuttur. Tedavisinde öncelikli olarak fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri kullanılır; bu amaçla kullanılan ilk ilaç olan sildenafil oral olarak etkilidir. PDE-5 inhibitörleri yapısal olarak cGMP'ye benzerler ve yarışmalı inhibisyon mekanizması ile PDE-5'e bağlanıp cGMP'nin yıkımını önleyerek penil ereksiyonun oluşmasını sağlar (7, 8).

Bu bilgiler ışığında planlanan deneysel çalışmada tirotoksikoz nedenli erektil disfonksiyonda sildenafil tedavisinin disfonksiyonu önleyebilme etkisinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Deneysel Tasarım

Bu çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır. Çalışma süresince hayvan hakları ile ilgili olarak National Institute of Health (NIH)'in belirlediği ölçütler (Principles of Laboratory Animal Care) esas alınmıştır. Çalışmanın deneysel kısmı Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Biriminde, histolojik analizleri Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme Merkezi'nden temin edilen, seksüel olgunluğa erişmiş, ağırlıkları 200-240 gr arasında değişen, 28 adet Wistar albino erkek sıçan kullanılmıştır. Çalışma süresince hayvanlar, kenarları sert plastik ve üstünde çelik ızgara bulunan (19x12x12 cm) kafeslerde tekliler halinde barındırılmış, standart laboratuvar diyetiyle beslenmiş ve su alımları serbest bırakılmıştır. Oda sıcaklığı $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 'de tutulmuş, deney süresince uygun şekilde ışık almaları sağlanan bir ortamda, 12 saat aydınlık/ karanlık siklusu içinde ve günde bir kez temizlenen kafeslerde barındırılmışlardır. Kontrol ve bakımları aralıksız ve düzenli olarak yapılmıştır.

Deneysel Grupları

Grup 1: Herhangi bir işlem görmeyen grup (Kontrol) (n=7)

Grup 2: Tirotoksikoz oluşturulan grup (Deney) (n=7)

Grup 3: Tirotoksikoz oluşturulan + sildenafil uygulanan grup (Tedavi) (n=7)

Grup 4: Tirotoksikoz oluşturulan + sildenafil çözücü solüsyon uygulanan grup (plasebo) (n=7)

Sıçanlara, L-tiroksin (Sigma T-2376) 7 gün boyunca 0,2 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal (i.p) uygulanarak tirotoksikoz oluşturuldu (Grup 2, 3, 4). Tedavi grubuna (Grup 3), 7 gün süre ile L-tiroksin uygulaması yapılmıştır. Deneysel tirotoksikoz modeli oluşturulmuş olarak kabul edilen bu gruptaki sıçanlara daha sonra 24 gün boyunca i.p olarak sildenafil (Deva AŞ, İstanbul) 10 mg/kg/gün dozda uygulandı (9). Plasebo grubuna (Grup 4) ise 7 gün boyunca 0,2 mg/kg/gün dozunda intraperitoneal (i.p.) uygulanarak tirotoksikoz oluşturulup 24 gün boyunca i.p. olarak serum fizyolojik uygulaması yapıldı.

Histokimyasal boyama yöntemi

Denekler sakrifiye edildikten sonra histopatolojik inceleme için penil doku örnekleri bir kısmı %4'lük paraformaldehit solüsyonuna alındı. Dokular kademeli bir alkol serisinde (%80-95-100) dehidrate edildi ve parafine gömüldü. Parafin doku bloklarından ışık mikroskobu için kesitler mikrotomda (Leica RM 2145; Leica Camera AG, Wetzlar, Almanya) 5 µm kalınlığında alındı. Histokimyasal olarak Hematoksilin&Eozin (H&E) ve Masson trikrom (MT) ile boyama yapıldı.

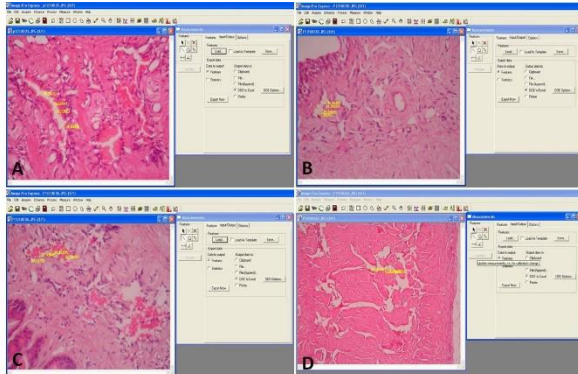
İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

Işık mikroskopik takibi yapılan ve kesitleri alınan örnekler, ksilol içinde deparafinizasyon ve distile su ile rehidrasyondan sonra, 15 dakika boyunca sitrat tamponu (%0,3'lük sitrat, pH 6.0) içinde tutuldu. Fosfat tamponlu salin (PBS) içinde yıkadıktan sonra, spesifik olmayan immünglobulin transferini engellemek için 30 dakika boyunca normal at serumuna maruz bırakıldılar, ardından 1:200 oranındaki anti-iNOS (BS- 2072R, Bioss Inc, USA), anti-eNOS (BS-0163R, Bioss Inc, USA) ve anti-VEGF (BS-1957R, Bioss Inc, USA) bir gece nemli bir ortamda 4°C 'de inkübasyonu sağlandı. Endojen peroksidaz aktivitesi, H_2O_2 (%3'lük, 10 dakika boyunca) ile bloke edildi. Kesitler daha sonra oda sıcaklığında 30 dakika boyunca sekonder antikor (SensiTek HRP Anti-Polyvalent Lab Pack Goat Polyclonal, 1: 200, ScyTek Laboratories, USA) ile inkübe edildi ve 30 dakika süreyle Horseradish peroksidaz konjuge streptavidin ile yıkandı. Tüm kesitler 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorür

(DAB)/ H₂O₂ ile görünür hale getirildi. Kesitler Mayer's hematoksilen ile karşıt boyandı, artan alkol serisinde (2 dakika %95 ve 2 dakika %100) dehidrate edildi ve entellan ile kapama yapıldı. Histokimyasal ve immunohistokimyasal olarak boyanmış preparatlar Olympus BX-51 mikroskobu (Olympus Corp. Tokyo) ile incelendi ve Olympus C-5050 dijital kamera (Olympus Corp.) ile fotoğraflandı.

İstatistiksel Yöntem

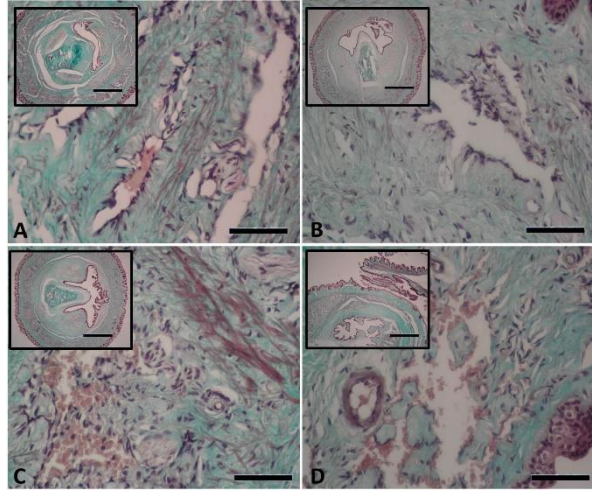
Görüntüler Image-Pro Express v. 4.5.1.3 yazılımında (Media Cybernetics Inc., Cambridge, UK) analiz edildi. Tüm dijital kantifikasyonlar (Image-Pro Plus, v. 6.0, Media Cybernetics Inc.) ve değerlendirmeler deneye kör iki histolog tarafından yapıldı (Şekil-1). Her gruba ait farklı 10 preparattan randomize 25 adet kavernöz cismin çaplarının ölçümü yapıldı. Kavernöz yapılarıdaki fibrozis, dejenerasyon, daralma ve periferik sinir dejenerasyonlarını değerlendirmek için 0'dan 3'e (0=yok;1=hafif derece; 2=orta derece; 3= yüksek derece) bir skala oluşturularak histopatolojik skorlama yapıldı.



Şekil-1. Her gruba ait örneklerin Image-Pro Express v. 4.5.1.3 yazılımında (Media Cybernetics Inc., Cambridge, UK) ile değerlendirilmesi. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu.

İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0.(IBM Corp. Released 2017, Armonk, NY) gerçekleştirildi. Kavernöz damar çapları, Tek Yönlü Varyans analizi ile karşılaştırıldı. Varyans homojenliği Levene Testi ile kontrol edilip post hoc yöntem olarak Bonferroni Testi kullanılmıştır. Histopatolojik değerlendirmeler için dört grup arası farklılık Kruskal Wallis Testi ile incelendikten sonra, gruplar arası ikili analizlerde post hoc yöntem olarak Dunn testi kullanılmıştır. Tüm hipotez kontrolleri 0,05 önem seviyesinde

gerçekleştirilmiş, yani p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.



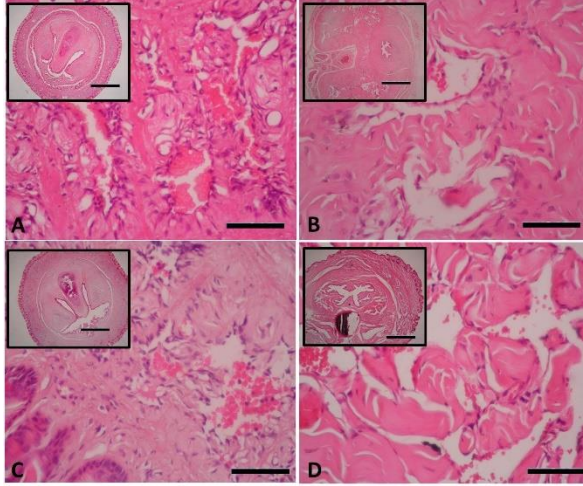
Şekil-2. Deneysel çalışmadaki gruplara ait histopatolojik görüntüler. MT boyama. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu. Küçük fotoğraflar: x4 büyütme (Büyütme barı: 200 µm). Büyük fotoğraflar: x100 büyütme (Büyütme barı 10 µm).

Bulgular

Histokimyasal Boyama Bulguları

Kontrol grubu (Grup 1): Penis dokusunun corpus cavernosum denilen iki dorsal erektil doku kitlesi ve içinde üretranın yer aldığı corpus spongiosum'u içerdiği görüldü. Corpus cavernosum'ların merkezi kısmı kollajen ve elastik lifler ile düz kas hücreleri içeren trabeküllerle dolu olduğu saptandı. Trabeküllerin corpus cavernosum'daki, kavernöz boşlukları yapan sinusları çevrelediği görüldü. Trabeküllerde sinir, lenf ve kan damarları bulunduğu saptandı. Sinüzoidler veya kavernöz boşlukların normal histolojik yapıda endotel ile döşeli olduğu saptandı. Elastik liflerin corpus spongiosum'da, corpus cavernosum'u çevreleyen sinüzoidlerin etrafında yerleştiği görüldü. Tunica albuginea'nın iç yüzü ile devamlılık gösteren düz sütunlar veya sinüzoidal trabeküller, fibröz doku, elastik lifler ve düz kaslardan oluştuğu görüldü. İskiokavernöz kas demetleri corpus cavernosum'ların krusları etrafında, bulbokavernöz kas demetleri ise corpus spongiosum'un bulbusu etrafında normal yapıda düz kaslar olarak saptandı (Şekil-2A ve 3A). Çalışmada kullanılan deney hayvanı sıçan olduğu için hiyalin kıkırdak yapıdaki os penis varlığı saptandı. Mallory trikrom boyalı

preparatlarda tunica albuginea, fibroelastik trabeküler bağ dokunun yapısı ve düz kas içeriği normal histolojik yapıda gözlemlendi (Şekil-2A).



Şekil-3. Deneysel çalışmadaki gruplara ait histopatolojik görüntüler. H&E boyama. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu. Küçük fotoğraflar: x4 büyütme (Büyütme çubuğu 200 µm). Büyük fotoğraflar: x100 büyütme (Büyütme çubuğu: 10 µm).

Tirotoksikoz modeli oluşturulan grup (Grup 2): Bu gruptaki deneklerde, sinüzoidler veya kavernoöz boşlukları döşeyen endotel hücrelerinde kayıp ve kavernoöz yapılarda dejenerasyon varlığı saptandı. Tunica albuginea'nın kaba ve dağınık kollajen lif demetleriyle karakterize olduğu görüldü. Fibroelastik bağ doku yapısındaki kavernoöz dokuda yaygın fibrotik alanlar dikkat çekici olarak saptandı. Bağ dokusu ve düz kas dağılımı açısından ise tirotoksikoza maruz kalan sıçanlarda elastik lifler ve düz kaslarda belirgin azalma, kollajen liflerde ise artış olduğu saptandı. Fibrozise bağlı olarak kavernoöz sinüzoidlerde daralma olduğu görüldü (Şekil-2B ve 3B).

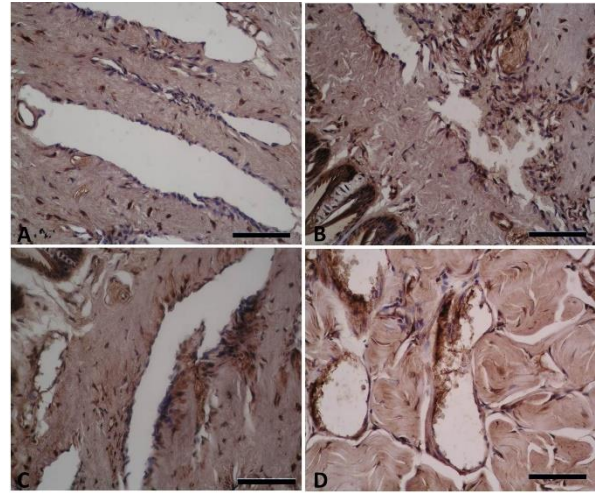
Tirotoksikoz modeli oluşturulan + sildenafil uygulanan grup (Grup 3): Tunica albuginea, corpus cavernosum, venöz sinüsler, kavernoöz trabeküler düz kas ve ince fibröz bağ doku normal histolojik yapıya yakın olduğu görüldü. Kırmızı demetler halinde izlenen trabeküler düz kas düzenli görünüm sergilemekteydi. Venöz sinüs endotel lümenine çıkıntı yapan nükleusları ile karakterizydi. Normal görünümlü endotel döşeli venöz sinüsler trabeküler bağ dokusuyla ayrılmışlardı. Aktif fibroblastlar, düz kas hücreleri ve dağınık halde kollajen lifler içermekteydi (Şekil-2C ve 3C).

Tirotoksikoz modeli oluşturulan + sildenafil taşıyıcı solüsyon uygulanan grup (Grup 4): Masson trikrom boyalı preparatlarda Grup 2'ye benzer görünümde yaygın fibrozis geliştiği saptandı. İnce fibroelastik yapıdaki trabeküler bağ dokusunda kollajen liflerin arttığı ve belirgin biçimde adiposit hücrelerinin birikimi gözlemlendi. Bunun yanı sıra düz kas hücreleri oldukça azalmış görüldü, hatta düz kas hücre demetlerinin olmadığı kesitler saptandı. Ayrıca kollajen artışına paralel venöz sinüslerde daralma olduğu da belirlendi (Şekil-2D ve 3D).

İmmünohistokimyasal Boyama Bulguları

Anti-eNOS Boyama Bulguları

Kontrol gruplarına ait preparatlar incelendiğinde kavernoöz cisim endotel hücrelerinde immünoekspresyona rastlanmamıştır (Şekil-4A). Tirotoksikoz grubunda kavernoöz cisim endotel hücrelerinde orta derece immünoekspresyon saptanmıştır (Şekil-4B). Sildenafil tedavisi alan grupta kavernoöz cisim endotel hücrelerinde çok az hücrede immünoekspresyona rastlanmıştır (Şekil-4C). Plasebo grubunda kavernoöz cisim endotel hücrelerinde tirotoksikoz grubu benzeri immünoekspresyon saptanmıştır. Fibrotik alanlarda yoğun tutulum görülmüştür (Şekil-4D).

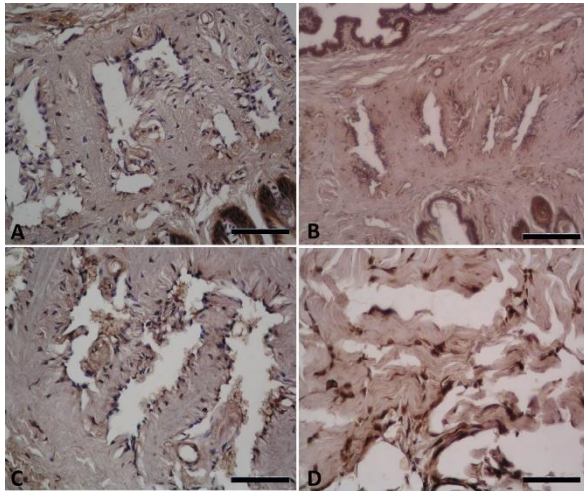


Şekil-4. Deneysel çalışmadaki gruplara ait histopatolojik görüntüler. Anti-eNOS boyama. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu. x100 büyütme (Büyütme çubuğu: 10 µm).

Anti-iNOS Boyama Bulguları

Kontrol gruplarına ait preparatlarda kavernoöz cisim endotel hücrelerinde immünoekspresyona

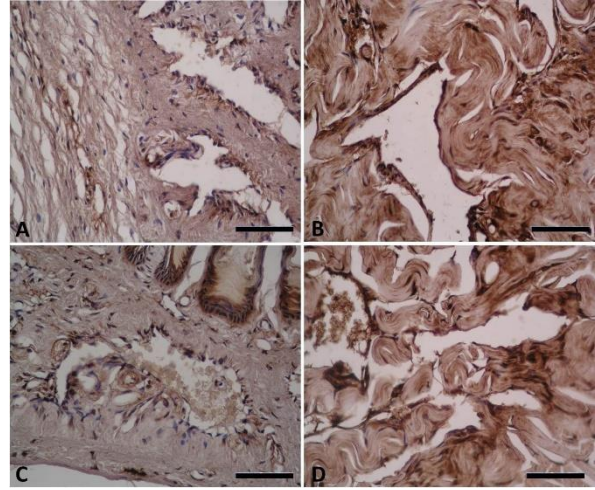
rastlanmamıştır. Endotel komşuluğundaki düz kas hücrelerinde orta derece immunoekspresyon saptanmıştır. Üretra epiteli, kıl kökleri ve penis dışı keratinize olmuş çok katlı yassı epitelde yüksek derece immunoekspresyon saptanmıştır (Şekil-5A). Tirotoksikoz grubunda, kavernöz cisim endotel hücrelerinde immunoekspresyon saptanmıştır. Üretra epiteli, kıl kökleri ve penis dışı keratinize olmuş çok katlı yassı epitelde kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük dereceli immunoekspresyon mevcuttur. Kavernöz cisim çevresindeki düz kasların azalmasına bağlı olarak bu yapının immunreaksiyonu kontrole kıyasla daha az seviyede gözlenmiştir (Şekil-5B). Tedavi grubunda, kavernöz cisim endotel hücrelerinin çok azında immunoekspresyona rastlanmıştır. Endotele yakın komşulukta bulunan düz kas hücrelerinde kontrole yakın immunoekspresyon saptanmıştır. Üretra epiteli, kıl kökleri ve penis dışı keratinize olmuş çok katlı yassı epitelde kontrol grubuna benzer biçimde yüksek derece immunoekspresyon saptanmıştır (Şekil-5C). Plasebo grubunda, kavernöz cisim endotel hücrelerinde tirotoksikoz grubu benzeri immunoekspresyon saptanmıştır. Üretra epiteli, kıl kökleri ve penis dışı keratinize olmuş çok katlı yassı epitelde kontrol grubu ile kıyaslandığında daha düşük dereceli immunoekspresyon saptanmıştır. Kavernöz cisim çevresindeki düz kasların tirotoksikoz grubuna benzer olduğu görülmüştür (Şekil-5D).



Şekil-5. Deneysel çalışmadaki gruplara ait histopatolojik görüntüler. Anti-iNOS boyama. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu. x100 büyütme (Büyütme çubuğu: 10 µm).

Anti-VEGF Boyama Bulguları

Anti-eNOS ve Anti-iNOS boyamalarına benzer şekilde bir dağılım görülmüştür. Kontrol gruplarına ait preparatlar incelendiğinde kavernöz cisim endotel hücrelerinde immunoekspresyona rastlanmamıştır (Şekil-6A). Tirotoksikoz grubunda kavernöz cisim endotel hücrelerinde ve fibrotik alanlarda yoğun tutulum görülmüştür (Şekil-6B). Sildenafil grubunda kavernöz cisim endotel hücrelerinde çok az hücrede immunoekspresyona rastlanmamıştır (Şekil-6C). Plasebo grubunda kavernöz cisim endotel hücrelerinde tirotoksikoz grubu benzeri immunoekspresyon saptanmıştır. Fibrotik alanlarda yoğun tutulum görülmüştür (Şekil-6D).

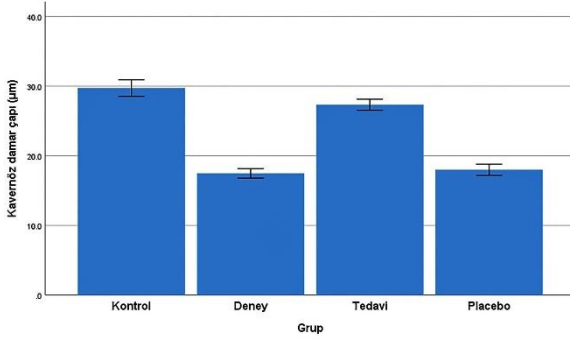


Şekil-6. Deneysel çalışmadaki gruplara ait histopatolojik görüntüler. Anti-VEGF boyama. **A.** Kontrol grubu. **B.** Deney grubu. **C.** Tedavi grubu. **D.** Plasebo grubu. x100 büyütme (Büyütme çubuğu: 10 µm).

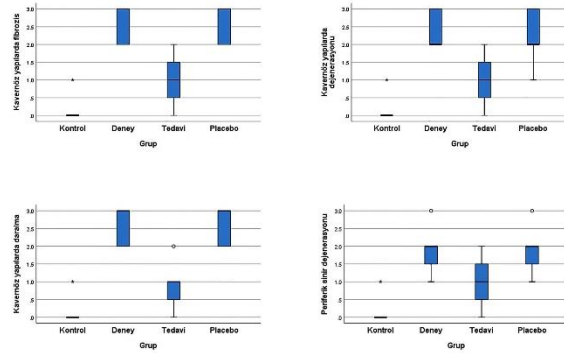
İstatistiksel Bulgular

İstatistiksel analiz sonuçları dikkate alındığında, kavernöz damar çapları açısından deney ile placebo grubu arası ($p=1,000$) farklılık hariç diğer tüm ikili grup farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı ($p \leq 0,001$) bulunmuştur (Şekil-7). Histopatolojik olarak kavernöz yapılarıdaki fibrozis, dejenerasyon, daralma ve periferik sinir dejenerasyonlarını açısından değerlendirme yapıldığında; fibrozis, dejenerasyon ve daralma sonuçlarında benzer farklılıklar gözlenmiştir. İkili analizlere göre kontrol- tedavi ve deney- plasebo grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değilken, diğer tüm ikili farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$). Periferik sinir dejenerasyonu açısından ise sadece kontrol

grubunun deney ve plasebo grubu ile olan farklılıkları anlamlı bulundu ($p<0,05$) (Şekil-8).



Şekil-7. Kavernöz damar çaplarının istatistiksel olarak değerlendirilmesi. Deney-plasebo grubu arası ($p=1,000$) farklılık hariç diğer tüm ikili grup farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p\leq 0,001$).



Şekil-8. Kavernöz yapıarda fibrozis, daralma ve dejenerasyon; periferik sinirlerde dejenerasyonun morfometrik analizlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi. İkili analizlere göre kontrol-tedavi ve deney-plasebo grupları arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı değilken, diğer tüm ikili farklılıklar anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Periferik sinir dejenerasyonu açısından ise sadece kontrol grubunun deney ve plasebo grubu ile olan farklılıkları anlamlıdır ($p<0,05$).

Tartışma

Nitrik oksit (NO) L-arjininden sentezlenir, 1990'ların başlarından itibaren yapısal özelliklerini ortaya koyan çalışmalar yapılmış ve başta kardiyovasküler sistem ve böbrek hastalıkları olmak üzere vücuttaki birçok patofizyolojik mekanizmada önemli rol üstlendiği gösterilmiştir (10). Nitrik oksit bulunduğu bölgedeki derişimi, diğer reaktif oksijen radikallerinin derişimi ve hücre redoks durumuna bağlı olarak antioksidan, düzenleyici veya toksik

etki gösterebilmektedir (11). Oksidatif stres hipertiroidizmde patojenik bir faktör olarak kabul edilir. Klinik ve deneysel çalışmalar, artmış serbest oksijen radikali seviyelerini ve tirotoksikozda antioksidan durumunun azaldığını bildirmiştir (12).

Literatür taraması yapıldığında hipertiroidizmin ortaya çıkardığı oksidatif stresi önlemeyi hedefleyen tedavilerin etkinliği üzerine araştırma sayısının oldukça az olduğu görülmüştür. Bu deneysel çalışmada bir PDE-5 inhibitörü olan sildenafilin, tirotoksikozun yol açtığı NO metabolizmasındaki bozulmalara karşı koruyucu etkisini araştırılmıştır.

Hipertiroidi modeli uygulanmış sıçanlarda artan tiroid hormonunun bazı dokularda oksidatif stresi indüklediği gösterilmiştir (13). Makay ve arkadaşları tarafından yapılan L-tiroksin ile indüklenen tirotoksikozlu sıçanlarda oluşan oksidatif stres üzerine melatoninin etkilerinin incelendiği bir çalışmada tirotoksikoz grubunda MDA, GSH ve NO düzeylerinin kontrol ve tedavi gruplarına kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Tirotoksikoz gruplarında plazmada ölçülen IL-10 ve TNF-alfa düzeyleri de diğer gruplardan yüksek olarak saptanmış, böylece tirotoksikozun oksidatif stres yanıtına yol açtığı ve inflamatuvar sitokin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (14).

Corpus cavernosum parankimini esas olarak sinüzoidal alanları çevreleyen düz kas hücreleri ve bu hücreleri destekleyen kollajen lifleri oluşturur. Bu boşluklara ereksiyon sırasında kan dolmasıyla peniste uzama ve sertleşme meydana gelir (15). Ereksiyonun gelişmesi ve sürdürülmesi için bu yapıların normal oran ve yapıda olması gereklidir (16). Nitrik oksit, corpus cavernosum'un kanlanmasını sağlayarak penis ereksiyonunu oluşturabilmektedir. Benzer şekilde oluşturulmuş corpus cavernosum dilatasyonu ve penis ereksiyonu nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörleri tarafından engellenebilir (17).

Nitrik oksitin damar ve stroma hücrelerindeki olduğu gibi düşük derişimlerinden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) ile nöronal nitrik oksit sentaz (nNOS) sorumludur ve normal fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde yer alırlar. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ise makrofajlar tarafından aktive edilir. Yüksek NO seviyelerinin görüldüğü sitotoksik etkinin ortaya çıkmasında görev alır (18). Nöronal NOS (nNOS), penil otonom sinirlerde (pelvik pleksus, kavernöz ve dorsal sinirler) ve arteriyollerde bulunurken, endotelial NOS (eNOS) dorsal

arterlerin, penil ven ve korporal sinüzoid boşluğun endotel tabakalarında bulunur (19). Nöronal NOS ve eNOS'nin farklı lokalizasyonlarda bulunmaları erektil fonksiyona farklı katkıları olduğu anlamına gelir. Gür ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eNOS ve iNOS protein ekspresyonlarının L-NAME ile hipertansiyon indüklenen sıçanların penil dokularında arttığı, ancak eNOS ve iNOS protein ekspresyonunun sildenafil tedavisi ile önemli ölçüde geri kazanıldığını göstermişlerdir. İmmunohisto kimyasal analizde kontrol penil dokudaki corpus cavernosum sinirlerinde nNOS boyanmasının L-NAME ve L-NAME+ sildenafil gruplarına kıyasla yoğun olduğu gösterilmiştir. Sildenafil, erektil fonksiyonu geri döndürmese de L-NAME uygulanan edilen sıçanlarda eNOS ifadesini ve cGMP seviyelerini geri kazandırdığını tespit etmişlerdir (20). Ferraz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada NOS inhibitörü L-NAME ile kronik uygulamanın erkek sıçanlarda cinsel yanıtı azalttığını göstermiştir. PDE5 inhibitörü sildenafilin birlikte uygulanmasının L-NAME etkilerini azaltması sildenafilin etki mekanizmasının penil ereksiyonu düzenleyen vasküler mekanizmalarla ilişkilendirilebilir olduğunu düşündürmektedir (21).

Cashen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eNOS knockout farelerin elektriksel stimülasyona yanıt olarak normal erektil aktiviteye sahip olduğu ve wild tip farelere benzer sildenafil yanıtı gösterdiklerini gözlemişlerdir. eNOS'nin incelenen koşullar altında normal erektil fonksiyon için kritik olmadığı ve sildenafilin etkileri için eNOS'nin gerekli olmadığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmadaki veriler, nNOS'nin penil NO-cGMP yolunda optimal aktivite ve normal erektil fonksiyon için gerekli olduğunu düşündürmektedir (22).

Carani ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda tiroid disfonksiyonu ve cinsellik arasındaki ilişkiyi inceleyerek hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizmin hiposeksüel arzu, erken boşalma, gecikmiş boşalma ve erektil disfonksiyon üzerindeki etkilerini tanımlamayı amaçlamışlardır (4). Eretil disfonksiyon bilinen diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler ve genel sağlığın önemli bir göstergesidir (23). Eretil disfonksiyon mekanizmaları karmaşıktır. Eretil fonksiyon, corpus cavernosum'da hem nitrejik sinir lifleri hem de vasküler endotel hücreleri tarafından salınan NO'ya oldukça bağlıdır (24). Cinsel stimülasyona yanıt olarak adrenerjik olmayan, kolinerjik olmayan sinirleri ve kavernozaal düz

kasların endotel hücreleri, guanilat siklaz tarafından cGMP oluşumunu uyaran, intraselüler Ca^{+2} seviyesinde ve düz kas gevşemesine neden olan NO salgılar (25). NO-cGMP yolunun normal erektil fonksiyonunun korunmasında rol aldığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (26, 27).

Oksidatif stres erektil disfonksiyonun patofizyolojik mekanizmalarındandır. Sıçan penis dokusunda reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretiminin erektil disfonksiyon gelişiminde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (28, 29). Süperoksit anyonu hızla NO'yu inaktive eder, kavernozaal düz kasları gevşetme yeteneğini bozar (30). Bai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik sıçanlarda oluşturulan erektil disfonksiyon modelinde resveratrol ve sildenafil uygulamasının etkileri incelenmiş, intrakavernöz basınç/ortalama arteriyel basınç oranı ile erektil fonksiyon hesaplanarak tedavi almayan diyabetik sıçanlara kıyasla Resveratrol ve sildenafil uygulamalarının bu oranı anlamlı şekilde yükselttiği gösterilmiştir. ELISA ile ölçülen kavernozaal cGMP düzeylerinin de erektil disfonksiyonlu sıçanlara resveratrol ve/veya sildenafil uygulamalarıyla arttığını saptamışlardır. Ancak kavernozaal dokulardan western blot ile yapılan nNOS, eNOS ve PDE5 ölçümlerinde tedavi almayan diyabetik grup ile sildenafil grubu arasında anlamlı bir fark gösterilmemiştir (31). Bir diğer çalışmada sildenafilin iNOS ve eNOS ekspresyonunu arttırdığını ve pro-apoptotik protein Bax ile karşılaştırıldığında anti-apoptotik protein Bcl-2 oranını arttırdığını göstermişlerdir. Sildenafil, iNOS ve eNOS üzerindeki etkileri yoluyla NO ve cGMP seviyelerini arttırdığını varsayarak cGMP'nin parçalanması sildenafil tarafından inhibe edilmesiyle K-ATP kanallarının açılması ve bu sayede kardiyoprotektif etkisinin oluştuğunu düşünmüşlerdir (32).

Fosfodiesteraz tip 5 (PDE5) inhibitörleri düz kas gevşemesini sağladıkları için, corpus cavernosum düz kas üzerindeki etkileri ile penil kan akışını artırırlar (33, 34). Sildenafil sitrat, PDE5 enzimini inhibe ederek hücre içi cGMP'yi artırır. cGMP'ye bağlı protein kinazlar kalsiyum kanallarını inhibe ettiği için hücre içi Ca^{+2} düzeyleri düşük kalır (35). Medina ve arkadaşları sildenafil sitratinin hem hayvan hem de kadavra çalışmalarında penis kan damarlarında gevşeme sağladığını göstermişlerdir. Sildenafil sitrat tedavisinin kan akışını artırarak hem reseptör hem de postreseptör düzeylerinde penis dokusunu hipoksik hasarlardan koruduğu sonucuna varılabilir (36). Ayrıca farklı

çalışmalarda sildenafil ve vardenafilin uygulandıkları sıçan modellerinde fibrozisi önlediği ve normal düz kas içeriğini korunmasına katkı sağladığı gösterilmiştir (37, 38).

Bilateral kavernöz sinir hasarı (BCNI) yapılan sıçanlarda penil atrofi ve erektil disfonksiyon üzerine icariin (azgın teke otu) ve sildenafil etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada sham hayvanlara kıyasla bilateral kavernöz sinir hasarı olan sıçanlarda penil kalınlıkta önemli bir azalma gözlenmiştir. Penil interstisyel fibroz, MT boyaması ile kalitatif ve yarı kantitatif olarak değerlendirilerek BCNI'yi takiben, sham ile karşılaştırıldığında düz kas/kollajen oranında önemli bir artışla birlikte fibrozis tespit edilmiştir. Corpus cavernosum'daki düz kas içeriğini incelemek için phalloidin boyaması yapılarak BCNI grubunda sham grubuna kıyasla düz kas içeriğinde önemli bir azalma olduğu gözlemlenmiştir. Icariin uygulanan hayvanlarda sildenafil ile tedavi edilen hayvanlara göre daha yüksek düz kas içeriğine sahip olma eğiliminde olmalarına rağmen, istatistiksel fark anlamlı bulunmamıştır (39). Özden ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da unilateral ve bilateral kavernöz sinir hasarı yapılan sıçanlarda sildenafil tedavisinin penil ağırlık üzerine olumlu etkileri olduğu görülmüş, TUNEL ile düz kaslarda apoptoza giden hücre sayısında bilateral sinir hasarı yapılan grupta artış olduğu ve sildenafil uygulamasının apoptozu önleme yönünde olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur (40).

Endotel, NO üretiminin önemli bir kaynağı olduğu için eNOS ereksiyon sürecinde kritik bir rol oynamaktadır (41, 42). Kronik sildenafil uygulaması ile görülen vWF ve eNOS'deki artışlar endotel hücrelerinin korunduğunu düşündürmektedir, bu uygulama NO salınımında ve cGMP düzeylerinde artışlara yol açmaktadır (43). Farklı bir çalışmada ise diyabetin yol açtığı erektil disfonksiyona sahip sıçanlarda pankreatik kininojenaz ve sildenafilin etkileri incelenmiş,

diyabet olup tedavi almayan grupta vWF, α -SMA, eNOS ve cGMP düzeylerinin kontrole göre düşük olduğu saptanmıştır. Sildenafil ve/veya pankreatik kininojenaz uygulanan gruplarda bu parametrelerin olumlu şekilde etkilenerek kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlenmiştir (44). Endotel hücreleri üzerindeki bu koruyucu etki ile sildenafil uygulaması erektil fonksiyonun geri kazanılmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Bu çalışma kısıtlılığı açısından değerlendirilecek olursa; sıçan ve insan penisleri morfolojik olarak farklıdır, hayvan modelinin kullanımı çalışma için sınırlama bir faktördür. Bununla birlikte, her iki tür de aynı yapısal bileşenlere sahiptir ve bu bileşenlerin farklı deneysel koşullara maruz kaldıklarında benzer şekilde tepki verdiği görülmektedir (45, 46).

Sonuç

Sonuç olarak L-tiroksin uygulaması ile oluşturulan deneysel tirotoksikoz modelinin penil kavernöz dokuda histolojik hasara neden olduğu tespit edilmiştir. Güçlü antioksidan nitelikleri bulunan sildenafil desteğinin dokudaki antioksidan-oksidan dengesini kurma yönünde tirotoksikozun ortaya çıkardığı oksidatif stresin olumsuz etkilerini azaltabileceği histopatolojik olarak görülmüştür. Ayrıca belirli bir dozda sildenafil sitrat tedavisinin, erektil fonksiyonda rol oynayan adrenerjik ve kolinerjik sistemler üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olup olmadığı konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Teşekkür

İstatistiksel değerlendirmeler konusunda desteği için Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Timur Köse'ye teşekkür ederiz.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Moon JH, Yi KH. The Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Korea: Consensus Report of the Korean Thyroid Association. *Endocrinol Metab.* 2013; 28 (4): 275.
2. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct 1; 26 (10): 1343–421.
3. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Carol Greenlee M, Klein I, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: Management guidelines of the american thyroid association and American association of clinical endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 May 1; 17 (3): 456–520.

4. Carani C, Isidori AM, Granata A, Carosa E, Maggi M, Lenzi A, et al. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec; 90 (12): 6472–9.
5. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev.* 2010 Oct 1; 31 (5): 702–55.
6. Patel N, Kashanian J. Thyroid Dysfunction and Male Reproductive Physiology. *Semin Reprod Med.* 2016 Oct 14;34(06):356–60.
7. Gong B, Ma M, Xie W, Yang X, Huang Y, Sun T, et al. Direct comparison of tadalafil with sildenafil for the treatment of erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017 Oct 1; 49 (10): 1731–40.
8. Scaglione F, Donde S, Hassan TA, Jannini EA. Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors for the Treatment of Erectile Dysfunction: Pharmacology and Clinical Impact of the Sildenafil Citrate Orodispersible Tablet Formulation. *Clin Ther.* 2017 Feb 1; 39 (2): 370–7.
9. Makay O, Yenisey C, Icoz G, Genc Simsek N, Ozgen G, Akyildiz M, Yetkin E. The role of allopurinol on oxidative stress in experimental hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2009 Sep; 32 (8): 641-6.
10. Çekmen, M. B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, A. D., & Gözükar, E. M. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'In Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 2001; 10 (4), 226-235.
11. Thomas, D., et al. The chemical biology of nitric oxide: implications in cellular signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 2008, 45.1: 18-31.
12. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V, Grossi G, Bargossi AM, Melchionda N, et al. Oxidative stress and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: Effect of treatment. *Horm Metab Res.* 1999; 31 (11): 620–4.
13. Venditti, P., et al. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences, and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. *Journal of Endocrinology*, 1997, 155: 151-157.
14. Makay, B., et al. The interaction of oxidative stress response with cytokines in the thyrotoxic rat: is there a link?. *Mediators of inflammation*, 2009, 2009.
15. Goldstein, A. M. B., et al. New observations on microarchitecture of corpora cavernosa in man and possible relationship to mechanism of erection. *Urology*, 1982, 20.3: 259-266.
16. Costa WS, Carrerete FB, Horta WG, Sampaio FJB. Comparative analysis of the penis corpora cavernosa in controls and patients with erectile dysfunction. *BJU Int.* 2006 Mar; 97 (3): 567–9.
17. Burnett, A. L., et al. Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science*, 1992, 257.5068: 401-403.
18. Bassenge E. Coronary vasomotor responses: Role of endothelium and nitrovasodilators. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1994 Aug; 8 (4): 601–10.
19. Andersson KE, Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995; 75 (1): 191.
20. Gur S, Kadowitz PJ, Gurkan L, Chandra S, Dewitt SY, Harbin A, et al. Chronic inhibition of nitric-oxide synthase induces hypertension and erectile dysfunction in the rat that is not reversed by sildenafil. *BJU Int.* 2010 Jul; 106 (1): 78–83.
21. Ferraz, M., et al. The effects of sildenafil after chronic L-NAME administration in male rat sexual behavior. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2016, 146: 13-20.
22. Cashen DE, MacIntyre DE, Martin WJ. Effects of sildenafil on erectile activity in mice lacking neuronal or endothelial nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol.* 2002; 136 (5): 693–700.
23. Salonia A, Castagna G, Saccà A, Ferrari M, Capitanio U, Castiglione F, et al. Is Erectile Dysfunction a Reliable Proxy of General Male Health Status? The Case for the International Index of Erectile Function-Erectile Function Domain. *J Sex Med.* 2012; 9 (10): 2708–15.
24. Rajfer J, Aronson WJ, Dorey FJ, Bush PA, Ignarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *N Engl J Med.* 1992 Jan 9; 326 (2): 90–4.
25. Förstermann, U., et al. Isoforms of nitric oxide synthase: functions in the cardiovascular system. *European heart journal*, 1993, 14: 10-15.

26. Ahn, G. J., et al. Increased expression of the nitric oxide synthase gene and protein in corpus cavernosum by repeated dosing of udenafil in a rat model of chemical diabetogenesis. *Asian journal of andrology*, 2009, 11.4: 435.
27. Angulo J, González-Corrochano R, Cuevas P, Fernández A, Fuente JML, Rolo F, et al. Diabetes exacerbates the functional deficiency of NO/cGMP pathway associated with erectile dysfunction in human corpus cavernosum and penile arteries. *J Sex Med.* 2010; 7: 758–68.
28. Tuncayengin A, Biri H, Onaran M, Şen I, Tuncayengin Ö, Polat F, et al. Cavernosal tissue nitrite, nitrate, malondialdehyde and glutathione levels in diabetic and non-diabetic erectile dysfunction. *Int J Androl.* 2003 Aug; 26 (4): 250–4.
29. Hirata H, Kawamoto K, Kikuno N, Kawakami T, Kawakami K, Saini S, et al. Restoring Erectile Function by Antioxidant Therapy in Diabetic Rats. *J Urol.* 2009 Nov;182 (5): 2518–25.
30. Shukla N, Rossoni G, Hotston M, Sparatore A, Del Soldato P, Tazzari V, et al. Effect of hydrogen sulphide-donating sildenafil (ACS6) on erectile function and oxidative stress in rabbit isolated corpus cavernosum and in hypertensive rats. *BJU Int.* 2009 Jun; 103 (11): 1522–9.
31. Bai, Y., & An, R. Resveratrol and sildenafil synergistically improve diabetes-associated erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life sciences*, 2015, 135: 43-48.
32. Han J, Kim N, Joo H, Kim E, Earm YE. ATP-sensitive K⁺ channel activation by nitric oxide and protein kinase G in rabbit ventricular myocytes. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2002 Oct; 283 (4 52-4).
33. Zusman, R. M., et al. Overall cardiovascular profile of sildenafil citrate. *The American journal of cardiology*, 1999, 83.5: 35-44.
34. Vignozzi L, Filippi S, Morelli A, Ambrosini S, Luconi M, Vannelli GB, et al. Effect of chronic tadalafil administration on penile hypoxia induced by cavernous neurotomy in the rat. *J Sex Med.* 2006; 3 (3): 419–31.
35. Lucas, K. A., et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacological reviews*, 2000, 52.3: 375-414.
36. Medina, P., et al. Effects of sildenafil on human penile blood vessels. *Urology*, 2000, 56.3: 539-543.
37. Ferrini, M. G., et al. Vardenafil prevents fibrosis and loss of corporal smooth muscle that occurs after bilateral cavernosal nerve resection in the rat. *Urology*, 2006, 68.2: 429-435.
38. Ferrini, M. G., et al. Long-term continuous treatment with sildenafil ameliorates aging-related erectile dysfunction and the underlying corporal fibrosis in the rat. *Biology of reproduction*, 2007, 76.5: 915-923.
39. Xu Y, Xin H, Wu Y, Guan R, Lei H, Fu X, et al. Effect of icariin in combination with daily sildenafil on penile atrophy and erectile dysfunction in a rat model of bilateral cavernous nerves injury. *Andrology.* 2017 May 1; 5 (3): 598–605.
40. Özden E, Öztürk B, Koşan M, et al. Effect of sildenafil citrate on penile weight and physiology of cavernous smooth muscle in a post-radical prostatectomy model of erectile dysfunction in rats. *Urology.* 2011; 77 (3): 761.e1–761.e7617.
41. De Young LX, Domes T, Lim K Bin, Carson J, Brock GB. Endothelial Rehabilitation: The Impact of Chronic PDE5 Inhibitors on Erectile Function and Protein Alterations in Cavernous Tissue of Diabetic Rats. *Eur Urol.* 2008 Jul 1; 54 (1): 213–20.
42. Bivalacqua TJ, Champion HC, Usta MF, Celtek S, Chitaley K, Webb RC, et al. RhoA/Rho-kinase suppresses endothelial nitric oxide synthase in the penis: A mechanism for diabetes-associated erectile dysfunction. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Jun 15; 101 (24): 9121–6.
43. Behr-Roussel, D., et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. *European urology*, 2005, 47.1: 87-91.
44. Chen, G., et al. Pancreatic kininogenase improves erectile function in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats with erectile dysfunction. *Asian journal of andrology*, 2018, 20.5: 448.
45. De Souza DB, Silva D, Cortez CM, Costa WS, Sampaio FJB. Effects of Chronic Stress on Penile Corpus Cavernosum of Rats. *J Androl.* 2012 Jul 1; 33 (4): 735–9.
46. Pinheiro ACAD, Costa WS, Cardoso LEM, Sampaio FJB. Organization and relative content of smooth muscle cells, collagen and elastic fibers in the corpus cavernosum of rat penis. *J Urol.* 2000; 164: 1802–6.

Intestinal obstruction caused by internal herniation as a complication of Meckel's diverticulum

Meckel divertikülünün bir komplikasyonu olarak internal herniasyona bağlı bağırsak tıkanması

Osman Erdoğan¹ Ahmet Gökhan Sarıtaş² Zafer Teke¹
Levent Bolat² İshak Aydın²

¹ Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Oncology, Adana, Turkey

² Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Adana, Turkey

Abstract

Meckel's diverticulum is a prevalent congenital anomaly of the digestive system, with an incidence of approximately 1-3% in the population. Intestinal obstruction is a widespread complication in adults. Patients are often operated on with a preliminary diagnosis of acute abdomen, and Meckel's diverticulum are usually diagnosed during the operation. The surgical technique should be planned according to the condition of the patient. In this article, we aimed to present a case of 68-year-old female with mechanical bowel obstruction caused by internal herniation of small intestine as a complication of Meckel's diverticulum.

Statement: Oral presentation at V. International Congress on Natural and Health Sciences (ICNHS-2019), Adana, Turkey, December 13 to December 15, 2019.

Keywords: Meckel's diverticulum, complication, internal herniation, mechanical bowel obstruction, intestinal obstruction.

Öz

Meckel divertikülü gastrointestinal sistemin en sık rastlanan doğumsal anomalisi olup genel nüfusta yaklaşık %1-3'lük bir oranda görülmektedir. Bağırsak tıkanıklığı yetişkin hastalarda en sık görülen komplikasyondur. Hastalar sıklıkla akut karın ön tanısı ile ameliyat edilir ve Meckel divertikülü genellikle ameliyat sırasında teşhis edilir. Cerrahi teknik hastanın durumuna göre planlanmalıdır. Bu çalışmada Meckel divertikülünün bir komplikasyonu olarak ince bağırsağın internal herniasyonuna bağlı mekanik bağırsak tıkanıklığı olan 68 yaşında bir kadın olguyu sunmayı amaçladık.

Açıklama: 13-15 Aralık 2019 tarihlerinde Adana'da düzenlenen V. Uluslararası Doğa ve Sağlık Bilimleri Kongresi'nde (ICNHS-2019) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Meckel divertikülü, komplikasyon, internal herniasyon, mekanik bağırsak tıkanıklığı, bağırsak tıkanıklığı.

Introduction

Meckel's diverticulum is a prevalent congenital anomaly of the digestive system, seen in 2% to 3% of the population (1). Most of the cases with Meckel's diverticulum are usually asymptomatic.

Meckel's diverticula produce symptoms in only 16% of patients (2). This pathologic lesion may lead to bleeding and intestinal obstruction during childhood, and is incidentally diagnosed in adulthood.

Corresponding author: Osman Erdoğan
Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of
Surgical Oncology, Adana, Turkey
E-mail: osman_erdogan85@hotmail.com
Application date: 28.02.2020 Accepted: 08.06.2020

It may present with life-threatening complications. Meckel's diverticulum often presents itself with mechanical bowel obstruction in adults, and intestinal obstruction is usually caused by intussusception due to Meckel's diverticulum. Less common causes of bowel obstruction resulting from Meckel's diverticulum are fibrous bands, Littre's hernia, loop formation, strictures, and volvulus.

Here we present a case of 68-year-old female with mechanical bowel obstruction due to internal herniation of small intestine resulting from Meckel's diverticulum.

Case Report

A 68-year-old female patient presented to emergency room with abdominal pain, nausea and vomiting, inability to discharge gas and stools for two days. Her past medical history included type 2 diabetes mellitus. Her previous surgical history included appendectomy and cholecystectomy. The patient had no important family history, and denied alcohol usage or smoking tobacco. Physical examination showed an obvious distention in the abdomen, and a rebound tenderness was detected in the lower quadrants of the abdomen upon palpation. Groin examination revealed no hernia on both sides. Digital rectal examination revealed an empty rectal ampulla. Her bowel sounds were hypoactive. White blood cell count was $15.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ (normal range $3.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ - $9.5 \times 10^3/\mu\text{L}$) and a C-reactive protein of 19 mg/L (normal range 0-3 mg/L). Multiple air-fluid levels were seen on the upright abdominal X-ray (Figure-1a). Abdominal and pelvic computed tomography (CT) was performed after the intravenous injection of non-ionic contrast material; no oral contrast material was administered. There were multiple dilated low-attenuation fluid-filled loops of the small bowel (Figure-1b). The patient underwent an emergent median laparotomy because of acute abdomen due to mechanical bowel obstruction. At surgery, a 6-cm length of Meckel's diverticulum was seen on the anti-mesenteric side of the ileal segment located proximally 80 cm away from the ileo-cecal region, which rotated around its axis and adhered to the right lateral abdominal wall (Figure-1c). Because of this rotation, there was a stenosis within the lumen of ileal loop and a partial ischemia was

noticed in the distal part of the diverticulum. Internal herniation of small intestine was observed. The connection between Meckel's diverticulum and lateral abdominal wall was separated by sharp dissection. Internally herniated small bowel loops were reduced and the Meckel's diverticulum was fully exposed (Figure-1d). There was an anomaly of the diverticular mesentery, and a fibrous stenosis of the small intestine just proximal to the diverticulum was noticed. The small bowel segment with margins of at least 5 cm proximally and distally containing Meckel's diverticulum was transected by linear staplers, and then a side-to-side small intestinal anastomosis was done. The patient recovered uneventfully and is doing well at a 3-month follow-up. The histologic examination confirmed the Meckel's diverticulum. No heterotopic tissue was detected in pathologic examination of our patient's resected specimen. Written informed consent was received from the patient.

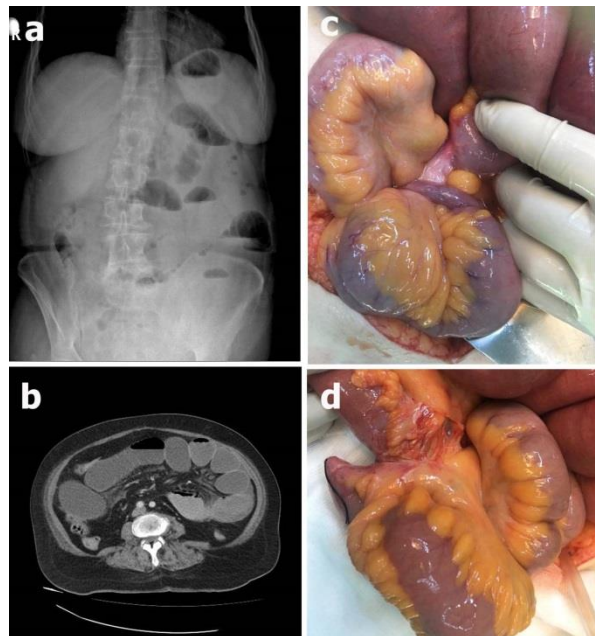


Figure-1 (a) Abdominal X-ray revealing gaseous distension of the small bowel in the left upper abdominal area with paucity of gas in the lower abdomen, (b) abdominal CT scan showing multiple dilated fluid-filled loops of small bowel, (c) operative view showing Meckel's diverticulum strangulating the small bowel, and (d) the small bowel including Meckel's diverticulum after full exposure.

Discussion

An internal hernia is formed by the protrusion of a viscus through a peritoneal or mesenteric aperture, leading to its encapsulation within a compartment of the abdominal cavity. The hernial orifice is usually a preexisting anatomic structure, such as the foramen of Winslow or the paraduodenal fossa. However, congenital anomalies of the intestinal rotation and peritoneal attachments are important factors which predispose to internal herniation. Postsurgical or traumatic defects of the mesentery and omentum are also potential sites for herniation of intestinal loops. Congenital or acquired internal hernias account for 0.6 to 5.8 percent of small bowel obstruction (3). Most commonly, internal hernia occurs through mesentery of small intestine. Meckel's diverticulum causing internal hernia and small bowel obstruction is an extremely rare complication, and it should be considered in patients with obstructive symptoms, especially in younger people without previous abdominal surgery. Haskaraca et al. reported a case of internal hernia through mesentery of Meckel's diverticulum (4). On the other hand, occurrence of internal hernia and intestinal gangrene due to Meckel's diverticulum is rare. Zhang et al. reported a case of a 45-year old female patient who presented with intestinal obstruction and at laparotomy was found to have Meckel's diverticulum with internal hernia causing intestinal gangrene (5). Other causes of internal herniation are due to adhesion of the inflamed tip of Meckel's diverticulum to the corresponding base of mesentery, through mesodiverticular band and fibrous cord extending up to umbilical wall. In our case, Meckel's diverticulum, which rotated around its axis and adhered to the abdominal wall, caused internal herniation of ileal loops with resultant small bowel obstruction.

The symptomatic complications of Meckel's diverticulum fall into three major categories: bleeding, obstruction, and inflammation. Obstruction is the most common presentation in the adult. Intestinal obstruction (37%) is a more common complication than hemorrhage (12%) by a margin of more than 3 to 1 (1). There are various mechanisms by which Meckel's diverticulum can cause intestinal obstruction. Obstructive symptoms caused by a Meckel's diverticulum may occur when either 1) the diverticulum is attached by a fibrous band to the

umbilicus, abdominal wall or other viscera, or 2) the diverticulum is free and unattached. An attached diverticulum is more likely to obstruct than one remaining free (1). Obstruction may be caused by entanglement of the small bowel around a fibrous cord, entrapment of an ileal loop within a mesodiverticular band, intussusception, volvulus, incarceration within a hernia sac, or chronic Meckel's diverticulitis. A mesodiverticular band is a vascular cord running between the diverticulum and the base of the mesentery. It predisposes to obstruction by allowing entrapment of a loop of ileum. Intussusception develops because the diverticulum serves as a lead point following simple invagination. However, inversion of the diverticulum into the gut lumen may occur without producing any symptoms or complications. Only anatomically free diverticula can invaginate. Volvulus occurs when there is a persistent fibrous band, and is related to the shape and degree of fixation of the diverticular tip. Fixation of the tip may also allow torsion of the diverticulum around its own axis. Occasionally, Meckel's diverticula become strangulated within inguinal, or less commonly, femoral or umbilical hernias. This has been termed a Littre's hernia after the author who originally described three cases of incarceration of small bowel diverticula within femoral hernias (1). A chronically inflamed Meckel's diverticulum can cause obstruction when the inflammation extends to the adjacent small intestine, producing cicatricial narrowing. Other mechanisms involve rare causes of obstruction like tumors (lipomas, leiomyomas, carcinoid tumors etc.), impacted meconium in neonates causing inflammatory adhesions of Meckel's diverticulum to surrounding structures leading to volvulus, gallstone ileus, and obstruction secondary to phytobezoar formation in the Meckel's diverticulum (6). Meckel's diverticulum lithiasis, which is the formation of stones in Meckel's diverticulum, can cause small bowel obstruction by two mechanisms: (1) it can cause impaction in the terminal ileum after its extrusion from the diverticulum and (2) by promoting local inflammation of the diverticulum and intussusception. In our case, a 6-cm length of Meckel's diverticulum, which rotated around its axis and adhered to the abdominal wall, was the cause of obstruction. Because of this rotation, there was a stenosis in the lumen of the ileal segment and a partial ischemia was noticed in

the distal part of the diverticulum. Eventually, an internal herniation of ileal loops developed, thereby resulting in small bowel obstruction which caused symptoms.

The management of Meckel's diverticulum remains controversial. Elective surgery is not recommended for cases where the diverticulum is discovered incidentally on radiological imaging. Today, there is consensus that complicated Meckel's diverticulum is treated with surgical resection, but the optimal treatment of incidentally found Meckel's diverticulum is still a subject of debate. The diverticula attached by bands, or with palpable thickenings suggestive of ectopic tissue should be excised if the circumstances of the original laparotomy allow. A wide-mouthed, thin-walled unattached diverticulum in an adult patient can probably be quite safely left alone. Turgeon and Barnett reported additional factors necessitating surgical resection: palpable mass within the diverticulum suggesting ectopic tissue or tumor, a fibrous connection to the umbilicus that predisposes to volvulus and obstruction, presence of a vitelline vessel lacking a mesentery predisposing to incarceration, and a narrow diverticular neck predisposing to inflammation and obstruction (1). Nowadays, a set of convincing criteria that can be used to decide whether to excise or leave Meckel's diverticulum intact have been proposed. In their analysis of 1476 patients with Meckel diverticulum diagnosed and treated in the Mayo Clinic between 1950 and 2002, Park et al. found that (1) patient age younger than 50 years; (2) male sex; (3) diverticulum length greater than 2 cm; and (4) ectopic or abnormal features within a diverticulum were all associated with symptomatic diverticula (2). They recommended removing all incidental diverticula that fulfill any of these 4 criteria. The two further features that necessitate "preventive" excision of an accidentally found unaffected Meckel's diverticulum include (1) narrow-neck diverticulum, which creates a risk of food residue clogging, and (2) connection of the top of the diverticulum with the umbilicus with a connective tissue band. Additionally, pronounced thickening of the diverticulum wall is an argument for its removal. The absence of any of those features indicates a minimal risk of developing complications in the future and supports leaving the diverticulum intact. Moreover, a silent Meckel's diverticulum

may not take precedence over immediate matters of life and death. Other circumstances in which its excision may be risky include (1) local or diffuse peritonitis (e.g. gangrenous peritonitis, perforated appendix, or large bowel perforation), (2) injuries of other abdominal organs in a patient with multiorgan trauma, (3) old age, (4) patient instability and (5) presence of ascites (7). In such circumstances, it is better not to excise the diverticulum, but to record its presence in the surgery report and patient's discharge summary.

The surgical options of Meckel's diverticulum include simple diverticulectomy, wedge resection or segmental resection, done laparoscopically or with laparotomy. An unresolved question is whether a simple diverticulectomy is sufficient for removing a Meckel's diverticulum or a Meckel's diverticulum removed with a small-bowel resection is the best choice. Park et al. recommended that if a palpable mass is identified at the base of a Meckel's diverticulum, the resection margin must be free of the entire mass (2). For all other Meckel diverticula without a palpable mass, a simple diverticulectomy should be sufficient. Blouhos et al. aimed to make a decision algorithm concerning optimal treatment of symptomatic Meckel's diverticulum (8). They state that the type of surgery depends on (a) integrity of diverticulum base and adjacent ileum and (b) the presence and location of ectopic tissue. Generally, a wedge resection of the diverticulum is performed and sometimes an end-to-end anastomosis is applied following the resection of an ileum segment. Actually, the extent of resection is determined according to the intraoperative findings and any intraoperative complications. When resection is to be performed for an incidentally discovered Meckel's diverticulum, diverticulectomy can be performed for long diverticula and wedge or segmental resection for short diverticula (2). Segmental resection of the associated small bowel with end-to-end anastomosis is preferred to prevent the risk of intestinal stenosis in patients with broad-based diverticulum or if heterotopic tissue is palpated or if there are ischemic or inflammatory changes in the ileum adjoining the diverticulum, whereas simple diverticulectomy can be performed in patients with a narrow-based diverticulum or if there is no palpable mass within the lumen of the ileum. Depending on the size and location of benign tumors within the

diverticulum, simple diverticulectomy is sufficient. However, involvement of the Meckel's diverticulum by malignant tumors necessitates wider intestinal resection along with the lymphatic pathways of the mesentery. Ileal resection is also advisable if the base of diverticulum is edematous, inflamed or perforated. Diverticulectomy with segmental resection of the ileum should be preferred in bleeding Meckel's diverticulum to ensure full resection of any ectopic gastric tissue and intestinal ulcer. Peptic ulcers resulting from ectopic gastric acid production are often located in the ileum rather than the Meckel's diverticulum itself, due to peristaltic activity in the Meckel's and the resistance of the ectopic gastric tissue to the acid it produces.

The emergency surgical treatment of complicated Meckel's diverticulum depends on the type and extent of complications or intraoperative findings. It is quite difficult to diagnose in the preoperative period due to the association of many diseases and symptoms. Patients are usually operated with the diagnosis of acute abdomen and are usually diagnosed during the operation. The operation should always include resection of the diverticulum or a segment of the bowel affected by the pathology. For instance, most authors recommend a segmental small bowel resection of the invaginated part as surgical treatment of adult intussusception due to Meckel's diverticulum. Also, segmental resection should be preferred in patients operated for bleeding because the ectopic tissue in the diverticulum may continue in the neighboring bowel loops. Blouhos et al. recommended that, when the indication of surgery is complicated intestinal obstruction, the preferred surgical approach should be wedge resection or segmental resection (8). Although it is extremely rare for the Meckel's diverticulum to cause internal hernia leading to intestinal obstruction, the surgical management of internal hernia caused by Meckel diverticulum does not basically differ from the surgical treatment of other major complications of Meckel's diverticulum. Ağca et al. reported a 27-year old male patient who had internal herniation of the small bowel and subsequent ileus resulting from Meckel's diverticulum (9). They reduced small intestinal loops and then excised the diverticulum by using the 45-mm linear stapler. Narjis et al. reported a 24-year old male patient who was

found to have a 10-cm-long non-cyanotic segment of the small bowel that was strangulated by a Meckel's diverticulum (10). They reduced the small bowel and did a small bowel resection with Meckel's diverticulum. Our patient was operated on with the diagnosis of intestinal obstruction due to internally herniated loops of small bowel resulting from Meckel's diverticulum. At laparotomy, a partial ischemia was noticed in the distal part of the diverticulum and there was a fibrous stenosis of the small intestine just proximal to the diverticulum. Therefore, the entrapped intestinal loops were firstly reduced by manual traction in our case, and then resection of a short segment of the ileum with Meckel's diverticulum followed by side-to-side anastomosis was performed. No ectopic tissue was found in pathological examination of our patient's resected specimen.

Medico-legal problems regarding excised or remaining Meckel's diverticulum were not addressed in any of the papers published in the literature (7). It seems important in the time of widespread claims by patients due to the outcomes of a surgical intervention or complications that are not in line with their expectations. There are two possible scenarios for such claims: the occurrence of a postoperative complication (leakage, early adhesion and obstruction) in a patient who had an unaffected diverticulum and the occurrence of complications (bleeding, intestinal obstruction, inflammation) in a patient who, usually years before, was left with an accidentally found diverticulum and this information was noted in his or her medical records. In both situations it is possible to accuse the surgeon of incompetence or lack of due diligence. The first allegation concerns the legitimacy of excising pathologically unchanged anomaly, while the second scenario concerns the decision to leave it. It should be clearly stated that both procedures are correct and consistent with current medical knowledge. The above-mentioned indications for removing or leaving the diverticulum are, in some circumstances, relative and need not be absolutely implemented. Every surgeon can safely choose one of the two options, depending on the individual patient's situation.

In conclusion, Meckel's diverticulum and related complications should be kept in mind in cases followed with the diagnosis of acute abdomen.

Intestinal obstruction is the most common complication of Meckel's diverticulum (1, 2). A preoperative diagnosis is not usually possible in view of the non-specific nature of the clinical and radiological findings. The possibility of an internal hernia should be considered in cases of acute or intermittent small bowel obstruction, particularly

in the absence of an external hernia or the history of previous abdominal surgery. The surgical technique should be planned according to the condition of the patient.

Conflict of interest: The authors have not declared any conflict of interest in this study.

References

1. Turgeon DK, Barnett JL. Meckel's diverticulum. *Am J Gastroenterol* 1990; 85 (7): 777-81.
2. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005; 241 (3): 529-33.
3. Newsom BD, Kukora JS. Congenital and acquired internal hernias: unusual causes of small bowel obstruction. *Am J Surg* 1986; 152 (3): 279-85.
4. Haskaraca MF, Ozsoy M, Bal A, et al. A rare complication of Meckel's diverticulum: coexistence of ileus and diverticulitis. *Kocatepe Med J* 2015; 16 (1): 95-7.
5. Zhang Y, Guo Y, Sun Y, Xu Y. An internal hernia caused by Meckel's diverticulum: a case report. *BMC Gastroenterol* 2020; 20 (1): 69.
6. Sharma RK, Jain VK. Emergency surgery for Meckel's diverticulum. *World J Emerg Surg* 2008; 3: 27.
7. Żyluk A. Management of incidentally discovered unaffected Meckel's diverticulum - a review. *Pol Przegl Chir* 2019; 91 (6): 41-6.
8. Blouhos K, Boulas KA, Tsalis K, et al. Meckel's diverticulum in adults: surgical concerns. *Front Surg* 2018; 5: 55.
9. Ağca B, Beyaz Y, Tezer H, Elmalı N, Kamalı S. A rare cause of ileus in adults: internal herniation due to Meckel's diverticulum. *Eur Arc Med Res* 2013; 29 (3): 168-71.
10. Narjis Y, Halfadl H, Agourram A, Rabbani K, Finech B. A rare internal herniation in adult: Meckel's diverticulum. *Indian J Surg* 2014; 76 (1): 5-7.

Adneksiyal kitleyi taklit eden ileum kökenli gastrointestinal stromal tümör

Gastrointestinal stromal tumor of the ileum mimicking adnexal mass

İsmet Hortu¹ Gizem Kocaoğlu¹ Feride Algül¹

Gürdeniz Serin² Ali Akdemir¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Adneksiyal kitleler genellikle benign yapıda olup kadınlarda her yaş grubunda görülebilen patolojilerdir. Tıbbi özgeçmiş, fizik muayene, tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemleri preoperatif değerlendirme esnasında mutlaka birlikte yapılmalıdır. İnce barsak tümörleri diğer gastrointestinal tümörlerden daha az sıklıkta görülür. Günümüzde yüksek teknolojiye sahip görüntüleme yöntemleri sıkça kullanılıyor olsa da bu tümörler adneksiyal kitlelerle kolayca karışabilmektedir. Bu olgu sunumunda, adneksiyal kitle nedeniyle opere edilen ve gastrointes-tinal stromal tümör (GİST) olduğu ortaya çıkan 60 yaşında bir hasta sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Adneksiyal kitle, gastrointestinal stromal tümör, ileum.

Abstract

Adnexal masses are usually benign pathologies that can be seen in women of all ages. Medical history, physical examination, tumor markers and imaging modalities should be performed together in during preoperative evaluation. Benign and malignant tumors of small intestine occur less frequently than other gastrointestinal tumors. Although high-tech imaging techniques are frequently, such neoplasms cannot be easily distinguished with adnexal masses. In this case report, a 60-year-old woman who was operated for adnexal mass and revealed to have gastrointestinal stromal tumor of the ileum was presented.

Keywords: Adnexal mass, gastrointestinal stromal tumor, ileum.

Giriş

Adneksiyal kitleler fonksiyonel, konjenital, inflamatuvar ve neoplastik süreçlere bağlı olarak adnekslerde (tuba uterinale, overler, ligamentum latum uteri) ve bunlara komşu organlarda oluşan kitlelerdir. Adneksiyal kitleler hastaneye başvuru sıklığına göre 4. en sık jinekolojik nedendir. 40 yaş altında insidansı 0,4-8,9/100.000, 60-80 yaş aralığında ise 60/100.000'dir (1). Bu kitlelerin yönetiminde ayırıcı tanı çok önemlidir; yaşa ve orijinine göre patolojiler ve tedavileri büyük farklılıklar gösterir. Medikal özgeçmiş, sistemik fizik muayene, tümör belirteçleri (özellikle CA125) ve görüntüleme yöntemleri preoperatif değerlendirmede birlikte yapılmalıdır (2). Gastrointestinal stromal tümör (GİST) ise primer olarak gastrointestinal sistemden (GİS) kaynaklanan, spesifik histolojik

özellikleri olan mezenkimal tümörlerdir. En sık mide kaynaklıdır ve tüm gastrik malignitelerin %1'ini oluşturur. İkinci sıklıkta ise ince bağırsaklarda görülür (3). Burada adneksiyal kitle ve postmenopozal endometriyal kalınlık artışı saptanması üzerine operasyon kararı alınan, intraoperatif dönemde ince barsak kökenli tümör tespit edilen olgu literatür verileri eşliğinde tartışılmıştır.

Olgu

Sekiz yıldır postmenopozal dönemde olan 60 yaşında kadın hasta, rutin jinekolojik kontrolleri sırasında adneksiyal kitle saptanarak kliniğimize yönlendirildi. Tıbbi özgeçmişinde hipertansiyon, üç vajinal doğum ve hemoroidektomi öyküsü mevcuttu.

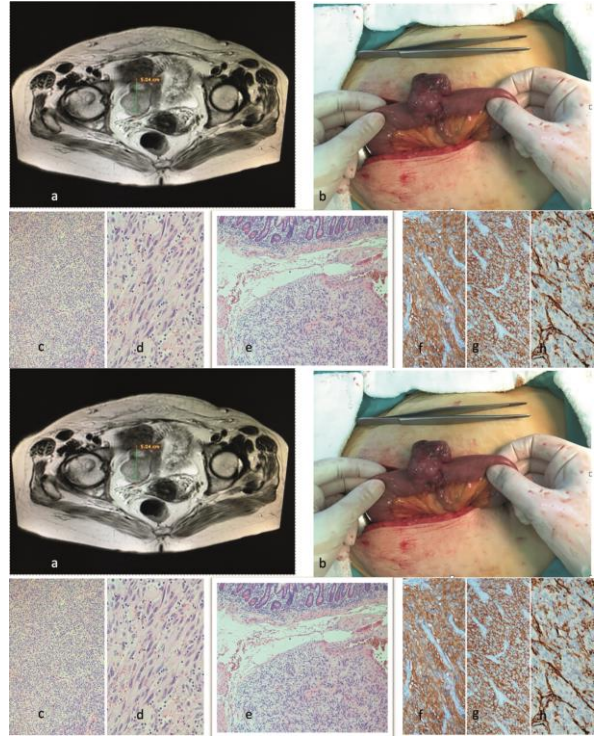
Sorumlu yazar: Feride Algül
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: feridealgul1993@hotmail.com
Başvuru tarihi: 14.11.2019 Kabul tarihi: 09.07.2020

Tümör belirteçlerinde CA125 (7 U/ml), CA15-3 (9.9 U/ml), CEA (1.22 ng/ml) değerlerinin normal; CA19-9:32 U/ml (<27), AFP: 7.17 ng/ml (<7) değerlerinin ılımlı yüksek olduğunu gördük. Bimanuel vajinal muayenede uterus antevort, normal cesamette; sol adneks normal, sağ adnekte semimobil bir kitle palpe edildi. Transvajinal ultrasonografide endometrium çift duvar kalınlığı 7,7 mm, uterus normal, sol over atrofik, sağ adneksial alanda hipervasküler, 50x40 mm boyutunda, heteroekojen yapıda kitle izlendi. CA 19-9 yüksekliği olduğu için alt-üst GİS endoskopik tarama yapıldı. Endoskopide hiatal yetmezlik ve pangastirit, kolonoskopide hemoroidal hastalık görüldüğü raporlandı. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise sağ adneksiyal alanda düzgün sınırlı, homojen kontrast madde tutan, multilobüle 50x40 mm solid kitle izlendi (Şekil-1a). Hastaya laparotomi planlandı. İntraoperatif batın gözleminde uterus ve bilateral overler atrofik izlendi. İleumdan kaynaklanan yaklaşık 50x40 mm boyutunda, hiperemik görünümde, vasküler yapıda kitle görülmesi üzerine genel cerrahi ekibi de operasyona dahil oldu (Şekil-1b). Kitle, kaynaklandığı yaklaşık 20 cm uzunluğundaki mezoileal segment ile birlikte rezeke edildi. Uç uca anastomoz yapıldı. Frozen (donuk kesit) sonucu GİS olarak raporlandı. Postmenopozal endometrial kalınlık artışı saptanmış olması ve hastanın da isteği üzerine total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi (TAH-BSO) yapıldı. Patoloji incelemesi sonucunda ileumda GİS (tümör muscularis propria içinde gelişmiş, yaklaşık 5,1 cm, ilerleyici hastalık açısından orta risk grubunda), uterusunda endometrial polip ve submükoöz leiomyom bulunduğu; bilateral adnekslerin ise olağan olduğu bildirildi.

Hasta cerrahi sonrasında tıbbi onkoloji birimine yönlendirildi. Bir yıl süreyle İmatinib tedavisi verildi. Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Gastrointestinal stromal tümör, iğsi hücreli, epiteloïd ve GİS'in pleomorfik mezenkimal tümörleri olarak interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklanırlar (7) (Şekil-1c, d, e). İmmünohistokimyasal olarak c-KIT (CD117, KIT -protein, stem cell reseptör) ya da CD34 (human progenitor antigen cell) eksprese etmektedirler (9). DOG1, GİS tanısında kullanılan yeni bir gen dir (Şekil-1f, g, h).



Şekil-1 (a). MRG'de sağ adneksiyal alanda izlenen hiperintens kitle. (b). İleum üzerinde stromal tümör (makroskopik intraoperatif görünüm). (c). Normal barsak mukozası altında lokalize iğ hücreli tümör (100x büyütme, H&E). (d). Hafif pleomorfizm gösteren iğsi hücre demetleri 100x büyütme, H&E. (e). Hafif pleomorfizm gösteren iğsi hücre demetleri 400x büyütme, H&E. (f). İmmünohistokimyasal incelemede (400x) tümör hücrelerinde CD117 ile diffüz sitoplazmik boyanma, (g). İmmünohistokimyasal incelemede (400x) tümör hücrelerinde DOG1 ile diffüz membranöz boyanma, (h). İmmünohistokimyasal incelemede (400x) tümör hücrelerinde CD34 ile negatif boyanma.

Gastrointestinal stromal tümörler tüm gastrointestinal mezenkimal tümörlerinin %80'ini oluşturmakla beraber en sık %50-70 kadarı mide kaynaklıdır. %20-30'u ince bağırsakta, %10'u kolon ve rektumda, %5'i özofagusta yerleşir (4). GİS, ince barsağın en sık karşılaşılan mezenkimal tümürüdür ve tüm ince bağırsak tümörlerinin %15-20'sini oluşturur (4). Olguların çoğu sporadik olmakla beraber c-KIT ve "platelet derived growth faktor receptor- α (PDGFR- α)" mutasyonu görülen ailelerde, Nörofibromatozis Tip1 ve Carney triadı olan hastalarda da sık olarak gözlenmektedir (9). Tüm GİS tümörleri arasında sıklık açısından adenokarsinom ve lenfomadan sonra üçüncü sırada yer alır (8). Bazen multifokal olabilen GİS'lerin boyutu değişken olmakla birlikte

2 cm'den küçük kitleler malignite açısından düşük risk taşıırken, 5 cm'den büyük kitleler malignite açısından daha fazla risk taşımaktadırlar. 2 cm ve daha küçük GİST'ler genellikle asemptomatik ve başka bir sebep yüzünden yapılan cerrahi, radyoloji veya endoskopi esnasında tesadüfen tespit edilirler (6). GİST'ler çoğu kez asemptomatiktir. Semptomatik olduğunda ise erken doyma, karında şişlik, gastrointestinal kanama gibi özgün olmayan belirtiler görülür. Prognozun belirlenmesinde tümörün lokalizasyonu, çapı ve mitotik aktivitesi ile optimal operasyon yapılabilirliği kullanılır (8). Tanıda immünohistokimyasal tarama gereklidir; çoğu tümör CD34 (%70–78) ve CD117 (%72–94) antijenlerini eksprese ederler. CD117 pozitifliği, tüm histolojik varyant ve anatomik yerleşim gösteren benign ve malign stromal tümörlerde izlenmektedir (9).

Hastamızda CA19-9 ve AFP yüksekliği mevcuttu. CA19-9 genel olarak pankreas kanserinin yanı sıra kolorektal, mide, özofagus ve hepatosellüler kanserlerde; ayrıca kolanjit, kronik karaciğer hastalığı, irritabl barsak sendromunda da yükselmektedir. AFP ise hepatosellüler karsinom, testis kanseri ve over germ hücreli tümörlerinde yüksek

bulunmuştur (7). GİST'in temel tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur. Lenfatik metastaz oranının düşük olması nedeniyle lenfadenektomi önerilmemektedir; radyoterapi ile tedavisi çevre organların aşırı hassas olması nedeniyle uygulanmamaktadır (9). Klinik ve patolojik olarak yüksek riskli hastalarda kemoterapi önerilir. GİST tanılı vakalarda tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib kullanımıyla %50-80 vakada remisyon ve regresyon sağlanabilmektedir. İmatinib unrezektabl, nüks veya metastatik GİST tedavisinde ilk seçenektir. Selektif bir tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilat, c-KIT proto-onkogen ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü-alfa reseptörünü hedefler (10).

Sonuç

Preoperatif dönemde adneksiyal kitle ve ayırıcı tanılara yönelik tetkikler yapılmış ancak operasyon ile doğru tanıya ulaşılabilmektedir. Pelvik kitlelere yaklaşım sırasında, ne kadar nadir bulunsalar da GİS tümörlerinin (özellikle ince bağırsak kaynaklı tümörler) ayırıcı tanıları arasında akılda tutulmaları gerekmektedir.

Çıkar çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: Swedish Cancer Registry, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
2. Brown DL, Doubilet PM, Miller FH, et al. Benign and malignant ovarian masses: selection of the most discriminating gray-scale and Doppler sonographic features. *Radiology* 1998; 208: 103-10.
3. Hirota S, Isozaki K. Pathology of gastrointestinal stromal tumor. *Pathol Int* 2006; 56: 1-9.
4. Quek R, George S (2009) Gastrointestinal stromal tumor: a clinical overview. *Hematol Oncol Clin North Am* 23: 69–78.
5. Dolscheid-Pommerich RC, Manekeller S, Walgenbach-Brünagel G, Kalf JC, Hartmann G, Wagner BS, Holdenrieder S. Clinical Performance of CEA, CA19-9, CA15-3, CA125 and AFP in Gastrointestinal Cancer Using LOCI™-based Assays. *Anticancer Res.* 2017 Jan; 37 (1): 353-359.
6. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 1466–1478.
7. Dougherty MJ, Compton C, Talbert M, Wood WC. Sarcomas of the gastrointestinal tract. Separation into favorable and unfavorable prognostic groups by mitotic count. *Ann Surg* 1991; 214: 569-574.
8. Oktay Büyükaşık, A. Oğuz Hasdemir, Abuzer Dirican, Cavit Çöl. Gastrointestinal Stromal Tümörler. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16 (4) 227-232 (2009).
9. V Pinto, G Ingravallo, E Cicinelli, A Pintucci, G S Sambati, M Marinaccio, V D'Addario. Gastrointestinal Stromal Tumors Mimicking Gynecological Masses on Ultrasound: A Report of Two Cases. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30: 359-61.
10. Levent Akman, Behiye Seda Hurşitoğlu, Rasim Farajov, Mustafa Coşan Terek, Murat Sezak, Deniz Şimşek, Hüseyin Yılmaz. Gastrointestinal stromal tumor and leiomyoma of the ileum mimicking adnexal mass: A report of two cases. *Turk J Gastroenterol* 2015; 26: 56-59.



EGE TIP DERGİSİ Yazar Bilgi Formu

Ege Tıp Dergisi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organı olup üç ayda bir yayımlanır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere, dört sayı ile bir cilt tamamlanır. Dergi tüm tıp alanıyla ilgili güncel, nitelikli ve özgün çalışmaları yayımlamayı amaçlamaktadır.

Dergi sayfasına yüklenmiş olan başvurular dergi editörü veya onun belirlemiş olduğu bir alan editörü tarafından ön değerlendirmeye tabi tutulur. Ön değerlendirme sürecinde, uygun bulunan yazılar değerlendirme aşamasına geçirilirken, yayın koşullarına uymayan yazılar düzeltilmek üzere sorumlu yazara geri gönderilebilir, biçimce düzenlenebilir veya reddedilebilir. Değerlendirme aşamasında editör ya da alan editörü, yazıyı uygun gördüğü danışmanlara (hakemlere) incelenmek üzere gönderir. Hakemlik süreci çift kör olarak yürütülmektedir. Gerekli durumlarda, hakem ve editör görüşleri doğrultusunda sorumlu yazardan düzeltme/düzenleme yapması istenebilir. Yazardan düzeltme istenmesi, yazının yayımlanacağı anlamına gelmez. Bu düzeltmelerin en geç 21 gün içinde tamamlanıp dergiye gönderilmesi gereklidir. Sorumlu yazara yazının kabul veya reddedildiğine dair bilgi verilir.

Dergide yayımlanması kabul edilse de edilmese de sisteme yüklenmiş olan dosyalar arşivlenirler.

Ek Sayı: Ege Tıp Dergisi, talep olması durumunda Ek Sayı çıkarır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların bilimsel yönden değerlendirilmesi Ek Sayı konuk editör(lerinin)ün sorumluluğundadır. Ek Sayıda yer alacak olan yazıların hazırlanmasında derginin yazım kılavuzundaki kurallar esas alınır. Yazım kurallarına uygunluk dergi editörü ve yayın kurulunca kontrol edilir. Ek Sayı sadece elektronik olarak yayımlanır.

Açık Erişim ve Makale İşleme

Ege Tıp Dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. DOI numarasının belirlenmesinin ardından elektronik olarak yayımlanan sayıya ve içeriğinde yer alan yazıların tam metinlerine ücretsiz olarak ulaşılabilir.

Yazar(lar)dan yazılarının yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

Okuyucular dergi içeriğini akademik veya eğitsel kullanım amaçlı olarak ücretsiz indirebilirler. Dergi herkese, her an ücretsizdir. Bunu sağlayabilmek için dergi Ege Üniversitesi'nin mali kaynaklarından, editörlerin ve hakemlerin süregelen gönüllü çabalarından yararlanmaktadır.

Telif Hakkı

Ege Tıp Dergisi, makalelerin Atıf-Gayri Ticari-Aynı Lisansla Paylaş 4.0 Uluslararası (CC BY-NC-SA 4.0) lisansına uygun bir şekilde paylaşılmasına izin verir. Buna göre yazarlar ve okurlar; uygun biçimde atıf vermek, materyali ticari amaçlarla kullanmamak ve uyarladıklarını aynı lisansla paylaşmak koşullarına uymaları halinde eserleri kopyalayabilir, çoğaltabilir ve uyarlayabilirler. Dergide yayımlanan yazılar için telif hakkı ödenmez.

Derginin Yazı Dili

Derginin yazı dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Dili Türkçe olan yazılar İngilizce "abstract" ile, dili İngilizce olan yazılar da Türkçe özetleri ile yer alırlar. Öz ve "Abstract" bölümleri bire bir çevirileri şeklinde yer almalıdır. Yazının hazırlanması sırasında, Türkçe kelimeler için Türk Dil Kurumundan (www.tdk.gov.tr), teknik terimler için Türk Tıp Terminolojisinden (www.tipterimleri.com) yararlanılması önerilir. Dili İngilizce olan yazıların mutlaka yazım ve dilbilgisi açısından yeterliliklerinin kontrol edilmiş olması gereklidir. Dil açısından yetersiz görülen yazılar değerlendirmeye alınmazlar.

Yazarlık Kriterleri

Makalenin dergi sayfasına yüklenmesi sırasında, tüm yazarların adı, soyadı, ORCID numaraları ve tarih bilgisi ile ıslak imzalarının bulunduğu "Yayın Hakkı Devir Formu" ile yazarlık kriterlerinin

açıklandığı ve yazar katkılarının belirtildiği “Yazar Katkı Formu”nun doldurularak yüklenmesi zorunludur.

Ege Tıp Dergisi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu'nun (*International Committee of Medical Journal Editors*) standartlarını uygulamayı kabul etmiştir. Yazarlar “Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*)”daki yazarlık kriterlerini karşılamalıdır. Bu konudaki bilgiye www.icjme.org adresinden ulaşılabilir.

Etik Sorumluluk

Ege Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlar. Dergide yayımlanan yazıların etik, bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup editör ve yayın kurulu üyelerinin görüşlerini yansıtmaz.

Deneysel hayvanlar ile yapılan çalışmalar dahil, tüm prospektif ve gerek görülen retrospektif çalışmalar için Etik Kurul Onayı alınmalı ve yazının “Gereç ve Yöntem” bölümünde Etik Kurul Onayının numarası ile birlikte alındığı tarih (gün-ay-yıl) belirtilmelidir. Hastanın mahremiyetinin korunmasının gerektiği tüm yazılarda etik ve yasal kurallar gereği, hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastanın (ya da yasal vasisinin) yazılı bilgilendirilmiş onamı olmadan basılamadığından, **“Hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı”** cümlesinin “Gereç ve Yöntem” bölümünde (Gereç ve Yöntem bölümü olmayan yazılarda Giriş bölümünün sonuna) belirtilmesi gereklidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda uluslararası etik kurallara uygunluğu gösteren komite onayı ilgili hayvan etik kurulundan alınmalıdır. Etik kurul onayı yanı sıra hayvanlara ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık olarak makalede belirtilmelidir (Bilgi için: www.nap.edu/catalog/5140.html).

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış veya yayımlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş çalışmaların Editöre gönderilen Ön Yazıda belirtilmesi gerekir. Makale, yazar(lar)ın daha önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da Ön Yazıda belirtilmesi ve yeni başvuru dosyaları ile birlikte önceki makalenin bir kopyasının da dergi sayfasına yüklenmesi gereklidir.

Yazarlık kriterlerini karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan kişi, kurum veya kuruluşların isimlerine “Teşekkür” bölümünde yer verilebilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel ve finansal ilişkilerin bildirilmesinden yazarlar sorumludur. Ticari bağlantı veya çalışma için maddi destek veren kurum(lar) varlığında kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vb. ile nasıl bir ilişkinin olduğu veya herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı Çıkar Çatışması Formu'na doldurularak sisteme yüklenmeli ve metinde “Çıkar Çatışması” bölümünde belirtilmelidir. Çıkar çatışması formu <http://icmje.org/conflicts-of-interest/> adresinden edinilmelidir.

İntihal taraması: Ege Tıp Dergisi hiçbir şekilde intihale izin vermemektedir. Bu nedenle, dergiye gönderilen tüm yazılar ön değerlendirme sürecinde intihal tarama programı (*iThenticate* ve benzerleri) ile en az bir kez taranır. Belirlenen oranın üzerinde benzeşime sahip yazılar değerlendirmeye alınmadan yazara iade edilir.

YAZI TÜRLERİ

Yazılar, elektronik ortamda egetipdergisi.com.tr veya dergipark.gov.tr/etd adreslerinden birisi ile sisteme giriş yapılarak gönderilebilir. Yazı türlerinin içermesi gereken bölümler ile ilgili bilgilere “Yazının Hazırlanması” başlığı altında yer verilmiştir.

Araştırma Makalesi, yeni bilgiler içeren ve güncel konularda yapılmış olan orijinal çalışmaları tanımlar. Bu çalışmalar randomize kontrollü, gözlemsel, tanımlayıcı, teşhis veya tedavi doğrulayıcı, klinik, deneysel veya deney hayvanları ile yapılmış olabilirler. Kaynaklar, Öz-Abstract bölümleri ve Tablo/Şekil açıklamaları hariç, ana metin 3000 sözcük sayısını aşmamalıdır.

Olgu Sunumu, okuyucular için önemli olabilecek yeni bir bulgu veya nadir ve ilginç vaka veya durumları, tanı veya tedavi ile ilgili bir yaklaşımı içermelidir. En fazla beş yazar, Kaynaklar listesi hariç, 1000 sözcük ve 10 kaynak ile sınırlıdır. Sadece bir tablo ya da bir şekil ile desteklenebilir.

Klinik Görüntü, eğitsel önemi olduğu düşünülen, orijinal, ilginç ve yüksek kaliteli görüntü içermelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil alt yazısı 100 kelimeyi aşmamalıdır.

Teknik Not, eğitim, araştırma, tanı veya tedavi amaçlı gerçekleştirilmiş olan yeni ve orijinal bir uygulamayı, tekniği, alet veya cihazı tarif etmelidir. En fazla beş yazar, beş kaynak ve bir şekil (fotoğraf, görüntü, çizim, grafik vb.) veya tablo içerebilir. Kaynaklar listesi hariç 500 kelimeyi geçmemeli, şekil (varsa) alt yazısı veya tablo (varsa) açıklaması 50 kelimeyi aşmamalıdır.

Editöre Mektup, yayımlanan metinlerle veya mesleki konularla ilgili olarak 500 sözcüğü aşmayan ve beş kaynak ile bir tablo veya şekil içerecek şekilde yazılabilir. Ayrıca daha önce dergide yayınlanmış metinlerle ilişkili mektuplara cevap hakkı verilir.

Davetli Derleme Yazıları, Yayın Kurulunun daveti üzerine, tıpta özellikli konuların kapsamlı değerlendirmelerini içeren, konusunda deneyimli ve yetkin yazarların yazdığı derlemelerdir. Derleme yazıları da derginin değerlendirme sürecinden geçirilir. Kaynaklar, tablo ve şekil alt yazıları hariç 5000 kelimeyi geçmemelidir. En fazla beş yazar ve 80 kaynak ile sınırlıdır. Davetli yazılar dışında derleme yazıları kabul edilmez.

YAZININ HAZIRLANMASI

Ege Tıp Dergisine gönderilen tüm yazılar aşağıdaki kurallara uygun olarak hazırlanmalıdır.

Genel biçim

- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- Kısaltmalar, metinde ilk olarak açık şekliyle yazılmış olanı takiben, yuvarlak parantez içinde yazılmalı ve tüm metin boyunca kısaltma aynı şekilde kullanılmalıdır. Başlık ve Öz bölümünde kısaltma kullanmaktan kaçınılmalı, metin içinde de gereksiz kısaltma kullanılmamasına özen gösterilmelidir. Cümleler kısaltma ile başlatılmamalıdır.
- Ana metin içerisinde belirtilen ürün (ilaç, cihaz, donanım veya yazılım vb.), ürünün adını takiben, üretici şirketin adı, şehri ve ülkesi parantez içinde yazılmalıdır. Örnek: Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- Tüm ölçümlerin birimleri metrik sisteme (Uluslararası Birimler Sistemi, SI) göre yazılmalıdır. Örnek: mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg, vb. Ölçümler ve istatistiksel veriler, cümle başında olmadıkları sürece rakamla belirtilmelidir.
- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- Herhangi bir birimi ifade etmeyen ve 10'dan küçük sayılar ile cümle başında yer verilen sayılar yazı ile yazılmalıdır. Ondalık sayılar tam sayıdan Türkçe metinlerde virgül ile, İngilizce metinlerde nokta ile ayrılmalıdır.
- İlgili yazı, yazı türüne göre tarif edilmiş olan bölümler şeklinde hazırlanmış olmalıdır.

Ön Yazı

Editöre hitaben yazının başlığı, yazı türü, ilgili yazının neden Ege Tıp Dergisinde yayımlanması gerektiğini özetleyen kısa bir açıklama ile sorumlu yazar belirtilerek tüm yazarların adı-soyadı, ORCID numarası, kurum ve iletişim bilgileri (telefon, e-posta ve posta adresleri) yazılmalıdır. Yazının daha önce başka bir yerde yayımlanmadığına veya yayımlanmak üzere gönderilmediğine dair yazılı ifade içermelidir. Ege Tıp Dergisi başka bir dilde dahi olsa daha önce yayımlanmış, kabul edilmiş veya değerlendirme aşamasında olan hiçbir yazıyı yayımlamayı kabul etmemektedir. Yazı yazar(lar)ın daha

önce yayımlanmış bir yazısındaki konuların bir kısmını içeriyorsa, bu durumun da ön yazıda belirtilmelidir.

Daha önce bilimsel bir toplantıda sözlü veya poster bildiri şeklinde sunulmuş olan yazılar, sunumun gerçekleştirildiği toplantı ile ilgili bilgiler (tarih, yer, toplantının ismi) olacak şekilde Ön Yazıda belirtilmeli, Öz bölümünün sonuna da not olarak yazılmalıdır.

Ana Metin

Sisteme yüklenen Microsoft Office Word™ formatındaki ana metin dosyasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır. Ana metin yazı türüne göre aşağıdaki bölümlerden oluşmalıdır:

- Araştırma Makalesi: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Gereç ve Yöntem / Bulgular / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablolar (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazıları.

- Olgu Sunumu: Türkçe başlık, Öz ve Anahtar Sözcükler / İngilizce başlık, *Abstract* ve *Keywords* / Giriş / Olgu Sunumu / Tartışma / Sonuç / Çıkar Çatışması / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) / Şekil Alt Yazısı.

- Klinik Görüntü: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Olgu / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Şekil Alt Yazısı.

- Teknik Not: Türkçe başlık / İngilizce başlık / Teknik not / Çıkar Çatışması / Teşekkür (varsa) / Kaynaklar / Tablo (başlıkları ve açıklamalarıyla beraber) (varsa) / Şekil Alt Yazısı (varsa).

Yazının Başlığı

Kısa, kolay anlaşılır ve yazının içeriğini tanımlar özellikte, kısaltma içermeyecek şekilde Türkçe ve İngilizce olarak yazılmalıdır.

Özler

Türkçe (Öz) ve İngilizce (*Abstract*) başlığı altında yazılmalıdır. Araştırma Makalelerinde Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç (*Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion*) olmak üzere dört bölümden oluşmalı, en fazla 250 sözcük içermelidir. Araştırmanın amacı, yapılan işlemler, gözlemsel ve analitik yöntemler, temel bulgular ve ana sonuçlar belirtilmelidir. Öz metninde kaynak numarası ve mümkün olduğunca kısaltma kullanılmamalıdır. Olgu Sunumlarında bölümlere ayrılmamalı ve 200 sözcüğü aşmamalıdır. Klinik Görüntü, Teknik Not ve Editöre Mektup için öz gerekmemektedir.

Anahtar Sözcükler

Öz (*Abstract*) bölümünün sonunda, Anahtar Sözcükler (*Keywords*) başlığı altında, bilimsel yazının ana başlıklarını yakalayan, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)*'e uygun olarak yazılmış en az üç, en fazla beş anahtar sözcük olmalıdır. Türkçe anahtar sözcüklerin, Türkiye Bilim Terimlerinden (www.bilimterimleri.com) seçilmesine özen gösterilmelidir.

Metin

Yazı metni, yazının türüne göre yukarıda tanımlanan bölümlerden oluşmalıdır.

Kaynaklar

Ege Tıp Dergisi, ulusal kaynaklardan yararlanmaya özel önem verdiğini belirtir ve yazarların bu konuda duyarlı olmasını bekler.

Kaynaklar metinde, tablo açıklamaları ve şekil alt yazılarında yer aldıkları sırayla, cümle içinde atıfta bulunulan ad ya da cümle bitiminde, noktadan önce yuvarlak parantez “()” içinde, Arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Birden fazla kaynak numarasının belirtilmesi durumunda rakamlar birbirlerinden virgül ve bir boşluk bırakılarak ayrılmalı ardışık ikiden fazla rakam olması durumunda en küçük ve en büyük rakamlar arasına tire işareti konarak yazılmalıdır. Örnekler: (2, 5, 7); (3-7).

Dergi isimleri, *Index Medicus (PUBMED)*'de kullanıldığı şekilde kısaltılmalıdır. Kısaltılmış yazar ve dergi adlarından sonra nokta olmamalıdır. Yazar sayısı altı veya daha az olan kaynaklarda tüm

yazarların adı yazılmalı, yedi veya daha fazla olan kaynaklarda ise üç yazar adından sonra “*et al.*” veya “*ve ark.*” yazılmalıdır. Kaynak gösterilen derginin sayı ve cilt numarası mutlaka yazılmalıdır. Sayfa numaraları yazılırken başlangıç ve bitiş sayfa sayılarının sadece değişen basamakları yazılmalıdır. Örnekler: 45-48 yerine 45-8, 219-222 yerine 219-22.

Kaynaklar, yazının alındığı dilde ve aşağıdaki örneklerde görüldüğü şekilde düzenlenmelidir:

Dergilerdeki yazılar

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Ek sayı (Supplement)

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19(Suppl 25):3-10.

Erken görünümde (E-pub) makale

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Kitap

Bilgehan H. Klinik Mikrobiyoloji. 2. Baskı. İzmir: Bilgehan Basımevi; 1986:137-40.

Kitap bölümü

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). *The Eye*. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

İnternet makalesi

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Web sitesi

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 July 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Tablolar

Tablolar metni tamamlayıcı olmalı, metin içerisinde tekrarlanan bilgiler içermemelidir. Metinde yer alma sıralarına göre Arabik sayılarla numaralandırılıp isimlendirilmelidir (örnek: Tablo-1). Tablonun üstüne tablo ismini takip eden kısa ve açıklayıcı bir başlık yazılmalıdır. Tabloda yer alan kısaltmalar, tablonun hemen altında açıklanmalıdır. Dipnotlarda sırasıyla şu semboller kullanılabilir: *, †, ‡, §, ¶.

Şekiller

Çizim, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (.jpg, .png, .tif vb., en az 300 dpi çözünürlükte) sisteme eklenmelidir. Şekil dosyaları yüksek çözünürlükte ve iyi kalitede olmalıdır. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre parantez içinde Arabik rakamla numaralandırılmalıdır (örnek: Şekil-1).

Şekil Alt Yazıları

Şekil alt yazıları, şekillere karşılık gelen Arabik rakamlarla çift aralıklı olarak yazılmalıdır. Şeklin belirli bölümlerini işaret eden sembol, ok veya harfler kullanıldığında bunlar alt yazıda açıklanmalıdır. Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, yazarın bu konuda izin almış olması, bunu belgelemesi ve alt yazıda belirtmesi gerekir.

Ölçümler ve Kısaltmalar

Yazının hazırlanması bölümünde “Genel biçim” başlığı altında açıklanmıştır.

Başvuruda Yüklenecek Belgeler

- Ön Yazı
- Ana Metin
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Yazar Katkı Formu
- Çıkar Çatışması Formu
- Şekil(ler)

REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken ana metin üzerindeki değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak hakemler tarafından belirtilen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Yanıt" dosyasından göndermelidir. Bu dosyada her hakemin yorumunun ardından yazarın yanıtı gelmeli ve makalede değişikliklerin yapıldığı yer de belirtilmelidir. Revize makaleler karar yazısını takip eden 21 gün içinde dergiye gönderilmelidir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE

Information for Authors

Ege Journal of Medicine is the official journal of Ege University Faculty of Medicine with four issues published quarterly in March, June, September and December to complete a volume. Its purpose is to publish high-quality original clinical and experimental studies in all fields of medicine.

Manuscripts submitted to the journal web site will be pre-evaluated by the editor-in-chief or an editor. The submissions found suitable at the pre-evaluation stage will proceed to the evaluation stage, while manuscripts not conforming to the submission guidelines will either be returned to the responsible author for correction or might be re-formatted or rejected. During the evaluation stage, the editor-in-chief or editor will invite relevant experts (reviewers) of the field to review the manuscript. The review process is conducted as double blind. When required, the responsible author might be requested to make revisions according to the suggestions by the reviewers and editor. A request to revise the manuscript does not mean that the article will be published. Revised manuscripts are required to be sent to the Editorial Office within 21 days. The responsible author will be informed on whether the article is accepted or rejected.

Whether accepted for publication or not, all manuscripts submitted to the system will be kept in the archive.

Supplement: If requested, Ege Journal of Medicine publishes Supplements. The scientific evaluation of the manuscripts that will be published in the Supplement is under the responsibility of the guest editor(s) of the Supplement. The manuscripts of the Supplement should be prepared according to the author guidelines of the journal. Conformity to the guidelines will be checked by the editor-in-chief or editorial board of the journal. The Supplements will be published only electronically.

Open Access and Article Processing

Ege Journal of Medicine provides open access for academic publications. The journal provides free access to the full texts of all articles immediately upon publication.

The journal does not request any charges for article processing or article submission.

There is no charge for readers to download journal contents for their own scholarly use. The journal is free to all at any time. To provide this the journal relies on financial resources of Ege University, the voluntary work of its editorial team and advisory board, and the continuing support of its network of peer reviewers.

Copyright

Ege Journal of Medicine enables the sharing of articles according to the Attribution-Non-Commercial-Share Alike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) license. Thus, the authors and readers can copy, multiply and adapt the published work under the conditions of citing the material appropriately, not using the material for commercial purposes and to share what they have adapted with the same license. Copyright fee is not paid for the articles published in the journal.

Language of the Journal

The official languages of the Journal are Turkish and English. The manuscripts written in Turkish have also abstracts in English, and the articles in English have also abstracts in Turkish. The Turkish and English abstracts should be literal translations of each other. When preparing manuscripts, the Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) is advised for consulting Turkish words and Turkish Medical Terminology (www.tipterimleri.com) for technical terms. Manuscripts in English must absolutely be checked for spelling and grammar. Manuscripts considered insufficient in language will not be considered for evaluation.

Authorship Criteria

A "Copyright Transfer Form" including all authors' names, surnames, ORCID numbers, date and signatures should be uploaded to the journal's web site during manuscript submission. Ege Journal of

Medicine has agreed to use the standards of the International Committee of Medical Journal Editors. The author(s) should meet the criteria for authorship according to the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. It is available at www.icmje.org.

Ethical Responsibility

Ege Journal of Medicine publishes papers conforming ethical and scientific standards. The ethical, scientific and legal responsibilities of the articles published in the journal belong to the author(s) and do not reflect the opinions of the editorial board members.

For all prospective studies including animal studies, Ethics Committee approval should be obtained and reported in the manuscript's Materials and Methods section with its number and date. In case reports, according to ethical and legal rules, special attention is required to protect patient's anonymity. Identifying information and photographs cannot be printed unless disclosure is allowed by a written consent of the patient (or his/her legal custodian). Case reports should include the statement: "**Written informed consent was obtained from the patient (or from his/her legal custodian) for publishing the individual medical records.**" in the Materials and Methods section (for articles that do not have "Materials and Methods" section, at the end of the "Introduction" section). Any experiments involving animals must include a statement in the Materials and Methods section giving assurance that all animals have received humane care in compliance with the *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (www.nap.edu/catalog/5140.html) and indicating approval by the institutional ethical review board.

The Journal will not consider manuscripts any that have been published elsewhere, or are being considered for publication or are in press. Studies previously presented at congresses are accepted if this condition is stated. If any part of a manuscript by the same author(s) contains any information that was previously published, a reprint or a copy of the previous article should be submitted to the Editorial Office with an explanation in the Cover Letter by the authors.

The names of the persons, facilities or institutions who have contributed to the study but who do not meet authorship criteria may be stated in the Acknowledgements section.

Conflicts of interest: Note also that for publishing purposes, the Journal requires acknowledgement of any potential conflicts of interest. Any conflict of interest should be filled in the COI form and uploaded and stated in the Conflict of Interest section. This should involve acknowledgement of grants and other sources of funds that support reported research and a declaration of any relevant industrial links or affiliations that the authors may have, should be mentioned. The Conflict of Interest form should be obtained from <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>.

Screening for plagiarism: Any type of plagiarism is not acceptable for Ege Journal of Medicine. Thus, all new submissions to the journal are screened using plagiarism checker softwares (*iThenticate* etc) at least once during the pre-evaluation process. Texts having a higher ratio of similarity than a determined value will be returned to the author without further evaluation.

TYPES OF MANUSCRIPT

Manuscripts should be submitted online via the journal's website at either egetipdergisi.com.tr or dergipark.gov.tr/etd.

Original Articles comprise original research reporting new information on contemporary issues. These studies might be randomized controlled, observational, descriptive, methodological, clinical, experimental or animal studies. They should not exceed 3000 words excluding the abstracts and table/figure captions.

Case Reports should present an important finding, or rare, interesting case or condition or a novel approach to diagnosis or treatment. They should have a maximum of five authors and should not exceed 1000 words excluding the references and have at most 10 references. It may be accompanied by one figure or one table.

Clinical Image should include a high quality original and interesting image considered as valuable for education. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image,

drawing, graphic, etc.). It should not exceed 500 words excluding the references and the figure caption should not exceed 100 words.

Technical Note should describe a new and original application, technique, tool or device developed for educational, research, diagnostic or curative purposes. It should have at most five authors, five references and a figure (photography, image, drawing, graphic, etc.) or a table. It should not exceed 500 words excluding the references and if present, the figure or table caption should not exceed 50 words.

Letter to the Editor should not exceed 500 words. Short relevant comments on published articles, medical and scientific issues, particularly controversies, having no more than five references and one table or figure are encouraged. Where letters refer to an earlier published paper, authors will be offered the right to reply.

Invited Reviews are written on the invitation of the Editorial Board, on comprehensive evaluations of specific medical topics. Invitations are sent to experienced and competent experts of the field. Reviews will also be evaluated through the peer review procedure of the journal. They should not exceed 5000 words excluding the references, table and figure captions. They might have at most five authors and 80 references. Reviews other than invited papers are not accepted.

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

All articles submitted to the Journal must comply with the following instructions:

General format

- a- The text should be doubled-spaced and typed in Arial 10 points,
- b- Page margin width should be 2.5 cm,
- c- All pages should be numbered consecutively in the top right-hand corner and line numbers must be added beginning with the title page.
- d- Abbreviations should first be stated openly, followed by the abbreviation in () brackets and the same abbreviation should be used throughout the text. Abbreviations should be avoided in the Title and Abstract and care should be given to prevent unnecessary abbreviations. Sentences should not start with abbreviations.
- e- Products (drug, device, hardware or software etc.) mentioned in the main text should be presented as product name followed by manufacturer, city and country in brackets. E.g. Discovery St PET / CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).
- f- All measure units should be according to the metric system (International System of Units, SI). E.g. mg/kg, µg/kg, mL/min, µL/h, mmHg etc. Measures and statistical data should be presented with numbers unless at the beginning of the sentence.
- g- If applied, the statistical methods should be stated in the Materials and Methods section.
- h- All numbers smaller than 10 not representing a unit should be written as words. Decimals should be separated by points in English texts and by commas in Turkish texts.
- i- The text should be organized under the headings described for the relevant types of manuscript.

Cover Letter

The editor should be informed with the title of the manuscript, type of the manuscript, a brief description on the reasons why the relevant submission should be published in Ege Journal of Medicine, along with the responsible author stated, and all authors' names, ORCID numbers, institutions and contact information (phone numbers, e-mail and s-mail addresses) provided. A statement assuring that the manuscript is not submitted, accepted or published elsewhere should be written. Even though its language is might be different, Ege Journal of Medicine does not accept manuscripts published or accepted elsewhere.

Studies previously presented as an oral or poster presentation at a scientific meeting should include information about this meeting (date, place and name of the meeting) in the Cover Letter. This information should also be written as a note at the end of the abstract.

Main Text

The title page of the main text (comprising only the Turkish and English titles of the manuscript) submitted in Microsoft Office Word™ format should not include the names and institutions of the authors. The main text should have the following sections, according to the type of the manuscript:

- Original Articles: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Materials and Methods / Results / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Case Reports: Turkish title, abstract and keywords / English title, abstract and keywords / Introduction / Case Report / Discussion / Conclusion / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

- Clinical Image: Turkish title / English title / Case / Conflict of Interest / References / Figure captions.

- Technical Note: Turkish title / English title / Technical note / Conflict of Interest / (if present) Acknowledgements / References / Tables (with captions and notes) / Figure captions.

Title

The title should be short, easy to understand and must define the contents of the article and should be written both in Turkish and English.

Abstracts

Abstract should be in both English and Turkish and should consist "Aim, Materials and Methods, Results and Conclusion" in original articles. The purpose of the study, the setting for the study, the subjects, the treatment or intervention, principal outcomes measured, the type of statistical analysis and the outcome of the study should be stated in this section (up to 250 words). Abstract should not include reference. In Case Reports abstracts should not be divided into sections and do not exceed 200 words. Clinical Image, Technical Note and Letter to the Editor are not required abstracts.

Keywords

At least three and at most five keywords in order of importance for indexing purposes should be supplied below the abstract and should be selected from, Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH), available at <https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>

Text

Authors should use subheadings to divide sections regarding the type of the manuscript as described above.

References

In the text, references should be cited using Arabic numerals in parenthesis in the order in which they appear. If cited only in tables or figure legends, they should be numbered according to the first identification of the table or figure in the text. Names of the journals should be abbreviated in the style used in Index Medicus. The names of all authors should be cited when there are six or fewer; when seven or more, the first three should be followed by *et al.* The issue and volume numbers of the referenced journal should be added.

References should be listed in the following form:

Journal article

Tkacova R, Toth S, Sin DD. Inhaled corticosteroids and survival in COPD patients receiving long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 2006;100(3):385-92.

Supplement

Solca M. Acute pain management: Unmet needs and new advances in pain management. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(Suppl 25):3-10.

Online article not yet published in an issue

Butterly SJ, Pillans P, Horn B, Miles R, Sturtevant J. Off-label use of rituximab in a tertiary Queensland hospital. *Intern Med J* doi: 10.1111/j.1445-5994.2009.01988.x

Book

Kaufmann HE, Baron BA, McDonald MB, Waltman SR (eds). The Cornea. New York: Churchill Livingstone; 1988:115-20.

Chapter in a book

McEwen WK, Goodner IK. Secretion of tears and blinking. In: Davson H (ed). The Eye. Vol. 3, 2nd ed. New York: Academic Press; 1969:34-78.

Journal article on the Internet

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: The ANA acts in an advisory role. Am J Nurs [serial on the Internet] 2002 [cited 12 Aug 2002]. Available from: www.nursingworld.org/AJN/2002/june/wawatch.htm

Website

Cancer-pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources [updated 16 May 2002; cited 9 Jul 2002]. Available from: www.cancer-pain.org

Acknowledgements

The source of financial grants and the contribution of colleagues or institutions should be acknowledged.

Tables

Tables should be complementary, but not duplicate information contained in the text. Tables should be numbered consecutively in Arabic numbers, with a descriptive, self-explanatory title above the table. All abbreviations should be explained in a footnote. Footnotes should be designated by symbols in the following order: *, †, ‡, §, ¶.

Figures

All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate files (.jpg, .png, .tif etc., at least 300 dpi resolution). Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text.

Figure Legends

Legends should be self-explanatory and positioned on a separate page. The legend should incorporate definitions of any symbols used and all abbreviations and units of measurements should be explained. A letter should be provided stating copyright authorization if figures have been reproduced from another source.

Measurements and Abbreviations

All measurements must be given in metric system (*Système International d'Unités, SI*). Example: mg/kg, µg/kg, mL, mL/kg, mL/kg/h, mL/kg/min, L/min, mmHg, etc. Statistics and measurements should always be given in numerals, except where the number begins a sentence. When a number does not refer to a unit of measurement, it is spelt out, except where the number is greater than nine.

Abbreviations that are used should be defined in parenthesis where the full word is first mentioned. Some common abbreviations can be used, such as *iv*, *im*, *po*, and *sc*.

Drugs should be referred to by their generic names, rather than brand names.

Documents to be uploaded:

- Cover letter
- Main Text
- Copyright Transfer Form
- Author Contribution Form
- Conflict of Interest Form
- Figure (s)

REVISIONS

Authors should mark the changes in the main text when submitting revision files of their manuscripts. A separate text (Response to Reviewers) including the author's response for each reviewer's comment and indications where the changes were made should be written. Revised articles should be sent to the journal within 21 days following the decision.

Editorial Correspondence

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu

Bornova, 35100, Izmir, Turkey

Tel : +90 232 3903103 / 232 3903186

E-mail : egedergisi35@gmail.com

Website : egetipdergisi.com.tr/



EGE TIP DERGİSİ YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Makalenin Başlığı:		
Sorumlu yazarın;		
Adı, soyadı:		
Adresi:		
Tel.:	E-posta:	İmza:

Biz, aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz. Makalemiz geçerli bir çalışmadır. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte başka bir çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekirse makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Ege Tıp Dergisi'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Ege Tıp Dergisi'ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Yazarlar olarak, telif hakkı ihlali nedeniyle üçüncü şahıslarca istenecek hak talebi veya açılacak davalarda Ege Tıp Dergisi Editör ve Yayın Kurulu üyelerinin hiçbir sorumluluğunun olmadığını yazarlar olarak taahhüt ederiz. Ayrıca, makalede hiçbir suç unsuru veya kanuna aykırı ifade bulunmadığını, araştırma yapılırken kanuna aykırı herhangi bir malzeme ve yöntem kullanılmadığını, çalışma ile ilgili tüm yasal izinleri aldığımızı ve etik kurallara uygun hareket ettiğimizi taahhüt ederiz.

	Yazar Adı, Soyadı	Tarih	ORCID*	İmza
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*Tüm yazarların, ORCID (Open Researcher and Contributor ID) bilgisi eklenmelidir. Bu numara <http://orcid.org> adresinden ücretsiz edinilebilir.



EGE JOURNAL OF MEDICINE COPYRIGHT TRANSFER FORM

Title of Manuscript:	
----------------------	--

Corresponding author's;

Name, surname:		
Address:		
Phone:	E-mail:	Signature:

We all the authors certify that, we have all participated sufficiently in the conception and design of this work and the analysis of data, as well as the writing of the manuscript to take public responsibility for it. We declare that the manuscript represents valid work. We have all reviewed the final version of the manuscript and approve it for publication. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under our authorship has been published or being considered for publication elsewhere. Furthermore, we declare that we will produce the data upon which the manuscript is based for examination by the Editor or Editorial Board members, if requested.

In consideration of the action of Ege Journal of Medicine in reviewing and editing this submission (manuscript, tables and figures) all copyright ownership is hereby transferred, assigned or otherwise conveyed to Ege Journal of Medicine, in the event that such work is published by Ege Journal of Medicine.

We also warrant that Editor and the Editorial Board members of Ege Journal of Medicine will not be held liable against all copyright claims of any third party or in lawsuits that may be filed in the future. We acknowledge that the article contains no libellous or unlawful statements, we did not use any unlawful method or material during the research, we obtained all legal permissions pertaining to the research, and we adhered to ethical principles during the research.

	Author Name, Surname	Date	ORCID*	Signature
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				

*All the authors should add ORCID (Open Researcher and Contributor ID) information. This 16-digit number can be taken freely from <http://orcid.org>.

