

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: 1

Mart / March 2020

Sayfa / Pages: 1-81

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*

Altuğ YAVAŞOĞLU - 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 Faculty of Medicine, Dept. of Anatomy, 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 Rektörlüđü Basımevi Müdürlüđü
No: 172/134 Kampüs içi Bornova – İZMİR
Tel: 0232 311 18 19
e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr


Basım Tarihi / Date of Press

13.03.2020

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

Alopesi areatalı hastalarda serum bilirubin, ürik asit ve albumin düzeyleri*Serum bilirubin, uric acid and albumin levels in patients with alopecia areata*

Nihal Altunışık

Dursun Türkmen

1

Cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş sıçanlarda melatonin tedavisinin östrojen, progesteron ve vitamin D'nin serum düzeylerine etkisi*The effect of melatonin on serum levels of estrogen, progesterone and vitamin D in a rat model of surgically induced menopause*

Esra Bihter Gürler

Berrak Çağlayan Yeğen

7

The contribution of sphenoidal electrodes placed under fluoroscopy in lateralization of bilateral refractory temporal lobe epilepsy: a clinical study*Floroskopi eşliğinde yerleştirilen sfenoidal elektrotların bilateral dirençli temporal lob epilepsisinde lateralizasyona olan katkısı: klinik çalışma*

Aşiyen Kilit

Gönül Güvenç

Sabiha Türe

14

Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarının hepatit A, hepatit B, hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi*Evaluation of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and HIV infection in healthcare workers of Dentistry Faculty*

Gülşen Mermut

Hüseyin Aytaç Erdem

Çiğdem Yıldırım

Tansu Yamazhan

Meltem Işıkgöz Taşbakan

İmre Altuğlu

Hüsnü Pullukçu

22

Menopoz sonrası kemik yoğunluğu ile ergenlik döneminde gerçekleşen ilk doğum arasındaki ilişkinin araştırılması*An investigation of the relationship between postmenopausal bone density and the first delivery in adolescence*

Ayşe Şahin

Duygu Ersak

Hasan Şahin

Aytekin Tokmak

28

Interatrial conduction disorders in patients with ST-elevation myocardial infarction*ST-segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda interatrial ileti bozuklukları*

Gökhan Altunbaş

Ertan Vuruşkan

Fatma Yılmaz Coşkun

Murat Sucu

34

Evaluation of chondrogenesis and osteogenesis via Wnt/ β -Catenin, S100 immunopexpression and histomorphometry in fetal rats following maternal uterine artery ligation*Maternal uterin arter ligasyon modeli uygulanan fetal sıçanlarda kondrojeniz ve osteogenezin Wnt/ β -Catenin, S100 immünoekspresyon ve histomorfometri ile değerlendirilmesi*

Serap Uslu

Gülperi Öktem

Fatih Oltulu

Kenan Demir

Arzu İrban

Gülçin Başdemir

Ümit İnce

Ayşegül Uysal

39

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipergliseminin kardiyak repolarizasyon parametrelerine akut etkileri*Acute effects of hyperglycemia on cardiac repolarisation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus*

Evrin Şimşek

47

OLGU SUNUMLARI

CASE REPORTS

Yetişkin hastada böbrek içeren Bochdalek hernisi

Bochdalek hernia containing kidney in adult patient

Fatih Erdem Gülen Demirpolat Fuat Erel
Erdoğan Bülbül Emrah Akay Bahar Yanık 55

Buerger hastalığında trombolitik tedaviye bağlı bir komplikasyon: hemorajik inme ve daha fazlası

A complication through thrombolytic treatment in Buerger's disease: hemorrhagic stroke and more

Azize Serce Ebru Karaca Umay Alican Karakuyu Fatma Aytül Çakıcı 58

Künt travma sonrası göz içi lensin subkonjonktival dislokasyonu; psödo fakosel

Subconjunctival dislocation of intraocular lens after blunt trauma; pseudophacocel

Hüseyin Mayalı Sema Malgaz Recep Göktuğ Seymenoğlu Emin Kurt 61

Neuro-acanthocytosis: report of two cases

Nöroakantostoz: İki olgu sunumu

Hüseyin Nezh Özdemir Ahmet Gökçay Figen Gökçay 64

Nazolabial dolgu sonrası nodül gelişimi: Bir olgu sunumu

Nodule development after nasolabial filling: A case report

İlgen Ertam Sağduyu Ayda Acar Banu Yaman İdil Ünal 67

DERLEME

REVIEW

Metalik nanopartiküllerin hedeflendirilmesi

Targeting of metallic nanoparticles

Emel Öykü Çetin Uyanıkgil Derya Selcen Salmanoğlu 71

Alopesi areatalı hastalarda serum bilirubin, ürik asit ve albumin düzeyleri

Serum bilirubin, uric acid and albumin levels in patients with alopecia areata

Nihal Altunışık¹  Dursun Türkmen² 

¹ İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

² Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Alopesi areata (AA), saçlı deride skar bırakmayan kıl kaybı ile karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır. Son dönemlerde inflamatuvar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde düşük antioksidan düzeyleri ve oksidatif stresin rol oynadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmadaki amacımız, vücuttaki antioksidan durumu yansıtan serum bilirubin, albümin (Alb) ve ürik asit (ÜA) düzeylerinin alopesi areata etiopatogenezinde rolünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya dermatoloji kliniğine başvuran 62 AA hastası ile yaş ve cinsiyet olarak benzer 61 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki grupta, serum total bilirubin (Tbil), direkt bilirubin (Dbil), indirekt bilirubin (İbil), ÜA ve Alb düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya 62 alopesi areata hastası (50 erkek, 12 kadın) ve 61 kontrol hastası (48 erkek, 13 kadın) dahil edildi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Alopesi areatalı hastalarda serum Tbil, İbil, ÜA ve Alb değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç: Alopesi areatalı hastalarda serum Tbil, İbil, ÜA ve Alb değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olması bize vücuttaki antioksidan durumu yansıtan serum bilirubin, albümin ve ürik asit düzeylerinin alopesi areata etiopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüklük saptanmaması nedeniyle daha geniş olgu serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğuna inanmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Alopesi areata, bilirubin, ürik asit, serum albümini, antioksidanlar.

Abstract

Aim: Alopecia areata (AA) is an inflammatory disease, characterized by hair loss with no scar on the scalp. Recently, there have been studies which show that low antioxidant levels and oxidative stress play a role in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases. The aim of this study is to assess the role of serum bilirubin, albumin (Alb) and uric acid (UA) levels, which reflect the antioxidant state in the body, on the etiopathogenesis of alopecia areata.

Materials and Methods: Sixty-two AA patients who had admitted to the dermatology clinic, and 61 control subjects with similar age and sex were included in the study. Serum total bilirubin (Tbil), direct bilirubin (Dbil), indirect bilirubin (Ibil), UA and Alb levels were measured in both groups.

Results: Sixty-two alopecia areata patients (50 male, 12 female) and 61 control patients (48 male, 13 female) were included in the study. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender. In patients with AA, serum Tbil, Ibil, UA and Alb values were lower than the control group, but there was no statistically significant difference.

Conclusion: Serum Tbil, Ibil, UA and Alb values were lower in patients with AA compared to the control group, suggesting that the serum bilirubin, UA and Alb levels reflecting the antioxidant status in the body may play a role in the etiopathogenesis of AA. However, we believe that there is a need for studies involving larger case series because there is no statistically significant decrease.

Keywords: Alopecia areata, bilirubin, uric acid, serum albumin, antioxidants.

Giriş

Alopesi areata (AA), saçlı deride skar bırakmayan kıl kaybı ile karakterize, inflamatuvar, otoimmünite ile sıkı ilişkili bir hastalıktır. Yaşam boyu görülme ihtimalinin %1,7-%2 olduğu düşünülmektedir (1). Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte kıl follikülleri, T lenfositler aracılığıyla yıkıma uğratılmaktadır (2). Son yıllarda birçok inflamatuvar hastalık patogenezinde olduğu gibi alopesi areata patogenezinde de oksidatif stresin rolü olduğu düşünülmektedir (3-5). Oksidatif stres, sağlıklı bireylerdeki oksijen radikalleri ve antioksidan savunma mekanizma arasındaki dengeyi radikaller lehine bozulmasıyla oluşur (6).

Bilirubin, hücre içi ortamda lipit peroksidasyonunda antioksidan etki göstermekle birlikte son yıllarda, sitoprotektif, antioksidan ve antiinflamatuvar etkileri olduğu üzerinde durulmaktadır (7-9). Ürik asit (ÜA) insanlarda purin metabolizmasının son ürünüdür. Hücre dışı ortamda; serbest radikalleri uzaklaştırabilirdiği için güçlü bir antioksidan olarak görev yapar. Aynı zamanda ÜA, bazen pro-oksidan gibi etki gösterir ve hipertansiyon, kalp hastalıkları, diyabet ve metabolik sendrom gibi çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (10). Albumin (Alb) ise vücuttaki birçok fonksiyonuna ek olarak bakır iyonunu bağlayarak bakır iyonuna bağlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Serum Alb'nin ise hücre dışı sıvılarda antioksidan olarak önemli rolü olduğu düşünülmektedir (7, 11). Bu nedenle serum bilirubin, ÜA ve Alb düzeylerinin oksidatif stresi azaltmakla birlikte vücuttaki antioksidan durumun göstergesi olduğu düşünülebilir (12).

Otoimmün hastalıkların etiopatogenezinde oksidatif stresin rolünü destekleyen çalışmalar bulunmakla birlikte AA patofizyolojisindeki rolü anlaşılamamıştır (2). Bu nedenle çalışmamızda AA ile serum bilirubin, Alb ve ÜA antioksidan düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Helsinki Bildirgesine uygun olarak gerçekleştirildi. İnönü Üniversitesi Klinik Araştırma-

lar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Protokol No: 2018/28).

Çalışmaya dermatoloji polikliniğine Mart 2018-Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran, AA tanısı almış toplam 62 hasta alındı. Kontrol grubuna ise hastanemize başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubuna benzer 61 sağlıklı gönüllü dâhil edildi.

Sigara veya alkol kullananlar, örneklerden önceki iki haftada topikal veya dört haftada sistemik tedavi kullananlar, gebe veya laktasyonda olanlar, kronik inflamatuvar hastalık hikayesi olanlar ve 18 yaş altı hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalar için yaş, cinsiyet, hastalık süresi, lezyonların sayısı ve lokalizasyonu, hastalık şiddeti gibi demografik ve klinik bilgileri içeren anket formu dolduruldu. Kavak ve ark.'nın çalışmalarında kullanmış olduğu sınıflamaya göre hastalık şiddeti belirlendi (13). Alopesi totalis ya da universalis "şiddetli", üçten fazla alopesi odağı ya da 3 cm'den geniş çaplı yama varlığı "orta", 3 cm ya da daha az çaplı üç ya da daha az lezyon veya kaş ve kirpik tutulumu "hafif" olarak sınıflandırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS (SPSS for Windows, Version 20,0, SPSS Inc, U.S.A) paket programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm SD olarak ifade edildi. Tüm istatistiksel testler iki yönlü idi ve istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak belirlendi. AA ve sağlıklı kontrol grubundaki serum bilirubin, ÜA ve Alb konsantrasyonları Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Verilerin normal dağılımı ise Kolmogorow-Smirnov testiyle değerlendirildi.

Bulgular

Altmış iki hastanın 12 (%19,4)'si kadın, 50 (%80,6)'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması $33,16 \pm 12,24$ (18-67) idi. Kontrol grubu olarak 61 sağlıklı gönüllü alındı. Bunların 13 (%21,3)'ü kadın, 48 (%78,7)'i erkekti ve yaş ortalaması $33,97 \pm 12,21$ (18-62) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri değerlendirildi. 45 (%72,6) olguda hafif, 17 (%27,4) olguda ise orta şiddette alopesi areata

saptandı. Çoğu olgunun hastalık süresi bir yıldan kısa (%75,8), en çok etkilenen alan ise saçlı deriydi (%54,8) (Tablo-1). AA'lı hasta grubundaki ÜA, Tbil, Dbil, İbil ve Alb düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo-2). AA ve sağlıklı kontrol grubu cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında ise değerlerde yine istatistiksel olarak bir fark bulunmadı. Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada; hasta grubunda ÜA ve Alb düzeyleri, sağlıklı kontrol

grubunda ise sadece ÜA değerleri kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu (Tablo-2). Hastalık şiddetine göre yapılan karşılaştırmada hafif ve orta şiddetli grup arasında tüm değerlerde istatistiksel fark saptanmadı. Çalışmamızda ağır şiddetli grubuna giren hasta yoktu. Orta şiddetli olgularla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında da benzer şekilde istatistiksel fark görülmedi (Tablo-3).

Tablo-1. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri.

	AA	SK	p
Cinsiyet			
Erkek	50 (%80,6)	48 (%78,7)	0,964
Kadın	12 (%19,4)	13 (%21,3)	
Toplam	62	61	
Yaş (ortalama \pm SD) (min-max)	33,16 \pm 12,24 (18-67)	33,97 \pm 12,21 (18-62)	0,649
Hastalık Şiddeti			
Hafif	45 (%72,6)		
Orta	17 (%27,4)		
Şiddetli	0		
Hastalık Süresi			
1 yıldan kısa	47 (%75,8)		
1-5 yıl	10 (%16,1)		
5 yıldan uzun	5 (%8,1)		
Alopesi Lokalizasyonu			
Saçlı deri	34 (%54,8)		
Sakal	22 (%35,5)		
Kaş	1 (%1,6)		
Saç ve sakal	4 (%6,5)		
Yaygın	1 (%1,6)		

AA: Alopesi areata SK: Sağlıklı kontrol, Min: minimum, Max: maksimum

Tablo-2. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda ürik asit, bilirubin ve albümin düzeyleri.

Hastalar	Toplam	Erkek	Kadın	p1	p2	p3	p4
TBil,mg/dL							
AA	0,62 \pm 0,24	0,64 \pm 0,25	0,52 \pm 0,18	0,265	0,363	0,538	0,059
SK	0,69 \pm 0,33	0,72 \pm 0,35	0,57 \pm 0,21				
DBil,mg/dL							
AA	0,13 \pm 0,04	0,13 \pm 0,04	0,11 \pm 0,03	0,516	0,426	0,852	0,051
SK	0,12 \pm 0,05	0,13 \pm 0,05	0,11 \pm 0,03				
İBil,mg/dL							
AA	0,49 \pm 0,19	0,51 \pm 0,20	0,41 \pm 0,15	0,191	0,258	0,503	0,084
SK	0,56 \pm 0,28	0,59 \pm 0,30	0,46 \pm 0,18				
ÜA,mg/dL							
AA	5,26 \pm 1,07	5,43 \pm 0,98	4,54 \pm 1,16	0,959	0,840	0,611	0,016
SK	5,41 \pm 1,50	5,68 \pm 1,47	4,46 \pm 1,24				
Albumin,g/dL							
AA	4,40 \pm 0,31	4,45 \pm 0,30	4,20 \pm 0,26	0,777	0,959	0,295	0,008
SK	4,44 \pm 0,30	4,48 \pm 0,30	4,30 \pm 0,25				

TBil: Total Bilirubin, DBil: Direkt Bilirubin, İ.Bil: İndirekt Bilirubin ÜA: Ürik asit

AA: Alopesi Areata, SK: Sağlıklı Kontrol

p1: Hastalar ve sağlıklı kontrol karşılaştırması

p2: Erkek hastalar ve erkek sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması

p3: Kadın hastalar ve kadın sağlıklı kontrol grubu karşılaştırması

p4: Her iki grup içinde erkek ve kadınlar arası karşılaştırma

Tablo-3. Hafif ve orta şiddetli AA hastalarının karşılaştırılması.

	Hafif şiddetli (n=45)	Orta şiddetli (n=17)	P ¹ değeri	P ²
Tbil	0,61 ± 0,26	0,64 ± 0,19	0,565	0,667
Dbil	0,12 ± 0,05	0,14 ± 0,03	0,052	0,069
İbil	0,49 ± 0,20	0,50 ± 0,17	0,776	0,357
ÜA	5,26 ± 1,08	5,24 ± 1,07	0,868	0,975
Albumin	4,38 ± 0,31	4,45 ± 0,31	0,646	0,865

TBil: Total Bilirubin, DBil: Direkt Bilirubin, İBil: İndirekt Bilirubin, ÜA: Ürik asit, AA: Alopesi areata,

P¹: hafif ve orta şiddetli olguların birbiriyle karşılaştırılması, P²: orta şiddetli olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Tartışma

Alopesi areata, inflamasyona bağlı saç kayıplarının en sık nedeni olup, net sınırlı saç kaybı alanlarıyla karakterize otoimmün bir tablodur (1). Etiyopatogenezde genetik yatkınlık, eser element eksiliği, duygusal stres, atopik durum, otoimmün reaksiyonların rolü üzerinde durulmakla birlikte, tam neden bilinmemektedir (2). Son dönemlerde hastalık etiyojisinde oksidatif stresin rolü üzerinde de durulmaktadır (4, 5).

Oksidatif stres reaktif oksijen türevlerinin aşırı üretimi veya yetersiz tüketimi sonucu oluşur ve protein oksidasyonuna, DNA mutasyonu ya da kırılmasına sebep olur (6). Canlı hücrelerde okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidan, bu olaya ise antioksidan savunma denir. Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri insandaki başlıca hücre içi antioksidanlardır. E ve C vitamini, transferrin, albümin, bilirubin ise hücre dışı ortamdaki antioksidan savunmada rol oynar (7).

Alopesi areatada kıl folikülü etrafında inflamasyon sonucu ortaya çıkan sitokinler mitokondriyal serbest oksijen türlerinin yapımını uyarak oksidatif stresin artmasına neden olur. Oksidatif stresin yeni antijenik yapıların oluşmasını sağlayarak ve mitokondriyal membran hasarı oluşturarak otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca oksidatif stres sonucu oluşan fazla miktardaki reaktif oksijen türevlerinin hücre apoptozuna neden olarak apoptotik artıkların birikimine yol açtığı ve bu durumun otoimmünitede rolü olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan AA'da oksidatif stresin hastalığı başlatan bir etken mi yoksa inflamasyonun sonucu mu olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (3, 12).

Alopesi etiyojeninde lipit peroksidasyonunun etkisini gösteren ilk çalışma 2000 yılında Naziroğlu ve Kokcam tarafından yapılmıştır. Çalışmada plazma beta karoten, eritrosit ve plazmada glutatyon peroksidaz değerlerinde azalma tespit etmişlerdir (14). Literatürde yapılan diğer bir çalışmada ise AA'lı hastalarda nitrik oksit gibi oksidan parametrelerin sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığı, superoksit dismutaz gibi antioksidan sistem parametrelerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (2). Bir başka çalışmada ise AA'lı hasta ve kontrol grubunda serum örneklerinde total antioksidan kapasite (TAK) ve total oksidan kapasite ölçülmüş, oksidatif stres indeksi hesaplanmıştır. Sonuç olarak hasta grubunun TAK değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (3).

Reaktif oksijen türevleri alopesi areata dışında; deri kanseri, psoriasis, vitiligo, akne vulgaris, atopik dermatit, liken planus gibi birçok deri hastalığında da etiyojenik faktör olarak rol oynadığı düşünülmekle birlikte etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır (6, 15, 16).

Literatürde yapılan çalışmalarda, birçok otoimmün hastalık etiyojeninde oksidatif stresin rolünü saptamak için vücuttaki antioksidan durumu yansıtan serum bilirubin, Alb ve ÜA düzeyleri ölçülmüştür (17-19).

Li ve ark. (12) yaptıkları bir çalışmada, pemfigus vulgarisli hastalarla sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve pemfiguslu hastalarda kontrol grubuna göre serum bilirubin, Alb ve ÜA düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptamışlardır. Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada ise vitiligolu hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış

ve bilirubin düzeyleri anlamlı derecede düşük saptanırken, ÜA ve Alb düzeyleri bakımından vitiligo ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (20).

AA etiyojisinde antioksidan düzeylerinin ve oksidatif stresin rolünü saptamak için birçok çalışma yapılmış olmakla birlikte vücuttaki antioksidan durumu yansıtan parametreler olduğu düşünülen serum bilirubin, ÜA ve Alb düzeylerini değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Bu nedenle çalışmamızda AA'lı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu serum bilirubin, Alb ve ÜA düzeyleri açısından değerlendirildi. Alopesi areatalı hastalarda serum Tbil, İbil, ÜA ve Alb değerleri kontrol grubuna göre daha düşüktü, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Cinsiyetler arasında yapılan karşılaştırmada; hasta grubunda ÜA ve Alb düzeyleri, sağlıklı kontrol grubunda ise sadece ürik asit değerleri kadınlarda erkeklere göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Ürik asit ve Alb

değerlerinin hem AA hem sağlıklı kontrol grubundaki kadınlarda daha düşük saptanması cinsiyet faktörünün etkisi olarak düşünüldü. Alopesi areatada hastalık şiddetinin vücuttaki antioksidan düzeylerine olan etkisini değerlendirmek için hafif ve orta şiddetli grup karşılaştırıldı fakat tüm değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Orta şiddetli olgularla sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında da benzer şekilde istatistiksel bir fark görülmedi.

Sonuç

AA'lı hastalarda serum Tbil, İbil, ÜA ve Alb değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli bir fark gösterilememekle birlikte daha düşük olması bize vücuttaki antioksidan durumu yansıtan serum bilirubin, Alb ve ÜA düzeylerinin alopesi areata etiopatogenezinde rolü olabileceğini ve bunu daha iyi değerlendirmek için daha geniş olgu serileri içeren çalışmalar ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Oğuz O. Alopecia areata. *Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology* 2014; 48 (1): 40-4.
2. Heidarloo KA, Adışen E. Oxidative stress in alopecia areata and its association with disease severity, treatment and autoimmunity. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2015; 35 (4): 268-78.
3. Kılınç F, Akbaş A, Yorulmaz A, Şener S, Neşelioğlu S, Erel Ö et al. Etiyopatogenez ve oksidatif stres ilişkisi orta şiddetli alopesi areata. *Türk J Dermatol* 2017; 11 (3): 114-8.
4. Motor S, Ozturk S, Ozcan O, Gurpınar AB, Can Y, Yuksel R et al. Evaluation of total antioxidant status, total oxidant status and oxidative stress index in patients with alopecia areata. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7 (4): 1089-93.
5. Prie BE, Voiculescu VM, Ionescu-Bozdog OB, Petrutescu B, Iosif L, Gaman LE et al. Oxidative stress and alopecia areata. *J Med Life* 2015; (8): 43-6.
6. Karaca Ş, Güder H. Antioxidant system in dermatology. *Turkish J Dermatology* 2009; 3 (2): 32-9.
7. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reactive oxygen particles and antioxidant defence. *Office Journal of the Turkish Nephrology, Association* 1997; 3 (4): 92-5.
8. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science* 1987; 235 (4792): 1043-6.
9. Liu Y, Li P, Lu J, Xiong W, Oger J, Tetzlaff W et al. Bilirubin possesses powerful immunomodulatory activity and suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2008; 81 (3): 1887-97.
10. Kumar AN, Aruna P, Naidu JN, Kumar R, Srivastava AK. Review of concepts and controversies of uric acid as antioxidant and pro-oxidant. *Archives Medical Review Journal* 2015; 24 (1): 19-40.
11. Roche M, Rondeau P, Singh NR, Tarnus E, Bourdon E. The antioxidant properties of serum albumin. *FEBS Lett* 2008; 582 (13): 1783-7.
12. Li WC, Mo LJ, Shi X, Lin ZY, Li YY, Yang Z et al. Antioxidant status of serum bilirubin, uric acid and albumin in pemphigus vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 2018; 43 (2): 158-63.
13. Kavak A, Baykal C, Ozarmagan G, Akar U. HLA in alopecia areata. *Int J Dermatol* 2000; 39 (8): 589-92.
14. Naziroglu M, Kokcam I. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with alopecia. *Cell Biochem Funct* 2000; 18 (3): 169-73.
15. Kılıç A, Erdoğan S, Yorulmaz A, Doğan S, Ergin M, Artüz F et al. The oxidative stress parameters and the effect of dyslipidemia on the parameters of oxidative stress in lichen planus. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerology* 2015; 49: (1): 7-12.

16. Addor FAS. Antioxidants in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2017; 92 (3): 356-62.
17. Fuhua P, Xuhui D, Zhiyang Z, Ying J, Yu Y, Feng T et al. Antioxidant status of bilirubin and uric acid in patients with myasthenia gravis. *Neuroimmunomodulation* 2012; 19 (1): 43–9.
18. Chen Z, Su Z, Pang W, Huang Y, Lin J, Ding Z et al. Antioxidant status of serum bilirubin and uric acid in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Int J Neurosci* 2017; 127 (7): 617–23.
19. Peng F, Yang Y, Liu J, Jiang Y, Zhu C, Deng X et al. Low antioxidant status of serum uric acid, bilirubin and albumin in patients with neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 2012; 19 (2): 277–83.
20. Türkmen D, Altunışık N. Serum bilirubin, uric acid and albumin antioxidant levels in patients with vitiligo. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2018; 28 (2): 63-8.

Cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş sıçanlarda melatonin tedavisinin östrojen, progesteron ve vitamin D'nin serum düzeylerine etkisi

The effect of melatonin on serum levels of estrogen, progesterone and vitamin D in a rat model of surgically induced menopause

Esra Bihter Gürler^{1b}

Berrak Çağlayan Yeğen^{1b}

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bifosfonatlar menopoz sonrası osteoporozda kemik kütlelerinin korunması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Melatonin kemik metabolizmasında da düzenleyici rolü olduğu düşünülen bir antioksidan hormondur. Ancak seks hormonları ve Vitamin D düzeylerine etkisi daha önce çalışılmamıştır.

Gereç ve Yöntem: Anestezi altında, Sprague-Dawley sıçanlara (n=40) bilateral overektomi (OVT) ve taklit cerrahi (n=8) uygulanmıştır. Cerrahiden dört hafta sonra OVT'li sıçanlar serum fizyolojik (1 ml/kg/gün), melatonin (25 mg/kg/gün), alendronat (70 µg/kg/hafta) veya melatonin + alendronat ile sekiz hafta tedavi edilmişlerdir. Sıçanlar dördüncü (n=8) ve 12. haftanın (n=12) sonunda kalpten kan alınarak sakrifiye edilmiştir.

Bulgular: Overektomiden sonraki dördüncü ve 12. haftalarda serum östrojen seviyelerindeki düşüş (p<0,05) melatoninle kontrol düzeyine dönmüştür (p<0,001). Ancak melatonin+alendronatla tedavi edilen gruplarda bir değişiklik görülmemiştir. Öte yandan, 12. haftanın sonunda OVT grubunda progesteron düzeylerinde bir değişiklik görülmezken, melatonin, alendronat veya kombine tedavi yapılan gruplarda anlamlı bir artış saptanmıştır (p<0,05-0,001). Seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerinde OVT gruplarının hiçbirinde farklılık oluşmamış, fakat melatonin grubunda anlamlı olmayan bir yükseliş eğilimi gözlenmiştir. Benzer olarak, yalnızca melatonin tedavili grupta Vitamin D düzeylerinde anlamlı bir artış bulunmuştur. (p<0,01-0,001).

Sonuç: Bulgularımız melatoninin over-dışı seks hormonlarının ve Vitamin D'nin sentezinde bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Melatoninin hormon replasman tedavisinde yeni bir terapötik ajan olarak kullanılabilmesi için klinik araştırmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: Menopoz, alendronat, melatonin, östrojen, hormon replasman tedavisi.

Abstract

Aim: In order to maintain bone mass in post-menopausal osteoporosis, bisphosphonates (e.g. alendronate) are frequently used, while the antioxidant agent melatonin was also suggested to have a regulatory role in bone physiology. However, their impact on the serum levels of sex hormones and vitamin D was not studied before.

Materials and Methods: Under anesthesia, Sprague-Dawley rats (n=40) underwent bilateral ovariectomy (OVT), while control group had sham surgery (n=8). Four weeks after the surgery, OVT rats were treated with saline (1 ml/kg/day), melatonin (25 mg/kg/day), alendronate (70 µg/kg/week) or melatonin + alendronate for 8 weeks. Rats were euthanized at the end of 4th (n=8) or 12th weeks (n=40).

Results: At the 4th and 12th weeks after OVT, serum levels of estrogen were depressed (p<0.05), while melatonin abolished the reduction in estrogen (p<0.01), but OVT-induced reduction in estrogen levels was still evident in alendronate or melatonin + alendronate-treated groups.

Yazışma Adresi: Esra Bihter Gürler
Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
E-mail: ebgurter@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 20.12.2018 Kabul Tarihi: 11.03.2019

Despite that progesterone levels were not significantly changed by OVT on the 12th week, melatonin, alendronate or their combination elevated progesterone levels ($p<0.05-0.001$). Sex hormone binding globulin was not altered significantly in none of the OVT groups, while a tendency to increase was observed by melatonin treatment. Similarly, in only melatonin-treated group, serum levels of Vitamin D were elevated significantly ($p<0.01-0.001$).

Conclusion: The results implicate that melatonin may have an impact on the extraovarian synthesis of sex hormones and vitamin D, suggesting its clinical investigation as a potential therapeutic agent for hormone replacement therapy.

Keywords: Menopause, alendronate, melatonin, estrogen, hormone replacement therapy.

Giriş

Postmenopozal osteoporoz; dünyada 60 yaş üstü 200 milyon kadının karşı karşıya kaldığı, başlıca kemik kütle kaybı, ağrı ve hareket kabiliyetinde kısıtlılık yaratan, prevalansı oldukça yüksek, kemik kütle kaybı, kemiğin mikro-yapısının bozulması, artmış kırık riski ile karakterize, kemik yapım/yıkım oranının bozulduğu metabolik bir kemik hastalığıdır (1-3). Osteoporozlu hastaların tedavisinde birincil derecedeki hedef; kırık riskini ortadan kaldırmak, ağrıyı azaltmak ve fonksiyonu yeniden kazandırmaktır (4). Bu amaçla paratiroid hormon, RANKL inhibitörleri ve selektif östrojen reseptör modülatörleri kullanılan ilaçlar arasındadır. Tüm dünyada osteoporoz tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaçlar bifosfonatlardır ve tedavideki altın standardı oluştururlar (5). Yapılan istatistikler bifosfonatların ortaya çıkardığı yan etkileri ortaya koymaktadır. Bu etkiler arasında sık görülenler üst gastrointestinal yan etkiler, akut faz reaksiyonu, hipokalsemi ve sekonder hiperparatiroidi, kas iskelet sistemi ağrıları, çene osteonekrozu ve göz şikayetleridir (6). Bu yan etkilere ek olarak uzun dönem kullanımlarında ortaya çıkan atipik kırılmalar (7) daha güvenilir ama aynı zamanda iyileştirici tedavi seçeneklerine gereksinim olduğunu göstermektedir.

Östrojen eksikliği osteoklast apoptozuna engel olarak osteoklast sayısının artmasına, böylelikle de kemikte yıkım oluşmasına neden olur (8, 9). Östrojen, aynı zamanda osteoblastlar ve osteoklastlar üzerinde etkinliği bilinen 1,25 dihidroksivitamin D3'e bağımlı kalsiyum absorpsiyonu üzerine de etkilidir (10). Çalışmalar 1,25 dihidroksivitamin D3 konsantrasyonlarının menopozdan sonra düştüğüne işaret etmektedir (11-13). Östrojen ve diğer seks steroidlerine bağlanan ve bu hormonların hedef hücrelerdeki işlevini düzenleyen seks hormon bağlayıcı globülinin (SHBG) kan düzeylerinin de kemik mineral yoğunluğu (BMD) ile ters bir korelasyona sahip olduğunu, kadınlarda ve erkeklerde osteoporoz ve osteoporoz nedeniyle oluşan kırıklarla ilişkili olduğunu gösteren sınırlı sayıda

veri mevcuttur (14-17). Normal fizyolojik koşullarda kadınlarda östrojen ve progesteron bir arada çalışır ve osteoporozda östrojen yokluğu ile beraber progesteron yokluğu da söz konusudur. Yapılan az sayıda in-vitro çalışma progesteronun osteoblast sayısını arttırmada, osteoblast olgunlaşmasını ve farklılaşmasını uyarmadaki rolünü göstermiştir (18). Yine bir meta-analitik derleme, kombine progesteron ve östrojen tedavisinin postmenopozal osteoporozda tek başına östrojenden daha etkili olduğunu göstermiştir (10).

Melatonin; başlıca pineal bezden salgılanan, güçlü anti-inflamatuvar etkileri olan ve farmakolojik dozlarda bile toksisitesi olmayan bir hormondur. Salgılanan melatonin miktarının yaşla ters orantılı olduğu bilinmektedir (19). Bu bulgu, melatoninin kemik metabolizması ve östrojenle olan ilişkisinin araştırılmasında ilk adım olmuştur. Yapılan pek çok in-vitro ve in-vivo çalışmanın sonuçları, melatoninin hem östrojen üzerine hem de kemik hücreleri üzerine olan destekleyici etkisine işaret etmektedir (20-24). Buna karşın, osteoblastlar üzerindeki uyarıcı etkisi nedeniyle yeni bir farmakolojik ajan olup olamayacağı tartışmalar arasındadır (20). Bu çalışmada osteoporoz tedavisinde konvansiyonel bir yöntem olarak bilinen bifosfonat tedavisine melatonin eklenmesinin endokrin düzenleyiciler üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

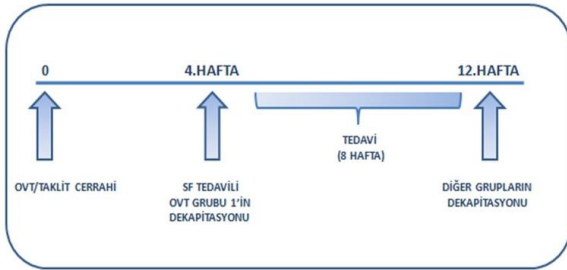
Gereç ve Yöntem

Hayvanlar

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi (M.Ü.) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan onay alınmıştır (33.2014mar). M.Ü. Deney Hayvanları Merkezinden temin edilen, 250-300 gr ağırlığındaki 48 adet dişi Sprague Dawley sıçan rastgele olarak (kapalı zarf usulü ile) seçilerek gruplandırılmıştır. Sıcaklığı (20-22 °C) ve nemi (%65-70) korunan ortamda, kafeslerde rahat hareket edebilecekleri şekilde dörderli olarak yerleştirilen sıçanlara, 12 saat/12 saat gündüz/gece ışık uygulanmıştır. Deney süresince yem ve su tüketimleri ad libitum olarak sağlanmıştır.

Deney Protokolü ve Cerrahi Yöntem

Overektomi (OVT) uygulamak üzere, anestezi altındaki (Ketamin 100 mg/kg ve klorpromazin 5 mg/kg; i.p.) sıçanlarda alt batından transvers insizyon ile ulaşılan overler sütür ile bağlanarak çıkarıldı (n=40). Ardından karın duvarı kapatılarak, 1ml/kg cilt altına serum fizyolojik verildi. Taklit cerrahi yapılan kontrol grubundaki hayvanlarda (n=8) ise yine transvers kesi ile overlere ulaşıldı, ancak bir işlem yapılmadan karın duvarı kapatıldı. Dört haftalık bekleme süresinin ardından OVT yapılan hayvanlar rastgele dört gruba ayrılarak tedavilere başlandı ve tedaviler 12. haftanın sonuna kadar sürdürüldü (Şekil-1). OVT'li sıçanlar sekiz hafta boyunca; taşıyıcı serum fizyolojik (SF, 1 ml/kg/gün, cilt altı), alendronat (Sodium alendronate trihydrate, Sigma-Aldrich Co. LLC, Almanya 70 µg/kg/hafta, cilt altı), melatonin (Sodium alendronate trihydrate, Sigma-Aldrich Co. LLC, Almanya; 25 mg/kg/gün, oral) + SF ya da melatonin + alendronat ile tedavi edildiler (24-26).



Şekil-1. Deney protokolü.

OVT sonrası, bir grup sıçan henüz tedavilerine başlanmadan dördüncü haftada (n=8) olmak üzere, diğer OVT grupları ve taklit cerrahi yapılan grup da deneysel protokolün 12. haftasının sonunda anestezi altında (Ketamin 100 mg/kg ve klorpromazin 3-5 mg/kg; i.p.) kalpten kardiyon ponksiyon ile kan alınmasını takiben sakrifiye edildiler. Kan örnekleri 10000 rpm'de, +4°C'de santrifüje edildi. Ayrılan serumlar östrojen, progesteron, SHBG ve vitamin D seviyelerine bakılmak üzere, -80°C'de saklandı. Serum örneklerinde östrojen, progesteron, SHBG ve vitamin D düzeylerinin ölçümleri; ticari ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) kitleri (Sun Red, Şangay, Çin) kullanılarak, üretici tarafından verilen talimatlara uygun şekilde yapılmıştır.

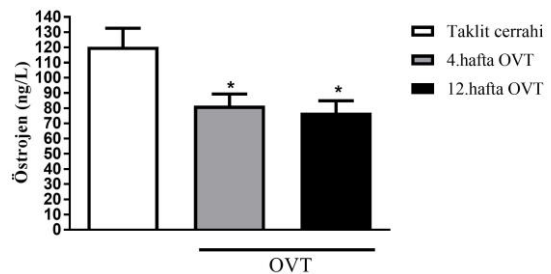
İstatistiksel Yöntem

Verilerin değerlendirilmesinde GraphPad yazılımı (Prism 6,0) kullanıldı. Veriler ortalama ± standart hata şeklinde ifade edildi. Parametrik verilerin analizi tek yönlü ANOVA ve post hoc Tukey testleri ile yapıldı ve p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

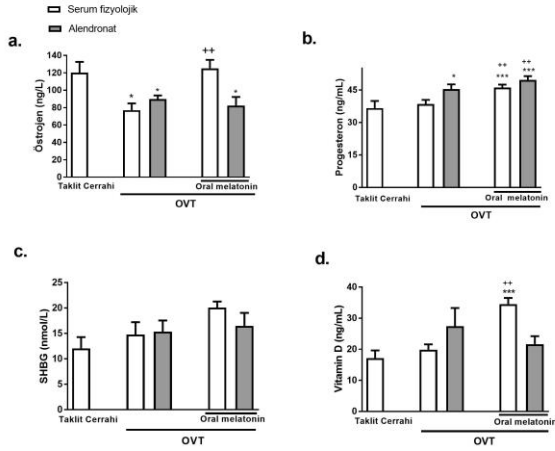
Cerrahi işlemin menopoz oluşturmada ne kadar etkin olduğunu ortaya koymak üzere overektomi yapılmış sıçanlardan bir grup dördüncü haftada sakrifiye edildi. Serum östrojen düzeyinin, taklit cerrahi yapılmış kontrol grubuna göre dördüncü haftada anlamlı olarak düştüğü bulundu (p<0,05; Şekil-2). Östrojen düzeyinin 12. haftada da benzer şekilde düşük olduğu ancak dördüncü haftadaki ölçümlerden farklı olmadığı görüldü. Alendronat tedavisi alan OVT'li sıçanlarda da, SF tedavisi alanlar gibi östrojen düzeyinin düştüğü gözlemlendi (p<0,05). Ancak, oral olarak melatonin tedavisi alan grupta östrojen düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı ve SF-tedavili gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p<0,01; Şekil-3A). Buna karşın melatonin ile birlikte alendronat tedavisi alan sıçanlarda östrojen düzeyinin düşük olduğu ve SF-tedavili gruptan farklı olmadığı izlendi (p<0,05). Progesteron düzeylerinde SF tedavili OVT grubunda kontrol grubuna göre bir değişiklik izlenmedi, ancak hem tek başına alendronat ya da melatonin tedavilerinin hem de melatonin + alendronat tedavisinin progesteron düzeyini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak artırdığı gözlemlendi (p<0,05-0,001; Şekil-3B). Seks hormon bağlayıcı globülin düzeyleri gruplar arasında farklılık göstermedi. Ancak, yalnız melatonin tedavisi alan grupta bir artış gözlemlense de istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil-3C).

Vitamin D düzeyleri, SF-tedavili OVT grubunda taklit cerrahi yapılmış kontrol grubundan farklı bulunmadı. Buna karşın, tek başına melatonin tedavili grupta, vitamin D düzeyinin hem kontrol, hem de SF-tedavili OVT grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (p<0,01-0,001; Şekil-3D). Tek başına alendronat tedavisinin ya da melatonin ile kombine verilmesinin vitamin D düzeyinde kontrol grubuna göre değişiklik oluşturmadığı gözlemlendi.



* Ortalama±standart hata, n= 8 sıçan/grup; *p<0,05 taklit cerrahi kontrol grubuna göre

Şekil-2. Overektomi sonrası dördüncü ve 12. haftalarda serum östrojen düzeyleri.



* Ortalama±standart hata, n= 8 sıçan/grup; *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, taklit cerrahili kontrol grubuna göre; +p<0,05, ++p<0,01,+++p<0,001, Serum fizyolojik (SF) tedavili overektomi (OVT) grubuna göre

Şekil-3. Serumda östrojen, progesteron, seks hormon bağlayıcı globulin, vitamin D düzeyleri.

Tartışma

Çalışmamızda, cerrahi olarak menopoz oluşturulmuş sıçanlarda, cerrahi sonrası dördüncü haftada başlanıp sekiz hafta süren melatonin tedavisinin serumda östrojen, progesteron ve vitamin D düzeylerini artırdığı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da, SHBG düzeyinde de artışa neden olduğu görüldü. Melatoninin bu etkilerinin, progesteron hariç, menopoz tedavisinin öncü tedavisi olan alendronat ile tedavi sonucunda gözlenmediği ortaya kondu.

Östrojen, steroidogenez ile sentezlenen bir hormondur. Östrojenin kaynağının overler olduğu bilinmektedir. Öte yandan yapılan çalışmalarda nöroestrogenlerin salgılandığı da gösterilmiştir (27). Pinealektomi, overektomi ve hipofizektomi yapılmış sıçanlarda yapılan çalışmalarda melatoninin adrenal steroidogenezdeki fizyolojik regülasyona etkisi olduğu gösterilmiştir (28-30). Ancak çalışmalar çoğunlukla melatoninin doğal aromataz inhibitörü gibi fonksiyon gördüğü ve steroidogenezin geç evresinde östrojen sentezi üzerinde olumsuz etki yaptığı yönündedir (31-33). In-vitro bir çalışma ise melatoninin progesteron artışını uyardığı ama progesterondan östrojene olan dönüşümde kararlı davranmadığını göstermiştir (34). Sonuçlarımız, tek başına melatonin tedavisinin östrojen düzeyini artırıcı olduğunu, ancak alendronat ile kombine edildiğinde bu etkisinin ortadan kalktığını göstermektedir. Bu sonuçlara dayanılarak, literatürdeki yaygın kanının aksine, melatoninin

östrojen üzerindeki etkisinin uyarıcı olduğu ve bu etkinin mekanizmasının araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

Progesteronun kemik yapım/yıkım mekanizmasında uyarıcı bir rolü olduğu öne sürülmektedir (35). İnsanlarda progesteron, öncelikle overler, düşük miktarda da plasenta ve adrenal bezden sentezlenir ve menopoz öncesi düşmeye başlar (10, 36, 37). İnsanlardakinin aksine, sıçanlarda ise adrenal bezden sentezlenen progesteronun korpus luteumdan sentezlenen progesteronla eşit ya da daha büyük miktarlarda olduğu gösterilmiştir (38). Bulgularımız, SF-tedavili OVT grubunda progesteron düzeyinde bir değişiklik olmadığını ve değişiklik olmamasından adrenal bez kaynaklı progesteronun sorumlu olacağını göstermiştir. Literatürle uyumlu olacak şekilde, OVT ile progesteronda azalma olmaması türler arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Eksojen verilen melatoninin menopoz öncesi kadınlarda progesteron seviyesini artırdığı (39) ve siğir granüloza hücrelerinde fizyolojik regülasyonda rol oynadığı gösterilmiştir (40). Çalışmamızda da benzer şekilde hem melatonin hem alendronat tedavisi hem de ikisinin kombinasyonu progesteron düzeyini kontrol grubuna ve SF-tedavili OVT grubuna göre artırmıştır.

Alendronat varlığında gözlenen progesteron artışının alendronatın kemik yıkımı üzerindeki baskılayıcı etkisinden kaynaklanabileceği düşünülse de mekanizmasının açıklanmasına ihtiyaç vardır. Her ne kadar sıçandaki progesteron düzeyi insanda olduğunun aksine OVT sonrasında azalmadıysa da, melatoninin, önceki çalışmaları destekleyecek şekilde progesteron düzeyini artırması ve bunu pek çok yan etkisi bulunan alendronata benzer şekilde yapması, melatoninin menopoz tedavisinde destekleyici rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Serbest seks steroidlerinin indeksleri ve SHBG bölünen kemik hücreleri durumunun sık kullanılan indikatörleridir. SHBG, kemik yıkımı işaretleyicilerinden olan osteokalsin ve bir telopeptit olan N-terminal cross-linked telopeptide ile ters korelasyona sahiptir. Bununla beraber SHBG konsantrasyonu ile kemik kırığı riski arasında da ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (41, 42). Ancak literatürde SHBG ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. SHBG düzeyinin seks steroidlerinin biyoyararlanımını etkilediği bilindiğine göre (43) kemik mineral yoğunluğu,

kemik yapımı ve fraktür sayısı ile SHBG düzeyleri arasındaki ilişkinin göz önüne alınması gereklidir. Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda SHBG düzeyleri tüm gruplarda kontrolden farklı bulunmamıştır. Bu sonuç da, melatoninin östrojen ve progesteron düzeylerini artırıcı etkisinin SHBG düzeyinde bir artış olmadan gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmaların sonucunda, vitamin D3 konsantrasyonunun menopozdan sonra düştüğü (11, 12, 13) fakat hormon replasman tedavisi (HRT) ile bu konsantrasyonların yükseldiği bilinmektedir (11, 44, 45). Çalışmamızda vitamin D düzeyinin yalnızca melatonin tedavili grupta anlamlı derecede yükseldiği ortaya konmuştur. Bu artışın insanlardaki HRT ile olduğu gibi, melatonin ile artan östrojen ve progesterona bağlı olduğu düşünülebilir. Buna karşın, literatürde melatoninin vitamin D'nin nöroimmunomodülatör rolünün potansiyel bir mediyatörü olabileceğini öne süren bir çalışma mevcuttur (46). Bu da, melatonin tedavisi ile olan anlamlı artışın melatoninin vitamin D üzerindeki direkt modülatör etkisi ile ortaya çıkmış olabileceğini

düşündürmektedir. Alendronat varlığında ise, melatoninin vitamin D'yi artırıcı etkisinin ortadan kalkması, alendronatın osteoklastik aktiviteyi inhibe edici özelliğinden kaynaklanıyor olabilir (7).

Sonuç

Cerrahi menopoz sonrası iki ay sürdürülen melatonin tedavisi sıçanlarda menopoza bağlı olarak düşüş gösteren östrojen düzeylerini ve insandan farklı bir şekilde, menopozla değişiklik göstermeyen progesteron ve vitamin D düzeylerini artırmıştır. Melatoninin östrojen ve vitamin D'yi artırıcı etkileri, osteoporoz tedavisinde kullanılan alendronat tedavisi ile gözlenmemiştir. Hormon düzeylerindeki düşüşleri azaltarak melatoninin osteoporozun ilerlemesini geciktirebileceği ön görülebilir. Ancak, over dışı steroid hormon sentezi farklılık gösteren sıçanlarda yapılan bu çalışmanın, klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekir. Bu nedenle melatoninin osteoporoz tedavisinde terapötik bir ajan olarak kullanılabilmesi için östrojen, progesteron, SHBG ve vitamin D düzeyleri üzerindeki etkisinin insanlarda yapılan çalışmalarla da aydınlatılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Lofbonehealth.org [homepage on internet]. Nyon: International Osteoporosis Foundation Online Resources [updated 20 November 2018; cited 20 December 2018]. Available from: www.iofbonehealth.org/what-is-osteoporosis.
2. Marcucci G, Brandi ML. Rare causes of osteoporosis. Clin Cases Miner Bone Metab 2015; 12 (2): 151-6.
3. Laffeur J, Rillamas-Sun E, Colón-Emeric CS et al. Fracture Rates and Bone Density Among Postmenopausal Veteran and Non-Veteran Women from the Women's Health Initiative The Gerontologist 2016; 56 (Suppl 1): 78-90.
4. Follin SL, Hansen LB. Current approaches to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Am J Health Syst Pharm 2003; 60 (9): 883-901.
5. Miller PD. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ (Eds). Osteoporosis. 3.Ed, San Diego: Elsevier American Pres; 2008: 1725 – 41.
6. Eriksen EF, Halse J, Halse M, Haase M. New developments in the treatment of osteoporosis. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 2013; 92 (6): 620- 36.
7. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90 (3): 1294-301.
8. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3rd. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. J Bone Miner Res 1998; 13 (5): 763-73.
9. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev 2000; 21 (2): 115-37.
10. Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. J Osteoporosis 2010: 845180.
11. Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, De Luca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. J Clin Invest 1979; 64 (3): 729-36.
12. Sørensen OH, Lumholtz B, Lund B, Lund B et al. Acute Effects of Parathyroid Hormone on Vitamin D Metabolism in Patients with the Bone Loss of Aging. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1982; 54 (6): 1258–61.

13. Lawoyin S, Zerwekh JE, Glass K, Pak CY. Ability of 25-hydroxyvitamin D3 therapy to augment serum 1,25- and 24, 25-dihydroxyvitamin D in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50 (3): 593-6.
14. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339 (11): 733-8.
15. Alexandre C. Androgens and bone metabolism. *Joint Bone Spine* 2005; 72 (3): 383-7.
16. Khosla, S. Role of Hormonal Changes in the Pathogenesis of Osteoporosis in Men. *Calcif Tissue Int* 2004; 75 (2): 110.
17. Hoppé E, Bouvard B, Royer M, Audran M, Legrand E. Sex hormone-binding globulin in osteoporosis, *Joint Bone Spine* 2010; 77 (4): 306-12.
18. Melton LJ, Riggs BL Jr. Further characterization of the heterogeneity of the osteoporotic syndromes. In: Kleerekoper M, Krane SM (Eds). *Proceedings of the International Symposium on Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Mary Ann Liebert, Inc 1989; 145-52.
19. Roth JA, Kim BG, Lin WL et al. Melatonin Promotes Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274 (31): 22041-7.
20. Cardinali DP, Pévet P. Basic aspects of melatonin action. *Sleep Med Rev* 1998 Aug; 2 (3): 175-90.
21. Reiter RJ, Tan DX, Allegra M. Melatonin: reducing molecular pathology and dysfunction due to free radicals and associated reactants. *Neuro Endocrinol Lett* 2002; 23 (Suppl 1): 3-8.
22. Ladizesky MG, Boggio V, Albornoz LE et al. Journal of Pineal Research Melatonin increases oestradiol-induced bone formation in ovariectomized rats. 2003; 34 (2): 143-51.
23. Ladizesky MG, Boggio V, Cutrera R et al. Melatonin effect on bone metabolism in rats treated with methylprednisolone. *Journal of Pineal Research* 2006; 40 (4): 297-304.
24. Maria S, Witt-Enderby PA. Melatonin effects on bone: potential use for the prevention and treatment for osteopenia, osteoporosis, and periodontal disease and for use in bone-grafting procedures. *Journal of Pineal Research* 2014; 56 (2): 115-25.
25. Nakao S, Minamide A, Kawakami M, Boden SD, Yoshido M. The Influence of Alendronate on Spine Fusion in an Osteoporotic Animal Model *Spine*. 2011; 36 (18): 1446-52.
26. Raghavendra V, Shrinivas K, Kulkarni A. Melatonin reversal of DOI-induced hypophagia in rats; possible mechanism by suppressing 5-HT2A receptor-mediated activation of HPA axis, *Brain Research* 2000; 860 (1-2): 112-8.
27. Kenealy BP, Kapoor A, Guerriero KA et al. Neuroestradiol in the hypothalamus contributes to the regulation of gonadotropin releasing hormone release. *J Neurosci* 2013; 33 (49): 19051-9.
28. Ogle TF, Kitay JI. Effects of melatonin and an aqueous pineal extract on adrenal secretion of reduced steroid metabolites in female rats, *Neuroendocrinology* 1977; 23 (2): 113-20.
29. Malendowicz LK, Majchrzak M, Nowak M. Estradiol and melatonin effects on adrenal cortex of ovariectomized and pinealectomized rats. *Exp Clin Endocrinol* 1985 Jun; 85 (3): 276-82.
30. Maganhin CC, Simões RS, Fuchs LP Sasso GRS et al. Melatonin influences on steroidogenic gene expression in the ovary of pinealectomized rats, *Fertility and Sterility* 2014; 102 (1): 291-8.
31. Chottanapund S, Van Duursen MBM, Navasumrit P et al. Anti-aromatase effect of resveratrol and melatonin on hormonal positive breast cancer cells co-cultured with breast adipose fibroblasts, *Toxicology in Vitro* 2014; 28 (7): 1215-21.
32. Bondi CD, Alonso-Gonzalez C, Clafschenkel WP et al. The effect of estradiol, progesterone, and melatonin on estrous cycling and ovarian aromatase expression in intact female mice. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* 2014; 174: 80-5.
33. Alvarez-García V, González A, Martínez-Campa C, Alonso-González C, Cos S. Melatonin modulates aromatase activity and expression in endothelial cells. *Oncol Rep* 2013; 29 (5): 2058-64.
34. Webley GE, Leidenberger F. The circadian pattern of melatonin and its positive relationship with progesterone in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1986 Aug; 63 (2): 323-8.
35. Prior JC. Progesterone for Symptomatic Perimenopause Treatment - Progesterone politics, physiology and potential for perimenopause. *Facts Views Vis Obgyn*. 2011; 3 (2): 109-20.
36. Norman AW ve Litwack G. *Hormones*. Orlando: Academic press. 1987. Norman AW ve Litwack G. *Hormones* (2nd Ed.). Academic Press USA, 1997; 361-384.
37. Balfour WE, Comline RS, Short RT. Secretion of Progesterone by the Adrenal Gland. *Nature* 1957; 180:1480-1.

38. Fajer AB, Holzbauer M ve Newport H. The contribution of the adrenal gland to the total amount of progesterone produced in the female rat. *J. Physiol* 1971 214 (1): 115-26.
39. Taketani T, Tamura H, Takasaki A et al. Protective role of melatonin in progesterone production by human luteal cells. *J Pineal Res* 2011; 51 (2): 207-13.
40. Wang SJ, Liu WJ, Wu CJ et al. Melatonin suppresses apoptosis and stimulates progesterone production by bovine granulosa cells via its receptors (MT1 and MT2). *Theriogenology* 2012; 78 (7): 1517-26.
41. Schlaghecke R, Beuscher D, Kley HK, Juli E. Age-related changes in 11 beta hydroxy androstenedione concentration in normal and osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991; 40 (4-6): 731-3.
42. Varsavsky M, Reyes-García R, García-Martín A, Ramírez RG, Avilés-Perez MD, Muñoz-Torres M. SHBG levels are associated with bone loss and vertebral fractures in patients with prostate cancer. *Osteoporosis International* 2013; 24 (2): 713–9.
43. Partridge WM. Serum bioavailability of sex steroid hormones. *Clin Endocrinol Metab.* 1986; 15 (2): 259-78.
44. Lund B, Sorensen OH, Lund B, Agner E. Serum 1,25 (OH) 2D in normal subjects and in patients with postmenopausal osteopenia. Influence of age, renal function and estrogen therapy, *Horm Met Res* 1982; 14 (5): 271-4.
45. Stock JL, James A, Coderre E, Lawrence E, Malette E. Effects of a Short Course of Estrogen on Mineral Metabolism in Postmenopausal Women, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1985; 61 (4): 595-600.
46. Golan D, Staun-Ram E, Glass-Marmor L et al. The influence of vitamin D supplementation on melatonin status in patients with multiple sclerosis, *Brain, Behavior, and Immunity* 2013; 32: 180-5.

The contribution of sphenoidal electrodes placed under fluoroscopy in lateralization of bilateral refractory temporal lobe epilepsy: a clinical study

Floroskopi eşliğinde yerleştirilen sfenoidal elektrotların bilateral dirençli temporal lob epilepsisinde lateralizasyona olan katkısı: klinik çalışma

Aşıyan Kilit¹  Gönül Güvenç²  Sabiha Türe³ 

¹ Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Neurosurgery Depertant, Izmir, Turkey

² Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Neurosurgery Depertant, Izmir, Turkey

³ Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Neurology Depertant, Izmir, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study is to investigate the contribution of sphenoidal electrodes placed under fluoroscopic guidance to scalp electrodes, in the lateralization of temporal ictal onsets in bilateral refractory temporal lobe epilepsy. Also we determine the actual locations of sphenoidal electrodes by computerized tomography.

Materials and Methods: We performed a prospective study on 10 patients with intractable epilepsy who has underwent sphenoidal electrode placement from 2010 to 2012. Refractory temporal lobe epilepsy patients whose localization and lateralization of epileptic focus couldn't established with scalp EEG, or patients diagnosed bitemporal epilepsy with bitemporal seizure activity in video-EEG but no seizure onset identified, were evaluated. Sphenoidal electrodes placed double-sided to patients under sedation in the operating room. The control of the sphenoidal electrodes' last position and several parameters displayed with 3D tomography. Patients monitorized at video-EEG unit. Simultaneously sphenoidal electrodes and scalp electrodes recordings obtained. Sphenoidal electrode lateralization results are compared with MRI, PET, SCALP EEG lateralization.

Results: The utility rate of sphenoidal electrode recordings were found to be 28.1%. 2 of 10 cases lateralized were localized, 4 of 8 patients were lateralized by sphenoidal electrodes.

Conclusion: Sphenoidal electrodes and scalp electrodes are similar in their ability to detect seizures. The optimal placement of sphenoidal electrodes with our technique provided additional localizing and lateralizing information in this series.

Keywords: Sphenoidal electrode, refractory epilepsy, epilepsy surgery.

Öz

Amaç: Bu çalışma bilateral temporal lob epilepsisinde temporal ıktal başlangıçların lateralizasyonunun saptanmasında, floroskopi eşliğinde yerleştirilen sfenoidal elektrotların saçlı deri elektrotlara katkısını değerlendirmek amacıyla yapıldı. Aynı zamanda bilgisayarlı tomografi ile sfenoidal elektrotların foramen ovaleye yakınlığı değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: 2010-2012 tarihleri arasında dirençli epilepsi tanısı olan, sfenoidal elektrot taktığımız 10 hastanın prospektif çalışmasını yaptık. Dirençli temporal lob epilepsisi tanısı almış ancak skalp EEG ile epileptik odak lokalizasyonu ve lateralizasyonu yapılamamış ya da video-EEG de bitemporal nöbet aktivitesi saptanarak bitemporal epilepsi tanısı almış ancak nöbet başlangıcı saptanamayan olgular değerlendirildi.

Corresponding author: Aşıyan Kilit

Dr. Behçet Uz Children's Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, brain and nervous Surgery, Izmir, Turkey

E-mail: asiyanilit@gmail.com

Received: 16.10.2018

Accepted: 03.04.2019

Sfenoidal elektrotlar sedasyon altında ameliyathenede çift taraflı olarak takıldı. Sfenoidal elektrotların son pozisyonu ve birçok parametre 3D tomografide değerlendirildi. Hastalar video-EEG ünitesinde monitörize edildi. Eş zamanlı sfenoidal elektrot ve saçlı deri elektrot kayıtları alındı. Sfenoidal elektrot lateralizasyon sonuçları MR, PET ve saçlı deri EEG lateralizasyonu ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Sfenoidal elektrotların yararlılık oranı %28,1 olarak saptandı. Lateralizasyonu yapılamamış 10 olgunun ikisi lokalize, sekiz olgunun dördü lateralize edilmiştir.

Sonuç: Literatürde sfenoidal elektrotların kullanımı ve yararlılıkları hakkında yapılan en önemli eleştiri, sfenoidal elektrotların faydasını saptayabilecek kadar hasta sayısının olmamasıdır. Daha fazla hasta sayısı ile prospektif çalışma yürütmek hangi hastanın sfenoidal elektrotlardan yararlanabileceğini tanımlamada faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Sfenoidal elektrot, dirençli epilepsi, epilepsi cerrahisi.

Introduction

Among all types of epilepsy, the prevalence of temporal lobe seizure is 30-35%. While 60-70% of partial seizures are associated with the temporal lobe, 2/3 of those are cases of mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) (1). 25-30% of epilepsy can not be controlled by medical therapy. One third of this group are candidates for epilepsy surgery (2). Most of the candidates for epilepsy surgery are patients with temporal epilepsy (3, 4). In patients diagnosed with drug-resistant epilepsy whose epileptic focus localization and lateralization couldn't be determined, Phase 2 assessment should start. Phase 2 assessment includes semi-invasive and invasive procedures (5). Scalp electrodes provide beneficial data on epileptic focus localization and lateralization. In some cases, surface anterior temporal electrodes (ATE) fail in determining epileptic discharges originating from the mesial temporal structures (6). Sphenoidal electrode (SpE) placement is a semi-invasive procedure that is used routinely along with anterior temporal electrodes in order to improve temporal lobe EEG recordings in some epilepsy centers. However, basal electrodes should be placed accurately close to foramen ovale (FO) (7). We placed bilateral SpE via fluoroscopic guidance in bitemporal epilepsy patients. The distance of the electrode to the FO was measured by 3D computerized tomography (CT) after the procedure. For the simultaneous recording with SpE and 10/20 system scalp electrodes, T1/T2 surface electrodes were applied. At least 3 clinical seizures were recorded. The efficacy of SpE and ATE are compared by seizure activity parameters, as well as the contribution of proximity to FO and cranial base in evaluating lateralization.

Materials and Methods

Ten patients (5 males and 5 females) with refractory bilateral temporal lobe epilepsy without lateralization via scalp video-EEG were included in the study. The exclusion criteria were as follows: Being below 18 or above 65 years of age, having a systemic infection or a local infection over the related area, displaying abnormal bleeding test results, having psychiatric disorders or mental retardation that would prevent compliance to monitoring process, and being pregnant. Ethics approval was provided by the local ethics committees.

Presurgical and surgical procedures were performed after obtaining the informed consent of the patients.

We placed SpE following the acquisition of appropriate images with fluoroscopy. While the needle was clearly visible by fluoroscopy before its removal, the remaining electrode was less visible due to be a platinum metal. Therefore, after the intervention, we evaluated the contribution of the electrode position to recordings, along with checking the final position of the electrode with 3D CT of the skull base. The ideal electrode placement site is anterolateral of FO (Figure-1). By using the Picture Archive & Communication System (PACS), following measurements were made on images acquired by CT (Figure-2 and Figure-3):

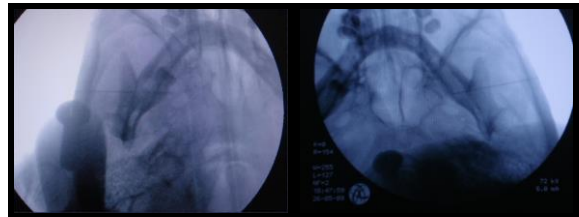


Figure-1. Right and left SpE's localization at fluoroscopic images.

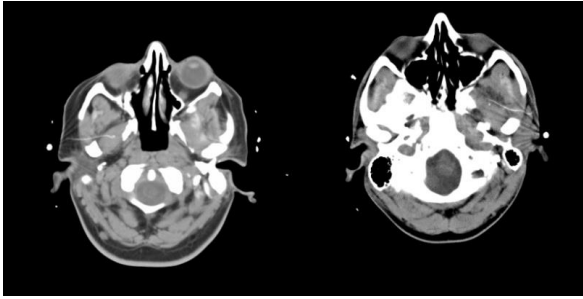


Figure-2. Right and left SpE's position at axial CT image.

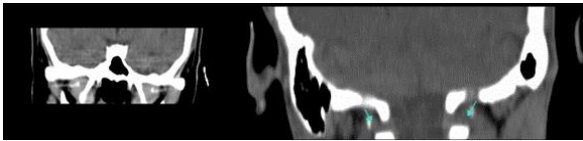


Figure-3. Skull base and FO's proximity to electrodes at coronal CT image.

1. Entry point: The distance between the tragus and the electrode entry point in axial plane (mm).
2. Electrode length: The distance between the electrode entry point and electrode tip in axial and coronal planes (mm).
3. Proximity to the foramen ovale: The distance between the FO outer margin and electrode tip distance in coronal plane (mm).
4. Proximity to the skull base: The distance between the skull base and electrode tip in coronal plane (mm).

Left and right FO-electrode tip distance values were determined as ≥ 5 mm and < 5 mm, respectively. Left and right skull base-electrode distance values were determined as ≥ 3.5 mm and < 3.5 mm. Lateralization results were analyzed based on its proximity to the FO and skull base.

After the CT examination, the patients were transferred to the video-EEG unit. For simultaneous recording, scalp electrodes were placed according to the 10-20 system and T1/T2 anterior temporal electrodes as well. The patients were monitored until the occurrence of at least 3 seizures. All the 20 electrodes provided eligible records. We used following parameters to evaluate the seizure activity recorded by each electrode (SpE and ATE) (Figure-4 and Figure-5).

1. Time of seizure onset
2. The electrode demonstrating the highest amplitude during seizure
3. Earlier onset of seizure in SpE than in ATE (min. 5 second earlier)

4. Higher amplitude or frequency in concurrent seizure onsets
5. In the presence of bilateral activity, the hemisphere with higher amplitude or frequency was recognized as asymmetric.

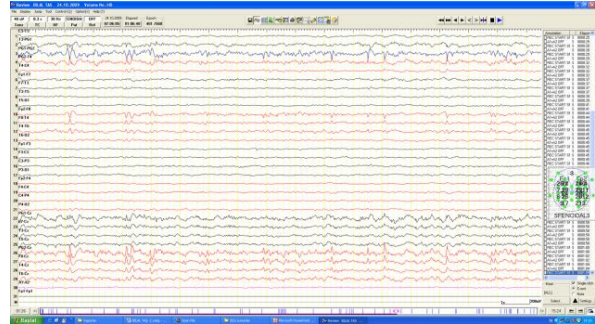


Figure-4. High amplitude spike wave at interictal recording of right SpE.

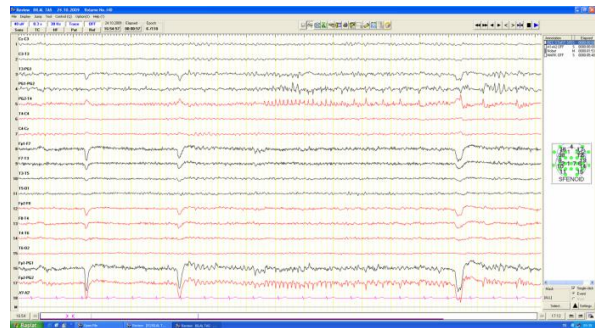


Figure-5. 20 seconds earlier onset of seizure at SpE than ATE.

The cases with unilateral EEG lateralization findings were categorized as the lateralized group and termed as unilateral seizure. The bilateral lateralization findings were categorized as the non-lateralized group and named as bilateral seizure. The cases with bilateral seizure activity despite presence of asymmetric findings between right and left hemispheres were also categorized as bilateral.

The patients in whom we were unable to evaluate the ictal activity in the SpE and ATE due to an artifact, were categorized as the artifacted group. Statistical analysis was performed by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 package program. Pearson Chi-square and Fisher's exact test was used in comparison of statistical analysis of data. Results were evaluated in the confidence interval of 95%, $p < 0.05$ was considered statistically significant, $p > 0.05$ was considered statistically insignificant.

Results

The mean age of the patients was 30.2 (range: 18-47). All the patients were evaluated with regard to medical and seizure history. The assessment of the magnetic resonance imaging (MRI) findings relative to Phase 1 evaluation showed mesial temporal sclerosis (MTS) in four (40%) patients. MTS was on the left in one case, on the right in one case, and bilateral in two cases. Three cases presented with low grade glioma and one case had dysplasia. Of the three cases with low grade glioma, two had left and one had right mesial temporal lobe localization. Dysplasia was detected in the left temporal lobe. During the placement of electrodes none of the patients developed any complication.

The positron emission tomography (PET) findings and lateralizations revealed that five (50%) of the 10 cases had interictal hypometabolism. The hypometabolism localization was right temporal lobe in two cases, left temporal lobe in two cases, and bilateral temporal lobes in one case.

The mean recording time was 7 days (range: 3-11 days) and the number of recorded seizures was 202. Although all the patients semiologically demonstrated complex partial seizures along with secondary generalized complex partial seizures, the seizure onset can not be clearly differentiated in five (50%) patients by scalp EEG findings. However, electrophysiologically, they were observed to have unilateral or bilateral temporal-frontal seizure activity or diffuse interictal EEG activity. Therefore, temporal-frontal localization and lateralization could not be achieved in these patients. Five (50%) patients displayed bilateral frontal-temporal epileptic activity. Thus, they were deemed as cases of bilateral temporal epileptic activity. However, the onset of the seizures could not be lateralized.

From patient-1, we did not receive an ictal recording. However, it was evaluated to be right-sided due to the presence of high-amplitude sharp and slow waves in the SpE EEG.

In patient-5, a total of 92 seizures were recorded. All the seizures were in the frontal lobe. During the seizures, SpE showed no seizure activity. Patient-6 exhibited only one seizure recording which was located in the frontal lobe. This patient did not show any seizure activity in SpE, as well.

A total of 32 seizure recordings were evaluated. Simultaneously recorded SpE and ATE data revealed that 26 (84.3%) of the 32 seizures exhibited ictal data indicative of anterior temporal seizure activity.

Of the 26 seizures that provided ictal recording data, 12 (46.2%) had bilateral temporal origin and 14 (53.8%) seizures had unilateral temporal origin. Four (15.4%) of the unilateral seizures were right-sided, whereas 10 (38.5%) were left-sided.

Among the ictal recordings obtained from the SpE, 6 (18.8%) of the 32 seizure recordings had an artifact. Nine recordings demonstrated earlier onset and higher amplitude in SpE than in ATE, whereas 17 (53.1%) showed similar findings in SpE and ATE. Of these 17 recordings, 12 were bilateral and 5 were unilateral. A total of 14 seizures, five unilateral seizures and 9 seizures with earlier onset and higher amplitude in the SpE than in the ATE, were lateralized.

Of the 32 seizures, 24 (75.0%) were determined both in the SpE and ATE electrodes. Among these 24 seizures, 9 (28.1) demonstrated earlier onset and higher amplitude in the SpE, as compared to ATE. Six of those nine recordings with earlier onset exhibited earlier seizure activity in the SpE as compared to ATE, with a mean duration of 9.17 ± 4.67 seconds. The remaining three (12.5%) seizure recordings had concurrent onset in both electrodes, whereas SpE amplitude was higher than that of ATE. Among the other five seizures that were unilaterally lateralized, both SpE and ATE showed equivalent findings, however, since the EEG findings were unilateral nature, they were defined as unilateral seizures.

A total of 17 seizures displayed equivalent findings both in the SpE and ATE electrodes. In the SpE recordings, 17 (53.1%) of the 32 seizures showed equivalent findings. In the ATE recordings, this rate was 70.8%. The presence of equivalent findings in the SpE and ATE was statistically significantly higher ($p=0.001$, $p<0.05$). (Table-1).

As compared to ATE, we detected earlier onset and higher amplitude in the SpE in nine (28.1%) of 32 seizures. Among those 9 seizures, 6 (25%) showed earlier seizure activity in SpE than in ATE. The mean duration of early seizure onset was 9.17 ± 4.67 seconds. In all the electrodes with an early seizure activity, the SpE amplitude was higher than the ATE amplitude. The remaining three (12.5%) seizure recordings demonstrated concurrent seizure onset in SpE and ATE, however SpE amplitude was higher than ATE amplitude. Among the 32 seizure recordings, the presence of lateralizing findings (earlier seizure onset and higher amplitude) in 9 recordings in the SpE was statistically significant ($p=0.013$, $p<0.05$).

According to the measurement of 20 electrodes during 3D CT imaging of the skull base; the mean entry point was 28.19±2.84 mm (25-34 mm). The mean electrode lengths on axial and coronal CT images were 43.47±1.69 mm (41.4-47 mm) and 42.61±2.04 mm (40.2-45.7 mm) respectively. The axial electrode length was observed to be greater than that of coronal electrode length. This difference was attributed because the hook like shape of the electrode tip. The mean distance of the electrode tip to the FO and skull base was 4.46±0.82 mm (3.5-5.5 mm) and 3.6±1.22 mm (2-5.5 mm), respectively.

We evaluated the proximity of electrode tip to FO and skull base relative to the lateralization of the seizures. On the right, no statistically significant difference was found in seizure lateralization with regard to proximity to FO ($p < 0.05$). However, on the left, the incidence of cases ≥ 5 mm was

statistically significantly higher than the incidence of cases < 5 mm with regard to proximity to FO in patients with bilateral seizure lateralization ($p = 0.021$, $p < 0.05$).

On the right, there was no statistically significant difference between the groups with regard to distance between the skull base and the electrode ($p > 0.05$). However, left-sided and bilateral seizure frequency found statistically higher where the skull base-electrode distance is lower than 3.5 mm ($p = 0.001$, $p < 0.05$) (Table-2).

We investigated the unilateral group with regard to any difference between the right and left sides in terms of proximity to FO and skull base. Seizure lateralization and proximity to FO didn't show statistically significant correlation with regard to left-sided or right-sided seizure incidences ($p > 0.05$).

Table-1. Lateralization distribution of SpE to ATE findings.

		ATE				Total		p
		Artifacted		Equivalent finding		n	%	
		n	%	n	%			
SpE	Artifacted	6	75.0%	0	0.0%	6	18.8%	0.001*
	Equivalent finding	0	0.0%	17	70.8%	17	53.1%	
	Earlier onset and higher amplitude at SpE to ATE	2	25.0%	7	29.2%	9	28.1%	
	Total	8	100.0%	24	100.0%	32	100.0%	

*Pearson Chi-Square

Table-2. Proximity to FO according to seizure lateralization and the distribution of distance between SpE and skull base.

		Lateralization								p
		Right		Left		Bilateral		Total		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
FO distance Right	< 5 mm	2	50.0	5	50.0	6	50.0	13	50.0	1.000*
	≥ 5 mm	2	50.0	5	50.0	6	50.0	13	50.0	
FO distance Left	< 5 mm	1	25.0	5	50.0	0	0.0	6	23.1	0.021*
	≥ 5 mm	3	75.0	5	50.0	12	100.0	20	76.9	
Distance between skull base and SpE - Right	$> 3,5$ mm	2	50.0	9	90.0	11	91.7	22	84.6	0.113*
	$< 3,5$ mm	2	50.0	1	10.0	1	8.3	4	15.4	
Distance between skull base and SpE - Left	$> 3,5$ mm	3	75.0	1	10.0	12	100.0	16	61.5	0.001*
	$< 3,5$ mm	1	25.0	9	90.0	0	0.0	10	18.5	

*Fisher's exact test

There was no statistically significant intergroup difference at right-sided seizures in terms of skull base-electrode distance ($p>0.05$). However, left-sided seizure incidence was statistically significantly higher in cases with skull base-electrode distance less than 3.5 mm ($p=0.041$, $p<0.05$).

We compared SpE lateralization results with MRI, PET, SCALP EEG lateralization. According to SpE lateralization statistically significant difference is found between MRI results ($p<0.05$). According to SpE lateralization statistically significant difference isn't found between PET CT and Scalp EEG results ($p> 0.05$) (Table-3).

Table-3. Comparison of MRI, PET, SCALP EEG lateralization results with SpE lateralization.

		SpE lateralization								
		Right		Left		Bilateral		Total		p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
MRI	Right	2	100					2	25	0.040
	Left			2	100	2	50	4	50	
	Bilateral					2	50	2	25	
PET	Right					1	25	1	13	0.308
	Left					2	50	2	25	
	Normal	2	100	2	100	1	25	5	63	
Scalp EEG	Bilateral	1	50	1	50	3	75	5	63	0.766
	Not clear seizure onset									
		1	50	1	50	1	25	3	38	

In conclusion, according to the findings obtained from SpE recordings, seizures were lateralized as right-sided in 2 patients and left-sided in 2 patients, whereas 4 cases were deemed as bilateral.

Discussion

Sphenoidal electrodes were first described by Jasper in 1949 in order to improve the temporal lobe EEG recordings (8). In 1951, D.P. Jones defined the lateral approach. He described the "anterior sphenoidal" electrode and explained that the electrode could be placed close to the FO and EEG recording could be obtained from the coronal plane (9). In 1977, Ives and Glor developed multicoil wires that could be inserted through the needle (10). In 1989, Sperling and Engel defined the "standard blind technique" that is still in use today (11).

There are strong motives concerning the use of SpE. The increasing need to determine interictal spikes has accelerated the development of SpE. Interictal EEG detects focal spike or sharp waves in 30% of recordings, and according to some studies, at least 50-60% of the recordings have been detected during sleep. SpE demonstrates an efficacy of nearly 90% (12).

The spread of hippocampal discharges to the lateral cortex due to sequential activation of the basal temporal lobe may lead to its detection by the scalp electrodes. However, if the discharges and seizures remain limited and do not spread to the adjacent cortex, these discharges can not be detected by the surface electrodes. In order to catch such limited discharges, basal electrodes should be placed. The proximity of SpE to the FO, increase their sensitivity. The absence of an interposed bone during EEG recording allows higher efficacy (13).

In the standard international 10/20 system, F7 and F8 electrodes are the closest to the temporal lobe during scalp placement, whereas they are still relatively distant to the mesial temporal cortex (14). The closer SpE is placed to the temporal cortex, the higher interictal spike amplitude is observed. Spike amplitudes are 10-20% higher as compared to cheek electrodes, with a signal rate of %16.5 (15). Various studies comparing the SpE with others simultaneously have been conducted. It has been compared with scalp, deep, nasopharyngeal, nasoethmoidal, and ear electrode recordings (13, 16, 17, 18). SpE are reported to detect interictal spikes more

commonly than other electrodes. Ictal studies using SpE report higher seizure detection rates. Seizures have been found to appear earlier in SpE than in scalp electrodes.

Although Kanner et al. have highlighted the benefits of SpE in 1950s, the number of studies with fluoroscopy is rare in literature (19).

In many centers, SpE is placed over the infratemporal fossa with varying distance to FO, in a blind fashion without fluoroscopy, and the verification is done by submentovertex projection. The easily applicable technique by bedside may be the reason underlying the popularity of blind method in epilepsy centers. Also habits and using directions of fluoroscopy may be the other reasons. Currently visual guidance should be preferred in the minimally invasive procedures.

SpE placed in a blind fashion have been noted to fail in detecting anterior-mesial-temporal seizure foci on EEG recordings, while SpE placed via fluoroscopy has been shown to detect seizure foci in 53% of the electrodes (19). Moreover, SpE placement under visual guidance is more reliable, since it reduces the risk of damaging middle meningeal artery and trigeminal nerve (19, 20) In another study, 40 patients received SpE placement via fluoroscopy, the results showed that fluoroscopic guidance presents significant advantages as compared to blind placement, leading to a higher sensitivity in detecting mesial-basal-temporal lobe epileptic activity by allowing closer electrode placement to the target location and causing less facial pain (21).

During SpE recording, temporary venous hemorrhage and pain-related vagal syncope is commonly seen, while salivary gland penetration, arterial hemorrhage, and nerve damage are noted as rare complications (18, 22). In conclusion, the use of fluoroscopy reduces potential complications such as vascular and nerve damage, while enabling electrode insertion as close as possible to the FO (18).

SpE placement is deemed as a safe procedure with only minor complications such as mild bleeding, pain, swelling, temporary facial paralysis and convulsive syncope. There are authors who report vagal syncope and convulsive syncope during blind electrode placement. The autonomic response leading to syncope and paralysis has been associated with direct stimulation of the trigeminal nerve and the fear caused by the pain and/or procedure (22).

Temporary facial paralysis has been observed to occur due to local anesthetic use (23). There are studies indicating that local anesthetic use is not necessary, since the pain induced by the needle used for local anesthetic delivery is regarded as equivalent (11, 24). Our procedure was applied under sedation, so the risk of facial paralysis didn't occur and eliminated the risk of vagal syncope. None of our patients developed pain, intolerance to the procedure, and complications.

The expected place of the electrode tip was verified by axial, coronal, and sagittal skull base CT imaging. In Luder's 17 patient study the positions of SpE were taken with two orthogonal x-rays and a computer program was used to find the locations of the tip of the needle (25).

Although we observed the influence of proximity to skull base on lateralization, there is need for further studies including larger samples for verification. In the present study, sphenoidal electrodes succeeded in lateralizing 9 (28.1%) of the 32 episodes. Among the lateralized episodes, 6 (18.7%), 6 (18.7%) had early episode onset. The mean time of early episode onset detection was 9.1 s. Although 3 episodes exhibited simultaneous onset in the SpE and ATE, the SpE amplitude was higher than that of ATE. In our study, the efficacy of sphenoidal electrode was 28.1%.

Conclusion

Fluoroscopy allowed sensitive placement of the SpE in our study. In order to perform a more effective lateralization on SpE recordings, the electrode should be inserted close to both FO and skull base. It's a safe method, avoids complications and easy to apply.

Using 3D CT for final position assessment of the electrode is widely available method. It enables us to evaluate the proximity of the electrode to FO and skull base,

Although the additional contribution of SpE appears small, a utility of 5-10% is regarded as a considerable contribution. Moreover, for some patients, these data are considerably valuable. If the SpE suffices without the need for an intracranial electrode insertion, then minor inconveniences induced by the insertion can be ignored.

Acknowledgements

This work was not supported by any grant or funding source. The authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. Engel J Jr. Bilateral temporal lobe epilepsy. In: Wolf P(ed). *Epileptic seizures and syndromes*. 1.ed. London: John Libbey; 1994: 359-68.
2. Mattson RH. Drug treatment of uncontrolled seizures. Theodore WH (ed). *Surgical Treatment of Epilepsy*, 2nd ed. New York: Elsevier; 1992: 29-35.
3. Engel J Jr. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1992; 86 (Suppl140): 71-80.
4. Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, Babb TL, Gloor P. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr (ed) *Surgical treatment of the epilepsies*. 2nd ed. New York: RavenPress; 1993: 49-63.
5. Lüders HO, Awadl. Conceptual considerations. In: Lüders HO (ed) *Epilepsy surgery*. New York: Ravenpress; 1992: 51–62.
6. Ebner A, Lüders HO. Subdural electrodes. In: Lüders HO and Comair YG (ed). *Epilepsy surgery*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Press; 2001:593-6.
7. King DW, So EL, Marcus R, Gallagher BB. Techniques and applications of sphenoidal recording. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3 (1): 51-65.
8. Jasper HH. Electrical signs of epileptic discharge. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1 (1): 11-8.
9. Jones DP. Recording of the basal electroencephalogram with sphenoidal needle electrodes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1951; 3 (1): 100.
10. Ives JR, Gloor P. Technical contribution: new sphenoidal electrode assembly to permit long-term monitoring of the patients ictal or interictal EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42 (4): 575–80.
11. Sperling MR, Engel J Jr. Sphenoidal electrodes. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3 (1): 67-73.
12. Kristensen O, Sindrup EH. Sphenoidal electrodes: their use and value in the electroencephalographic investigation of complex partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1978; 58 (3): 157–66.
13. Pampiglione G, Kerridge J. EEG abnormalities from the temporal lobe studied with sphenoidal electrodes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1956; 19 (2): 117–29.
14. Homan RW, Herman J, Purdy P. Cerebral location of international 10–20 system electrode placement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66 (4): 376-82.
15. Krauss GL, Lesser RP, Fisher RS, Arroyo S. Anterior cheek electrodes are comparable to sphenoidal electrodes for the identification of ictal activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83(6):333-8.
16. So EL, Ruggles KH, Ahmann PA, Trudeau P, Weatherford K. Yield of sphenoidal recording in sleep-deprived out patients. *J Clin Neurophysiol* 1994; 11 (2): 226–30.
17. Marks DA, Katz A, Booke J, Spencer DD, Spencer SS. Comparison and correlation of surface and sphenoidal electrodes with simultaneous intracranial recording: an interictal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82 (1): 23-9.
18. Wilkus RJ, Vossler DG, Rudd TG. Salivary ductal penetration during insertion of a sphenoidal electrode. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 76 (2): 36.
19. Kanner AM, Ramirez L, Jones JC. The utility of placing sphenoidal electrodes under the foramen ovale with fluoroscopic guidance. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12 (1): 72-81.
20. Wilkus RJ, Thompson PM. Sphenoidal electrode positions and basal EEG during long term monitoring. *Epilepsia* 1985; 26 (2): 137–42.
21. Fenton DS, Geremia GK, Dowd AM, Papathanasiou MA, Greenlee WM, Huckman MS. Precise placement of sphenoidal electrodes via fluoroscopic guidance. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18 (4): 776-79.
22. DeToledo JC. Convulsive syncope following placement of sphenoidal electrodes. *Brain Dev* 1999; 21 (3): 213-15.
23. Jorge I, Jaime P, Kanner A M. Transient facial palsy in sphenoidal electrode placement. *Epilepsia* 1996; 37 (12): 1239-41.
24. Sperling MR, Mendiya JR, Engel Jr J. Mesial temporal spikes: a simultaneous comparison of sphenoidal, nasopharyngeal and ear electrodes. *Epilepsia* 1986; 27 (1): 81–6.
25. Hamaneh MB, Kaiboriboon K, Dimitriu D, et al. Method for the Inclusion of Sphenoidal Electrodes in Realistic EEG Source Imaging. *J Clin Neurophysiol* 2014; 31 (5): 429–36.


Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarının hepatit A, hepatit B, hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesi

Evaluation of hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C and HIV infection in healthcare workers of Dentistry Faculty

Gülşen Mermut¹ 

Hüseyin Aytaç Erdem¹ 

Çiğdem Yıldırım¹ 

Tansu Yamazhan¹ 

Meltem Işıkgöz Taşbakan¹ 

İmre Altuğlu² 

Hüsnü Pullukçu¹ 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Kesici delici alet yaralanmaları yanında kan ve diğer potansiyel enfekte vücut sıvılarıyla her türlü mesleki maruziyet sağlık çalışanları için kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar açısından önemli bir risk teşkil etmektedir. Bu çalışmada sağlık çalışanlarının bilgi düzeyleri ve mesleki maruziyet riski nedeniyle Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden serolojik değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvuran 89 sağlık çalışanının 10 soruluk bir anket ile mesleki yaralanma, bilgi düzeyleri ve tutumları ile birlikte Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden durumları serolojik testle değerlendirildi.

Bulgular: Çalışanların 66'sı (%74) kadın, 23'ü (%26) erkek olup, yaş ortalaması 39.94± 12.54 yıl (min-maks;24-66) idi. Mesleki yaralanma tanımlayan 41 kişi (%46) 56 yaralanma öyküsü tanımlandı. Bunların 19'u (%34) iğne batması, 22'si (%39) kesici delici alet yaralanması, 15'i (%27) göze kan/hasta çıkartısı sıçraması şeklindeydi. Bu yaralanmalar sonucu hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşı olmadığı test sonuçları ile görüldü.

Sonuç: Kan ya da vücut sıvılarıyla mukozal temas ihtimali olması nedeniyle hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşı açısından sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve bu yaralanmaları azaltmaya yönelik uygulamalarla farkındalık yaratılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Sağlık personeli, kesici-delici alet yaralanması, mesleki maruziyet.

Abstract

Aim: Occupational exposure to blood and other potentially infectious body fluids, and sharp injuries, poses a significant risk to blood-borne infections for healthcare workers. The aim of this study is to evaluate the serology of Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV infection and determine the knowledge level of healthcare workers about the risk of occupational exposure.

Materials and Methods: 89 healthcare workers who applied to Ege University Medical Faculty Hospital Infectious Diseases outpatient clinic were evaluated with a questionnaire about knowledge levels of occupational injury and attitudes though screening their status by serological test along with Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV infection.

Yazışma Adresi: Hüseyin Aytaç Erdem
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: draytacerdem@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 08.01.2019 Kabul Tarihi: 04.04.2019

Results: 66 of the participants (74%) were female and 23 (26%) were male. The mean age was 39.94 ± 12.54 years (min-max; 24-66 years). 41 people (46%) who defined occupational injuries were identified with a history of 56 injuries. Of these, 19 (34%) had needlestick injury, 22 (39%) had penetrating stab wounds, and 15 (27%) had blood/patient excretion on the eye. As a result of injuries, hepatitis B, hepatitis C and HIV transmission were not observed.

Conclusion: Due to the possibility of mucosal contact with blood or body fluids, we think that it is important to inform healthcare workers in terms of hepatitis B, hepatitis C and HIV transmission and raise awareness through practices aimed at reducing these injuries.

Keywords: Health care workers, needlestick-sharp injury, occupational exposure.

Giriş

Sağlık çalışanları arasında ilk olarak 1984 yılında iğne batması sonucu gelişen HIV enfeksiyonu vakasının bildirilmesinin ardından, sağlık çalışanlarında kesici delici alet yaralanmalarının neden olduğu riskler konusundaki kaygılar ve farkındalık artmıştır. Bugünün verileri ışığında sağlık çalışanlarında perkütan kesici delici alet yaralanmalarının HBV, HCV ve HIV gibi kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar açısından önemli riskler taşıdığı açıktır. Her yıl sağlık çalışanları arasında, kesici delici alet yaralanmalarının yaklaşık 66.000 HBV, 16.000 HCV ve 200–5000 HIV enfeksiyonuna neden olduğu tahmin edilmektedir (1).

Kesici delici alet yaralanmalarının yanında kan ve diğer potansiyel enfekte vücut sıvılarıyla her türlü mesleki maruziyet sağlık çalışanları için kan yoluyla bulaşan enfeksiyonlar açısından önemli bir risk teşkil etmektedir. Yaklaşık 5,6 milyon sağlık çalışanın kanla taşınan patojenlere maruz kalma riski altında olduğu ve yılda ortalama 385.000 kesici delici alet yaralanması meydana geldiği tahmin edilmektedir (2). Tüm sağlık tesislerinde kan yoluyla bulaşan enfeksiyonların bulaş riskinin en aza indirilmesi enfeksiyon kontrolü ve iş sağlığı ve güvenlik programlarının ana hedefi olmalıdır. Sağlık çalışanları için eldiven, gözlük, maske ve önlük kullanımı, kan ve/veya vücut sıvıları ile kontamine olmuş materyaller, sekresyonlar ve salgıların sıçramalarına yol açabilecek girişimler veya hasta bakımı faaliyetleri sırasında olası bulaşı önleyecek standart önlemlerdir. Hastanelerde çalışan hekimler ve hemşireler dışında kalan sağlık çalışanlarında farkındalığın daha düşük olduğu düşünülmektedir (3).

Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde çalışan 89 sağlık çalışanın 10 soruluk bir anket ile bilgi düzeyleri ve mesleki maruziyet riski nedeniyle Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden serolojik değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

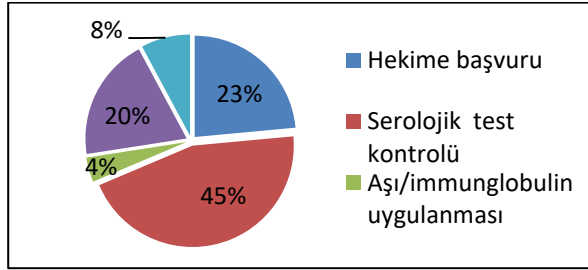
Bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine 04.06.2018-11.07.2018 tarihleri arasında başvuran, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde çalışan 89 sağlık çalışanın 10 soruluk bir anket ile bilgi düzeyleri ve Hepatit A, Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonu yönünden durumları serolojik testle değerlendirildi. Çalışmanın verileri Microsoft Office Excel programı ile kaydedilmiş, analizi SPSS 20.0 (IBM Inc., ABD) istatistik yazılımı ile tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular

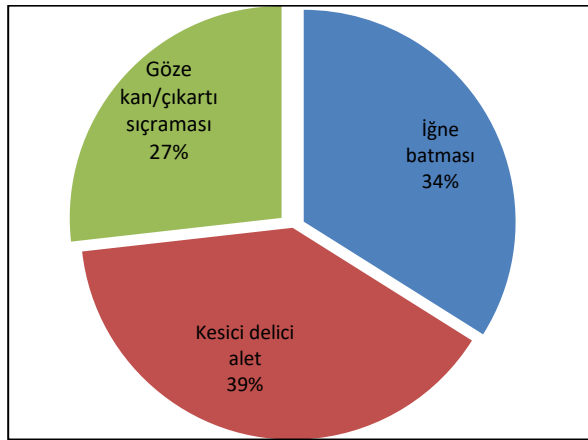
Çalışmaya katılanların 78'i (%87,6) diş hekimi, 10'u (%11,2) hemşire ve 1'i (%1,1) sağlık teknisyeni idi. Çalışanların 66'sı (%74) kadın, 23'ü (%26) erkek olup, yaş ortalaması 39,94±12,54 yıl (min-maks: 24-66) idi. Mesleki tecrübe süresi 15,97 ± 12,58 yıl (min-maks: 1-42) olup, çalışanların kan yolu ile bulaşan hastalıklar konusunda bilgi yeterliliği incelendiğinde 66 kişi (%74) kişi doğru yanıt verdi. Mesleki yaralanma tanımlayan 41 kişi (%46) 56 yaralanma öyküsü tanımlandı. Bunların 19'u (%34) iğne batması, 22'si (%39) kesici delici alet yaralanması, 15'i (%27) göze kan/hasta çıkartısı sıçraması şeklindeydi. Bu yaralanmalarla ilgili davranışlar incelendiğinde; hekime başvuru 12 (%23), serolojik test kontrolü 23 (%45), aşı/immunglobulin uygulanması 2 (%4) ve hiçbir şey yapmayan 10 (%20) ve diğer 4 (%8) olarak bulundu (Şekil-1). Bu yaralanmalarla ilgili hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşı olmadığı test sonuçları ile görüldü.

89 çalışanın 42'sinde (%47) anti-HAV İgG pozitif, 65'inde (%73) (titre ≥100) anti-HBs pozitif bulunmuş olup bir diş hekiminde izole Anti-HBc pozitifliği saptanmış ve polikliniğimizde izleme alınmıştır. Diş hekimliği çalışanlarının hiçbirinde HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV pozitifliği saptanmadı. Çalışmamızda 89 sağlık çalışanın

11'inin (%12) hepatit B yönünden aşısız olduğu saptandı. 41 sağlık çalışanı (%46) toplam 56 yaralanma epizodu tanımlamış olup yaralanma çoğunlukla (%39) kesici delici alet yaralanması şeklinde idi. (Şekil-2). Bu kişilerde yaralanma nedeni Hepatit B, Hepatit C ve HIV enfeksiyonu bulaşı olmadığı gözlemlendi. Bulaşı önlemek açısından eldiven tüm çalışanlar tarafından kullanılmış olup, eldiven, gözlük, maske ve önlük birlikte kullanımı %71 oranında bulundu.



Şekil-1. Yaralanma sonrası davranışlar.



Şekil-2. Yaralanma biçimi.

Tartışma

Sağlık çalışanları kan yolu ile bulaşan hastalıklar açısından büyük risk altındadır. Özellikle enjektör, kesici delici aletlerle yaralanma ve kan ya da vücut sıvılarıyla mukozal temas ihtimali olması nedeniyle hepatit virüsleri ve HIV bulaşı açısından risk altında bulunmaktadır. HBV enfeksiyonunda enjektör ile yaralanmalarda risk %18-30 arasında değişirken, HCV'de ise bu oran %1,8'dir (%0-7). HIV bulaşında HIV virüsü ile kontamine kanla perkutan ya da mukozal temas halinde sırasıyla risk %0,3 ve %0,09 dur. Bu risk oranları maruziyetin tipi, kaynağın etkinliği gibi faktörlerle değişkenlik göstermektedir (1).

Sağlık çalışanlarında perkutan yaralanmalar sonucu kan yolu ile bulaşan etkenlere maruz kalma riski en fazla olan grup hemşireler, hekimler, diş hekimleri, yardımcı sağlık personeli ve temizlik personelleridir (4). Çalışmamıza büyük çoğunluğunu (%87,6) diş hekimleri olmak üzere, diş hekimliği fakültesinde çalışan tüm sağlık personelleri dahil edilmiştir.

HBV'den korunmada etkin yolun aşılma olması nedeniyle, sağlık hizmeti veren tüm sağlık çalışanlarının HBV aşı programına alınması ve bu konuda bilgilendirilmesi önemlidir. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ve Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) gibi birçok kuruluşun önerilerine rağmen sağlık çalışanları arasında HBV açısından aşılama oranları %61-%65 oranında olduğu bildirilmektedir (5). Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 1998 yılından itibaren HBV aşısı sağlık çalışanlarına ücretsiz olarak yapılmakta olup, Tosun ve ark.'nın bildirdikleri ve 4127 katılımlı çalışmalarında, ülkemizde aşılınmayan 798 (%19) sağlık çalışanı olduğunu saptamışlardır (6). Çalışmamızda 89 sağlık çalışanının 11'inin (%12) HBV yönünden aşısız olduğu gözlemlenmiştir. Ülkemizde bildirilen yayınlarda sağlık çalışanlarında Anti HAV IgG pozitifliği %39,2- 92,2 arasında değişen oranlarda bulunmuştur (7-10). Dünya sağlık örgütü Hepatit A enfeksiyonu orta derecede endemik bölgelerde yaşayan erişkinlerin aşılmasını önermektedir. Çalışmamızda anti HAV IgG pozitifliği %73 olarak bulunmuş olup aşısız katılımcılara aşılama açısından gerekli bilgilendirme yapılmış ve ilgili birimlere yönlendirilmiştir.

Yapılan çalışmalar bağışık olmayan pratisyen diş hekimlerinin genel popülasyonla karşılaştırıldıklarında HBV enfeksiyonuna yakalanma risklerinin 3 kat fazla olduğunu, bu oranın çene cerrahisi uzmanlarında ise genel popülasyona göre altı kata kadar çıktığı tespit edilmiştir. HBV yönünden taşıyıcı oldukları bilinen kişilerin %76'sının tükürük örneklerinde HBsAg'i tespit edilmiştir (11). Diş hekimleri içinde en çok risk altında olanlar sırasıyla oral cerrahlar, periodontistler ve ortodontistler olarak belirlenmiştir. İntraoral HBV ve HCV virüs konsantrasyonunun en fazla bulunduğu bölge ise jival sulcus olarak saptanmıştır (12).

Çalışmamızda mesleki yaralanma tanımlayan 41 kişi (%46) 56 yaralanma öyküsü tanımlamış, bunların 41'i (%73) perkutan yaralanma, 15'i

(%27) göze kan/ hasta çıkartısı sıçraması olarak saptanmıştır. Can ve ark. tarafından ikinci basamak bir hastanede sağlık çalışanlarında kesici-delici alet yaralanmalarının değerlendirildiği bir çalışmada perkütan yaralanma oranları %74,2 bulunmuştur (13). Bununla ilgili benzer çalışmalara bakıldığında sağlık çalışanları arasında en sık yaralanma şeklinin perkütan yaralanmalar olduğu söylenebilir (14-16). Abbot ve ark. tarafından yayınlanan raporlarında, kesici delici alet yaralanmaları en çok perkütan yaralanmaların enjektör ve iğne (%49,2), ikinci sıklıkta ise sütür iğnesi (%23) ile olduğu belirtilmiştir (17). Perkütan yaralanmalarda en sık mekanizma enjektör kapağını kapatırken veya işlem sonrası etrafı toparlarken maruziyet şeklinde olmaktadır. Bu yaralanmaların büyük bir kısmı enjektör kapaklarının kapatılmadan direk kesici delici alet kutusuna atılması gibi basit güvenlik önlemleri ile engellenebilir (18). Sağlık çalışanlarında kesici delici alet yaralanmaları kaçınılmaz olmakla birlikte CDC'nin değerlendirmesine göre kesici delici alet yaralanmalarının %62-80'i önlenebilir niteliktedir (19).

Çalışmamızda 41 (%46) kişide meydana gelen 56 mesleki maruziyet gelişimi sonrası çalışanların davranışları irdelendiğinde; hekime başvuru 12 (%23), serolojik test kontrolü 23 (%45), aşı/immunglobulin uygulanması 2 (%4) ve hiçbir şey yapmayan 10 (%20) ve diğer 4 (%8) olarak bulundu (Şekil-2). Bu yaralanmalarla ilgili HBV, HCV ve HIV bulaşı olmadığı test sonuçları ile görüldü. Sağlık çalışanlarında perkütan yaralanma meydana gelirse hastanın serolojik tetkiklerine bakılarak HBV ve HIV için temas sonrası profilaksi ve serolojik tetkiklerin takibi önerilmektedir. HCV için ise yalnızca serolojik takip yapılması ve bunun dışında temas sonrası profilaksinin olmaması sağlık çalışanları üzerinde olumsuz psikolojik ve stres durumlarına yol açabilmektedir (20).

Malathi ve ark. tarafından 2012 yılında HBsAg prevalansının araştırıldığı bir çalışmada; 50 diş hekimliği çalışanından 1'inde (%2) HBsAg pozitifliği saptanmış olup 1991 yılı ile karşılaştırıldığında HBsAg oranının %10 dan %2 ye düştüğü görülmüştür. Yine bu çalışmada 2012 yılında bakılan 50 çalışanın 48'inde (%96) anti-HBs titrelerinin yüksek pozitif olarak saptanmış ve geçmiş yıllara nazaran HBsAg taşıyıcılığın düşmesinde aşının yaygın kullanımı ve yüksek koruyucu etkisinin göz ardı edilemeyeceği

belirtilmiştir (21). Çalışmamızda diş hekimliği çalışanlarının hiçbirinde HBsAg, Anti-HCV ve Anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır. Bilindiği üzere düşük endemik düzeydeki bölgelerde enfeksiyon sıklığının açısından normal popülasyonla sağlık çalışanları arasında bir fark saptanmamaktadır. Diş Hekimliği çalışanlarında da bu durumun İzmir ilinde hepatit b, C ve HIV seroprevalansının düşük düzeylerde (%1-2) olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (22, 23).

1982 yılında CDC tarafından standart önlemler önerilmiş, ve ilerleyen yıllarda bu öneriler geliştirilmiştir. Bu önlemlere göre tüm hastalar ve kan örnekleri enfekte kabul edilmeli ve standart önlemlere uyulmalıdır (24). Lateks eldivenler iyi bir koruyucu bariyer olduğu için, eldivenin üstünden perkütan yaralanmalarda enfekte olma olasılığının düşük olduğu bildirilmiş, lümensiz iğnenin lateks eldivenden geçerken inokulum miktarını 10-100 kata kadar azalttığı belirtilmiştir (25).

Bunun dışında çift kat eldiven giyilmesinin de koruyuculuğu artırdığı bildirilmiş olmakla birlikte gerek diş hekimlerinde, gerekse cerrahi operasyon yapan hekimlerde konforu ve hissiyatı azaltabileceğinden doktorun tercihe kalmıştır (26). Çalışmamızda bulaşı önlemek açısından eldiven tüm çalışanlar tarafından kullanılmış olup, eldiven, gözlük, maske ve önlük birlikte kullanımı %71 oranında bulunmuştur. Moodley ve ark. tarafından diş hekimliğinde meslek ile ilişkili sağlık problemlerin değerlendirildiği bir derlemede, gözlük kullanımı ve bariyer önlemlerin kullanılmasında uyumun düşük olduğu belirtilmiştir (27).

Sağlık çalışanlarının koruyucu önlemleri kullanma sıklığını araştırılan bir çalışmada, eldiven kullanımı %52, maske kullanımı %5, önlük giyilmesi %3,7 ve gözlük kullanımı %2 olarak bulunmuştur (2). Sağlık çalışanlarının HBV, HCV ve HIV bulaşı açısından mesleki maruziyetin araştırıldığı 1525 sağlık çalışanı ile yapılan başka bir çalışmada yaralanma sırasında çalışanların %62,7'sinin eldiven taktığı, %3,3'ünün gözlük/maske kullandığı, %3,6'sının ise önlük kullandığı saptanmış olup çalışanların %6,6'sının maruziyet sırasında herhangi bir koruyucu ekipman kullanmadığı belirlenmiştir (17).

Sonuç

Kesici delici aletlerle yaralanma riski nedeniyle diş hekimliği çalışanlarının enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumu, kan yoluyla bulaşan

enfeksiyonlar yönünden periyodik değerlendirilmeleri ve gereğinde aşılınmaları önemlidir. Diş hekimliği pratiğinde kan yoluyla geçen patojenlerin bulaşının önlenmesi için tüm dental girişimlerde oral mukoza ile temasın önlenmek için eldiven, kan, tükürük ve jinjival sıvının sıçrama olasılığı olan işlemler süresince koruyucu gözlük ve maske kullanılmalı, damlacık oluşumu ve sıçramayı minimal düzeye indirmek için uygun olduğunda "rubber dam" olarak adlandırılan

kauçuk bir bariyerle birlikte yüksek hızda aspirasyon uygulanmalı ve hastaya uygun pozisyon verilmelidir (28). Bununla birlikte kan ya da vücut sıvılarıyla mukozal temas ihtimali olması nedeniyle hepatit B, hepatit C ve HIV bulaşı açısından sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi ve bu yaralanmaları azaltmaya yönelik uygulamalarla farkındalık yaratılması büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Pruss-Ustun A, Rapiti E, Hutin Y. Sharps injuries: Global burden of disease from sharps injuries to health-care workers. Geneva: World Health Organization; 2003. Environmental Burden of Disease Series, No 3.
2. Centers for Disease Control and Prevention. The STOP STICKS campaign: Sharps injuries. Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/stopsticks/sharpsinjuries.html>.
3. Taşbakan, M.I, Yamazhan T, Arsu G et al. "Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde çalışan hekim, hemşire, teknisyen ve intörnlerin viral hepatitler konusunda bilgi, tutum ve davranışları." *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11 (3): 158-63.
4. Kaya Ş, Baysal B, Eşkazan A.E, Çolak H. Evaluation of sharp objects injuries in the health care personnel working in the Diyarbakır Training and Research Hospital. *Viral Hepat J* 2012;18(3):107-10.
5. Williams WW. Surveillance of Vaccination Coverage Among Adult Populations United States, 2014. *MMWR Surveill Summ* 2016; 65: 1–36.
6. Tosun S, Mert D, Alay H, et al. Assessment of the awareness, vaccinations, testing and active immunization status of healthcare workers about hepatitis B virus, and hepatitis A virus. *Viral Hepatitis*, 3 March 2017, Istanbul, Turkey P-63: 104-5.
7. Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A. Sağlık Meslek Lisesi öğrencilerinde HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV ve Anti-HAV IgG sonuçlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18 (1): 23-5.
8. Ersöz G, Şahin E, Kandemir Ö, et al. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi sağlık personelinde HAV, HBV, HCV seroprevalansı ve hepatit B aşılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2006; 11 (2): 84-8.
9. Öncü S, Öztürk B, Aydemir M, Öncü S, Sakarya S. Sağlık çalışanları ve öğrencilerinde anti HAV IgG prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2004; 9 (3): 162-5.
10. Korkmaz P, Çevik-Çağlan, F, Aykin N. et al. Seroprevalences of HBV, HAV, HCV and HIV Infection among Health Personnel in a State Hospital. *Klinik Dergisi* 2013, 26 (2): 64.
11. Cottone JA, Puttaiah R. Hepatitis B virüs infection. Current status in dentistry. *Dental Clinics of North America*, 1996; 40 (2): 293- 307.
12. Dahiya P, Kamal R, Sharma V, Kaur S. "Hepatitis" - Prevention and management in dental practice. *J Educ Health Promot*. 2015; 4: 33.
13. Can FK, Sezen S. Assessment of sharp object injuries in Health Care Workers at a SecondStage Hospital. *J Contemp Med* 2017; 7 (4): 373-7.
14. Bozkurt S, Kökoğlu Ö F, Yanıt F et al. Sağlık Çalışanlarında İğne Batması Ve Cerrahi Aletlerle Olan Yaralanmalar. *Dicle Tıp Dergisi*. 2013; 40 (3): 449-52.
15. Altıok M, Kuyurtar F, Karaçorlu S, Ersöz G, Erdoğan S. Sağlık Çalışanlarının Delici Kesici Aletlerle Yaralanma Deneyimleri ve Yaralanmaya Yönelik Alınan Önlemler. *Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi* 2009; 2 (3): 70-9.
16. Auta A, Adewuyi EO, Tor-Anyiin, et al. Health-care workers' occupational exposures to body fluids in 21 countries in Africa: systematic review and meta-analysis. *Bulletin of the World Health Organization*, 2017; 95 (12), 831.
17. Abbot G, Hellerstedt J. "Texas contaminated sharps injuries: 2014 report." Texas Department of State Health Services (2014). Available from: https://www.dshs.texas.gov/IDCU/health/infection_control/bloodborne_pathogens/report/2014/Sharps-Injury-Report-2014.pdf

18. Sin WW, Lin AW, Chan KC, Wong KH. Management of health care workers following occupational exposure to hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virüs. *Hong Kong Med J* 2016 Oct; 22 (5): 472-7.
19. Cui Z, Zhu J, Zhang X, Wang B, Li X. Sharp injuries: a cross-sectional study among health care workers in a provincial teaching hospital in China. *Environ Health Prev Med* 2018; 23 (1): 2.
20. Kepenek E, Şahin-Eker HB. Bir Devlet Hastanesinde Çalışanlarda Meydana Gelen Kesici ve Delici Alet Yaralanmalarının Değerlendirilmesi. *Klimik Journal/Klimik Dergisi*, 30 (2): 78-82.
21. Narasimhan M, Hazarey VK, Varadarajan S. Prevalence of Hepatitis B surface antigen in dental personnel. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*, 2015; 19 (1), 34-6.
22. Köse Ş, Mandıracıoğlu, A., Çavdar G, et al. Hepatit B ve Hepatit C Seroprevalansı: İzmir, Türkiye'de yapılan bir toplum temelli çalışma. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 2014; 3: 95-101.
23. Yamazhan M, Uysal S, Soylar M, et al. Screening for Hepatitis and Viral Infections in a Significant Risk Group. *Mediterranean Journal of Infection Microbes and Antimicrobials*, 2014, 3.
24. U.S. Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 2001; 50 (RR-11): 1-52.
25. Heptonstall J, Turnbull S, Henderson D, Morgan D, Harling K, Scott G. Sharps injury! A review of controversial areas in the management of sharps accidents. *J Hosp Infect* 1999; 43 Suppl: S219-23.
26. Childs T. Use of Double Gloving to Reduce Surgical Personnel's Risk of Exposure to Bloodborne Pathogens: An Integrative Review *Aorn journal*.2013; 98 (6): 585-59.
27. Moodley, R, Naidoo S, Wyk, JV. The prevalence of occupational health-related problems in dentistry: A review of the literature. *J. Occup. Health*. 2018 March 27; 60 (2): 111-25.
28. Ünal, S, Tümer A. Güncel Bilgiler Işığında HIV / AIDS. Dördüncü baskı. Bilimsel Tıp Yayınevi, 2016: 258.

Menopoz sonrası kemik yoğunluğu ile ergenlik döneminde gerçekleşen ilk doğum arasındaki ilişkinin araştırılması

An investigation of the relationship between postmenopausal bone density and the first delivery in adolescence

Ayşe Şahin^{ID} Duygu Ersak^{ID} Hasan Şahin^{ID} Aytekin Tokmak^{ID}

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: İlk doğum yaşının postmenopozal kemik yoğunluğu ile ilişkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Rutin yıllık kontrol amacıyla hastanemiz menopoz polikliniğine başvuran ve çalışma koşullarını karşılayan ardışık tüm hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Her hastanın obstetrik öyküsü ve demografik özellikleri sorgulanarak ilk doğum yaşları kaydedildi. Vertebra ve femur kemik yoğunluğu dual enerji x ışını absorpsiyometri (DEXA) cihazı ile ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya adölesan doğum öyküsü olan 36, adölesan doğum öyküsü olmayan 44 olmak üzere toplamda 80 hasta dahil edildi. Gruplar arasında yaş, menopoz süresi, çocuk sayısı, aylık gelir, vücut kitle indeksi, menopoz tipi, mesleki durum, eğitim durumu, ilaç kullanımı, obezite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). İki grup arasında ölçülen Lomber T, Lomber Z, femur T ve femur Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Adölesan yaşta yapılan doğumlar hem femur hem de bel kemik mineral yoğunluğunu pozitif yönde etkileyebilir.

Anahtar Sözcükler: Ergenlikte hamilelik, adölesan tıbbı, kemik yoğunluğu, absorpsiyometri, canlı doğum.

Abstract

Aim: To evaluate the relationship between postmenopausal bone density and first birth age.

Materials and Methods: All consecutive patients who were admitted to our menopausal outpatient clinic and met the study criteria were included in this study. Obstetric history and demographic characteristics of each patient were questioned, and the first birth ages were recorded. Bone density of the vertebra and femur were measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA).

Results: A total of 80 patients were included in the study, 36 with a history of adolescent birth and 44 without a history of adolescent birth. No statistically significant difference was found between the groups in terms of age, duration of menopause, number of children, monthly income, body mass index, menopause type, occupational status, educational status, drug use, and obesity ($p> 0.05$). There was a statistically significant difference between the two groups of lumbar T, lumbar Z, femur T and femur Z scores ($p <0.05$).

Conclusion: Adolescent births may positively affect both the lumbar and femur bone mineral density.

Keywords: Pregnancy in adolescence, adolescent medicine, bone density, absorptiometry, live birth.

Giriş

Adölesan terimi çocukluktan erişkinliğe geçişi tanımlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımıyla adölesan dönem 10-19 yaşları arasındaki dönemi kapsamaktadır (1). Hem gelişmiş hem gelişmekte olan tüm dünya ülkelerinde adölesan gebelikler çok önemli bir sağlık sorunu yaratmaktadır (2). 2017 yılı istatistiklerine göre ülkemiz nüfusunun yaklaşık %15,8'ini adölesan yaş grubu (10-19 yaş arası) oluşturmaktadır. Adölesan doğurganlık hızı ise 2017 yılında binde 21'e düşmüştür. Diğer bir ifadeyle, 15-19 yaş grubundaki her bin kadın başına 21 doğum gerçekleşmiştir. Yine aynı yıl yapılan evlilik yaşı değerlendirmesinde kadınlarda ilk evlilik yaşının ortalama 24,6'ya, ilk canlı doğum yaşının ise 26'ya yükseldiği görülmüştür. Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yayınlanan bu resmi veriler, en son 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması'nda yayınlanan verilerle kıyaslandığında ülkemizde adölesan gebeliklerin azalması bakımından yetersiz de olsa olumlu yönde bir iyileşmenin olduğunu göstermektedir (3, 4).

Adölesan dönemi sekonder seks karakterlerinin gelişmeye başladığı ve seksüel reproduktif özelliğin kazanıldığı dönem olarak da bilinmektedir. Adölesan dönemdeki fizyolojik değişikliklerden birisi de kemik kitlesinde artıştır (5). Kadınlar doruk kemik kitlesine 16 ila 25 yaşlar arasında ulaşmaktadır ve bu doruk kemik kitlesi gelecek hayattaki osteoporoz gelişimi için en önemli belirteçtir (6). Daha önce yapılan çalışmalarda adölesan dönemdeki gebeliğin doruk kemik kitlesi üzerinde zararlı olabileceği ve postmenopozal dönemde osteoporozla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (7, 8). Ancak bunun aksi yönünde çalışmaların da yayınlanması (9, 10), adölesan gebeliğin sonraki yıllardaki kemik sağlığı üzerine olan etkisini tartışmalı hale getirmiştir.

Gebelikte fizyolojik olarak artmış kemik döngüsü ve kalsiyum salınımı mevcuttur (11). Adölesan anneler hamilelik ve emzirme döneminde özellikle kalsiyum alımı düşük olduğunda geri dönüşümsüz kemik kaybı riskinde olabilirler. Ancak, kalsiyum alımı olan gebelerde bu sürecin durdurulabildiği gösterilmiştir (12, 13).

Kemik kitlesi ağırlıklı olarak genetik faktörler olmak üzere daha az bir oranda hormonal faktörler, fiziksel aktivite ve besinlerden etkilenmektedir (14-16). Östrojen, osteoblast aktivasyonuna ve osteoklast inhibisyonuna yol açan önemli bir osteojenik hormondur. Menopozun erken aşamasında, azalan östrojen

seviyesine bağlı olarak artan osteoklastik aktivite ve azalan osteoblastik aktivite kemik kitlesinin azalmasında önemli rol oynar (17). Gebeliğin maternal kemik kitlesiyle olan ilişkisi tam olarak anlaşılammış olsa da, menopozda izlenenin aksine gebelik sırasındaki artan osteoblastik aktiviteye bağlı kemik kitlesinde artış olduğu (5), adölesan gebeliklerin doruk kemik kitlesi üzerinde pozitif etkili olduğu düşünülebilir. Ancak, adölesan gebeliklerin kemik kitlesi ve kalitesi üzerindeki uzun dönem etkilerini değerlendiren çok az çalışma mevcuttur ve aralarındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır.

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamız, adölesan gebeliğin postmenopozal dönemde kemik mineral dansitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla kurgulanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza, Mart 2018- Mayıs 2018 tarihleri Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Hastanesi Menopoz polikliniğine başvuran, çalışma kriterlerini karşılayan ve yaşları 49-59 arasında değişen ardaşık 80 postmenopozal kadın dâhil edildi. Kronik böbrek hastalığı, kontrolsüz tiroit hastalığı, paratiroit hastalıkları, kanser, kemoterapi tedavisi almış, pelvik radyoterapi almış ve kemik kitlesini etkileyebilecek olan düzenli ilaç kullanımı (heparin, bifosfonatlar, lityum), hipertansiyon hariç sistemik hastalığı olan, primer infertilite öyküsü olan hastalar dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Menopoz; Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımına göre ovaryum aktivitesinin yitilmesi sonucunda menstrüasyonun kalıcı olarak sonlanması olarak kabul edildi (18). Adölesan gebelik ve doğum dönemi; ilk doğum yaşının 20 yaş altı olması olarak kabul edildi. Retrospektif klinik çalışma olarak tasarlanan bu araştırma için hastanemiz eğitim ve planlama kurulundan gerekli onay alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan klinik bilgilerinin hastanenin gerekli kurullarının onayı dahilinde bilimsel araştırmalarda kullanılabilmesine dair yazılı ve sözlü onam alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm postmenopozal hastalar ilk doğumunu adölesan yaşta yapanlar (n: 36) ve yapmayanlar (n: 44) olarak iki grup halinde değerlendirildi.

Tüm hastalara genel fizik muayene ve pelvik muayene yapıldı. Her hastanın jinekolojik öyküsü ve demografik özellikleri sorgulandı. Hastaların yaşı, menopoz yaşı, ilk doğum yaşı, vücut kitle indeksi (VKİ), obstetrik ve jinekolojik özgeçmiş bilgileri, evlilik süresi, mesleği, eğitim düzeyi, oral

kontraseptif kullanımı, geçirilmiş operasyon öyküsü, aylık gelir düzeyi kayıt altına alındı. Hastaların boyları ve vücut ağırlıkları profesyonel olarak kalibre edilmiş cihazlar kullanılarak ölçüldü. $VKİ = \text{ağırlık (kg)} / \text{boy uzunluğu (m)}^2$ formülü kullanılarak hesaplandı.

Vertebra ve femur kemik yoğunluğu (g/cm^2), üretici tarafından sağlanan standart bir görüntüleme fantomuyla günlük olarak kalibre edilen dual enerji x ışını absorpsiyometri cihazı (DEXA QDR 4500, Hologic, Discovery, ABD) ile ölçüldü. Değerlendirme deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Her kadın için, ayrıca femur boynu, femur total ve lomber total T skorları ölçüldü ve kaydedildi. Lomber vertebra 1-4 ve femur kemik mineral yoğunlukları her hasta için standart olarak sağ tarafından ölçüldü. Varyasyon katsayısı %1 veya daha azdı.

İstatistiksel analiz

Verilerin analizinde IBM SPSS Statistics 22 programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi dikkate alınarak incelenmiş olup; normal dağılıma sahip değişkenlerin analizinde parametrik yöntemler, normal dağılıma sahip olmayan değişkenlerin analizinde non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T test ve Mann-Whitney U test kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılması ise Chi-Square ve Fisher exact testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler tablolarda ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterilmiştir. Kategorik veriler ise n (sayı) ve yüzdelerle (%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya adölesan doğum öyküsü olan 36, adölesan doğum öyküsü olmayan 44 olmak üzere toplamda 80 hasta dahil edildi. Adölesan gebelik öyküsü olan hastaların yaş ortalaması (ortalama \pm SS) $53,9 \pm 4,7$ ve adölesan gebelik öyküsü olmayan hastaların yaş ortalaması $53,5 \pm 4,0$ yıl olup aralarında istatistiksel açıdan fark yoktu ($p > 0,05$). Ayrıca, gruplar arasında menopoza yaşı, çocuk sayısı, aylık gelir, boy, kilo, VKİ, menopoza tipi, mesleki durum, eğitim durumu, ilaç kullanımı, obezite ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Adölesan gebelik öyküsü olan hastaların ilk doğum yaşı ortalaması (ortalama \pm SD) $18,4 \pm 1,4$ ve adölesan gebelik öyküsü olmayan hastaların ilk doğum yaş ortalaması $24,4 \pm 3,0$ yıl olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$). Gruplar arasında evlilik süreleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p < 0,001$) (Tablo-1).

Adölesan gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında kemik mineral dansitometrisinde (KMD) ölçülen Lomber T ve Lomber Z, düzeyleri arasında adölesan gebelik öyküsü olanlar lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = 0,018$, $p = 0,007$). Benzer şekilde, iki grup arasında KMD'de ölçülen Femur T ve Femur Z skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p = 0,031$, $p = 0,045$) (Tablo-2).

Tartışma

Adölesan gebelik öyküsünün, kemik kütlesi üzerine olan etkisi halen tartışmalı bir konudur. Çalışmamız, adölesan gebeliğin postmenopozal dönemde kemik mineral dansitesindeki yerini araştırmak ve bu tartışmalı konuya katkı sağlamak için dizayn edilmiştir.

Lloyd ve arkadaşları tarafından 2002 yayınlanan bir çalışmada, adölesan gebelik öyküsü olan hastalarda daha düşük femoral kemik mineral dansitesi skorları izlenmiştir (5). Bu çalışmaya toplamda 16 hasta dahil edilmiş olup, çalışmamızdan farklı olarak 19-21 yaşlarında kemik ölçümleri, kardiyovasküler risk faktörleri ve endokrin profilleri karşılaştırılmıştır. Ancak, bu çalışmadaki hasta sayısının göreceli olarak düşük olması sonuçların tesadüfi olabileceğini düşündürmektedir (5).

Ward ve arkadaşları ise adölesan gebelerde radyal diafizdeki kemik kütlesinin normalden daha düşük olduğunu izlenmiştir (19). Cho ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yayınlanan benzer bir çalışmaya, 719 postmenopozal hasta dahil edilmiş ve adölesan gebelik öyküsü olan postmenopozal hastalarda femur boynu, femur ve lomber omurgada daha düşük kemik mineral dansitesi skorları izlenmiştir. Ancak, bu çalışmada adölesan gebelik öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında ortalama yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur (8). Artan yaş ile birlikte kemik mineral dansitometrinin negatif etkilendiği ve osteoporozaya yakınlık izlendiği daha önce yapılan birçok

çalışmada izlenmiştir (20, 21). Bu nedenle yaşa bağlı KMD etkilenmesini önlemek ve sadece KMD etiyojisine yönelik değerlendirme yapabilmek için olguların yaşı bakımından gruplar

arasında fark olmaması gerekmektedir. Kendi çalışmamızda gruplar arasında ortalama yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo-1. Adölesan doğum öyküsü olan ve olmayan olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Adölesan doğum olan grup (n:36)	Adölesan doğum olmayan grup (n:44)	P değeri
Yaş	53,9±4,7	53,5±4,0	0,660
Menopoz yaşı	47,0±4,8	47,6±4,0	0,503
Çocuk sayısı	2,4±0,8	2,2±0,7	0,121
İlk doğum yaşı	18,4±1,4	24,4±3,0	<0,001
Aylık gelir	1800±720	2170±1390	0,392
Boy	160,1±5,3	158,3±5,9	0,146
Kilo	77,6±12,8	72,3±12,6	0,067
VKİ	30,3±5,1	29,0±5,6	0,272
Evlilik süresi	34,4±6,4	28,7±7,4	<0,001
Menopoz tipi			1,000
Doğal	34 (94,4)	41 (93,2)	
Cerrahi	2 (5,6)	3 (6,8)	
Meslek			0,235
Ev hanımı	30 (83,3)	32 (72,7)	
Emekli	2 (5,6)	8 (18,2)	
Çalışan	4 (11,1)	4 (9,1)	
Eğitim			0,079
Okur yazar	4 (11,1)	3 (6,8)	
İlkokul	25 (69,4)	19 (43,2)	
Ortaokul	2 (5,6)	5(11,1)	
Lise	4 (11,1)	11 (25)	
Üniversite	1 (2,8)	6 (13,6)	
Hipertansiyon(+)	10 (27,8)	7 (15,9)	0,197
OKS (+)	14 (38,9)	9 (20,5)	0,070
Obezite	18 (50)	16 (36,4)	0,220

VKİ: vücut kitle indeksi, OKS: oral kontraseptif. Veriler ortalama±standart sapma ve sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo-2. Adölesan doğum öyküsü olan ve olmayan olguların lomber vertebra ve femur KMD değerleri.

	Adölesan doğum olan grup (n:36)	Adölesan doğum olmayan grup (n:44)	P değeri
Lomber T	-0,96±1,31	-1,66±0,97	0,018
Lomber Z	0,11±1,29	-0,65±0,94	0,007
Femur T	0,25±1,01	-0,34±0,94	0,031
Femur Z	0,97±1,02	0,35±0,92	0,045

KMD: kemik mineral dansitesi. Veriler ortalama±standart sapma olarak gösterilmiştir. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bu çalışmaların aksine 2018 yılında yayınlanan Teerapornpuntakit ve arkadaşları tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, adölesan gebelik ve emzirmenin, doruk kemik kütlesi zamanında kemik mineral dansitesini olumsuz etkilemediğini gösterdiler (9). Çalışmaya, bizimkinden farklı olarak 24-30 yaşları arasında adölesan gebelik ve emzirme öyküsü olan hastalar ve yaşları eşleştirilmiş kontroller dahil edilmiştir.

2014 yılında Yüce ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, adölesan gebeliğin perimenopozal dönemdeki kemik mineral dansitesiyle ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya, 87'si adölesan gebelik öyküsü ve 153'ü kontrol olmak üzere, 40-55 yaşları arasında perimenopozal dönemde olan toplamda 240 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamızda olduğu gibi demografik faktörler açısından gruplar arasında belirgin farklılık bulunmamaktadır. Yazarlar adölesan gebelik öyküsü olan hastalarda perimenopozal dönemde femoral kemik mineral dansitesinin pozitif etkilendiğini iddia etmişlerdir (10).

Osteoporoz bilindiği üzere multifaktöriyel bir hastalıktır. Çalışmamız, retrospektif bir klinik çalışma olup neden sonuç ilişkisi kurabilecek bir çalışma tasarımına sahip değildir. Her iki grupta kaydedilen parametreler arasında fark olmamasına rağmen, postmenopozal KMD düzeyleri üzerine etkisi olabilecek kadının beslenme alışkanlıkları, sosyokültürel seviyesi, yaşamını geçirdiği coğrafi konumu ve tabii ki genetik mirası ile henüz bilinmeyen başka faktörlerin var olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları tek merkezli ve hasta sayısının nispeten az olmasıdır. Ayrıca, her ne kadar gruplar ilk doğum

yaşı dışında kaydedilen diğer değişkenler açısından benzer olsa da bulguların analizinde karıştırıcı faktörlerin etkisinin kontrol edildiği çok değişkenli istatistiksel yöntem kullanılmaması, adölesan gebeliklerin postmenopozal dönemdeki KMD üzerindeki etkisini tam olarak değerlendirilmesini engellemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, literatürde adölesan gebeliğin KMD ve kemik kütlesi üzerine olan etkisine dair görüş birliği mevcut değildir. Çalışma sonuçlarının birbirinden farklı oluşu, bu çalışmaların örneklemelerinin birçok ırktan, farklı özellikteki hasta popülasyonlarını ve kontrol gruplarını içermesinden kaynaklanmış olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında KMD'de ölçülen Lomber T, Lomber Z, Femur T, Femur Z düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup, adölesan gebeliğin kemik mineral dansitometrisini pozitif yönde etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu durumun gebelik sırasındaki artan osteoblastik aktiviteye bağlı kemik kütlesinde artışa neden olduğu ve adölesan gebeliklerin doruk kemik kütlesi üzerinde pozitif etkili olduğu hipoteziyle uyumludur. Her ne kadar çalışmamızda adölesan dönemdeki ilk doğumun artmış postmenopozal kemik yoğunluğu ile ilişkili olduğu gözlenmiş olsa da, ülkemizde halen çok önemli bir sorun olan ve kısa ve uzun dönemde birçok olumsuz maternal ve neonatal sonuçları olabileceği gösterilen adölesan dönemde yapılan doğumlarla ilişkili yanlış bir algı oluşturmak istememekteyiz. Ancak adölesan gebeliklerin postmenopozal kemik yoğunluğu üzerine etkisini değerlendirecek farklı yaş gruplarını da içeren geniş örneklemli ve daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Dehne KL, Riedner G. Adolescence--a dynamic concept. *Reprod Health Matters*. 2001; 9 (17): 11-5.
2. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE; WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005; 365 (9465): 1147-52.
3. Türkiye İstatistik Kurumu, İl, yaş grubu ve cinsiyete göre nüfus. 2017. [Cited 19 November 2018]. Available from http://www.tuik.gov.tr/PrelstatistikTablo.do?istab_id=945.
4. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Adölesan Doğurganlık ve Annelik. 2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Ankara, Türkiye, 2014. [Cited 19 November 2018]. Available from: http://www.hips.hacettepe.edu.tr/tnsa2013/rapor/TNSA_2013_ana_rapor.pdf
5. Lloyd T, Lin HM, Egli DF, Dodson WC, Demers LM, Legro RS. Adolescent Caucasian mothers have reduced adult hip bone density. *Fertil Steril*. 2002; 77 (1): 136-40.
6. Ott SM, Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE, Yoshida CK, Barlow WE. Effects of contraceptive use on bone biochemical markers in young women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86 (1): 179-85.

7. Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kaufman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85 (10): 3908-18.
8. Cho GJ, Shin JH, Yi KW, et al. Adolescent pregnancy is associated with osteoporosis in postmenopausal women. *Menopause.* 2012; 19 (4): 456-60.
9. Teerapornpuntakit J, Chanprapaph P, Charoenphandhu N. Previous Adolescent Pregnancy and Breastfeeding Does Not Negatively Affect Bone Mineral Density at the Age of Peak Bone Mass. *Breastfeed Med.* 2018; 13 (7): 500-5.
10. Yüce T, Kalafat E, Koc A. Adolescent pregnancy; a determinant of bone mineral density in peri-menopausal women? *Maturitas.* 2015; 82 (2): 203-7.
11. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016; 96 (2): 449-547.
12. Chan GM, McMurry M, Westover K, Engelbert-Fenton K, Thomas MR. Effects of increased dietary calcium intake upon the calcium and bone mineral status of lactating adolescent and adult women. *Am J Clin Nutr.* 1987; 46 (2): 319-23.
13. Bezerra FF, Mendonça LM, Lobato EC, O'Brien KO, Donangelo CM. Bone mass is recovered from lactation to postweaning in adolescent mothers with low calcium intakes. *Am J Clin Nutr.* 2004 Nov; 80 (5): 1322-6.
14. Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N. Endochondral bone growth, bone calcium accretion, and bone mineral density: how are they related? *J Physiol Sci.* 2012; 62 (4): 299-307.
15. Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol.* 2001; 26 (2): 79-94.
16. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 1999 Dec; 20 (6): 788-804.
17. Khosla S, Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Klee GG, Riggs BL. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83 (7): 2266-74.
18. Özcan H, Oskay Ü. Menopoz döneminde semptom yönetiminde kanıta dayalı uygulamalar. *Göztepe Tıp Dergisi*, 2013. 28 (4): 157-63.
19. Ward KA, Adams JE, Roberts SA, Mughal Z, Seif MW. Postpartum bone status in teenage mothers assessed using peripheral quantitative computed tomography. *J Clin Densitom.* 2009; 12 (2): 219-23.
20. Demir B, Haberal A, Geyik P, et al. Identification of the risk factors for osteoporosis among postmenopausal women. *Maturitas.* 2008; 60 (3-4): 253-6.
21. Kim YM, Hyun NR, Shon HS, et al. Assessment of clinical risk factors to validate the probability of osteoporosis and subsequent fractures in Korean women. *Calcif Tissue Int.* 2008; 83 (6): 380-7.

Interatrial conduction disorders in patients with ST-elevation myocardial infarction

ST-segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda interatrial ileti bozuklukları

Gökhan Altunbaş¹ Ertan Vuruşkan¹ Fatma Yılmaz Coşkun¹ Murat Sucu¹

Gaziantep University Medical Faculty Hospital, Department of Cardiology, Gaziantep, Turkey

Abstract

Aim: The most significant clinical association of interatrial block (IAB) was found with increased risk of atrial fibrillation and ischemic stroke. In this study, we sought to evaluate P wave duration and interatrial block in patients presented with acute ST-segment-elevation myocardial infarction (STEMI) who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI).

Materials and Methods: We performed a retrospective analysis of patients presented with acute STEMI who underwent emergent PCI. Follow-up electrocardiograms were obtained from electronic database system. Echocardiographic data were also obtained from electronic patient records. Electrocardiographic measurements were performed using SEMA Workstation 3.8.1 (Schiller AG).

Results: Primary analysis included 200 consecutive patients with STEMI. However, there were 20 in-hospital deaths and 83 patients were lost to follow-up. Remaining 97 patients (80 male, 17 female) were included in the final analysis. Mean age was 57.02±12.18 years. There were 48 patients with anterior STEMI and 49 patients with inferior STEMI. Mean duration of follow-up was 11 months and ECGs at the end of the follow up revealed that the frequency of partial and advanced IAB were 13.2% and 7.7% respectively. Statistical analysis showed that neither P wave duration nor IAB showed significant association with the infarct related artery lesion localization. Also, the degree of systolic dysfunction was not associated with IAB. Only male gender and left atrial diameter had significant positive correlation with P wave duration.

Conclusion: IAB was not rare in patients with a history of acute coronary syndrome. The infarct related artery does not seem to have a significant correlation with interatrial conduction.

Keywords: Interatrial block, acute coronary syndrome, electrocardiography.

Öz

Amaç: İnteratrial bloğun klinikte en önemli ilişkisi bu hastalarda atrial fibrilasyon ve iskemik strok riskinin arttığına gösterilmiş olmasındır. Bu çalışmamızda ST-segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI) ile başvurup primer perkütan koroner girişim (PCI) yapılan hastaların takibinde EKG'de P dalga süresi ve interatrial bloğu incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: STEMI ile başvuran ve acil PCI uygulanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Takip EKG'leri ve ekokardiyografileri sistemden tarandı. EKG ölçümleri SEMA Workstation 3.8.1 (Schiller AG) yardımıyla yapıldı.

Bulgular: Primer analize 200 hasta dahil edildi. Ancak 20 hastanın hastane içi ölüm nedeniyle kaybedildiği ve 83 hastanın ise indeks olaydan sonra tekrar takibe gelmediği saptandı. Bu nedenle son analize 97 hasta (80 erkek, 17 kadın) dahil edildi. Ortalama yaş 57,02±12,18 yıl idi. 48 hasta ön duvar STEMI ve 49 hasta ise alt duvar STEMI ile başvurdu. İndeks olay sonrası ortalama takip süresi 11 ay olarak hesaplandı.

Corresponding author: Gökhan Altunbaş
Gaziantep University Medical Faculty Hospital, Department of
Cardiology, Gaziantep, Turkey
E-mail: drgokhanaltun@gmail.com
Received: 12.02.2019 Accepted: 22.04.2019

Takip süresi sonunda kısmi İAB %13,2, ileri İAB ise 7,7% olarak izlendi. İstatistiksel analiz sonucuna göre P dalga süresi ve İAB infarkt arter lokalizasyonu ile ilişkili bulunamadı. Aynı zamanda enfarktüs sonrası gelişen sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ile de İAB arasında ilişkili bulunamadı. P dalga süresi ile sadece erkek cinsiyet ve sol atrial çap arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi.

Sonuç: İAB'nin koroner arter hastalarında nadir olmadığı görüldü. Aynı zamanda enfarkt arterinin interatrial ileti ile ilişkisi olmadığı gözlemlendi.

Anahtar Sözcükler: İnteratrial blok, akut koroner sendrom, elektrokardiyografi.

Introduction

Interatrial conduction is evaluated on surface electrocardiography (ECG) by the morphology and duration of P wave. Dilated left atrium will result in prolonged P wave duration and/or biphasic/notched P wave morphologies. Recently published scientific data indicate the clinical significance of interatrial block (IAB), the most important of which is increased risk of stroke. In the ARIC trial, the incidence of ischemic stroke was more than twice in patients with advanced IAB compared to patients with no IAB (1). Most of the studies evaluating interatrial block has been performed in non-selected populations or patients with heart failure. Here, we evaluated patients presenting with ST-elevation acute myocardial infarction who underwent emergent primary percutaneous coronary intervention (PCI). Follow-up ECGs are observed in order to clarify the incidence and risk factors for development of interatrial block in this patient population. We also evaluated risk factors and clinical variables associated with IAB in patients with acute myocardial infarction.

Materials and Methods

Retrospective evaluation of patient charts was performed. We evaluated 200 consecutive patients with acute ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention (PCI) with implantation of at least one stent. Approval of local ethics committee was obtained. ECGs of the patients were evaluated using SEMA Workstation 3.8.1 (Schiller AG). Clinical variables of the patients and angiographic results were also obtained from electronic patient data system. Based on ECG, IAB was defined as absent (P wave < 120 ms), mild (P wave \geq 120 ms with normal morphology) and advanced (P wave \geq 120 ms with biphasic P waves in inferior leads).

Statistical Analysis

Shapiro Wilk test was used to test the normal distribution of the data. Since all of the numerical variables across groups were normally distributed ($p < 0.05$), nonparametric statistical methods were

used. The Mann-Whitney U test is used to compare differences between two independent groups. The Kruskal-Wallis test is used to compare mean difference among three or more groups. Spearman rank correlation analysis was used to detect the association between numerical variables that do not have normal distribution and Ki square test was used to evaluate the association between categorical variables. Mean \pm standard deviation was used for descriptive statistics and number and percentage (%) was used for categorical variables. SPSS for Windows version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analyses. A two-sided $p < 0.05$ was considered significant.

Results

We evaluated 200 patients with ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI). There were 20 in-hospital deaths due to myocardial infarction (10%). Also, 83 patients were lost to follow-up and no control visits were recorded after the index event. For the remaining 97 patients, the mean duration of follow-up was 11 months (min. 1 month and max. 28 months). Mean age of the remaining 97 patients was 57.02 ± 12.18 years. Clinical, ECG and echocardiographic variables of the patients are demonstrated in Table 1. Among 97 patients, 49 were presented with acute inferior STEMI of which 19 had circumflex coronary artery (Cx) occlusion and 30 had right coronary artery (RCA) occlusion. 48 patients were admitted with anterior STEMI and all had left anterior descending coronary artery (LAD) occlusion. (Figure-1) is a sample ECG obtained from a patient who experienced anterior STEMI seven months before. ECG shows prolonged P waves. (Figure-2) is zoomed view of the same ECG which clearly shows prolonged and biphasic P waves in inferior leads, especially lead III. When gender was evaluated as regards to the lesion localization, LAD was the most frequently associated infarct related artery in men, whereas Cx was the least frequent infarct related artery in both genders. At the final visit, only one patient was on atrial fibrillation. The frequency of partial IAB was 13.2% and advanced IAB was 7.7%. P

wave duration had a significant positive correlation with male gender (p: 0.03). Also, there was a significant correlation between P wave duration and left atrial diameter (r: 0.239 p: 0.02). There was no significant association between electrocardiographic P wave duration and infarct related artery-lesion localization (Table-2). In

addition, the presence and degree of IAB was not associated with lesion localization. The mean ejection fraction (EF) of the patients was 50.63±10 % (min. 25%, max. 60%). The degree of systolic dysfunction, as assessed by EF was also not associated with P wave duration (p: 0.93).

Table-1. Baseline characteristics of the patients.

Mean age (years)	57.02±12.18
Gender	Male: 80 Female: 17
EF (%)	50.63±10
P wave duration (ms)	112.81±16.92
LA diameter (mm)	36.98±5.83
Lesion localization	LAD: 48 Cx: 19 RCA: 30

EF: ejection fraction, LA: left atrium, LAD: left anterior descending, Cx: circumflex, RCA: right coronary artery

Table-2. The mean±standard deviation values of electrocardiographic P wave duration of the patients based on culprit lesion localization.

	Cx (n:19)	LAD (n:45)	RCA (n:30)	p
P wave duration (ms)	112.26±15.26	114.71±19.18	110.93±14.32	0.92

Cx: circumflex, LAD: left anterior descending, RCA: right coronary artery

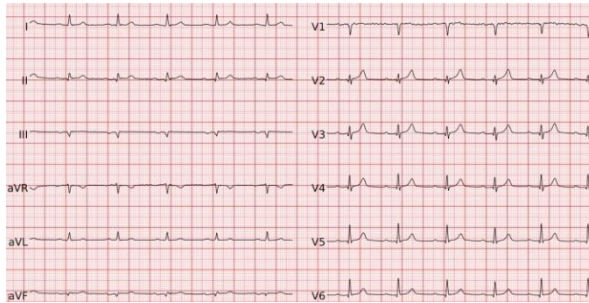


Figure-1. 12-lead ECG showing sinus rhythm and prolonged P waves in a patient with prior inferior wall myocardial infarction.



Figure-2. Zoomed view of figure-1 showing prolonged and biphasic P waves are clearly visible on III.

Discussion

In this study, we evaluated interatrial conduction properties in patients with STEMI and found that the presence and degree of IAB was not associated with either infarct related artery or the degree of systolic dysfunction developed after infarction.

Inter atrial block is gaining more and more interest in recent research publications. The majority of findings indicate increased risk of ischemic stroke in patients with interatrial block (2, 3). In addition to the elderly, IAB was found to be significantly more frequent in younger patients (≤55 years of age) with cryptogenic stroke (4). Also, IAB has a strong correlation with the development of atrial fibrillation and recurrence of atrial fibrillation after cardioversion or ablation (5-8).

Alexander et al. (9) retrospectively evaluated patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) and found that the frequency of partial and advanced IAB was 31.9% and 6.5% respectively. The frequency of advanced IAB is quite similar to our findings.

They also found that no specific coronary artery lesion localization was associated with IAB. This is also consistent with our findings. They also found that patients with IAB had higher prevalence of multivessel coronary artery disease. At the end of the 12-month follow-up after NSTEMI, patients developing atrial fibrillation had higher prevalence of IAB.

We also did not find any significant association between culprit artery and presence and degree of IAB. However, Ariyarajah et al. (10) studied patients with evidence of ischemia on exercise stress test. After coronary angiography, they found that patients with baseline IAB, the predominant lesion was proximal and mid right coronary artery stenosis and for patients without IAB there was no such difference. The opposite findings between our study and Ariyarajah et al.'s study can be explained in part by different patient cohorts. They studied patients with stable ischemic heart disease but we included only patients with acute ST-segment-elevation myocardial infarction.

Çinier et al. (11) evaluated patients with STEMI, a cohort similar to our patients. They found that, like our findings, the patients with IAB were significantly older. However, their findings indicate that patients with IAB had more frequently right coronary artery lesions as the culprit artery for acute coronary syndrome. They also performed a 12-month follow-up and showed that new-onset atrial fibrillation was more frequent in patients with baseline IAB.

IAB is also a frequent accompanying abnormality in patients with heart failure. Abdellah et al. (12) evaluated the frequency and clinical associates of IAB in patients with systolic heart failure. They found that patients with IAB had significantly

higher functional classes and increased mortality during 12-month follow up period. Sadiq Ali et al (13) evaluated patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy (CRT). At baseline there were 37 patients with advanced IAB and during follow-up period, atrial fibrillation occurrence was significantly more frequent among patients with advanced IAB compared to patients without IAB.

We found a significant positive correlation between IAB and male gender. Male patients had significantly more IAB and prolonged P wave durations compared to female counterparts. Also, left atrial dilatation was significantly associated with prolonged P wave duration and IAB. IAB reflects prolonged activation of the atria through Bachmann bundle and thus this prolonged P wave duration in patients with left atrial dilatation is an expected finding. However, IAB is not the same phenomenon with left atrial dilatation. Advanced IAB can be seen in patients with acute pericarditis, acute myocardial infarction without left atrial dilatation (14). Also, in these cases, IAB can be reversible. After the index event has been cured, interatrial conduction returns to normal and P wave duration can also return to baseline.

Conclusion

Interatrial block frequently accompanies coronary artery disease. However, there does not seem a relationship between interatrial conduction delay and coronary lesion localization in patients who experienced a ST-segment-elevation myocardial infarction.

Conflict of interests

There is no conflict of interests regarding the publication of this paper for the authors.

References

1. O'neal WT, Kamel H, Zhang ZM, Chen LY, Alonso A, Soliman EZ. Advanced interatrial block and ischemic stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2016; 87: 352-6.
2. Ariyarajah V, Apiyasawat S, Najjar H, Mercado K, Puri P, Spodick DH. Frequency of interatrial block in patients with sinus rhythm hospitalized for stroke and comparison to those without interatrial block. *Am J Cardiol* 2007; 99: 49-52.
3. Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol* 2005; 95: 667-8.
4. Cotter PE, Martin PJ, Pugh PJ, Warburton EA, Cheriyan J, Belham M. Increased incidence of interatrial block in younger adults with cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Cerebrovasc Dis Extra* 2011; 1: 36-43.
5. Escobar-Robledo LA, Bayes-de-Luna A, Lupon J, et al. Advanced interatrial block predicts new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke in patients with heart failure: the "Bayes' Syndrome-HF" study. *Int J Cardiol* 2018; 271: 174-80.

6. Skov MW, Ghouse J, Kühl JT, et al. Risk prediction of atrial fibrillation based on electrocardiographic interatrial block. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (11). doi: 10.1161/JAHA.117.008247.
7. Wu JT, Long DY, Dong JZ, et al. Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol* 2016; 68: 352-6.
8. Enriquez A, Conde D, Hopman W, et al. Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 52-6.
9. Alexander B, MacHaalany J, Lam B, et al. Comparison of the extent of coronary artery disease in patients with versus without interatrial block and implications for new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2017; 119: 1162-5.
10. Ariyarajah V, Fernandes J, Apiyasawat S, Spodick DH. Angiographic localization of potential culprit coronary arteries in patients with interatrial block following a positive exercise tolerance test. *Am J Cardiol* 2007; 99: 58-61.
11. Çinier G, Tekkeşin Aİ, Genç D, et al. Interatrial block as a predictor of atrial fibrillation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2018; 41: 1232-7.
12. Abdellah AT, El-Nagary M. Prevalence of P wave dispersion and interatrial block in patients with systolic heart failure and their relationship with functional status, hospitalization and one year mortality. *Egypt Heart J* 2018; 70: 181-7.
13. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, et al. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 586-91.
14. Chhabra L, Devadoss R, Chaubey VK, Spodick DH. Interatrial block in the modern era. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10: 181-9.

Evaluation of chondrogenesis and osteogenesis via Wnt/ β -Catenin, S100 immunoexpression and histomorphometry in fetal rats following maternal uterine artery ligation

Maternal uterin arter ligasyon modeli uygulanan fetal sıçanlarda kondrojeniz ve osteogenezin Wnt/ β -Catenin, S100 immünoekspresyon ve histomorfometri ile değerlendirilmesi

Serap Uslu¹  Gülperi Öktem²  Fatih Oltulu²  Kenan Demir² 
Arzu İrban³  Gülçin Başdemir⁴  Ümit İnce⁵  Ayşegül Uysal³ 

¹ Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turkey

² Ege University, Faculty of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Turkey

³ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul, Turkey

⁴ Okan University, Faculty of Medicine, Department of Pathology, Istanbul, Turkey

⁵ Acıbadem University, School of Medicine, Department of Pathology, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: The aim of this study is to investigate the effects of intrauterine growth retardation depending on maternal uterine artery ligation model, Wnt/ β -catenin and S100 expression immunohistochemistry and histomorphometrically on growth plate and bone tissue of fetal rats.

Materials and Methods: Maternal rats were randomly divided into 3 groups (n=5). No surgery or anesthesia were applied in control group. Bilaterally the maternal uterine arteries were ligated on gestational day 18 in experimental group. Although all surgical procedures were performed in sham group, the uterine artery ligation were not made. Fetuses were taken on gestational day 20, thicknesses of growth plate and zones, trabecular number and thickness and cortical thickness were evaluated with the histomorphometrically in samples from left proximal tibia. The expressions of β -catenin and S100 immunohistochemically were evaluated in the growth plate.

Results: Thicknesses of growth plate ($p<0.01$), proliferation zone ($p<0.05$) and degeneration zone ($p<0.01$) were measured significantly thinner in experimental group than the others and thicknesses of hypertrophic zones were lesser than the control and sham group, but the results were not statistically significant ($p>0.05$). Also trabecular numbers were lower ($p<0.01$) and trabecular thickness were also thinner ($p<0.05$) in experimental group. Expression of β -catenin was declined and S100 expression was increased in experimental group.

Conclusion: We conclude that maternal uterine artery ligation, leads to shortness of growth plate and degenerated bone architecture because of Wnt/ β -catenin signaling pathway.

Keywords: Intrauterine growth retardation, uterine artery ligation, growth plate, β -catenin, S100, histomorphometry.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sıçanlarda maternal uterin arter ligasyonuna bağlı olarak gelişen intrauterin büyüme geriliği modelinde büyüme plağı ve kemik dokuda Wnt/ β -catenin ve S100 ekspresyonlarının immünohistokimyasal ve histomorfometrik olarak değerlendirilmesidir.

Corresponding author: Serap Uslu
Istanbul Medeniyet University, Faculty of Medicine,
Department of Histology and Embryology, Istanbul, Turkey
E-mail: musiuslu@gmail.com
Received: 28.12.2018 Accepted: 29.04.2019

Gereç ve Yöntem: Gebe sıçanlar üç gruba ayrıldı (n=5). Kontrol grubuna cerrahi veya anestezi uygulanmadı. Deney grubunda, gebelik 18. gününde maternal uterin arterlere bilateral ligasyon yapıldı. Sham grubuna uterin arter ligasyonu dışındaki tüm cerrahi işlemler uygulandı. Fetüsler gebeliğin 20. gününde alındı, sol proksimal tibiadan büyüme plağı ve zonlarının kalınlıkları, trabeküler sayı ve kalınlıkları, kortikal kalınlıklar histomorfometrik olarak ölçüldü. Büyüme plağında β -catenin ve S100 ekspresyonları immunohistokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Deney grubunda büyüme plağı ($p<0,01$), proliferasyon zonu ($p<0,05$) ve dejenerasyon zonun kalınlıkları ($p<0,01$) belirgin olarak daha ince bulundu. Hipertrofik zonların kalınlığı daha az olarak ölçüldü ($p>0,05$). Aynı zamanda daha düşük sayıda trabeküler yapı ($p<0,01$) ve daha ince trabeküler kalınlık ($p<0,05$) bulundu. Deney grubunda β -catenin ekspresyonu daha düşük iken S100 ekspresyonunda artış saptandı.

Sonuç: Bu çalışma, maternal uterin arter ligasyonuna bağlı fetal sıçan intrauterine büyüme geriliği modelinde, Wnt/ β -catenin sinyal yolağındaki azalmaya bağlı olarak dejenere kemik yapısı ve büyüme plağında kısalmaya yol açtığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: Intrauterin büyüme geriliği, uterin arter ligasyonu, büyüme plağı, β -catenin, S100, histomorfometri.

Introduction

Intrauterine growth is modulated by blood flow in which oxygen, nutritional and hormonal factors are delivered through mother to fetus. If this blood flow is restricted or slowed down, fetal development is affected resulting in intrauterine growth retardation (IUGR). Intrauterine growth retardation causes perinatal mortality and some serious disorders such as heart, brain and bone defects (1-5).

Development and growth of long bones, which is a complicated process, consists of stem cell proliferation, differentiation, synthesis and remodeling of bone extracellular matrix and growth plate (6). Growth plates generate a model for development and grow into long bones via endochondral ossification. Mesenchymal stem cells (MSCs) differentiate into cartilage cells and these cells synthesize and secrete type II collagen fibers and extracellular matrix, and then this cartilaginous model differentiates into bone (1, 6-10). Growth plate consists of four histological layers consisting of reservation, proliferation, hypertrophic and degeneration zones. The cartilage cells of reservation zone synthesize cartilage matrix and function as stem-like cells. Proliferating chondrocytes are located in the proliferative zone. Degenerative zone is the last zone of the growth plate. Blood vessels invade this zone and bring osteoprogenitor cells which generate into bone tissue (11-13).

Developmental processes of cartilage and bone are regulated by Wnt proteins. Wnt proteins, which are part of canonical and non-canonical signaling pathways, consist of 19 members. Wnt/ β -catenin constitutes canonical pathway. This pathway affects proliferation and

differentiation of MSCs into cartilage in endochondral ossification process at early stages and bone cells metabolism (9, 14-18). S100 proteins play an essential role for cell survival, differentiation, growth and mobility. Moreover, these proteins affect cellular surface receptors involved in signal transduction in various cell types such as Schwann cells, glial cells and cartilage cells. S100 proteins are known to effective in cartilage matrix synthesis and repair (19-21). It is important to determine the amount of S100 proteins in endochondral ossification in relation to synthesis of collagen II in chondrocytes (20).

We investigate the effects of intrauterine growth retardation depending on maternal uterine artery ligation model, Wnt/ β -catenin and S100 expression immunohistochemistry and histomorphometrically on growth plate and bone tissue of fetal rats.

Materials and Methods

Experimental and animal design

Total of fifteen pregnant rats, were obtained from the local Animal Ethics Committee at Ege University School of Medicine, were divided randomly into three groups (n=5) and rats were individually placed into the cages. The rats were acclimated to the local vivarium conditions (23-24°C and 12/12 light-dark cycle) and fed commercial natural diet for one month. Vaginal smear was collected every morning at 09.00 o'clock to determined estrous cycle days. The female rats were mated with male rats during one night. Vaginal plaques were checked in the next morning. Rats with positive vaginal plaques (gestational day (GD) 0) were divided into three

groups next morning. All surgical procedures were done under sterile conditions and the rats were anesthetized using xylazine (6 mg/kg) and ketamine (30 mg/kg) intraperitoneally (2, 3). Experimental group received bilateral uterine artery ligation near the cervical end of the artery cascade on GD 18. Loss of pulsation in the artery was detected, bleeding control was performed and abdominal layers were closed in experimental group. Sham group received all surgical procedures except uterine artery ligation on GD 18. Control group received no surgical treatment (2, 3). All fetuses were delivered by caesarean section on GD 20. Left proximal tibiae were dissected and fixed. After the 3 days decalcification in 10% formic acid, routine tissue processing was performed on all tissues in. Tissue sections of 5- μ m were stained with Hematoxylin-Eosin (H&E), Safranin O and Masson's Trichrome for evaluation of growth plate and trabecular structure histomorphometrically. Expressions of β -catenin and S100 were determined via immunohistochemistry (22, 23).

Histomorphometrical analyses

In samples from left proximal tibia, thicknesses of growth plate, thickness of reserve, proliferative, hypertrophic and degenerative zones, trabecular number and thickness, and cortical thickness were evaluated with histomorphometry analysis. Histomorphometry was performed via Olympus BX51 (bright-field microscope, America Inc., USA). Briefly, the measurement of trabecular and cortical width was done directly at 5 different points. A minimum of 5 serial sections in each rats and all area in each section were quantified at a magnification of X40 and X100 in each section after processing by a semiautomatic digitizer from The University of Texas Health Science Center at San Antonio (UTHSCSA Image Tool for Windows Version 1.28) (5, 12, 23, 24, 25, 26).

Immunohistochemical analyses

Tissue sections of 5 μ m were taken from paraffin blocks. The tissue blocks were chosen carefully after histological assessment of sections stained with hematoxylin and eosin (hematoxylin acc. to Gill III, Cat. no. 1.05174; eosin solution 0.5% alcoholic, Cat. no. 1.02439, Merck, Darmstadt, Germany). For immunohistochemical staining, sections were incubated overnight at 58°C and then immersed in xylene and rehydrated through a series of ethanol solutions. Sections were washed with both distilled water and phosphate-buffered saline solution (PBS, P4417; Sigma-Aldrich, St Louis, MO) for 10 minutes and then

treated with citrate buffer (ph:7,6) for 5 minutes at 90W and for 15 minutes at 360W in microwave oven. Following washing with PBS, sections were delineated with a Dako Pap pen (S2002, Dako, Glostrup, Denmark) and incubated in a solution of 3% hydrogen peroxide for 5 minutes to inhibit endogenous peroxidase activity. After washing in PBS, sections were incubated with nonimmune serum for 1 hour and then incubated with primary antibodies: β -catenin (1/100, Dako, Denmark), S100 (1/100, Dako, Denmark) overnight at 4°C in a refrigerator. Sections were washed 3 times for 5 minutes each with PBS, followed by incubation with biotinylated secondary antibody and then with streptavidin-conjugated to horseradish peroxidase in PBS for 30 minutes each (Histostain-Plus Kit (HRP- 1000), Invitrogen). After washing 3 times with PBS, sections were incubated with DAB (liquid DAB-Plus substrate Kit, Invitrogen) for 10 minutes for immunostaining. After washing with distilled water, sections were counterstained with Mayer's hematoxylin (MHS1, Sigma-Aldrich, Deutschland) and washed with distilled water. All slides were evaluated by conventional light microscopy (Olympus BX51, Olympus America Inc., USA). The presence of a brown precipitate indicated positive reaction for primary antibodies. Expressions of β -catenin and S100 were scored weak (+1), moderate (+2) or strong (+3) (27).

Statistical analyses

Multivariate analysis of variation (MANOVA) tests were used to determine differences in various measurements among different groups. $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Histomorphometrical analyses

Thickness of growth plate and growth plate zones: Thickness of growth plates was found to be significantly reduced in experimental group (1609.61 ± 56.09) than in the controls (2127.14 ± 79.89) and in Sham group (2163.97 ± 6966) ($p < 0.01$ for each). When the thicknesses of the zones in the growth plate are measured, thickness of the proliferation zone (910.02 ± 96.89) and degeneration zone (186.28 ± 71.21) were found to be reduced in experimental group than in controls (894.76 ± 99.68 ; 428.08 ± 37.85 respectively) ($p < 0.01$ for each). Thickness of hypertrophic zones in experimental group (602.68 ± 62.12) were also reduced compared to those in control (705.41 ± 95.47) and sham group (679.27 ± 96.24), but the differences were not statistically significant ($p > 0.05$ for each) (Figure-1a-c, Figure-2a-c, Table-1).

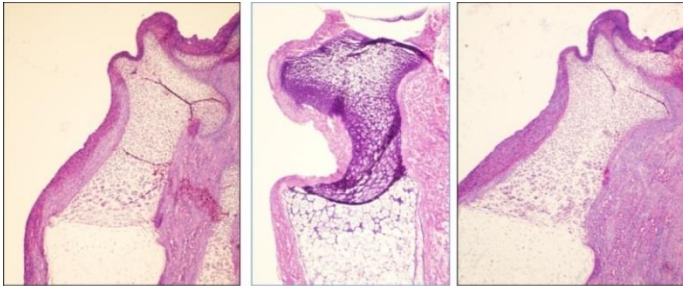


Figure-1. Photomicrographs of epiphyseal growth plate Hematoxylin-eosin X40, **a.** Control group. **b.** Experimental group. **c.** Sham group.

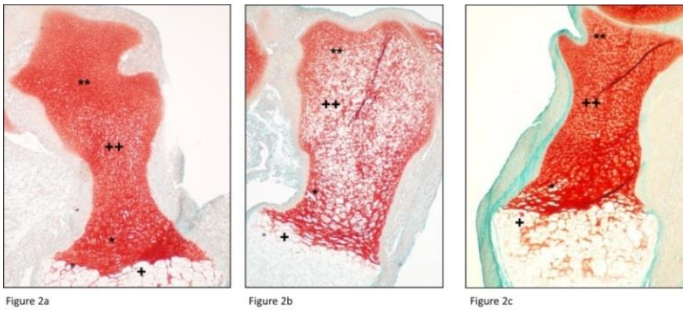


Figure-2. Photomicrographs of epiphyseal growth plate Safranin O X40 **a.** Control group. **b.** Experimental group. **c.** Sham group. **Reserve zone, ++Proliferative zone, *Hypertrophic zone, +Degenerative zone.

Table-1. Thickness of epiphyseal growth plate zones mean±SD, a: p<0.05 when compared with control group, aa: p<0.01 when compared with control group, b: p<0.05 when compared with sham group, bb: p<0.05 when compared with sham group. All thickness values are expressed in pixels (1 pixel = 0.36 µm).

Thickness of epiphyseal growth plate zones (pixel) mean±sd	Growth plate zone	Rezervation zone	Proliferation zone	Hypertrophic zone	Degeneration zone
Control group	2127.14±79.89	98.89±28.25	894.76±99.68	705.41±95.47	428.08±37.85
Sham group	2163.97±69.66	106.14±30.47	910.02±96.89	679.27±96.24	468.54±42.9
Experimental group	1609.61±56.09	76.57±16.8	910.02±96.89	602.68±62.12	186.28±71.21

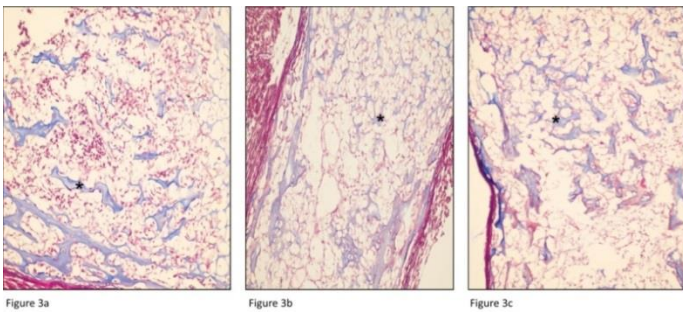


Figure-3. Representative photomicrographs of trabecular area Masson's Trichrome X100 **a.** Control group. **b.** Experimental group. **c.** Sham group. *Trabecula.

Table-2. Measurement of trabecular number, thickness and cortical thickness mean±SD, a: p<0.05 when compared with control group, aa: p<0.01 when compared with control group, b: p<0.05 when compared with sham group, bb: p<0.05 when compared with sham group. All thickness values are expressed in pixels (1 pixel = 0.36 µm).

mean±sd	Trabecular number	Trabecular thickness	Cortical thickness
Control group	37±5.05	38.87±10.92	36.07±8.43
Sham group	24.5±2.12	30.41±8.43	21.64±7.51
Experimental group	16.67±3.79	16.56±6.27	17.46±3.52

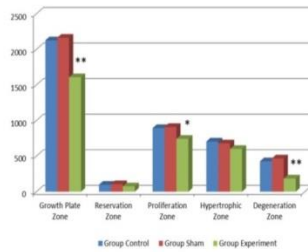


Figure 4a

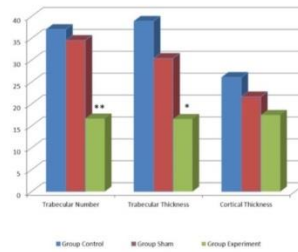


Figure 4b

Figure-4. Histomorphometrical analyses **a.** Thickness of epiphyseal growth plate zones. **b.** Measurement of trabecular number, thickness and cortical thickness. *compared to control group $p < 0.05$, **compared to control group $p < 0.01$

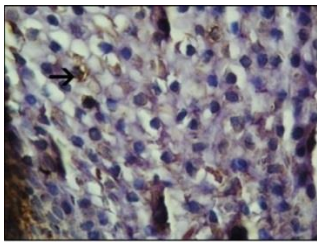


Figure 5a

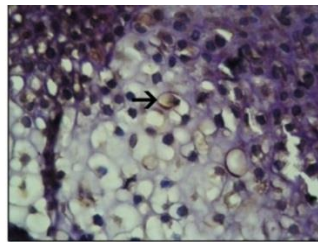


Figure 5b

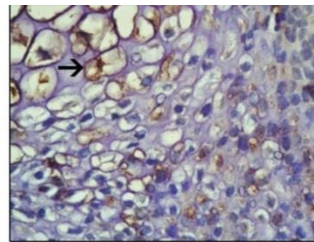


Figure 5c

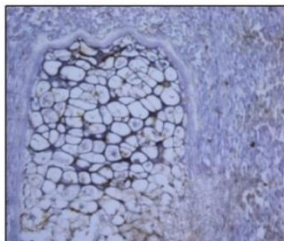


Figure 5d

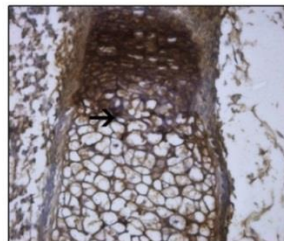


Figure 5e

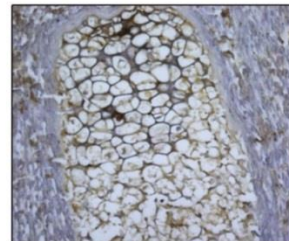


Figure 5f

Figure-5. Immunohistochemistry expressions of β -catenin and S100 in epiphyseal growth plate. β -catenin immunoreactivity X100 **a.** Control group. **b.** Experimental group. **c.** Sham group. S100 immunoreactivity X40 **d.** Control group. **e.** Experimental group. **f.** Sham group. black arrow: positive immunostaining.

Trabecular numbers and thickness: Trabecular numbers were lower in experimental group than control and sham groups ($p < 0.01$ for each). Trabecular thickness was reduced in the experimental group (16.67 ± 3.79) than in the control (37 ± 5.05) and sham groups (24.5 ± 2.12) ($p < 0.05$ for each) (Figure-3a-c, Table-2).

Cortical thickness: Cortical thickness of experimental group (17.46 ± 3.52) was lower than the control (36.07 ± 8.43) and sham groups (21.64 ± 7.51) but no statistical significance was found in these changes ($p > 0.05$ for each) (Table-2).

Immunohistochemical expression of β -catenin and S-100 in growth plate

Examination of β -catenin immunoreactivity in growth plates during intrauterine growth retardation were demonstrated (Figure 4a, b, c).

Immunoreactivity of β -catenin was lower in experimental group (+1, weak) compared to the control and sham groups (+2, moderate). According to the results of the S100 immunoreactivity, higher levels of immunoreactive S100 were observed in experimental group (+2, moderate) compared to those in control and sham groups (+1, weak) (Figure-4d, e, f).

Discussion

In this study, we used bilateral uterine artery ligation model of uteroplacental insufficiency to demonstrate that Wnt/ β -catenin and S100 expression immunohistochemistry and histomorphometrically on growth plate and bone tissue of fetal rats. Intrauterine growth retardation is very common all over the world, because 13.7 million infants are born with low birth weight

every year. Statistics show that 11% of IUGR cases worldwide are located in developing countries, so intrauterine growth retardation is estimated to be 6 times higher in developing countries (28). For this reason, IUGR studies are extremely important. Poor nutrition and uteroplacental insufficiency, related to IUGR, cause maternal malnutrition during pregnancy period. Previous study showed that, the surgical bilateral uterine artery ligation technique represents a more suitable model to study placental insufficiency (29). Placental nutrition is the most important factor in intrauterine life because fetal development and growth depend on oxygen and glucose. When intrauterine restrictions occur, fetal growth breaks down which may lead to increased perinatal mortality and morbidity. Additionally, intrauterine growth retardation is a risk factor of metabolic syndrome, growth retardation, ischemic heart disease and skeletal abnormalities (2, 4, 30, 31).

The growth plate is shaped as a result of proliferation, differentiation of stem cells and chondrocytes. Especially, the growth and differentiation of stem cells in the reservation zone results in unidirectional bone growth. Hypertrophic cells occur as a result of cellular changes in the proliferation and hypertrophic zone. After the formation of hypertrophy, proliferation shut down in this zone (32, 33). Moreover, the number of hypertrophic chondrocytes is reduced, it leads to reduction in growth plate height claim that chondrocyte proliferation, hypertrophy and longitudinal growth of long bone are fundamentally affected by one another (34, 35). If any hazardous changes occur during this process; thickness of growth plate will be reduced leading to reduced bone formation (35). Thickness of growth plate correlates directly with longitudinal bone growth (11, 36). Histomorphometrical results of this study suggest that the length of growth plate and thickness of its zones was decreased in the experimental group compared to control and sham groups. The reduction of the thickness of the growth plate zones is associated with cartilage cells and different cell types located in these zones. Our results are consistent with the previous studies.

In our study, we show that a distinct decrease in the thickness and number of trabecula occurs after performing of uterine artery ligation in the experimental group. Trabecular architecture affects bone mass and bone quality (5). Tomaszewska et al. claimed that when this architectural structure was destroyed in peri- and postnatal life, bone will be very fragile in the adult life. Trabecular number indicates the quantity of mineralized bone (5). The deficiency of bone trabeculae is related to cartilage structure (37).

Vascular organizations and the nutrition in the postnatal life, provided from this vascular organization, are the most important factors for chondrogenesis and osteogenesis. Moreover, this vessel development and nutrition supply are necessary for homeostasis of bone (35).

WNT/ β -catenin stimulates the growth plate chondrocytes in chondrogenesis (33, 34). Moreover, β -catenin has major effects in the differentiation of MSCs to chondroblast and osteoblast and proliferation of these cells in osteogenesis (14, 15, 40, 41, 42). Tamamura claims that β -catenin levels have an important role in skeletogenesis. Wnt/ β -catenin signaling pathway is effective on chondrocyte behavior and maturation in developmental process in normal skeletal development (9, 36). Previous studies claim that expression of multiple Wnt/ β -catenin signaling components have been detected in the growth plate cartilage, especially in prehypertrophic and hypertrophic chondrocytes (16). Moreover, when the Wnt expression is blocked in osteoblast, newly formed bone mass and the thickness of hypertrophic zone decreases in the growth plate (16, 39). Golovchenko et al., showed that rate of trabecular bone architecture in developing stages related to levels of β -catenin expression in chondrocytes in the hypertrophic zone (37). In our study, in experimental group, β -catenin immunoreactivities were lower than those in the other groups.

Previous studies showed that different zones of the growth plate express S100 protein in different ratios. Chondrocytes present in hypertrophic and degeneration zones express more S100 protein. At the same time, it has been found that cartilage cells located in the regions where cartilage damage occurs are expressed more S100 because it has important effects on early cartilage matrix synthesis and repair (20, 43). In our study, increasing expression of S100 in the experimental group indicates that cartilage cells produce matrix proteins for repair after uterine artery ligation.

Chondrogenesis and osteogenesis, is a complex and multi-component process, is affected by many factors as well as placental insufficiency. Disclosure of the molecular mechanism of damage in growth zones and bone architecture in growth retardation due to placental insufficiency will enable the development of new treatment methods.

Conclusion

We conclude that uterine artery ligation leads to shortness of growth plate and degenerated bone architecture because of reduced Wnt/ β -catenin signaling.

Conflict of interests

There is no conflict of interests regarding the publication of this paper for the authors. All authors have read and approved the final version of the article.

References

1. Provot S, Schipani E. Fetal growth plate a developmental model of cellular adaptation to hypoxia. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 26-39.
2. Uysal A, Oktem G, Yilmaz Y, Uslu S, Aktug H, Yurtseven M. Quantitative immunohistochemical analysis of nitric oxide synthases and apoptosis regulator proteins in the fetal rat brain following maternal uterine artery ligation. *Int J Neurosci* 2008; 118 (6): 891-901.
3. Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A. Intrauterine growth restriction-etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol*. 2005; 20 (3): 301-22.
4. Cetin I, Alvino G. Intrauterine growth restriction: Implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta* 2009; 30 (23): 77-82.
5. Tomaszewska E, Dobrowolski P, Wydrych J. Postnatal administration of 2-oxoglutaric acid improves articular and growth plate cartilages and bone tissue morphology in pigs prenatally treated with dexamethasone. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63 (5): 547-54.
6. Vortkamp A, Pathi S, Peretti GM, Carusob E M, Zaleskeb D J, Tabina C J. Recapitulation of signals regulating embryonic bone formation during postnatal growth and in fracture repair. *Mechanisms of Development* 1998; 71 (1-2): 65-76.
7. Erenpreisa J, Roach HI. Aberrations of cell cycle and cell death in normal development of the chick embryo growth plate. *Mech Ageing Dev* 1999; 108 (3): 227-38.
8. DeLise AM, Fischer L, Tuan RS. Cellular interactions and signaling in cartilage development. *Osteoarthritis and Cartilage* 2000; 8 (5): 309-34.
9. Tamamura Y, Otani T, Kanatani N et al. Developmental regulation of Wnt/ β -catenin signals are required for growth plate assembly, cartilage integrity, and endochondral ossification. *J Biol Chem* 2005; 280 (19): 19185-95.
10. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev* 2002; 16 (12): 1446-65.
11. Lee SH, Kim JY, Kim H et al. Amomum villosum induces longitudinal bone growth in adolescent female rats. *J Tradit Chin Med* 2012; 32 (3):453-8.
12. Park H, Kong SY, Kim HW, Yang IH. Altered cellular kinetics in growth plate according to alterations in weight bearing. *Yonsei Med J* 2012; 53 (3): 618-24.
13. Musumeci G, Castrogiovanni P, Loreto C, Castorina S, Pichler K, Weinberg A M. Post-traumatic caspase-3 expression in the adjacent areas of growth plate injury site: a morphological study. *Int J Mol Sci* 2013; 14 (8): 15767-84.
14. Chen Y, Whetstone HC, Lin AC et al. Beta-catenin signaling plays a disparate role in different phases of fracture repair: Implications for therapy to improve bone healing. *PLoS Med* 2007; 4 (7): e249.
15. Agholme F, Aspenberg P. Wnt signaling and orthopedics, an overview. *Acta Orthop* 2011; 82 (2): 125-30.
16. Lu C, Wan Y, Cao J et al. Wnt-mediated reciprocal regulation between cartilage and bone development during endochondral ossification. *Bone* 2013; 53 (2): 566-74.
17. Uslu S, Oktem G, Uysal A, Soner BC, Arbak S, Ince U. Stem cell and extracellular matrix-related molecules increase following melatonin treatment in the skin of postmenopausal rats. *Cell Biol Int* 2014; 38 (8): 924-932.
18. Moorer MC, Riddle RC. Regulation of Osteoblast Metabolism by Wnt Signaling. *Endocrinol Metab* 2018; 33 (3): 318-30.
19. Leonardi R, Villari L, Bernasconi G, Piacentini C, Baciliero U, Travali S. Cellular S100 protein immunostaining in human dysfunctional temporomandibular joint discs. *Arch Oral Biol* 2000; 45 (5): 411-8.
20. Aigner T, Neureiter D, Campean V, Soder S, Amann K. Expression of cartilage-specific markers in calcified and non-calcified atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 2008; 196 (1): 37-41.
21. Shia J, Klimstra DS, Li AR et al. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in colorectal carcinoma: an immunohistochemical and chromogenic in situ hybridization study. *Mod Pathol* 2005; 18 (10): 1350-6.

22. Yanga Y, Fana X, Tao J et al. Impact of prenatal hypoxia on fetal bone growth and osteoporosis in ovariectomized offspring rats. *Reprod Toxicol* 2018; 78: 1–8.
23. Ostergaard K, Andersen CB, Petersen J, Bendtzen K, Salter D. Validity of histopathological grading of articular cartilage from osteoarthritic knee joints. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (4): 208-13.
24. Uslu S, Uysal A, Oktem G, Yurtseven M, Tanyalcin T, Basdemir G. Constructive effect of exogenous Melatonin against osteoporosis after ovariectomy in rats. *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29 (5): 317-25.
25. Eriksson E, Zaman F, Chrysis D et al. Bortezomib Is Cytotoxic to the Human Growth Plate and Permanently Impairs Bone Growth in Young Mice. *PLoS One* 2012; 7 (11): e50523.
26. Lui JC, Jee YH, Garrison P et al. Differential aging of growth plate cartilage underlies differences in bone length and thus helps determine skeletal proportions. *PLoS Biol* 2018; 23; 16 (7): e2005263.
27. Oktem G, Uslu S, Vatansever SH, Aktug H, Yurtseven ME, Uysal A. Evaluation of the relationship between inducible nitric oxide synthase (iNOS) activity and effects of melatonin in experimental osteoporosis in the rat. *Surg Radio Anat* 2006; 28: 157-62.
28. He J, Niu Y, Wang F et al. Dietary curcumin supplementation attenuates inflammation, hepatic injury and oxidative damage in a rat model of intra-uterine growth retardation. *Br J Nutr* 2018; 120 (5): 537-48.
29. Goodspeed D, Seferovic MD, Holland W et al. Essential nutrient supplementation prevents heritable metabolic disease in multigenerational intrauterine growth-restricted rats. *FASEB J* 2015; 29 (3):807-19.
30. Woodall SM, Breier BH, Johnston BM, Bassett NS, Barnard R, Gluckman PD. Administration of growth hormone or IGF-I to pregnant rats on a reduced diet throughout pregnancy does not prevent fetal intrauterine growth retardation and elevated blood pressure in adult offspring. *J Endocrinol* 1999; 163 (1): 69-77.
31. Bar-el Dadon S, Shahar R, Katalan V, Monsonego-Ornan E, Reifen R. Leptin administration affects growth and skeletal development in a rat intrauterine growth restriction model: Preliminary study. *Nutrition* 2011; 27 (9):973-7.
32. Rauch F. Bone Growth in Length and Width: The Yin and Yang of Bone Stability. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5 (3): 194-201.
33. Roach HI, Mehta G, Oreffo ROC, Clarke NMP, Cooper C. Temporal Analysis of Rat Growth Plates: Cessation of Growth with Age Despite Presence of a Physis. *J Histochem Cytochem* 2003; 51 (3): 373-83.
34. Takano H, Aizawa T, Irie T, Itoi E, Kokubun S, Roach HI. Normal bone growth requires optimal estrogen levels: Negative effects of both high and low dose estrogen on the number of growth plate chondrocytes. *Tohoku J Exp Med* 2008; 214 (3): 269-80.
35. Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: The potential for engineering bone. *Eur Cell Mater* 2008; 15: 100-14.
36. Moore ER, Jacobs CR. The primary cilium as a signaling nexus for growth plate function and subsequent skeletal development. *J Orthop Res* 2018; 36 (2): 533-45.
37. Golovchenko S, Hattori T, Hartmann C et al. Deletion of beta catenin in hypertrophic growth plate chondrocytes impairs trabecular bone formation. *Bone* 2013; 55 (1): 102-12.
38. Burdan F, Szumilo J, Korobowicz A et al. Morphology and physiology of the epiphyseal growth plate. *Folia Histochem Cytobiol* 2009; 47 (1): 5-16.
39. Candela ME, Cantley L, Yasuaha R, Iwamoto M, Pacifici M, Enomoto-Iwamoto M. Distribution of slow-cycling cells in epiphyseal cartilage and requirement of β -catenin signaling for their maintenance in growth plate. *J Orthop Res* 2014; 32 (5): 661-8.
40. Papathanasiou I, Malizos KN, Tsezou A. Bone morphogenetic protein-2-induced Wnt/ β -catenin signaling pathway activation through enhanced low-density-lipoprotein receptor-related protein 5 catabolic activity contributes to hypertrophy in osteoarthritic chondrocytes. *Arthritis Res Ther* 2012; 14 (2): R82.
41. Moskalewski S, Hyc A, Jankowska-Steifer E, Osiecka-Iwan A. Formation of synovial joints and articular cartilage. *Folia Morphol (Warsz)* 2013; 72 (3): 181-7.
42. Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt Signaling in Bone. *Clin Pediatr Endocrinol* 2010; 19 (3):49-56.
43. Yammani RR. S100 proteins in cartilage: Role in arthritis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822 (4):600-6.

Tip 2 diabetes mellitus hastalarında hipergliseminin kardiyak repolarizasyon parametrelerine akut etkileri

Acute effects of hyperglycemia on cardiac repolarisation parameters in patients with type 2 diabetes mellitus

Evrım ŞİMŞEK 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Ani kardiyak ölüm tip 2 Diabetes Mellitus (DM) hastalarında daha sık görülmektedir. Aritmi riskinin belirlenmesi için elektrokardiografide (EKG) repolarizasyonu gösteren QT intervali ve T dalgasının tepesinden sonuna kadar olan süreyi tanımlayan “T wave peak to end time” (Tpe) intervali yararlı olabilmektedir. Bu parametrelerin tip 2 DM hastalarında genel popülasyona göre değişimi fazla çalışılmamıştır. Hastaların hiperglisemik ve normoglisemik dönemlerinde bu parametreleri içeren karşılaştırma ise daha önce yapılmamıştır.

Çalışmanın amacı tip 2 DM hastalarında aritmik riskin göstergesi olabilecek QT ve Tpe parametrelerin sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması ve hastaların hiperglisemik ve normoglisemik dönemlerinde bu parametrelerdeki değişimin gösterilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İnsülin infüzyonu başlanan 30 tip 2 DM hastası ile benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. DM hastaların insülin infüzyonu öncesi ve sonrası EKG’leri çekilmiş, QT, Tpe ve kalp hızları ölçülüp kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc), sırasıyla kalp hızı ve QTc ye göre düzeltilmiş, Tpec ve TpeQTc değerleri hesaplanıp hem kendi aralarında hem de sağlıklı kontrol grubunun ölçümleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 54,2 yıl ve %53,3’ü kadındı. Hasta grubunda hiperglisemik ve normoglisemik dönemde kontrol grubuna göre kalp hızı daha yüksek, Tpec ve QTc süreleri istatistiksel olarak daha uzundu. Hiperglisemik dönem ile normoglisemik dönem kendi aralarında karşılaştırıldığında QTc, Tpe, Tpec, TpeQTc parametrelerinin hepsi hiperglisemik dönemde daha uzun bulundu. (Sırasıyla QTc:453±31’e karşı 434±33 p=0,003, Tpe:95,2±11,9’a karşı 82,3±11,8 p<0,001, Tpec:112,5±18,1’e karşı 96,4±16,1 p<0,001, TpeQTc:0,210±0,023’e karşı 0,190±0,02 p<0,001)

Sonuç: Tip 2 DM hastalarında QTc, Tpec parametreleri sağlıklı kişilere göre uzunken hiperglisemik dönemde bu parametreler normoglisemik döneme göre daha da uzundur. Bu nedenle DM hastaların aritmik riskleri hiperglisemik dönemde daha da yüksek olabilir.

Anahtar Sözcükler: Tip 2 diabetes mellitus, ventriküler repolarizasyon, aritmiler, elektrokardiyografi.

Abstract

Aim: Sudden cardiac death is more common in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Repolarization parameters on electrocardiography (ECG) including the QT and Tpe interval may be useful for determining the arrhythmic risk. Comparison of these parameters in patients with type 2 DM and healthy individuals has not been studied much. Also, the difference between hyper and normoglycemic periods has not been evaluated before.

Yazışma Adresi: Evrim Şimşek
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir,
Türkiye
E-mail: drevrimsimsek@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 15.10.2019 Kabul Tarihi: 11.11.2019

The aim of this study was to compare the QT and Tpe in type 2 DM patients with control group and to show the differences in the hyper and normoglycemic periods.

Materials and Methods: Thirty type 2 DM patients needed insulin infusion and 30 healthy individuals of similar age and sex were included in the study. ECGs performed before and after insulin infusion. QT, Tpe and heart rates were measured, and QT corrected for heart rate (QTc), Tpe corrected for heart rate (Tpec) and QTc (TpeQTc) values were calculated. Results of the hyper and normoglycemic status and control group were compared.

Results: The mean age of the patients was 54.2 years and 53.3% of them were female. Heart rate was higher and Tpec and QTc periods were statistically longer in the both hyper and normoglycemic period compared to the control group. QTc, Tpe, Tpec, TpeQTc parameters were longer in hyperglycemic period than normoglycemic period (QTc:453±31 to 434±33 p=0.003, Tpe:95.2±11.9 to 82.3±11.8 p<0.001, Tpec:112.5±18.1 to 96.4±16.1 p <0.001, TpeQTc:0.210±0.023 to 0.190±0.02 p<0.001).

Conclusion: QTc and Tpec parameters were longer in patients with type 2 DM than in healthy subjects, whereas these parameters were longer in hyperglycemic period than in normoglycemic period. Therefore, arrhythmic risks of DM patients may be even higher in the hyperglycemic period.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, arrhythmias, ventricular repolarization, electrocardiography.

Giriş

Diabetes Mellitus (DM) kötü kardiyovasküler sonlanma ile ilişkili bir hastalıktır. Hem tip 1 hem de tip 2 DM hastalarında artmış koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği prevalansı bildirilmiştir (1, 2). Ayrıca bu hasta grubunda ani kardiyak ölüm oranları da yüksektir (3, 4). Koroner arter hastalığı en önemli makrovasküler komplikasyon olarak dikkati çekse de ani kardiyak ölümün gelişmesinde olasılıkla diyabetik mikrovasküler komplikasyon olan kardiyak otonom nöropati (KON) ve miyokardiyal iyon kanalı patolojilerinin neden olduğu aritmiler rol oynamaktadır (3, 5).

Hastaların aritmik risklerini yüzey elektrokardiyografi (EKG) ile tahmin edebilecek parametreler, genel popülasyonda ve özellikle kalp yetmezliği hastalarında tanımlanmaya çalışılmıştır. Özellikle ölümcül ventriküler aritmilerin gelişimi açısından en hassas olan repolarizasyon dönemi patolojilerini gösteren QT intervali, kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc), QT intervali dispersiyonu ve son zamanlarda QT den daha etkili bir belirteç olduğu gösterilmiş olan T dalgası tepe ve sonu (T wave peak to end time: Tpe) süreleri yol gösterici olmaktadır (6-8). Ani kardiyak arrest öyküsü olan hastalarda QTc ve Tpe uzaması, sağlıklı kontrol grubuna göre sırasıyla 4,9 ve 2,1 kat fazla bulunmuştur (7). Tip 1 ve 2 DM hastalarında da makrovasküler komplikasyonlardan önce gelişen EKG değişiklikleri belirtilmiştir. DM hastalarında QT ve QTc intervallerinde uzama, birçok çalışmada gösterilmiş olsa da sadece bazılarında istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (9-12). QTc

süresindeki uzamanın özellikle otonom nöropati gelişmiş hastalarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (13). Repolarizasyon patolojilerini ve özellikle transmural repolarizasyon dispersiyonunu dolayısıyla da aritmik riski QTc'ye göre daha hassas gösteren Tpe ölçümü ise DM hastalarında çok çalışılmamıştır (14). KON kronik süreçte gelişen bir durum olsa da DM'ye bağlı aritmilerin erken dönemde özellikle hiperglisemiye bağlı iyon kanalı patolojilerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (3). Ancak akut kan şekeri değişikliklerinin miyokardiyal elektriksel aktiviteye etkileri ve bu durumun EKG'ye yansımaları ise en az çalışılan konudur. Mevcut DM çalışmalarının birçoğu EKG çekilmesi sırasındaki kan glikoz düzeylerini değerlendirmeye almamıştır. Hayvan deneyleriyle DM oluşturulan farelerde hiperglisemiye bağlı olası aritmi gelişim mekanizmaları araştırılmıştır (5).

Çalışmanın amacı diyabet tanısı olan ve kan şekeri regülasyonu sağlanamayıp insülin infüzyonu başlanan hastalarda, hiperglisemik ve insülin infüzyonu kesildikten hemen sonra normoglisemik dönemde çekilen EKG'lerde aritmi riskinin önemli göstergeleri olan QT, QTc ve Tpe, Tpec gibi repolarizasyon parametrelerindeki değişiklikleri saptamaktır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 – Temmuz 2019 tarihleri arasında çalışma merkezinde endokrinolog tarafından DM tanısıyla insülin infüzyonu başlanması kararı verilen hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Yaş aralığı 18-75 olan, bilgilendirilmiş gönüllü olur

formunu imzalayan, QT mesafesini uzatacak ilaç kullanımı olmayan ve sinüs ritmindeki 30 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların hiperglisemik dönemde insülin infüzyonu başlanmadan önce EKG'leri çekilmiş ardından kan glikoz düzeyleri kontrol altına alındıktan ve insülin infüzyonu kesildikten hemen sonra kontrol EKG'leri çekilmiştir. EKG'ler dijital EKG cihazı ile çekilerek elektronik hasta dosyasında saklanmışlardır. Hastaların tıbbi öyküsü ve rutin laboratuvar tetkikleri ve kullandığı ilaçlar olgu rapor formuna kaydedilmiştir.

Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayan, bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan, hasta grubuyla benzer yaş ve cinsiyette 30 gönüllünün de EKG'leri çekilerek kontrol grubu oluşturulmuştur. Çalışma için etik kurul onayı alınmıştır (Karar no:18-6/43).

Elektrokardiyografi

On iki derivasyonlu EKG 10 mm/mV amplitüdünde ve 25mm/sn kâğıt hızında istirahat sonrası supin pozisyonda dijital EKG cihazı (CardiMax FX-8222, Fukuda Denshi, Tokyo, Japonya) ile insülin infüzyonu öncesi ve sonrasında çekilmiştir.

Hastaların EKG'leri hastaların klinik durumlarından ve EKG çekim zamanlarından habersiz tek bir kardiyolog tarafından özel yazılım kullanarak (EP Calipers for MacOs v1.19.1, EP Studios, ABD) gerekli ölçümler (kalp hızı, QT intervali ve Tpe süreleri) yapılmıştır.

QT intervali QRS başlangıcından T dalgasının izoelektrik çizgiye indiği noktaların arası olarak kabul edildi. QT süresinin kalp hızına göre düzeltilmesinde (QTc) Bazett formülü kullanıldı ($QTc = QT/\sqrt{RR}$).

Tpe süresi daha önce literatürde tanımlanan yöntemler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm için öncelikle V5 derivasyonu kullanıldı. Bu derivasyonun uygun olmaması durumunda (yoğun artefakt ya da T dalga amplitüdü $\leq 1,5mV$) sırasıyla V4 ve V6 derivasyonları kullanıldı. Tpe süresi T dalgasının en yüksek olduğu noktadan izoelektrik hatta indiği nokta arası olarak ölçüldü. T dalgasının sonunda düşük amplitüdü sinyaller mevcut ve izoelektrik hatta inişi net değerlendirilemiyor ise T dalgasının inen koluna teğet bir doğru çizilip bu doğrunun izoelektrik hattı kestiği nokta T dalgasının sonu olarak kullanıldı. Tpe süresinin literatürde tanımlanan QTc ve kalp hızına göre düzeltilmesi için TpeQtC: Tpe/QTc ve Tpec: Tpe/ \sqrt{RR} formülleri kullanıldı.

İstatistik

Değişkenlerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Normal dağılan devamlı değişkenler ortalama ve standart sapma (sd: standart deviation), normal dağılmayan devamlı değişkenler ise ortanca ve minimum-maksimum olarak belirtilirken kategorik değişkenler yüzde ve olgu sayısı olarak belirtildi. İnsülin infüzyonu öncesi hiperglisemik dönem ile normoglisemik dönem ölçümlerinden devamlı değişkenler tekrarlayan ölçümlerin değerlendirmesinde kullanılan eşlenmiş t testi, kategorik değişkenler ise McNemar testi ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu ile DM hasta grubu arasındaki karşılaştırmalarda devamlı değişkenler için normal dağılım paternine göre t test ya da Mann-Whitney U testi kullanılırken, kategorik değişkenler için ki kare ya da Fisher'in Exact testi kullanılmıştır.

Rastgele seçilen 10 hastanın EKG'si aynı gözlemci tarafından tekrar değerlendirilirken sonuçlardan habersiz tecrübeli başka bir kardiyolog tarafından da değerlendirildi. Bu sonuçları kullanarak Tpe ve QT ölçümü için gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik hesaplandı. P değeri $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm karşılaştırmalar SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v20 (IBM, Armonk, NY, ABD) istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 30 hasta ve sonrasında benzer yaş ve cinsiyette sağlıklı 30 gönüllü çalışmaya alınmıştır. Hasta grubunun ortalama yaşı $54,2 \pm 12,2$ ve %53,3'ü kadındı. Çalışmaya alınan hastaların tamamı tip 2 DM hastası idi. Hastaların %60'ında hipertansiyon, %13,3'ünde kronik böbrek yetmezliği ve %13,3'ünde koroner arter hastalığı vardı. Hiçbir hastada tanı koyulmuş klinik kalp yetmezliği yoktu ve ortalama sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) $61,7 \pm 3,4$ 'idi (Tablo-1). İnsülin infüzyonu başladığında hastaların tamamının kan glikoz düzeyi $310mg/dl$ üstünde olup ortalama $394 \pm 81 mg/dl$ idi. Hastalar 3 gün süre ile insülin infüzyonu almıştır. Hastaların ortalama HbA1c değerleri $10,6 \pm 3,3$ iken, ilk tanı anından çalışmaya alınan süreyi içeren DM süresi $10,2 \pm 7,4$ yıldır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubuyla yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmazken beklendiği gibi DM grubunda vücut kitle indeksi ve HbA1c düzeyleri daha yüksekti (VKİ: $31,2 \pm 6,8$ 'e karşılık $25,7 \pm 4,1$, $p=0,001$, HbA1c: $10,6 \pm 3,3$ 'e karşı $4,9 \pm 0,2$,

$p < 0,001$). Hasta grubunda klinik kalp yetmezliği bulunmamasına rağmen LVEF kontrol grubuna göre daha düşüktü (Sırasıyla %61,7±3,4'e karşı 64,9±3,1, $p < 0,001$) (Tablo-1).

EKG parametrelerine bakıldığında hiperglisemik dönemdeki ortalama kalp hızı 84±13 vuru/dk, QTc 453±31 ms ve Tpe 95,2±11,9'idi. Patolojik değer olarak tanımlanan QTc için erkeklerde 450 ms kadınlarda 460 ms değerlerini geçen kişi oranı %43 iken Tpe için 89 ms, Tpec için 90 ms patolojik değerindeki hasta oranları sırasıyla %73,3 ve %93,3'tür (7, 15).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hiperglisemik dönemdeki hasta grubunda kalp hızı daha yüksekti. Kalp hızına göre düzeltilmemiş olarak değerlendirildiğinde QT süresi hasta grubunda daha kısa olsa da kalp hızına göre düzeltilmiş QTc değerleri hasta grubunda daha uzundu (QTc için 434±33'e karşı 401±19, $p < 0,001$). Tpe, Tpec, TpeQTc değerleri de istatistiksel anlamlı olarak hasta grubunda daha uzundu (Tablo-2). Kontrol grubunda patolojik QTc ve Tpe değerlerini geçen kişi bulunmazken patolojik Tpec değerini geçen dört kişi (%13,3) bulunmaktaydı. Bu oranların hepsi anlamlı olarak hasta grubunda daha yüksekti (QTc için %43'e karşı %0 $p < 0,001$, Tpe için %73,3'e karşı %0 $p < 0,001$, Tpec için %93,3'e karşı %13,3 $p < 0,001$). Kısaca bütün repolarizasyon parametreleri DM hasta grubunda kontrol grubuna göre ortalama olarak da patolojik sınırları geçen kişi sıklığı olarak da daha kötüydü.

İnsülin infüzyonu kesilip tokluk kan glikoz düzeyi kabul edilebilir değerlere indikten sonra (EKG çekilmeden önce ölçülen kan glikoz seviyesi tüm hastalarda 200 mg/dl altında olup ortalama 155,5±26,4 mg/dl'dir). Çekilen EKG parametreleri ile hiperglisemik dönem EKG'leri karşılaştırıldığında kalp hızında anlamlı bir değişiklik olmazken (84±13'e karşı 82±14 $p = 0,369$) çalışma sırasında değerlendirilen bütün repolarizasyon parametrelerinin (QT, QTc ve Tpe, Tpec, TpeQTc) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kıaldığı izlendi. Bu duruma paralel olarak patolojik sınır QTc, Tpe ve Tpec değerlerini geçen hasta oranları da azalmıştır (Tablo-3).

Normoglisemik dönem EKG'leri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hastalardaki KH dışındaki bütün parametrelerin azaldığı izlense de hiçbir parametre kontrol grubundan daha iyi değerlere ulaşamamıştır. DM hasta grubunda QTc ve Tpec değerleri, tedavi sonrası dahi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzundur (QTc için 434±33ms 'ye karşı 401±19 $p < 0,001$, Tpec 96,4±16,1'e karşı 81,9±7,8 $p < 0,001$) (Tablo-4).

Tpe için gözlemci içi korelasyon katsayısı 0,905, gözlemciler arası korelasyon katsayısı ise 0,808 bulunurken QT için gözlemci içi korelasyon katsayısı 0,915, gözlemciler arası korelasyon katsayısı ise 0,855 bulunmuştur. Bu sonuçlar her iki parametre için de çok iyi gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum olduğunu göstermiştir.

Tablo-1. Hasta ve kontrol gruplarının bazal özellikleri.

	Hasta grubu (n=30)	Kontrol grubu (n=30)	p
Yaş (yıl) ±sd	54,2±12,2	54,1±4,1	0,979
Kadın Cinsiyet % (n)	53,3 (16)	53,3 (16)	1
VKİ (kg/m ²) ±sd	31,2±6,8	25,7±4,1	0,001
LVEF (%)±sd	61,7±3,4	64,9±3,1	<0,001
Sistolik KB (mmHg) ±sd	130,6±9,9	127±8,6	0,132
Diyastolik KB (mmHg) ±sd	83,5±7,5	71,7±10,3	<0,001
Total kolesterol (mg/dl) ±sd	177,5±4,2	163,5±12	0,090
LDL (mg/dl) ±sd	97,38±30,1	96,57±13,1	0,894
HDL (mg/dl) ±sd	42,3±23,7	44,93±4,9	0,518
TG (mg/dl) ±sd	220,7±84,4	176,07±22,4	<0,001
HT % (n)	60 (18)	0	
KBY % (n)	13,3 (4)	0	
KAH % (n)	13,3 (4)	0	
HbA1c (%)	10,6±3,3	4,9±0,2	<0,001
Diyabet Süre (yıl)	10,2±7,4	-	-
Sigara % (n)	26,7 (8)	63,3 (19)	0,004

(HDL: Yüksek dansiteli kolesterol, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KB: Kan Basıncı, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LDL: Düşük dansiteli kolesterol, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, TG: Trigliserid, VKİ: Vücut kitle indeksi).

Tablo-2. Diyabetik hasta grubunun tedavi öncesi değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	Tedavi öncesi	Kontrol	p
Kalp hızı (vuru/dk)	84±13	64±5	<0,001
QT (ms)±sd	386±33	389±9	0,577
QTc (ms)±sd	453±31	401±19	<0,001
Tpe (ms)	95,2±11,9	79,4±6,3	<0,001
TpeQTc	0,210±0,023	0,198±0,015	0,018
Tpec (ms)	112,5±18,1	81,9±7,8	<0,001
Uzun QTc % (n)	43,3 (13)	0	<0,001
Tpe>89 ms % (n)	73,3 (22)	0	<0,001
Tpec>90 ms % (n)	93,3 (28)	13,3 (4)	<0,001

Tablo-3. Diyabetik hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması.

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
Kalp hızı (vuru/dk)	84±13	82±14	0,369
QT (ms)±sd	386±33	374±30	0,017
QTc (ms)±sd	453±31	434±33	0,003
Tpe (ms)	95,2±11,9	82,3±11,8	<0,001
TpeQTc	0,210±0,023	0,190±0,02	<0,001
Tpec (ms)	112,5±18,1	96,4±16,1	<0,001
Uzun QTc % (n)	43,3 (13)	23,3 (7)	0,07
Tpe>89 ms % (n)	73,3 (22)	26,7 (8)	<0,001
Tpec>90 ms % (n)	93,3 (28)	63,3 (19)	0,012

Tablo-4. Diyabetik hasta grubunun tedavi sonrası değerleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.

	Tedavi Sonrası	Kontrol	p
Kalp hızı (vuru/dk)	82±14	64±5	<0,001
QT (ms)±sd	374±30	389±9	0,011
QTc (ms)±sd	434±33	401±19	<0,001
Tpe (ms)	82,3±11,8	79,4±6,3	0,241
TpeQTc	0,190±0,02	0,198±0,015	0,093
Tpec (ms)	96,4±16,1	81,9±7,8	<0,001
Uzun QTc % (n)	23,3 (7)	0	<0,001
Tpe>89 ms % (n)	26,7 (8)	0	<0,001
Tpec>90 ms % (n)	63,3 (19)	13,3 (4)	<0,001

Tartışma

Mevcut çalışma DM hastalarında hiperglisemik dönemde EKG'de ölümcül ventriküler aritmiler için en hassas olan dönem olarak tanımlanan repolarizasyon dönemini gösteren QTc, Tpe, Tpec sürelerinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun olduğunu ve kan glikoz

düzeyi regülasyonun hemen sonrasında patolojik olan parametrelerdeki sürelerin kıaldığını ancak Tpec ve QTc sürelerinin kontrol grubuna göre uzunluğunun devam ettiğini göstermektedir.

DM hastalarında kötü kardiyovasküler sonlanımda koroner arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonların yanında

mikrovasküler komplikasyonların da rol oynadığı bilinmektedir (1, 16). KON diyabetik hastalarda en çok çalışılmış mikrovasküler komplikasyondur. KON'da özellikle parasempatik lifler etkilenirken sempatik innervasyon korunmaktadır. Bu nedenle hastalarda artmış sempatik sistem aktivasyonu mevcuttur (17, 18). EKG'de artmış sempatik aktivasyonun en belirgin bulgusu kalp hızında artıştır (10, 11). Çalışmamızda da hasta grubunda kalp hızı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (84 ± 13 'e karşı 64 ± 5). Bu bulgular Adebayo ve ark. Tip 2 DM hastalarında 24 saat Holter kayıtlarında ortalama kalp hızlarının sağlıklı kontrol grubuna göre artmış olduğunu gösterdikleri çalışma ile de uyumludur (19). Palova ve ark. ise hastaları KON varlığına göre gruplandırdıktan sonra bu grupları kendi aralarında ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlardır. KON olanlarda olmayanlara göre kalp hızı daha yüksek çıksa da her iki grupta da kalp hızı sağlık kontrol grubuna göre yüksektir (11). Bu nedenle DM hastalarda kalp hızı yüksekliğinin en önemli nedeni KON gibi görünse de KON olmadan da kalp hızı yüksektir. Ancak diğer çalışmalar ölçüm sırasında kan glikoz düzeylerinden bahsetmezken mevcut çalışma ayrıca hiperglisemik dönemle normoglisemik dönem arasında kalp hızında fark olmadığını göstermiştir (84 ± 13 'e karşı 82 ± 14).

QT intervali kardiyak depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösteren basit ve girişimsel olmayan bir testtir. QT intervalinde en uzun sürede gelişen olay repolarizasyon sürecidir ve bu dönem miyokardın aritmi açısından en hassas olduğu dönemdir. QT intervalinin kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı gibi birçok durumda uzadığı ve artmış aritmi ve kardiyovasküler ölümlerle ilişkili olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (20-22). Tpe intervali ise transmural repolarizasyondaki dağılımı göstermektedir (14). Bu sürede epikard tamamen repolarize olup gelen uyarılara açık halde iken subendokardiyal M hücreleri repolarizasyonuna devam etmektedir. Transmural repolarizasyonun heterojen hale gelmesi repolarizasyon dispersiyonunu ve EKG'deki yansıması olarak Tpe süresini uzatmaktadır. Bu durum erken geç depolarizasyon (Early after depolarisation) ve polimorfik ventriküler taşikardiye yatkınlığı arttırmaktadır (23-25). Hipertrofik kardiyomiyopati hastalarında Tpe intervalinin ani kardiyak ölümü öngörme gücünün QTc'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (26). Aro ve ark. hastane dışı ani kardiyak ölüm gelişen hastalarında yaptıkları

çalışmada QTc ve Tpe uzaması ile AKÖ ilişkisini göstermişlerdir (7).

DM hastalarında aritmik olayları öngörme açısından QTc intervali başka çalışmalarda ele alınmıştır. Zdarska ve ark. 22 tip 1 DM hastasında benzer sayıdaki kontrol grubuna göre QTc intervalinde istatistiksel anlamlı bir fark saptamamış benzer şekilde Palova ve ark. diyabetik hastaları KON açısından gruplandırdıktan sonra QTc sürelerini karşılaştırdıklarında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir (10, 11). Bu çalışmalardan farklı olarak ise Kuzu ve ark. tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre QTc intervallerinin daha uzun olduğunu göstermiştir (12). Mevcut çalışmada ise hasta grubunda hiperglisemik dönemde daha belirgin olmakla birlikte kontrol grubuna göre QTc'de istatistiksel anlamlı uzama gösterilmiştir. Bu sonuçta ayrıca dikkat edilmesi gereken durum, hiperglisemik dönemden normoglisemik döneme geçişte QTc süreleri arasında istatistiksel anlamlı düşüş olmasıdır. Bu durum hipergliseminin akut etkilerini göstermesinin yanında DM hastalarında QTc değerlendirme çalışmalarında çıkan sonuçların uyumsuz olmasının nedeninin hastaların kan glikoz düzeylerindeki farklılığa bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Marfella ve ark. 20 sağlıklı kişide akut glikoz yüklemesini takiben 120 dk. içinde çekilen EKG'lerinde QTc intervallerinde anlamlı uzamayı gösterdikleri çalışmaları da sonuçlarımızı desteklemektedir (27).

Tpe intervali ise DM hastalarında QTc'ye göre çok daha az çalışmada değerlendirilmiş bir parametredir ve bazı hastalıklarda aritmik olaylarla ilişkisinin QTc'den daha iyi olduğu gösterilmiştir (26). Diyabetik hastaların Tpe açısından değerlendirildiği iki çalışmada da Tpe, TpeQTc parametreleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır (12, 28). Çalışmalarda hastaların kan glikoz düzeylerindeki değişim ile EKG parametrelerindeki ilişki değerlendirilemese de Tokatlı ve ark. yaptıkları çalışmada kan glikoz düzeyi ile Tpe süresi arasında anlamlı ancak zayıf korelasyon gösterilmiştir ($p<0,001$ $r=0,35$) (28). Mevcut çalışmada ise Tpe, TpeQTc ve Tpec değerleri hiperglisemik dönemde diğer çalışmalardaki gibi kontrol grubuna göre daha uzun bulunurken kan glikoz düzeyi kontrolü sonrası anlamlı olarak kısalmıştır. Glikoz düzeyi kontrolü sonrası Tpe değeri kontrol grubu ile benzer olarak izlense de kalp hızına göre

düzeltilmiş Tpec değeri kontrol grubundan uzun olmaya devam etmiştir (Tablo-2 ve Tablo-3).

Mevcut çalışmanın hem QTc hem de Tpe ile ilgili sonuçları diyabetik hastalarda miyokardiyal repolarizasyonun bozulduğu hipotezini literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu şekilde desteklemektedir. Ancak mevcut çalışma hastalardaki glikoz düzeyinin akut kontrolü sonrası bozulan miyokardiyal repolarizasyon parametrelerinde düzelme olabileceğini göstermesi açısından özgündür.

Diyabetik hastalardaki repolarizasyon patolojileri ve aritmiler genel olarak KON'a bağlı artmış sempatik aktivite ile açıklanmaya çalışılsa da mevcut çalışmadaki gibi akut glikoz düzeyi değişimlerinin de repolarizasyon bozukluklarına yol açması sadece hipergliseminin nöropatiden bağımsız olarak miyokardiyal hücrelerdeki aksiyon potansiyeline etkisi olabileceği düşündürmektedir (5, 29). İnsanlarda hücresele düzeyde hipergliseminin etkilerini araştıran çalışma olmasa da hayvan çalışmalarında diyabetik deneklerde hipergliseminin iyon kanallarına olan etkisi gösterilmiştir. Farelerde voltaj gated potasyum kanal ekspresyonunun, yavaş düzenleyici potasyum kanallarında akımın azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca artmış oksidatif stresi ve azalmış NO salınımına bağlı olarak Na^+/K^+ ATPaz aktivitesinde azalma ve sitozolik Ca^{++} artışının olduğu gösterilmiştir (3, 5, 27). Diyabetik hastalarda akut hipergliseminin hücresele etkileri gösterilemese de Koivikko ve ark. çalışmasında 11 tip 1 DM hastasında nokturnal hipoglisemi ataklarında QTc intervalinde kısalma gerçekleştiğini göstermişlerdir (30).

Kaynaklar

1. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44 (Suppl 2): 14-21.
2. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013; 93 (1): 137-88.
3. El-Menyar AA. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2006; 7 (8): 580-5.
4. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet*. 1999; 354 (9194): 1968-9.
5. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Frontiers in physiology*. 2018; 9: 1669.
6. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4 (4): 441-7.
7. Aro AL, Reinier K, Rusinaru C et al. Electrical risk score beyond the left ventricular ejection fraction: prediction of sudden cardiac death in the Oregon Sudden Unexpected Death Study and the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J*. 2017; 38 (40): 3017-25.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmanın temel kısıtlılığı hastaların uzun dönem takiplerinin olmamasıdır. Hastalarda aritmik riskin belirteçleri değerlendirilirken gerçek sonlanım olması gereken aritmik olay değerlendirilememiştir. Ancak önemli sonuçlardan birisi de hiperglisemik dönemde artan risktir ve hastaları aritmik olay artışını izlemek için hiperglisemik kalmasını kabul etmek etik olarak kabul edilemez bir durumdur. Bir diğer kısıtlılık düşük hasta sayısı olarak belirtilebilse de mevcut çalışma DM hastalarında EKG bozuklukları açısından yapılan çalışmalar içinde hasta sayısı bakımından ortalamanın üstündedir. Aynı hastanın hiperglisemik ve normoglisemik dönemlerdeki verileri karşılaştırıldığı için çok etkisi olacağı düşünülmesi de hastaların diyabet tanı süreleri homojen değildir ve hastalarda KON açısından sintigrafi gibi ek tanısal işlem yapılmamıştır.

Sonuç

Tip 2 DM hastalarında kan glikoz düzeyi yüksekliği sırasında QTc, Tpe, TpeQTc ve Tpec gibi miyokardiyal repolarizasyonu gösteren parametrelerde uzama mevcuttur ve bu durum hiperglisemik DM hastalarında aritmi riski arttıran bir durum olabilir. Ayrıca glisemik kontrol sonrası bozulmuş miyokardiyal repolarizasyonda kısmi düzelme olsa da QTc ve Tpec değerlerinin sağlıklı kontrollere göre yüksekliği devam etmektedir.


Çıkar çatışması: Yazar bu çalışma ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

8. Morin DP, Saad MN, Shams OF et al. Relationships between the T-peak to T-end interval, ventricular tachyarrhythmia, and death in left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2012; 14 (8): 1172-9.
9. Kittnar O. Electrocardiographic changes in diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2015;64 Suppl 5: S559-66.
10. Zdarska D, Peliskova P, Charvat J et al. ECG body surface mapping (BSM) in type 1 diabetic patients. *Physiol Res*. 2007; 56 (4): 403-10.
11. Palova S, Szabo K, Charvat J, Slavicek J et al. ECG body surface mapping changes in type 1 diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Physiol Res*. 2010; 59 (2): 203-9.
12. Kuzu F. The effect of type 2 diabetes on electrocardiographic markers of significant cardiac events. *Pakistan journal of medical sciences*. 2018;34(3):626-32.
13. Krahulec B, Mikes Z, Balazovjeh I. The effect of cardiovascular autonomic neuropathy on resting ECG in type 1 diabetic patients. *Bratisl Lek Listy*. 2002;103(2):54-8.
14. Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM et al. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm*. 2007; 4 (8): 1114-6; author reply 6-9.
15. Chua KC, Rusinaru C, Reinier K et al. Tpeak-to-Tend interval corrected for heart rate: A more precise measure of increased sudden death risk? *Heart Rhythm*. 2016; 13 (11): 2181-5.
16. Creager MA, Luscher TF, Cosentino F, Beckman JA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I. *Circulation*. 2003; 108 (12): 1527-32.
17. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World journal of diabetes*. 2014; 5 (1): 17-39.
18. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC et al. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes: implications for enhanced cardiovascular risk. *Circulation*. 1998; 98 (10): 961-8.
19. Adebayo RA, Ikwu AN, Balogun MO et al. Evaluation of the indications and arrhythmic patterns of 24 hour Holter electrocardiography among hypertensive and diabetic patients seen at OAUTHC, Ile-Ife Nigeria. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014; 7: 565-70.
20. Breidthardt T, Christ M, Matti M et al. QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*. 2007; 93 (9): 1093-7.
21. Brooksby P, Batin PD, Nolan J et al. The relationship between QT intervals and mortality in ambulant patients with chronic heart failure. The United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-HEART). *European Heart Journal*. 1999; 20 (18): 1335-41.
22. Seegers J, Conen D, Jung K et al. Sex difference in appropriate shocks but not mortality during long-term follow-up in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Europace*. 2016; 18 (8): 1194-202.
23. Gupta P, Patel C, Patel H et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol*. 2008; 41 (6): 567-74.
24. Liu T, Brown BS, Wu Y, Antzelevitch C, Kowey PR, Yan GX. Blinded validation of the isolated arterially perfused rabbit ventricular wedge in preclinical assessment of drug-induced proarrhythmias. *Heart Rhythm*. 2006; 3 (8): 948-56.
25. Antzelevitch C. Role of spatial dispersion of repolarization in inherited and acquired sudden cardiac death syndromes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293 (4): H2024-38.
26. Shimizu M, Ino H, Okeie K et al. T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol*. 2002; 25 (7): 335-9.
27. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia*. 2000; 43 (5): 571-5.
28. Tokatli A, Kiliçaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e Interval, Tp-e/QT Ratio and Tp-e/QTc Ratio in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrinology and metabolism (Seoul, Korea)*. 2016; 31 (1): 105-12.
29. Ewing DJ, Neilson JM. QT interval length and diabetic autonomic neuropathy. *Diabet Med*. 1990; 7 (1): 23-6.
30. Koivikko ML, Kentta T, Salmela PI, Huikuri HV, Perkiomaki JS. Changes in cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in subjects with type 1 diabetes: a preliminary report. *Acta Diabetol*. 2017; 54 (3): 251-6.


Yetişkin hastada böbrek içeren Bochdalek hernisi


Bochdalek hernia containing kidney in adult patient

Fatih Erdem¹ 

Gülen Demirpolat¹ 

Fuat Erel² 

Erdoğan Bülbül¹ 

Emrah Akay¹ 

Bahar Yanık¹ 

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye

Öz

Bochdalek hernisi konjenital diyafragmatik herniler arasında en sık görülen tiptir. Posterolateral diyafragmatik defektten abdominal organların intratorasik kaviteye herniye olması ile karakterizedir. Yenidoğanda sık olmasına rağmen yetişkinlerde nadir olarak görülür. Literatürde yaklaşık 100-150 yetişkin vaka raporlanmıştır. Bochdalek hernili hastalarda herni içeriği sıklıkla batın içi yağdan ibarettir. İntratorasik böbrek görülmesi son derece nadir bir durumdur. Biz bu olgu sunumunda 51 yaşındaki kadın hastayı nadir görülen bu durumlardan dolayı sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Bochdalek hernisi, intratorasik böbrek, toraks çok kesitli bilgisayarlı tomografi, yetişkin.

Abstract

Bochdalek hernia is the most common type of congenital diaphragmatic hernias. It is characterized by herniation of abdominal organs into intrathoracic cavity through posterolateral diaphragmatic defect. Although it is frequently seen in newborns, it is also seen in adults (1). In literature approximately 100-150 adult case were reported (1). In patients with Bochdalek hernia content of hernia includes intraabdominal fat. Presence of intrathoracic kidney is extremely rare condition (7). We present this case of 51-year-old female patient because of these rare conditions.

Keywords: Bochdalek hernia, intrathoracic kidney, thorax multi-slice computerized tomography, adult.

Giriş

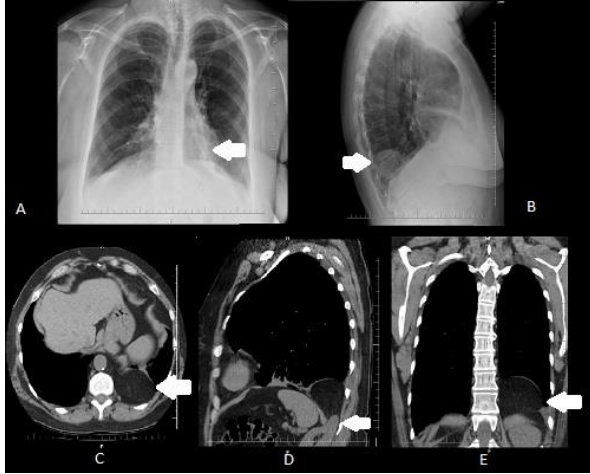
Bochdalek hernisi embriyogenez esnasında diyaframın posteriorunda füzyonun olmamasına bağlı gelişir (1). Yenidoğanda insidansı 1/2200 ile 1/12500 arasında bildirilmiştir (2). Diyafragmatik defektin sol tarafta daha sık olduğu söylenmekle birlikte en azından yetişkinlerde bu konu tartışmalıdır (3). Herni içeriği sıklıkla yağdan ibarettir. Daha nadiren karaciğer, dalak, pankreas, barsak, adrenal bez ve böbrek de bu defekten intratorasik alana herniye olur (1, 4). Biz bu yazıda intraabdominal yağ ile birlikte sol böbrek üst polünün de intratorasik alana doğru uzandığı Bochdalek hernisi olgusunu literatür bilgileri dahilinde sunuyoruz.

Olgu Sunumu

15 yıldır alerjik astım öyküsü olan, son dönemlerde artan öksürük, ses kısıklığı, hırıltı ve balgam çıkarmakta zorluk şikayeti ile hastanemizin göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran 51 yaşındaki kadın hasta, iki yönlü akciğer grafisinde kalbin arkasında kuşku yumuşak doku opasitesi görülmesi nedeniyle, malignite ve pnömoni ayırıcı tanısı için kliniğimize yönlendirildi. Hastanın çok kesitli bilgisayarlı tomografisinde (ÇKBT), sol hemidiyaframın posteriorunda defekt izlendi; abdominal yağın ve sol böbreğin bu defektten toraks boşluğuna doğru herniye olduğu görüldü. Olgu yağ dokusu ve sol böbreğin üst polünü içeren Bochdalek hernisi olarak değerlendirildi (Şekil-1).

Yazışma Adresi: Fatih Erdem
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı,
Balıkesir, Türkiye
E-mail: mdftiherdem@gmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 05.11.2018 Kabul Tarihi: 22.01.2019

ÇKBT'de akciğer parankim alanları değerlendirildiğinde peribronşial kalınlaşmalar ve periferik bronşiolerde mukus tıkaçları ile sağ akciğerde orta lobda; solda alt lob anteromedial ve posterior bazal segmentlerde atelektaziler izlendi. Bu bulgular astım ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın semptomlarının da mevcut astımı ile ilişkili olduğu düşünüldü ve Bochdalek hernisi için cerrahi tedaviye gerek görülmedi.



Şekil-1. A, B: İki yönlü akciğer grafisinde kalbin arkasında izlenen anormal yumuşak doku opasitesi (oklar).

C: Aksiyel BT kesitinde sol hemidiyaframın posteriorundaki defekttten omentumun supradiyafragmatik alana doğru uzanımı izlenmektedir (ok).

D: Sagittal reformat BT kesitinde sol hemidiyaframın posteriorundaki defekttten omentumun ve sol böbreğin üst polünün supradiyafragmatik alana doğru uzanımı izlenmektedir (ok).

E: Koronal reformat BT kesitinde sol hemidiyaframın posteriorundaki defekttten omentumun supradiyafragmatik alana doğru uzanımı izlenmektedir (ok).

Tartışma

Bochdalek hernisi genelde hayatın ilk birkaç haftasında solunum sıkıntısı ile ortaya çıkarken yetişkin olguların çoğu asemptomatiktir ve rastlantısal olarak saptanır. Semptomatik yetişkin hastaların klinik tanısı kolay değildir. Bu olgularda sıklıkla karın ağrısı, yemek sonrasında şişkinlik ve kusma gibi gastrointestinal sistemi işaret eden bulgular görülür. Öksürük, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi pulmoner hastalık bulguları daha nadirdir. (1, 2, 5, 6).

Bochdalek hernisi lateral akciğer grafisinde posterior bazalde iyi sınırlı yumuşak doku

opasitesi şeklinde izlenir. Akciğer grafisinde lingular kollaps, perikardiyal yağ yastığı, mediastinal lezyonlar, konsolidasyon, sekestrasyon, diyaframmanın kistik ve solid lezyonları da benzer görüntülere yol açabilir (6). Radyografinin duyarlılığı düşük olduğu için Bochdalek hernisinin bu lezyonlardan ayrımı güçtür. BT ile grafide izlenen yumuşak doku opasitesinin kaynaklandığı yer belirlenebilir. Ayrıca solid, kist, yağ dokusu ayrımı yapılabilir. Oluşturulan üç boyutlu görüntüler ile diyaframdaki fokal defektin yeri, büyüklüğü ve herninin içeriği detaylı şekilde değerlendirilebilir.

Bochdalek hernisinin toraksın hangi tarafında daha sık olduğu konusu tartışmalıdır.

Yetişkin hastalarda konvansiyonel abdomen BT raporlarının retrospektif tarandığı bir çalışmada rastlantısal Bochdalek hernisinin sıklığı (%0,17) bulunmuştur. Aynı çalışmada beklenilenin aksine olguların büyük bölümünün (%68) sağ tarafı olduğu görülmüştür. Olguların %73'ünde herni içinde intraabdominal yağ veya sadece omentum saptanırken sağ veya sol tarafı herni ayrımı yapılmadan değerlendirildiğinde en sık saptanan organın (%50) böbrek olduğu bildirilmiştir (4). Daha yakın zamanda yapılan ve ÇKBT görüntülerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada ise insidental Bochdalek hernisinin prevalansı %10,5 bulunmuş ve önceki çalışmalardan çok daha yüksek oranlarda olduğu gösterilmiştir. Bahsedilen çalışmada olguların %37,4'ünde herninin sağ tarafta, %42,2'inde sol tarafta, %29'unda ise bilateral olduğu ayrıca olguların % 1,41'inde herni içinde böbrek bulunduğu bildirilmiştir (7).

Toraks ÇKBT'lerin değerlendirildiği başka bir çalışmada insidental Bochdalek hernisinde böbreğin görülme insidansı %5,5 olarak bildirilmiştir (8).

Semptomatik Bochdalek hernili olgularda herni içeriği batına indirildikten sonra diyafragmatik defektin tamiri yapılır. Laparotomi en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte; komplikasyon oranı düşük, hastanede kalış süresi kısa olduğu için tedavide laparoskopik yöntem de seçilebilir (2). Bochdalek hernisi ile birlikte olan intratorasik böbrek diğer intratorasik renal ektopilerden farklı olarak daha mobil olduğundan batına yerleştirilmesi daha kolaydır (5).

Sonuç olarak; Bochdalek hernisi nadiren intratorasik böbreğe yol açabilir. Yetişkin

olgularda bu durum rastlantısal olarak açan olası diğer lezyonlardan ayırt edilmesi ve saptanabilir. Lateral akciğer grafisinde akciğerin içeriğinin belirlenmesi için ÇKBT inceleme tercih bazalinde, posteriorde yumuşak doku opasitesi edilir. şeklinde izlenen herninin opasite artışına yol

Kaynaklar

1. Hamid KS, Rai SS, Rodriguez JA. Symptomatic Bochdalek hernia in an adult. *JSLs* 2010; 14 (2): 279–81.
2. Yagmur Y, Yigit E, Babur M, Gumus S. Bochdalek hernia: a rare case report of adult age. *Annals of Medicine and Surgery* 2016; 5: 72-5.
3. Laaksonen E, Silvasti S, Hakala T. Right-sided Bochdalek hernia in an adult: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2009; 3: 9291.
4. Mullins ME, Stein J, Saini SS, Mueller PR. Prevalence of incidental Bochdalek's hernia in a large adult population. *AJR* 2001; 177: 363–6.
5. Ülkü R, Avcı A, Onat S, Özçelik C. Bir yetişkinde sağ taraf Bochdalek hernisi: Olgu sunumu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011; 19 (1): 104-6.
6. Meteroğlu F, Şahin A, Oruç M, Onat S. Yetişkin Bochdalek hernisi: Sekiz hastanın analizi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2015; 23 (3): 514-8.
7. Temizöz O, Gençhellaç H, Yekeler E et al. Prevalence and MDCT characteristics of asymptomatic Bochdalek hernia in adult population. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16 (1): 52-5.
8. Kinoshita F, Ishiyama M, Honda S, Matsuzako M, Oikado K, Kinoshita T, Saida Y. Late-presenting posterior transdiaphragmatic (Bochdalek) hernia in adults prevalence and MDCT characteristics. *J Thorac Imaging*. 2009; 24 (1): 17-22.

Buerger hastalığında trombolitik tedaviye bağlı bir komplikasyon: hemorajik inme ve daha fazlası

A complication through thrombolytic treatment in Buerger's disease: hemorrhagic stroke and more

Azize Serce¹  Ebru Karaca Umay²  Alican Karakuyu²  Fatma Aytül Çakıcı² 

¹ Malatya Yeşilyurt Hasan Çalık Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Malatya, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Öz

Buerger Hastalığı (BH), genellikle alt ve üst ekstremitelerdeki küçük ve orta boy damarların tutulduğu non-aterosklerotik inflamatuvar bir hastalık olup sıklıkla genç, sigara içen erkeklerde görülür. Tedavisinde sigarayı bırakmak, medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmakla birlikte, özellikle alt ekstremitelerde akut oklüzyonu olan hastalarda trombolitik tedavilerde bir seçenek olmaktadır. Burada medikal tedaviye dirençli BH'na bağlı alt ekstremitte trombozu gelişen ve intra-arteriyel trombolitik tedavi verilen, takibinde intrakraniyal kanaması olan, ilacın kesilmesi sonrası da greft oklüzyonuna bağlı sağ diz üstü amputasyonu yapılmak zorunda kalınan bir vaka sunulmaktadır. Alt ekstremitte iskemilerinde uygulanan trombolitik tedavi sonrası en ciddi kanama komplikasyonu intrakraniyal kanama olup %1-2 oranında görülebilir. Bizim olgumuzda intrakraniyal hemoraji gelişimi sonrası, antikoagulan tedavinin kesilmesi, hastanın inmeden etkilenmemiş ekstremitesinin amputasyonu sonucunu doğurmuştur.

Anahtar Sözcükler: Buerger hastalığı, hemorajik inme, trombolitik tedavi.

Abstract

Buerger's disease is a non-atherosclerotic inflammatory disease that usually involves small and mid-sized vessels of the lower and upper extremities, and is often seen in young, smoker males. In the treatment of give up smoking, medical and surgical methods are used, especially in patients with acute occlusion of the lower extremities, thrombolytic treatments are an option. Here, we present a case with right knee amputation due to graft occlusion and discontinuation of the drug after the discontinuation of the drug. After thrombolytic therapy in lower extremity ischemia, the most serious bleeding complication is intracranial hemorrhage with a rate of 1-2%. In our case, after the development of intracranial hemorrhage, discontinuation of anticoagulant treatment resulted in amputation of the unaffected extremity of the patient.

Keywords: Buerger's disease, hemorrhagic stroke, thrombolytic treatment.

Giriş

Tromboanjitis obliterans veya diğer adıyla Buerger Hastalığı (BH), etkilenen damarlarda tromboz ve rekanalizasyon ile karakterize, arter ve venlerin segmental, okluziv, inflamatuvar bir

durumu olup sıklıkla genç, sigara içen erkeklerde görülür. Genellikle alt ve üst ekstremitelerdeki küçük ve orta boy damarların tutulduğu non-aterosklerotik inflamatuvar bir hastalıktır (1, 2).

Yazışma Adresi: Azize Serce
Malatya Yeşilyurt Hasan Çalık Devlet Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Malatya, Türkiye
E-mail: azizedc37@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 27.12.2018 Kabul Tarihi: 31.01.2019

Hastalık tüm dünyada görülmeyle birlikte en yüksek görülme oranı Orta ve Uzak Doğu'dadır (1). Coğrafi farklılıklar göstermesi, BH ve obliteratif ateroskleroz arasındaki ayrımın yapılmasında kullanılabilecek non-invaziv tanı metodlarının eksikliği ve kullanılan tanı kriterlerinin farklı olması nedeniyle hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir (1, 3).

Tedavisinde sigarayı bırakmak, medikal ve cerrahi yöntemler kullanılmakla birlikte, özellikle alt ekstremitesinde akut oklüzyonu olan hastalarda kataterle uygulanan doku plasminojen aktivatörü (TPA) gibi trombolitik tedavilerde bir tedavi seçeneği olmaktadır. Son yıllarda uygulama sıklığı artan trombolitik tedavinin başarı şansı yüksek olmakla birlikte, %1-2 sıklığında major kanamalara yol açabilmektedir (4).

Burada medikal tedaviye dirençli BH'na bağlı alt ekstremitte trombozu gelişen ve intra arteriyel trombolitik tedavi verilen, takibinde intrakraniyal kanaması olan, ilacın kesilmesi sonrası da greft oklüzyonuna bağlı sağ diz üstü amputasyonu yapılan bir vaka sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

50 yaşında erkek hasta, 20 yıl önce sağ ayakta ağrı, renk değişikliği, uyuşukluk, soğukluk egzersizle kladikasyo yakınmaları olması nedeniyle yapılan tetkikleri sonucunda BH tanısı almış. Hastaya medikal olarak asetilsalisilik asit 1x100 mg/gün tedavisi başlanmış. Semptomları gerilemeyen hastaya tanı aldıktan 2 ay sonra sağ femoropopliteal bypass operasyonu yapılmış. Tanıdan 10 yıl sonra, sol bacağına da yakınmaları olunca sol femoropopliteal bypass operasyonu da uygulanmış. Üst ekstremitelerinde yakınması hiç olmamış. Bu süre zarfında tedavisine klopidogrel 1x75 mg/gün, asetil salisilik asit 1x100 mg/gün, pentoksifilin 3x400 mg/gün, silostazol 2x100 mg/gün olarak ilaçlar eklenmiş.

Hastanın tanıdan 18 yıl sonra, aldığı tüm tedavilerine rağmen sağ bacakta ağrı ve soğukluk yakınması olması nedeniyle yapılan dijital substraksiyon anjiyografisinde (DSA); sağ superior femoral arter (SFA) ve popliteal arterinde trombüs olduğu ve damar lümeninin oklüde olduğu saptanmış ve kataterle doku plasminojen aktivatörü (TPA) tedavisi uygulanmış. Bundan bir yıl sonra sağ bacağındaki ağrı ve soğukluk yakınması tekrar eden hastanın DSA'sında sağ SFA'da total oklüzyon, femoropopliteal greftin de total oklüde olduğu görülmüş ve tromboze greft nedeniyle yeniden 2 mg/saatten selektif TPA tedavisi başlanmış. Tedavinin 15. saatinde sol kol ve bacağına güçsüzlük gelişen hastanın bilgisayarlı beyin tomografisinde sağda bazal ganglion

düzeyinde 48x16 mm ventriküler sisteme açılım gözlenen parankimal hematoma, ayrıca solda sentrum semiovalede 21x18 mm parankimal hematoma, bilateral temporoparietelde subaraknoid kanama ile uyumlu dansiteler saptanmış. Hastanın trombolitik tedavisi kesilerek 2 ünite taze donmuş plazma verilmiş ve antiödem tedavisi olarak mannitol ve dekort tedavisi başlanmış. Karotis ve vertebral arter doppler ultrasonografilerinde patoloji saptanmamış.

Sağ bacağındaki greftinde oklüzyonu devam eden ve siyanozu gelişen hastaya intrakraniyal kanamadan bir gün sonra diz üstü amputasyonu yapılmış. Takibinde üç ay yoğun bakımda kalma öyküsü olan hasta sonrasında nöroloji servisine alınmış. Yoğun bakımda yatışı sırasında akciğer aspirasyonları olan ve oral alımı bozulan hastaya trakeostomi ve perkutan endoskopik gastrotomi açılmış.

Hasta hemorajik inme sonrası sol hemipleji nedeni ile rehabilitasyon amacıyla olay tarihinden yaklaşık bir yıl sonra kliniğimize kabul edildi. Hastanın muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryante idi. Sistemik muayenesi solda alt ekstremitesinde distal nabızların alınamaması dışında doğaldı, sağ bacak diz üstünden ampute, perkutan endoskopik gastrotomi ve trakeostomisi mevcuttu. Yatak seviyesinde olan ve destekle oturabilen hastanın solda Brunnstrom motor evrelemesi el: 3/6, üst ekstremitte: 3/6, alt ekstremitte: 4/6 olarak değerlendirildi. Derin duyu korunmuş, yüzeysel duyu solda bozuk, 2 nokta ayrımı 1 cm, derin tendon refleksleri solda hiperaktifti. Hastada spastisite ve bası yarası saptanmadı.

Tam kan, biyokimya, lipit profili, hepatit B-C, sedimentasyon, C reaktif protein, idrar analizi ve transtorasik ekokardiyogramında patoloji saptanmadı.

Özgeçmişinden şoförlük yaptığı, 33 paket/yıl sigara içme öyküsünün olduğu, alkol ve madde kullanımının olmadığı, altı yıldır esansiyel primer hipertansiyon tanısıyla nifedipin 1x30 mg/gün ve perindopril 1x10 mg/gün kullandığı ve hastada hiç koroner ve mezenterik vasküler tutulum olmadığı öğrenildi.

Hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

BH genellikle 40-45 yaş arasında kol, bacak, el ve ayaklardaki distal küçük damarların iskemisi ile başlar ve erkeklerde daha sık görülür (1, 2). En sık görülen klinik bulgular ekstremitelerde soğukluk, parestezi, deri renginde değişiklikler,

kladikasyon, iskemik ülerasyonlar ve istirahat ağrısıdır (3).

BH sıklıkla ekstremiteleredeki küçük ve orta büyüklükteki arter ve venleri tutmakla birlikte serebral ve koroner arterler, aorta, intestinal damarlar ve hatta çoklu organ tutulumları görülebilir (1). Serebral tutulum seyrek olmakla birlikte özellikle sigara içmek dışında diğer kardiyovasküler risk faktörlerini de taşıyan hastalarda beyin enfarktüsü nedeni olabilir (2). Serebral BH tanısı sıklıkla dijital gangren ve serebral iskemik olaylara yol açan diğer hastalıkların dışlanması ile mümkündür. Buerger hastalarında serebral tutulum görülme sıklığı %0,5-18 arasında değişmektedir (5). Hastalık koroner, serebral, mezenterik tutulum gibi beklenmeyen-olağandışı bir yerde görüldüğünde kesin tanı yalnızca histopatolojik inceleme ile konulabilmektedir (6). İnme BH ile senkronize olarak yada tanıdan yıllar sonra görülebilir (2).

Bizim hastamızda intrakraniyal hemorajinin intra-arteriyel TPA tedavisi sırasında gelişmesi ve vaskülit bulgularının olmaması bu durumun ilaca bağlı geliştiğini bize düşündürdü.

Periferik arter tıkanıklığına ve bypass greft trombozuna bağlı alt ekstremitelerde iskemilerinde uygulanan tromboliz tedavisi sık uygulanan etkin bir tedavi olup birçok hastada büyük cerrahi müdahaleler olmaksızın kesin tedavi sağlayabilir (4). Cerrahi trombektomi ile karşılaştırıldığında trombolitik tedavide cerrahi travma, inflamatuvar yanıt, analjezik ihtiyacı, immobilizasyon, postoperatif enfeksiyon ve ampütasyon daha az görülmektedir (7). Ancak trombolitik tedavi ile

distal embolizasyon ve majör kanama riski daha fazladır (8). En ciddi kanama komplikasyonu intrakraniyal kanama olup intra-trombus infüzyonu ve doz kısıtlaması önlemlerine rağmen %1-2 oranında görülebilir (4).

Kanama komplikasyonu varlığında, ilacın kesilip antifibrinolitik ilaç (aminokaproik asit) verilerek, kanama zamanı ve fibrinojen düzeyleri bakılmalıdır (9).

İskemik inme hastalarında TPA uygulanmasını takiben %2,9-6,4 oranlarında hemorajik transformasyon bildirilmiştir, fakat BH tedavisi nedeniyle kullanımı sonrasında gelişen hemorajik inme literatürde bildirilmemiştir.

Son yıllarda yapılan metaanaliz ve derlemelerde halen tedavisinde kesin kuralların olmadığı, antikoagulanların yaygın kullanımına rağmen yararı ile ilgili sonuçların tartışmalı olduğu bildirilmektedir (10).





BH'de uygulanan intra-arteriyel trombolitik tedaviler sonrasında, %1-2 oranında intrakraniyal hemoraji gibi majör kanamalar olabilmekte ve hastanın tedavisinin kesilmesi damarlarda oklüzyon ve takibinde ek komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bizim olgumuzda da intrakraniyal hemoraji gelişimi sonrası antikoagulan tedavinin kesilmesi, hastanın inmeden etkilenmemiş ekstremitelerinin amputasyonu sonucunu doğurmuştur. Bu hastaların tedavi sürecinde dikkatli bir şekilde yakından takip edilmesi oluşabilecek komplikasyonları en aza indirmek açısından büyük önem taşımaktadır.

Kaynaklar

1. Arkkila PE. Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Orphanet journal of rare diseases. 2006; 1: 14.
2. Wen-Wei Huang C-HW, Chien-Feng Li, Ming-Chyi Pai. Late Onset Buerger's Disease with Multiple Cerebral Infarcts. Tzu Chi Med J. 2007; 19: 28-31.
3. Malecki R, Kluz J, Przewdzicka-Dolyk J, Adamiec R. The Pathogenesis and Diagnosis of Thromboangiitis obliterans: Is It Still a Mystery? Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2015; 24 (6): 1085-97.
4. Giannini D, Balbarini A. Thrombolytic therapy in peripheral arterial disease. Current drug targets Cardiovascular & haematological disorders. 2004; 4 (3): 249-58.
5. Biller J, Asconape J, Challa VR, Toole JF, McLean WT. A case for cerebral thromboangiitis obliterans. Stroke. 1981; 12 (5): 686-9.
6. Olin JW, Young JR, Graor RA, Ruschhaupt WF, Bartholomew JR. The changing clinical spectrum of thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). Circulation. 1990; 82 (5 Suppl): IV3-8.
7. Koraen L, Kuoppala M, Acosta S, Wahlgren CM. Thrombolysis for lower extremity bypass graft occlusion. Journal of vascular surgery. 2011; 54 (5): 1339-44.
8. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004; 126 (3 Suppl): 609-26.
9. Cacione DG, Macedo CR, Baptista-Silva JC. Pharmacological treatment for Buerger's disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2016; 3: CD011033.
10. Klein-Weigel P, Volz TS, Zange L, Richter J. Buerger's disease: providing integrated care. Journal of multidisciplinary healthcare. 2016; 9: 511-8.

Künt travma sonrası göz içi lensin subkonjonktival dislokasyonu; psödo fakosel

Subconjunctival dislocation of intraocular lens after blunt trauma; pseudophacocel

Hüseyin Mayalı¹  Sema Malgaz¹  Recep Göktuğ Seymenoğlu²  Emin Kurt¹ 

¹ Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

² Özel Karşıyaka Göz Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

72 yaşında kadın hasta sol gözde kızarıklık ve şişlik nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünde yaklaşık 1 ay önce araç dışı trafik kazası geçirdiği öğrenildi. Düzeltilmiş en iyi görme keskinliği sol gözde el hareketi düzeyinde idi. Biyomikroskopik muayenede hifema, skleral perforasyon hattı ve göz içi lensin üst subkonjonktival alanda olduğu görüldü. Hastanın intravitreal hemorajisinin olması nedeniyle hastaya sol pars plana vitrektomi ve göz içi lensinin subkonjonktival alandan çıkarılması ameliyatı yapıldı. Olgumuz başka bir operasyon istemediğinden afak olarak takip edildi. Psödo fakik hastalarda oküler künt travmalar sonrası göz içi lensinin konjonktiva altına yer değiştirebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Göz yaralanmaları, göz içi lensler.

Abstract

A 72-year-old woman presented with redness and swelling in the left eye. She had a traffic accident one month ago. Her best-corrected visual acuity was hand movement level in the left eye. Slit-lamp examination revealed hyphemia, scleral perforation and subconjunctival dislocation of intraocular lens. Pars plana vitrectomy was performed for hyphemia and intraocular lens extracted from subconjunctival area. Patient didn't want seconder intraocular lens implantation and followed as aphakic. As a result, in patients with pseudophakia, intraocular lens may replace under conjunctiva after blunt traumas to the eye.

Keywords: Eye Injuries, intraocular lenses.

Giriş

Oküler cerrahi geçirmiş gözlerde travma sonrası eski korneal kesi alanlarından rüptürler ile sıklıkla karşılaşılabilir. Psödo fakik gözde geçirilen travma, göz içi lensin (GİL) dislokasyonuna neden olabilmekte, ciddi ve acil müdahale gerektiren komplikasyonlara yol açabilmektedir. Travma ile GİL suprakoroidal boşluk (1), vitreus (2), ön kamara, subkonjonktival alan (3-5) veya göz küresinin dışına çıkabilir. GİL'nin

subkonjonktival dislokasyonu psödo fakosel olarak da adlandırılır. Nadir görülen bu durum tüm dislokasyonların %13'ünden azını oluşturmaktadır. GİL'nin subkonjonktival dislokasyonu ilk olarak 1977'de Biedner ve ark. tarafından tanımlanmıştır (6). Bu olgu sunumunda travma sonrası üst subkonjonktival alana GİL dislokasyonu saptanan olgu sunmayı amaçladık. Bu yazı için hastadan tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

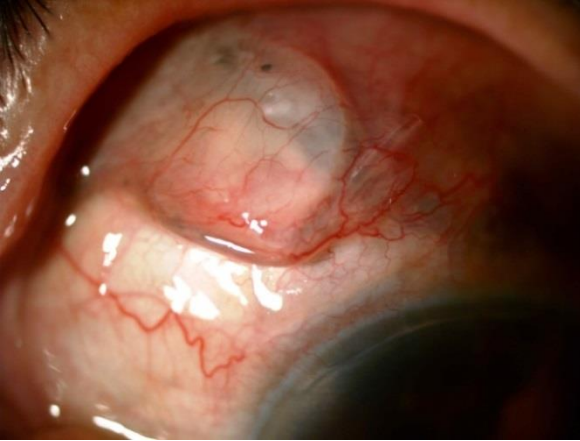
Yazışma Adresi: Hüseyin Mayalı
Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
E-mail: drmayali@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 21.11.2018 Kabul Tarihi: 05.02.2019

Olgu sunumu

Yetmiş iki yaşında kadın hasta yaklaşık bir ay önce araç dışı trafik kazası sonrası gelişen sol gözde şişlik ve kızarıklık şikâyeti ile başvurdu. Hastanın bilateral katarakt operasyonu öyküsü mevcut olup glokom tanısı ile takipli olduğu öğrenildi. Hastanın sol gözde görme keskinliği el hareketi düzeyinde idi.

Biyomikroskopik ön segment muayenesinde sol gözde saat 12 hizasında limbustan nazale ve arkaya uzanan skleral perforasyon hattı, irisi defektif, kapsül önünde koagülüm, ön kamarada yaklaşık 2 mm'lik hifema, pupil önünde fibrinoid reaksiyon izlendi, GİL görülmedi. Sol gözün biyomikroskopik konjonktiva muayenesinde üst bulbar konjonktiva altında GİL izlendi (Şekil-1).

Göz dibi görülemedi. Orbital bilgisayarlı tomografide yabancı cisim izlenmedi. Ultrasonografik görüntüleme vitreus hemorajisi izlendi. Hastaya genel anestezi altında skleral rüptür tamiri, subkonjonktival GİL çıkarılması, pars plana vitrektomi planlandı. Cerrahi sırasında retinada saat 10-12 arası uzanan retinal yırtık saptandı ve endolazer ile kriyoterapi uygulandı. Ameliyat sonrası altıncı ay takibinde düzeltilmiş en iyi görme keskinliği 1/10 seviyesindeydi. (+14,50; -8,00; 110). Olgu başka bir operasyon istemediğinden afak olarak takip edildi.



Resim-1. Üst bulbar konjonktiva altına GİL dislokasyonu görülüyor.

Tartışma

Oküler travmalar sık karşılaşılan ve komplikasyonları nedeniyle görmenin ve gözün kaybına, bununla birlikte ekonomik sorunlara yol açan bir sağlık sorunudur ve bu yüzden tanı, tedavi ve takipleri büyük önem taşımaktadır. Oküler travma sonrası GİL'nin subkonjonktival dislokasyonu nadir bir komplikasyondur. Travma

sonrası dislokasyona neden olan birçok faktör arasında; ileri yaş, romatoid artrit, sklerit veya bağ dokuyu etkileyen bozukluklar, travmanın şiddeti, implant süresi, GİL yerleşimi, özellikle ekstrakapsüler katarakt ekstraksiyonu gibi geniş insizyonlar içeren cerrahi girişimler sayılabilir. Arka yerleşimli GİL'nin ön kamara yerleşimli GİL'ne göre subkonjonktival alana dislokasyonu daha nadir görülmektedir. Künt travma sonrası GİL'nin subkonjonktival alana dislokasyonu gençlere nazaran yaşlılarda skleral elastisitenin azalmasına bağlı olarak daha sık karşılaşılmaktadır (8).

Oküler travmalar çoğunlukla temporal bölgeye olmakta, oküler rüptür de darbenin neden olduğu enerji yansıtması nedeniyle üst nazalde daha fazla görülmektedir. Literatürde sadece Mohan ve ark. künt travma sonrası arka kamara GİL' nin alt subkonjonktival alana dislokasyonunu bildirmişlerdir (9). Bizim olgumuzda da rüptür üst nazaldeydi ve arka kamara GİL dislokasyonu üst nazal subkonjonktival alanda izlendi.

GİL dislokasyonu tanısında dikkatli bir klinik muayene yeterli olsa da, görüntüleme teknikleri, ilişkili sklera rüptürünün yerinin doğru belirlenmesi için kullanılabilir. Bunun için ultrasonik biyomikroskopi (UBM), ön segment optik koherens tomografi ve B-taramalı ultrasonografi (USG) tercih edilebilir (1, 4, 6). B-tarama USG ve UBM, enfeksiyon ve göz içi içeriği ekstraksiyonu riski nedeniyle açık glob hasarında nispeten kontrendikedir. GİL dislokasyonu önünde iris dokusu bulunması veya yoğun subkonjonktival kanamanın olması, biyomikroskopik geniş/diffüz aydınlatma ile teşhisin konmasını zorlaştırabilir. Bizim olgumuzda subkonjonktival hemoraji ve önünde doku bulunmuyordu. Bunlar tanıyı koymamızda kolaylaştırıcı faktörler idi. Travma, psö dofakoselin en sık görülen nedeni olup, sıklıkla hifema veya vitreus kanamaları ile birliktedir. Bu nedenle tanıda oftalmoskopi yararlı olmayabilir (4). Bizim vakamızda hifema ve intravitreal hemoraji nedeniyle fundus oftalmoskopik olarak değerlendirilmedi. Oküler USG'de vitreus hemorajisi saptandı.

Sonuç

Travma sonrası GİL'nin subkonjonktival dislokasyonu nispeten nadir olmasına rağmen karşılaşılabilen bir durumdur. Daha önceden psö dofakik olduğu bilinen veya öğrenilen travmatik hastalarda GİL'i görülemiyorsa, konjonktiva altına yer değiştirebileceği akılda tutulmalı ve detaylı konjonktival tarama yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Foster JA, Lam S, Joondeph BC, Sugar J. Suprachoroidal dislocation of a posterior chamber intraocular lens. *Am J Ophthalmol* 1990; 109 (6): 731-2.
2. Assia EI, Blotnick CA, Powers TP, Legler UF, Apple DJ. Clinicopathologic study of ocular trauma in eyes with intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 1994; 117 (1): 30-6.
3. Bene C, Kraniias G. Subconjunctival dislocation of a posterior chamber intraocular lens. *Am J Ophthalmol* 1985; 99 (1): 85-6.
4. Mandal AK, Anand R. Traumatic pseudophacocele. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51 (2): 177-8.
5. Chandravanshi SL, Dwivedi A, Tirkey ER, Choudhary P. Golden half ring sign for identification of pseudophacocele. *Indian J Ophthalmol* 2015; 63 (3): 259-61.
6. Biedner B, Rothkoff L, Blumenthal M. Subconjunctival dislocation of intraocular lens implant. *Am J Ophthalmol* 1977; 84 (2): 265-6.
7. Kumar A, Nainiwal SK, Dada T, Ray M. Subconjunctival dislocation of an anterior chamber intraocular lens. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002; 33 (4): 319-20.
8. Bhattacharjee K, Bhattacharjee H, Deka A , Bhattacharyya P. Traumatic phacocele: Review of eight cases *Indian J Ophthalmol*. 2007; 55 (6): 466–8.
9. Mohan A, Kaur N , Sharma V. Inferior subconjunctival dislocation of posterior chamber intraocular lens after blunt trauma *Indian J Ophthalmol*. 2017; 65 (6): 521–3.

Neuro-acanthocytosis: Report of two cases

Nöroakantostoz: İki olgu sunumu

Hüseyin Nezi Özdemir^{id}Ahmet Gökçay^{id}Figen Gökçay^{id}

Ege University, Medical School, Neurology, Izmir, Turkey

Abstract

Neuro-acanthocytosis (NA), an umbrella term for a group of rare diseases characterized by misshapen erythrocytes (acanthocytes) and neuronal multisystem pathology. Clinical features include choreatic movement disorder, psychiatric manifestations and cognitive decline, and additional features including myopathy, axonal neuropathy and seizures. Herein we report two cases - a 42-year-old woman and a 28-year-old man - from Turkey presented with heterogenous courses of neuro-acanthocytosis.

Keywords: Acanthocytosis, chorea, epilepsy, neuropathy.

Öz

Nöroakantostoz, yanlış biçimli eritrositler ve nöronal çoklu sistem patolojisi ile karakterize nadir görülen bir grup hastalık için kullanılan şemsiye bir terimdir. Klinik özellikleri koreik hareket bozuklukları, psikiyatrik bulgular ve bilişsel gerilemeye ek olarak myopati, aksonal nöropati ve nöbetleri içerir. Burada Türkiye'den, nöroakantozun farklı klinik seyirleri ile prezente olan iki olgu -42 yaşında bir kadın ve 28 yaşında bir erkek- sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Akantostoz, kore, epilepsi, nöropati.

Introduction

Neuro-acanthocytosis (NA) syndromes are diseases characterized by the misshaped erythrocytes (acanthocytes) and progressive degeneration of the central nervous system in particular basal ganglia (1). Predicted prevalence is less than 1 to 5 per 1'000'000 patients for each disease (1). A wide variety of symptoms can be seen in NA syndromes (2). Common features include hyperkinetic movement disorders, dysarthria, dysphagia, seizures, peripheral neuropathy, dementia psychiatric symptoms (2). There isn't a curative treatment for the diseases; the symptomatic approach is suggested (2). The disorders frequently present with hyperkinetic movement disorder (2). The most often presenting movement disorder is chorea (3). We present these cases because they show the different clinical characteristics of the same disease.

Case Presentation

Case 1: A 42-year-old woman admitted to our department with involuntary movements in arms and legs. These movements were rapid contractions affecting the distal limbs. Also mouth and tongue were affected. Her complaints started three years ago and showed progressive course. Her walk had been hampered with involuntary movements. She was wheelchair bound because of frequent falls. She had a history of generalized tonic-clonic seizures started 25 years old of age. She had been treated with phenytoin 100 mg three times a day and her seizures had been controlled well. On neurological examination, she was cooperated and oriented. The strength of all muscles was normal. Deep tendon reflexes were absent bilaterally. She denied sensory deficit. She wasn't able to walk due to involuntary flexion of knees.

She had orofacial dyskinesias and generalized choreic movements. Liver, renal, thyroid tests, lipid profile, serum Cu and ceruloplasmin levels within normal limits. Creatine phosphokinase level was 428 IU/L (high). EMG was suggestive of mild axonal sensory neuropathy. EEG was unremarkable. Cranial MRI was normal.

Peripheral blood smear showed increased acanthocyte counts. Acanthocyte percentage was higher than 10%. Lipoprotein electrophoresis didn't show the absence of beta-lipoproteins. Her vitamin E level was normal. Abdominal ultrasonography was normal. Neuropsychological tests showed major cognitive impairment (CDR:1) Cardiac and ophthalmologic examinations were normal. She diagnosed as NA. At the beginning she was treated with trihexyphenidyl 2.5 mg two times a day. Two weeks later started using trihexyphenidyl 5 mg two times a day. On follow up a month, her symptoms improved, and she was ambulatory.

Case 2: A 28-year-old man presented with involuntary movements in the orofacial region. He had involuntary jaw and tongue movements which started two years ago. The severity of symptoms was constantly progressing. He had difficulty in swallowing. The liquids were leaking through the lips while drinking. His mother reported his speech became slurred. He complained about tongue and lip wounds caused by biting. He was using a napkin between his teeth to avoid biting. Before our evaluation, he had been treated with sertraline 50 mg/daily at a local psychiatric clinic. He did not have the history of seizures. On neurological examination, he had facial dyskinesias mimicking chewing. This dyskinesias were associated with the brief closure of his eyes. His speech was dysarthric and frequently interrupted with tongue biting. Tongue protrusion dystonia was seen occasionally. Mild phonic tics were observed. His ocular movements were normal. His muscle strength remained normal. His deep tendon reflexes were absent. He denied sensory deficit. His blood chemistry and hemogram were unremarkable. Lipid profile within normal limits. Peripheral blood smear showed increased acanthocyte counts. Acanthocyte percentage was higher than 10%. Lipoprotein electrophoresis didn't show the absence of beta-lipoproteins. His vitamin E level was normal. Abdominal ultrasonography was normal. The

neuropsychological tests showed mental retardation, His IQ point was 59. Cardiac and ophthalmologic examination were normal. He diagnosed as NA. Tetrabenazine 25 mg twice a day was prescribed. After a month he started to use 50 mg twice a day. He used tetrabenazine for three months. It was not beneficial.

Written informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Discussion

Neuro-acanthocytosis syndromes are a group of rare diseases including, chorea-acanthocytosis, McLeod syndrome, Huntington disease-like 2, pantothenate kinase-associated neurodegeneration, Abeta and hypobetalipoproteinemia and aceruloplasminemia (2). This heterogeneous group of disorders has common clinical features presenting frequently as a hyperkinetic movement disorder (2).

The most often presenting movement disorder is chorea. Orofacial dystonia is also common. Tongue protrusion, tongue, and lip biting cause ulcers in lip and tongue. Difficulty swallowing is called "feeding dystonia" and it may cause weight loss. The symptoms are progressive (3).

Patients may develop Frontal lobe syndrome-like symptoms, which include loss of executive functions, disinhibition, and loss of social inhibition. Seizures occur in half of the patients; it can be presenting symptom (3).

On neurological examination, absence of deep tendon reflexes and loss of vibration sense can be found resulting from neuropathy. The pyramidal tracts are not affected (3).

Although there is no genetic evidence, the clinical features are suggestive of chorea-acanthocytosis. The combination of chorea and other movement disorders, seizures, neuropathy and neuropsychiatric symptoms in association with elevated creatine kinase levels are strongly suggestive of chorea-acanthocytosis (3).

For limb chorea and truncal chorea classic anti-dystonia medications, including anticholinergics (e.g., trihexyphenidyl), benzodiazepines (e.g., clonazepam), and baclofen can be chosen (4). Tetrabenazine is an option, but it is not always effective (4). Tetrabenazine may diminish feeding dystonia and tongue protrusion. Botulinum toxin injected into the musculus genioglossus may be used to diminish tongue protrusion (4).

References

1. Jung H, Danek A, Walker RH. Neuroacanthocytosis Syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2011; 6: 68.
2. Peikert A, Danek A, Hermann A. Current state of knowledge in Chorea-Acanthocytosis as core Neuroacanthocytosis syndrome. *Eur J Med Genet.* 2018; 61 (11); 699-705.
3. Baeza VA, Dobson-Stone C, Rampoldi L, et al. Chorea-Acanthocytosis. *GeneReviews* [serial on the internet]. 2014 [cited 20 Feb 2019]. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1387/>
4. Walker RH. Management of Neuroacanthocytosis Syndromes. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2015; 5: 346.

Nazolabial dolgu sonrası nodül gelişimi: Bir olgu sunumu

Nodule development after nasolabial filling: A case report

İlgen Ertam Sağduyu¹  Ayda Acar¹  Banu Yaman²  İdil Ünal¹ 

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

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

Öz

Dolgular, yüzeysel kırışıkların görünümünü azaltmak, yüzün derin kırışıklık ve kıvrımlarını yumuşatmanın yanı sıra atrofik skar, dudak büyütme, lipoatrofi veya yaşlanmaya bağlı yağ kaybedilen bölgelere hacim kazandırmak amacıyla uygulanabilmektedir. Dermal dolgu uygulaması sonrası gecikmiş nodül gelişimi hipersensitivite reaksiyonu, biyofilm gelişimi, yumuşak doku enfeksiyonu veya yabancı cisim granülomu gelişimine bağlı görülebilir ve kalıcı dolgu uygulamalarında geçici dolguya göre daha sık görülürler. Burada kalıcı dermal dolgu uygulaması sonrası fluktuasyon gösteren geç nodül gelişimi olan ve altı hafta doksisisiklin ve siprofloksasin kullanımından sonra iki kez lezyon içine kortikosteroid uygulaması ve kolşisin tedavisiyle kontrol altına alınan bir olgu, dermal dolgu uygulamalarının komplikasyonlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Dermal dolgu, nodül gelişimi, kolşisin.

Abstract

Fillers can be applied to reduce the appearance of superficial wrinkles, to soften the deep wrinkles and curves of the face, as well as to provide volume to atrophic scar, lip augmentation, lipoatrophy or fat loss areas due to aging. Delayed nodule development after dermal filler application may be seen due to hypersensitivity reaction, biofilm development, soft tissue infection or foreign body granuloma development and is more common by permanent filler applications. Here, a case with nasolabial delayed nodule development following permanent dermal filler application and controlled by intralesional corticosteroid application and colchicine treatment after the use of doxycycline and ciprofloxacin for 6 weeks to draw attention to the complications of dermal filler applications.

Keywords: Dermal fillers, nodule development, colchicine.

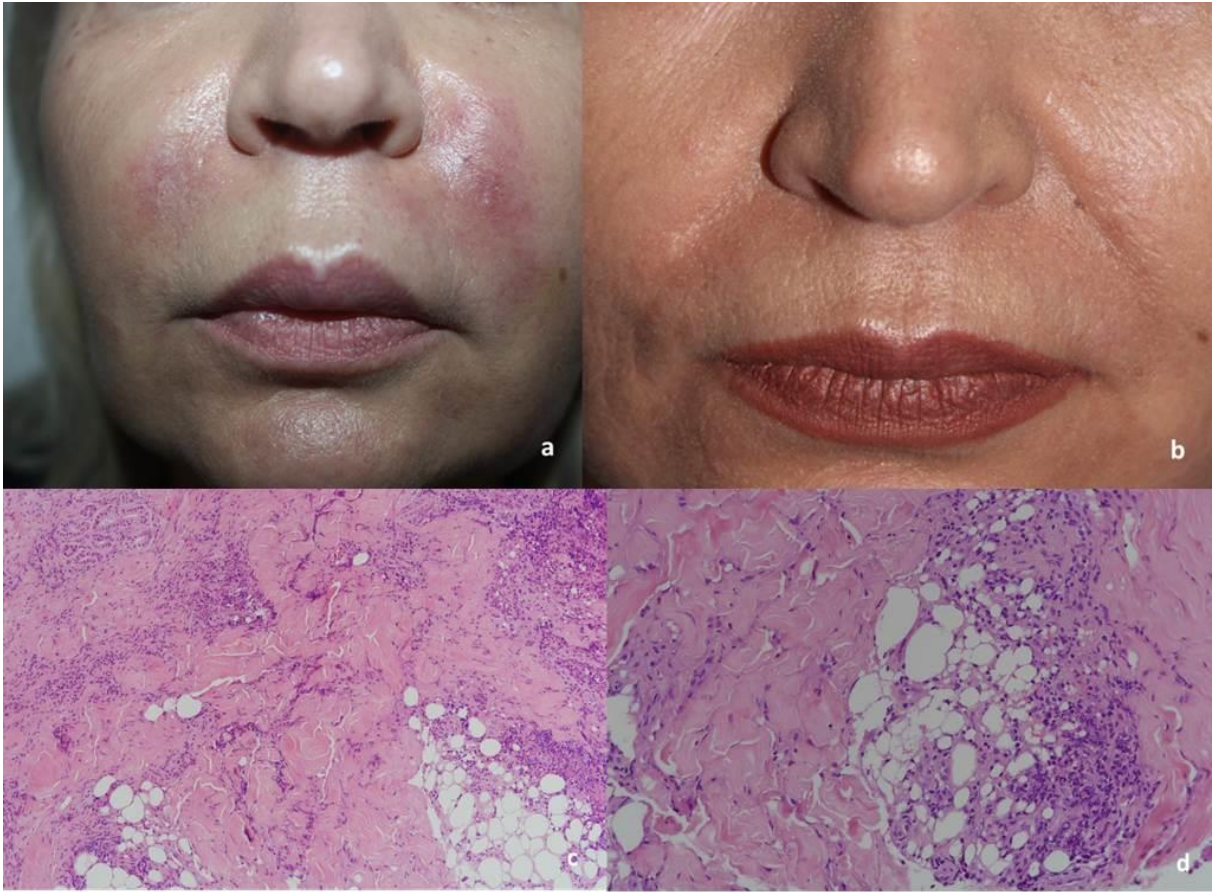
Giriş

Dolgular, yüzeysel kırışıkların görünümünü azaltmak, yüzün derin kırışıklık ve kıvrımlarını yumuşatmanın yanı sıra atrofik skar, dudak büyütme, lipoatrofi veya yaşlanmaya bağlı yağ kaybedilen bölgelere hacim kazandırmak amacıyla uygulanabilmektedir (1). Dolgu maddesi uygulaması sonrası görülebilecek komplikasyonlar; enjeksiyon yeri reaksiyonları, hipersensitivite reaksiyonları, enfeksiyon, nekroz gelişimi, papül-nodül oluşumu, Tyndall etkisi, dolgunun yer değiştirmesi olarak sayılabilir (2).

Olgu Sunumu

Elli bir yaşında kadın hasta yüzünde şişlikler nedeniyle başvurdu. Öyküsünden yaklaşık beş ay önce nazolabial oluklara dış merkezde dolgu enjeksiyonu yapıldıktan yaklaşık bir buçuk ay sonra yüzünde kızarıklık, şişlik, iltihaplanma ve kanama geliştiği öğrenildi. Dolgu enjeksiyonundan yaklaşık beş ay sonra tarafımıza başvuran hastanın özgeçmiş sorgusunda hipertansiyon ve gastrit öyküsü vardı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Dermatolojik bakısında her iki nazolabial olukta eritemli, palpasyonla hassas, ısı artışının izlendiği nodüller saptandı (Şekil-1a).

Yazışma Adresi: Ayda Acar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-mail: aydaerbas@yahoo.com
Makalenin Geliş Tarihi: 12.06.2019 Kabul Tarihi: 25.10.2019



Şekil-1a-b-c-d: Her iki nazolabial olukta eritemli, fluaktuasyon gösteren nodüler lezyonlar (a), tedavi sonrası düzelme (b), lezyondan alınan biyopsi örneğinin histopatolojik incelemesinde cilt ve cilt altı alanda yangısal hücre infiltrasyonu ve yağ nekrozu bulguları (c: H&E x100, d: H&E x200).

Rutin laboratuvar tetkikleri, C reaktif proteinin (CRP) 0.95 mg/dl olması dışında normaldi. Lezyonlu alandan alınan bakteriyolojik doku, sürüntü kültüründe ve mikobakteriyolojik doku kültüründe üreme olmadı. Sağ malar alandaki lezyondan alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesinde subkutan yağ doku seviyesinde nekroz bulguları yanı sıra dermiste perivasküler ve interstisyel polimorf nüveli lökositleri de içeren lenfosit ağırlıklı mikst yangısal hücre infiltrasyonu görüldü (Şekil-1c,d). Metronidazol ve ornidazol alerjisi tarif eden hastaya ilk üç gün 200 mg/gün sonra 100 mg/gün doksisisiklin ve siprofloksasin 500mg tablet 2x1 başlandı. Antibiyoterapinin altıncı haftasında lezyonların akıntısı ve eriteminin gerilemesi üzerine lezyon içine altı hafta arayla iki kez 4 mg/ml (1/9 oranında) kortikosteroid tedavisi uygulandı. Tedaviye kolşisin tablet 0.5 mg 2x1 eklendi. Takipte CRP değeri 0.12 mg/dl'ye geriledi. Kolşisin tedavisinin dokuzuncu ay

takibinde lezyonlarda tam düzelme gözlemlendi (Şekil-1b).

Tartışma

Hastaya dış merkezde uygulanan dolgu ürününün %2 katyon poliamid ve %98 oranında %0,9 sodyum klorürden oluşan serum fizyolojik içerdiği belirtilmektedir. 2016 yılında Kore Akademik Estetik ve Rekonstrüktif Meme Cerrahisi Topluluğu Kore Gıda ve İlaç Dairesi başvuru evrakında aynı ürünün içeriğinin %2 poliakrilamid (akrilamid-ko-N,N'metilen-bisakrilamid) ve %98 oranında %0,9 sodyum klorür solüsyonundan oluştuğunu belirtmiştir (3). Poliakrilamid içerikli dolgular kalıcı dolgular olarak sınıflandırılmaktadır.

Dolgu uygulaması sonrası görülebilecek komplikasyonlar erken ve geç komplikasyonlar olarak ikiye ayrılır. Erken dönemde gelişebilecek olan istenmeyen etkiler; enjeksiyon yeri reaksiyonları, stafilkoksik veya streptokoksik

enfeksiyon gelişimi, Tip-1 hipersensitivite reaksiyonları, inflamatuvar olmayan nodül gelişimi, Tyndall etkisi ve vasküler oklüzyondur. Erken yan etkiler işlem uygulandıktan sonra birkaç gün içinde görülürken, geç yan etkiler işlemden haftalar sonra gelişir. Malar ödem gelişimi, kalıcı renk değişikliği, Tip-4 hipersensitivite reaksiyonları, inflamatuvar nodül ve yabancı cisim granülomu, mikobakteri ve biyofilm gelişimi ile ilişkili enfeksiyon gelişimi, dolgunun yer değiştirmesi ise geç dönem komplikasyonları oluşturmaktadır. İşlem sonrası gelişen eritem ve ödemin tedavisinde genellikle soğuk uygulama yeteriyken, eritem gelişimi daha nadir görülen bir komplikasyon olan hipersensitivite reaksiyonu ile ilişkili ise antihistaminik ve sistemik steroid kullanımı gerekir. Bu tedavilerle gerilemeyen kronik ödem durumunda hiyalüronidaz uygulaması gerekebilir. Pigmentasyon değişiklikleri genellikle deri tipi daha koyu olan bireylerde ekimoz sonrası post-inflamatuvar olarak ya da dolgunun yüzeysel yerleşimine bağlı olarak Tyndall etkisi ile görülür. Tedavide güneşten korunma, tretinoin ve hidrokinon gibi topikal ürünler, kimyasal peeling ve yoğun atımlı ışık (IPL) veya Q anahtarlı ND-YAG lazer kullanılabilir. Tyndall etkisine bağlı ise iğne ile delinerek dolgu materyalinin çıkarılması önerilir. Vasküler oklüzyon en çok korkulan dolgu komplikasyonlarından biridir. Damar içi enjeksiyona ya da dolgunun damara dıştan basısına bağlı görülebilir. Doku nekrozu ve retinal arter tutulumu durumunda görme kaybına neden olabilir. Hiyalüronik asit (HA) uygulaması yapıldıysa acilen hiyalüronidaz uygulanarak dolgunun eritilmesi, dolgu yapılan bölgeye sıcak kompres ve sert masaj uygulanması, aspirin başlanması, topikal nitrogliserin uygulanması ve hastanın yakın takibi önerilir. Enjektör yerine kanülle dolgu uygulaması intravasküler uygulama riskini azaltmaktadır (4, 5).

Kollajen ve HA gibi biyolojik olarak çözünebilen dolgu maddelerinin, dolgu ürünleri belli bir süre içinde kendiliğinden kaybolduğu için geç komplikasyonlara neden olma olasılığı daha düşüktür. Öte yandan, emilemeyen dolgu maddeleri sıklıkla ciddi kalıcı reaksiyonlara neden olur (6).

Poliakrilamid hidrojel dolgu uygulaması sonrasında lokalize bakteriyel enfeksiyona bağlı nodüller, makrofaj, yabancı cisim dev hücreleri,

lenfositler ve bazofilik multivakuole materyali çevreleyen eritrositler şeklinde poliakrilamid hidrojel granülomları görülebilir. HA'ya bağlı gelişen granülomlara göre daha fazla hücresel infiltrat içerir. Poliakrilamid hidrojel Alcian mavisi ile pozitif boyanır ve polarize mikroskop altında çift kırılma değildir (7).

Dolgu uygulamaları sonrası nodül gelişimi erken ve orta/geç olarak ikiye ayrılabilir. İki haftadan daha erken meydana gelen nodüller komplikasyonlar yanlış dolgu yerleşimi ile ilişkili olabilir, ancak ağrı ve fluktuasyonun eşlik etmesi enfeksiyonu gösterebilir. Enjeksiyondan iki hafta ila bir yıl sonra ortaya çıkan gecikmiş nodüller ile karakterize orta ve geç nodül komplikasyonları ve bir yıldan sonra ortaya çıkan gecikmiş nodüller, dolgu maddesine immün yanıt veya enfeksiyöz granülomlara bağlı olabilir (8). Gecikmiş nodül gelişimi hipersensitivite reaksiyonu, biyofilm gelişimi, yumuşak doku enfeksiyonu veya yabancı cisim granülomu gelişimine bağlı görülebilir ve kalıcı dolgu uygulamalarında geçici dolguya göre daha sık görülürler. Enfeksiyöz gecikmiş nodüller biyofilmlere bağlı olabilir de daha az olarak atipik mikobakterilere bağlı da gelişebilir (1).

Dolgu uygulaması sonrası gecikmiş tipte komplikasyon gelişimi olduğunda ödeme fluktuasyon eşlik ediyorsa lezyona insizyon ve drenaj yapılması ve kültür antibiyogram yapılması, kültürde üreme varsa antibiyograma göre antibiyotik kullanımı, yoksa 2-6 hafta süreyle makrolid ve kinolon kullanımı önerilir. Gerileme olmazsa kronik inflamasyonu baskılamak için intralezyonel triamsinolon asetonid uygulaması ve son basamakta ise eksizyon yapılması önerilmektedir (9). Literatürde içeriğin bilinmediği dermal dolgu uygulamasından dört ay sonra nodül gelişen ve intralezyonel steroid ile gerilemeyen olguda kolşisin tedavisi sonrası nodüllerin gerilediği bildirilmiştir (10).

Sonuç

Burada kalıcı dermal dolgu uygulaması sonrası fluktuasyon gösteren geç nodül gelişimi olan ve altı hafta doksisisiklin ve siprofloksasin kullanımından sonra iki kez intralezyonel kortikosteroid ve kolşisin tablet uygulanarak başarıyla tedavi edilen bir olgu dermal dolgu uygulamalarının komplikasyonlarına dikkat çekmek amacıyla sunulmaktadır.

Kaynaklar

1. Jones DH, Bacigalupi R, Beleznyay K. Injectable Soft Tissue Augmentation. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L (eds). *Dermatology*. 4th ed. China: Elsevier; 2018: 2649-60.
2. Tunca M. Kozmetik Uygulama Komplikasyonları. *Türkderm* 2009; 43 (Özel Sayı 1): 17-20.
3. Roh TS. Position Statement of Korean Academic Society of Aesthetic and Reconstructive Breast Surgery: Concerning the Use of Aquafilling® for Breast Augmentation. *Archives of Aesthetic Plastic Surgery* 2016; 22 (1): 45-6.
4. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31 (3): 405-13.
5. Woodward J, Khan T, Martin J. Facial Filler Complications. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2015; 23 (4): 447-58.
6. Soo-Keun Lee, So Min Kim, Sang Hyun Cho, Jeong Deuk Lee & Hei Sung Kim. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers: Memorable cases and their clinico-pathological overview, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2015; 17 (2): 102-8.
7. Requena L, Requena C, Christensen L, Zimmermann US, Kutzner H, Cerroni L. Adverse reactions to injectable soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (1): 1-34; quiz 35-6.
8. Junkins-Hopkins JM. Filler complications. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63 (4): 703-5.
9. Kunjur J, Witherow H. Long-term complications associated with permanent dermal fillers. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013; 51 (8): 858-62.
10. Aivaliotis M, Kontochristopoulos G, Hatzilou E, Aroni K, Zakopoulo N. Successful colchicine administration in facial granulomas caused by cosmetic implants: report of a case. *J Dermatol Treatment* 2007; 18: 112-4.

Metalik nanopartiküllerin hedeflendirilmesi

Targeting of metallic nanoparticles

Emel Öykü Çetin Uyanıkgil¹  Derya Selcen SALMANOĞLU² 

¹ Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir

² Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Teknolojiler Anabilim Dalı, İzmir

Özet

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin amacı, terapötik etkinliği arttırmak, etkin maddenin kontrollü salımını sağlamayı, ilaç lokalizasyonunu iyileştirmeyi ve ilaç toksisitesini azaltmayı amaçlamaktadır. Bu bakımdan, metalik nanopartiküller, çeşitli hastalıkların tedavisinde bu amaçların yerine getirilmesinde yeni bir boyut sunar ve bu partiküllerin sadeliği ve hazırlanma kolaylığı, bilim dünyasının ilgisine neden olmuştur. Bu derlemenin amacı, metal nanopartiküllerin özelliklerini, sınıflandırılmalarını ve hedeflendirilmiş ilaç taşımada kullanımını özetlenmesi ve metalik nanopartiküllerin ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanımının literatür eşliğinde tartışılmasıdır.

Anahtar Sözcükler: Metalik nanopartikül, hedeflenme, kanser.

Abstract

The aim of targeted drug delivery systems are increase therapeutic efficacy, improve drug localization, provide controlled release of the active substance and decrease drug toxicity. In this respect, metallic nanoparticles provide a new dimension in the achievement of these aims in the treatment of several diseases and the simplicity and ease of preparation of these particles have attracted the attention of the scientific community.

The aim of this review is summarize the properties, classification and use of metal nanoparticles and discuss the use of metallic nanoparticles as drug delivery systems in the literature.

Keywords: Metallic nanoparticle, targeting, cancer.

Giriş

Nanoteknoloji, metrenin milyarda biri skalasında yer alan; nanometre boyutlarındaki (10^{-9} m= 1 nm) maddeyle ilgilenen bilimdir ve aynı zamanda maddeyi atomik ve moleküler ölçekte manipüle etme çalışmasıdır. Yeni bir terim olmakla birlikte, daha verimli teknolojinin gelişimi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Nanoteknoloji alanındaki gelişmeler, tıp ve eczacılıktaki uygulamaları yirminci yüzyılda devrim yaratmıştır. Son yıllarda nanoteknoloji, biyoteknoloji, ilaçların hedeflendirilmesi, gen ve ilaçlar için taşıyıcı gibi uygulamaları nedeniyle endüstriyel sektörler tarafından oldukça benimsenmiştir (1-5). Sonuç olarak, geniş bir uygulama yelpazesi ile topluma

önemli bir etki yapma potansiyeline sahiptir. Yeni olmasına rağmen, nanomateryallerin tarihi, ünlü fizikçi Richard P. Feynman'ın nanomateryallerin ortaya çıkmasını öngördüğü 1959'a kadar uzanmaktadır. Feynman konuşmasının birinde, "aşağıda daha çok yer var" diyerek nano seviyede ölçeklenmenin gelecekteki teknolojinin ve ilerlemenin anahtarı olacağını ileri sürmüştür.

Bir nanopartikül (NP), bir nano yapı yapımında en temel komponenttir ve nanopartikülün spesifik bir tanımı olmamakla birlikte, bunlar genellikle 1 nm ila 100 nm arasındaki partiküller olarak adlandırılmaktadır. Newton'un hareket kanunlarıyla tanımlanan günlük objelerin dünyasından çok daha küçüktür.

Yazışma Adresi: Emel Öykü Çetin Uyanıkgil
Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji
Anabilim Dalı, Bornova, İzmir
E-mail: emel.oyku.cetin@ege.edu.tr
Makalenin Geliş Tarihi: 23.12.2019 Kabul Tarihi: 18.02.2020

Ancak bir atomdan veya kuantum mekaniğinin yönettiği basit bir molekülden daha büyüktür. Küçük partikül boyutu, yüksek stabilite, ayarlanabilir hidrofilik-hidrofobik balans ve hedef spesifik lokalizasyon için yüzey özellik kabiliyeti gibi benzersiz fonksiyonel karakterler nedeniyle dünya çapında büyük ilgi görmektedirler (6, 7).

Nanopartiküller, farklı veriliş yolları için uygunluk, taşıma kapasitelerinin yüksekliği, ilaçların raf ömürlerinin artırılması, ilaç salım sistemlerinin salım ve kontrol etme yeteneği, iki veya daha fazla ilacın birlikte taşınabilmesine olanak veren kombinasyon terapisi için uygunluğu, hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçların birleştirilebilmesi, ilaçların biyoyararlanımlarının artırılması, hem görüntüleme maddeleri hem de etkin madde bağlanabilmesi gibi olağanüstü özelliklerinden dolayı, ilaç taşıma ve/veya hedeflemede kullanımları gibi birçok avantajlarından dolayı oldukça cazip hale gelmiştir (8-10).

İlaç salım sistemlerinin hedeflendirilmesi pasif veya aktif olarak gerçekleştirilebilmektedir. Pasif hedeflemede, hedef aracı olarak hiçbir ligand kullanılmaz ve hedefleme, hedef organa pasif olarak ulaşan bir makromolekül veya nanopartikül içerisine terapötik ajanın dahil edilmesiyle gerçekleştirilir. Bu stratejide, kanser dokusundaki damarların sızdıran doğası ve lenfatik sistem yetersizliği, artmış geçirgenlik ve alikonma etkisi (EPR) olarak adlandırılan nanopartiküllerin geçirgenliğinin ve tutulumunun artması rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra aktif hedeflendirmede, terapötik ajan veya taşıyıcı sistem, hedef aracı olarak ligand kullanılarak tümörlü dokuda over-eksprese olan hücre spesifik reseptörlere veya dokuya konjuge edilir (11). Mevcut ilaçların, fizyolojik pH'da zayıf çözünme, biyodağılım ve hücre içerisine alımı gibi problemleri çözmek için dendrimerler, lipozomlar, metalik nanopartiküller, miseller, veziküller, nanoemülsiyonlar, kuantum dotlar ve polimerik nanopartiküller gibi nanosistemler geliştirilmiştir. Bu nanosistemler, ilaçların kontrollü salımı ve tümör hedeflemesini arttırmak ve kemoterapi probleminden kaçınmak gibi amaçlarla kullanılmaktadır (12).

Nano ölçekli ilaç taşıyıcı sistemlerin amaçları:

a. Hedeflenen, istenen etki bölgelerinde ilaç konsantrasyonunu arttırmak; ilacın sistemik seviyelerini ve sağlıklı dokulardaki toksik etkilerini azaltmak.

- b. Parenteral ilaç uygulamasını kolaylaştırmak için çözünürlüğü arttırmak.
- c. Etki bölgesinde sabit terapötik dozu korumak için sıvı dereceli salım kinetiği ile sonuçlanan sabit ilaç taşıma hızı.
- d. İlacın yarı ömrünü arttırmak için azaltılmış klerens.
- e. Degradasyon azaltmak ve ilaç etkisini arttırmak için ilaç stabilitesini arttırma.
- f. Kan-beyin bariyeri ve kan-koklea bariyeri boyunca ilaç taşıma, nano ölçekli ilaç taşıyıcı sistemlerin amaçları arasında yer almaktadır.

Hedeflendirilmiş ilaç taşımada metalik NP'ler, çeşitli hastalıkların tedavisinde yeni bir boyut sunmuştur. Metalik nanopartiküller asırlardır bilim insanlarını büyülemektedir. Nanoteknoloji alanındaki büyük potansiyelleri nedeniyle şu anda biyomedikal bilimlerde, mühendislikte oldukça yoğun olarak kullanılmaktadır. Son zamanlarda, metalik nano yapıların manyetik, katalitik, elektriksel ve optik tüm özellikleri şekil ve boyutlarından etkilendiğinden bu nano yapıların şeklinin ve boyutunun kontrol edilmesine ilgi gösterilmiştir.

Metalik nanopartiküller, tanısal analizler (13, 14), radyoterapinin artırılması ve termal ablasyon gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda sayısız fırsat sunan çok amaçlı ajanlardır (15).

Bugün bu materyallerin biyoteknoloji, hedeflendirilmiş ilaç taşıma, gen ve ilaç taşıma aracı ve daha da önemlisi tanısal görüntüleme gibi geniş bir uygulama yelpazesi vardır. Bu nano taşıyıcılar, aktif veya pasif olarak hedeflendirildiklerinde, ultrason (US), X-ışını, bilgisayarlı tomografi (CT), pozitron emisyon tomografisi (PET), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), optik görüntüleme ve yüzeye güçlendirilmiş Raman görüntüleme (SERS) gibi çeşitli teknikleri kullanarak görüntüleme problemleri gibi davranacak şekilde tasarlanabilirler (16). Ayrıca, metalik NP'lerin yüzeylerinin polietilen glikol gibi biyo uyumlu polimerlerle yüzey modifikasyonu, ilaçların etki süresinin uzatılmasına yardımcı olur ve ayrıca hedeflenmiş gen taşıma ve susturma amaçları için kullanılmaktadırlar (17, 18).

Metalik NP'ler, şekil (nanokabuk, nanorod gibi), boyut (1-100 nm) ve kompozisyonlarına (çekirdek/kabuk ya da alaşımlı soy metal gibi) göre istenen dalga boylarına kolayca ayarlanabilen yüksek oranda ayarlanabilir optik

özellikler gösterir. Bu da onları natif doku altında görüntüleme ve fototermal uygulamalar için uygun hale getirmektedir.

Ayrıca, soy metal NP'leri, ışığı veya radyo frekanslarını verimli bir şekilde ısıya dönüştürerek hedeflenen kanser hücrelerinin termal ablasyonunu sağlamaktadır (19, 20).

Metalik Nanopartiküllerin Sınıflandırılması

Metalik NP'ler, saf metallere (örneğin, altın, platin, gümüş, titanyum, çinko, seryum, demir ve talyum) veya bunların bileşiklerinden (örneğin, oksitler, hidroksitler, sülfidler, fosfatlar, florürler ve

klorürler) yapılmış submikron ölçekli maddelerdir (21).

Tablo-1'de gösterildiği gibi farklı özelliklerine göre farklı sınıflamalar bulunmakla birlikte en güncel haliyle nanopartikülleri ve nano yapıları materyaller, dört materyal-bazlı kategori halinde sınıflandırılabilir (22, 23):

Tablo-2 de belirtildiği gibi çeşitli nano materyaller arasında metalik nanopartiküller belirgin avantajlar sunmalarına rağmen bazı dezavantajlara da sahiptirler (24, 25).

Tablo-1. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması (23).

Nanopartiküller- Nano yapıları materyaller			
Karbon bazlı nanomateryaller	İnorganik bazlı nano materyaller	Organik bazlı nanomateryaller	Kompozit bazlı nanomateryaller
Fullerenler (C60)	Altın	Dendrimerler	Kitosan
Karbon nanotüpler (CNT)	Gümüş	Miseller	Polilaktik asit
Karbon nanofiberler	Titanyum dioksit	Lipozomlar	Hidroksi etil metakrilat
Grafen (Gr)	Çinko oksit Demir oksit Silisyum Kuantum noktalar	Polimer nanopartiküller	

Tablo 2. Metalik nanopartiküllerin avantaj, dezavantaj ve karakterizasyonu

Metalik Nanopartiküller		
Avantajları	Dezavantajları	Karakterizasyonu
Artmış rayleigh saçılımı	Nanopartiküllerin kararsızlığı	Absorbans Spektroskopisi
Yüzeyce güçlendirilmiş raman saçılması	Safsızlık	Infrared Spektroskopisi
Güçlü plazma emilimi	Nanomalzemelerin biyolojik olarak toksik olmaları	Geçirimli Elektron mikroskobu (TEM)
Biyolojik sistemleri görüntüleme	Patlayıcı olmaları	Atomik Kuvvet Mikroskobisi (AFM)
Nano skaladaki metalik substrat hakkındaki kimyasal bilgileri belirleme	Sentez zorluğu	X-ışınları Kırınım Difraktometresi (XRD)
		Fourier Dönüşümlü Infrared Spektroskopisi (FTIR)
		Uzamiş X-ışınları Soğurumlu Ayrıntılı Yapı (EXAFS)
		X ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS)

İlaç Taşıyıcı Olarak Metalik Nanopartiküller:

İdeal nano-ölçekli ilaç taşıma sistemi, konjuge veya ilaç bağlı taşıyıcı kompleksin istenen hedefe ulaşmasını ve etki etmesini sağlar. İlaç-nanotaşıyıcı kompleksin hedeflendirilmesi, aktif olabilir ki bu şekilde kompleks, hedef dokunun reseptörüne veya epitopuna spesifik bir ligand içerir. Pasif hedeflemede bu kompleksler tümör ve iltihaplı dokular gibi aşırı sızdıran mikrovasküler bölgelerde difüze olur ve birikirler. Özellikle kanserde, vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF) over-ekspresyonu gibi anjiyogenezi düzenleyen faktörlerdeki dengesizlik hem artmış vasküler geçirgenlik hem de düzensiz tümör-damar yapılanması ile sonuçlanır.

İlaç taşımada kullanılan herhangi bir nano materyalin temel özelliği, biyoyumluluk, biyobozunluktur, bu şekilde boş taşıyıcı, nontoksik bileşenlere bozular veya metabolize edilir ve dolaşımdan temizlenir.

Bu materyaller boyuta göre temizlenir. Küçük partiküller (0-30 nm) renal atılım ile hızla temizlenir. 30 nm'den büyük nanotaşıyıcılar karaciğerde (Kupffer hücreleri) ve dalakta bulunan fagositotik temizleyiciler olarak görev yapan makrofajlarla temizlenir (26).

Kanserde klinik olarak kullanılan kemoterapötik ilaçlar, tümör dokular ile birlikte sağlıklı dokulara da kolayca difüze olan ve dolayısıyla vücuda eşit bir şekilde dağılabilen ve nispeten kısa yarı ömürlü ve yüksek klerens oranına sahip olan düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerdir. Hedef bölgeye ulaşan ilaç miktarı çok azdır bu da terapötik etkinliği azaltır ancak olası ilaç direnci riskini de içeren yan etkiler artar.

Konvansiyonel kemoterapötiklerle ilişkili problemlerin üstesinden gelmek için, fonksiyonelleştirilmiş metalik NP'leri, hedef bölgeye özgülüğü arttırmak için ilaç moleküllerinin vektörleri gibi işlev görürler. Metalik NP'lerin performansı, NP'lerin büyüklüğüne, ilaç salım hızına ve partikül bozunma hızına bağlıdır (27).

Yıllardır, altın nanopartiküllerin (AuNP) ve çinko oksit nanopartiküllerin paklitaksel (28) gibi anti-kanser ilaçların ve sisplatin, oksiplatin gibi platin bazlı kemoterapötiklerin taşınmasında (29, 30) kullanımı kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır.

Gibson ve ark. kemoterapötik bir ilaç olan paklitaksel ile kovalent olarak fonksiyonel-

leştirilmiş 2 nm AuNP'lerin ilk örneğini araştırmışlardır (31).

Metalik NP'ler, hedeflendirilmiş ilaç taşıma ve ilaç geçirgenliğinin artırılması veya ilk geçiş metabolizmasının üstesinden gelinmesi gibi olanaklar sağlamaktadır. Bu nanopartiküller, ilaç ve gen taşıma uygulamalarında *in vivo* sirkülasyonu uzatmak için biyolojik olarak uyumlu olan polimerler (polietilen glikol) ile spesifik olarak farklı hücreleri hedeflemede peptidler, antikorlar ve DNA/RNA gibi çeşitli ajanlarla kolayca konjuge edilebilirler.

Qian ve ark, 2008 yılında kanser hücrelerinde ve ksenograft fare modellerinde AuNP'lerin kullanımını denemişler ve biyoyumlu olan ve SERS ile karakterize edilen, tümöre hedeflendirilen (*in vivo*) non-toksik PEG AuNP'lerin kullanımını rapor etmişlerdir (32).

Ancak ilaç taşımada kullanılan metalik nanopartiküller, ilaç uygulamasından sonra inert ve biyoyumlu olmasına rağmen, partiküllerin bir kısmı vücutta tutulabilir, bu da toksisiteye neden olabilir.

Hidrofobik ilaçların uygulamaları moleküler enkapsülasyon gerektirir ve nano boyutlardaki partiküllerin özellikle retiküloendotel sistemden kaçmada etkili olduğu bulunmuştur (33).

Termosensitif hidrojel matrisle kaplanmış altın-sülfür nanokabuklar, fototermal modüle edilmiş ilaç taşıma sistemi olarak geliştirilmiştir (34). Bu nanokabuk-kompozit hidrojeller, temel olarak yakın infrared (NIR) ışığını güçlü bir şekilde absorbe eder ve tekrarlanan NIR ışınmasına yanıt olarak hidrojel matrisi içinde tutulan çözünür materyalin çoklu ani salımı için tasarlanmıştır. 2009 yılında Yavuz ve ark. da benzer bir çalışma yapmıştır (35).

Radyoterapi, kanser tedavisinde malign hücrelerin proliferasyonunu kontrol etmek için iyonlaştırıcı radyasyon kullanır. Bununla birlikte, letal radyasyon dozu tümöre taşınırken yakındaki sağlıklı dokuları korumak radyasyon terapisinin en büyük zorluğudur. Metalik NP'ler, daha düşük radyasyon dozlarıyla hedeflendirilmiş radyasyon sağlayan ve dolayısıyla sağlıklı dokuları hasardan koruyan antenler gibi davranabilirler.

Işınlama ayrıca NP'leri aktive etmek ve sitotoksik salımı ayarlamak için de kullanılabilir. İyonlaştırıcı radyasyonlar, su moleküllerinin radyolizi yoluyla reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. Eşleşmemiş elektron nedeniyle, DNA'da güçlü tahrip edici

etkiye sahiptir. Metalik NP'lerin radyasyonun hedeflemesini arttırmada çeşitli mekanizmaları vardır. Metalik NP'leri, iyonlaştırıcı radyasyonlardan (AuNP'ler) intraselüler ROS üretimini, tümör hücrelerinde oksidatif stresi ve spesifik apoptozu artırır; klonojenik sağ kalımı azaltır (Gümüş NP'ler). Radyoterapide altın, gümüş, platin, çinko oksit, titanyum dioksit vb. gibi çeşitli metalik NP'ler kullanılmaktadır. Metal NP'lere, ilginç optik, elektriksel ve iletken özelliklerinden dolayı, radyosensitizasyon nanotıpta yoğun ilgi gösterilmiştir. Bununla birlikte, yüksek atom numarası ve kütle enerji katsayısı nedeniyle gümüş NP'ler (AgNP) ve AuNP'ler, kanser görüntüleme ve tedavide radyosensitizasyon uygulamalarında diğer metal NP'lerden üstünlük göstermektedir (27).

Metalik İnorganik Nanopartiküller

Altın Nanopartiküller

Altın, en önemli soy elementtir. Kütle (bulk) veya moleküler skaladaki altının aksine, nano ölçekli altın; kimyacılar, fizikçiler ve şimdi biyomedikal uygulayıcılar için onları oldukça popüler çalışma objeleri haline getiren canlı renkler sergileyebilir. Ancak güzelliklerinin ötesinde, AuNP'ler diğerlerinden temelde farklı olan özellikler sergilerler. AuNP'ler ilk olarak Michael Faraday tarafından tanımlanmıştır (36).

AuNP'lerin yüzeyi, tümör spesifik hedefleme için amin ve tiyol grupları tarafından kolayca modifiye edilebilir. Bu nanopartiküller, ilaç yüklemeye, biyoyumlu olma, kan akışıyla hedeflenen bölgeye kolayca ulaşma, normal hücrelere sitotoksik olmama, çeşitli yöntemlerle sentezlenebilme ve ilaçların verimliliğini artırma gibi benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. 1nm'den 100 nm'ye kadar çeşitli boyutlarda küresel, çubuk, kafes gibi çeşitli AuNP şekilleri kolayca sentezlenebilir. AuNP'lerin optik ve elektriksel özellikleri büyük ölçüde şekillerine ve boyutlarına bağlıdır. AuNP'ler üzerindeki negatif yük nedeniyle, ilaçlar, genler ve hedeflendirilmiş ligandlar gibi biyomoleküller ile kolayca fonksiyonelleştirilebilirler.

AuNP'ler farklı yüzey etkisine, ultra küçük boyuta, makroskopik kuantum tünelleme etkisine ve yüzey plazmon rezonans (SPR) bantlarının varlığına sahiptir. Tüm bu partiküller özellikler, AuNP'lerin biyosensör, moleküler görüntüleme, ilaç taşıyıcıları içeren çeşitli biyomedikal

uygulamalar için potansiyeli en yüksek malzeme haline gelmesine neden olmuştur.

Son zamanlarda AuNP'ler çeşitli yükleri hedeflerine taşınmada cazip bir aday olarak ortaya çıkmıştır. AuNP'ler ilaç taşıma platformları olarak kullanım için büyük kapasiteye sahiptir. AuNP'ler hedeflerine multipl ilaç molekülü, rekombinant protein, aşı veya nükleotit taşıyabilirler. Biyolojik uyarılar (dahili) veya ışık aktivasyonu (harici) yoluyla ilaç salımını kontrol edebilirler. AuNP'lerin ilaç molekülleri ile konjugatları, endoselüler hastalıkların tedavisinde önemli rol oynamaktadır (37).

Antibiyotikler veya diğer ilaç molekülleri, AuNP'ler ile iyonik veya kovalent bağlanma veya fiziksel absorpsiyon yoluyla doğrudan konjuge edilebilir. Örneğin yapılan bir çalışma da 13nm kolloidal Au metotreksata birleştirilmiştir (38).

Kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını engelleyen folik asit analogu antikanser ilacı olarak kullanılan metotreksat molekülü, üzerindeki karboksilik gruplar AuNP'lerin yüzeyiyle birleşebilir. Aynı hacimde, AuNP'lere bağlı metotreksat konsantrasyonunun, AuNP'lerin yokluğundan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, doksorubisin (DOX), pH-duyarlı bir bağlayıcı ile 30nm AuNP'lere bağlanmıştır. Bu DOX-AuNP bağlanma, asidik organellerde DOX'un AuNP'lerden intraselüler tetiklenmiş salımına olanak sağlar. Bu, intraselüler DOX konsantrasyonunda hızlı bir artışa neden olmuş, böylece ilaca dirençli tümör hücrelerinde terapötik etkileri arttırmıştır (39).

Brown ve ark. antikanser ilaç olan oksaliptinin aktif bileşenlerini, geliştirilmiş ilaç taşıma için AuNP'lere eklemiştir (28). Yüksek atom numaralarından dolayı, görüntüleme vektörleri ve tümör selektif fototermaal terapide de kullanılabilirler (40).

Antikanser ilaçlarla konjuge edilen altın nanopartiküller, aynı serbest ilaçlarla karşılaştırıldığında tümör hücresi proliferasyonunu daha iyi inhibe ettiklerini bildiren başarılı *in vitro* çalışmalar yapılmıştır (41-45).

Gümüş Nanopartiküller

Gümüş, eşit sayıda pozitif iyonları ve iletim elektronları içeren serbest bir elektron sistemidir. AgNP'ler, iyi iletkenlik, kimyasal stabilite, katalitik, antibakteriyel aktivite, antifungal, antiviral, antiinflamatuvar gibi karakteristik özellikleri

nedeniyle dikkat çekmiştir. Topikal merhemler ve yara iyileşmesi için bandajlardan kaplanmış stentlere kadar uzanan gümüş bazlı tıbbi ürünlerin, bakteriyel enfeksiyonların geciktirilmesinde ve önlenmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (46).

Hibrit moleküler birimler içeren AgNP'ler, terapötik ortamlar için olağanüstü biyoyumluluk özelliğine sahip olduğundan, malignite, inflamatuvar ve enfeksiyöz rahatsızlıkları hedeflemek için optik, termal ve pH modülasyonlarına duyarlı ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarımında kullanılırlar (47).

AgNP'lerin plazmonik yapısı ışığın absorpsiyonuna ve saçılımına yardımcı olur. Kanser teşhisinde, AgNP'ler tarafından absorbe edilen ışık, kanser hücrelerinin termal olarak öldürülmesini kolaylaştırırken saçılan ışık, kanser hücrelerinin görüntülenmesine yardımcı olmaktadır. Kanser tedavisinde AgNP'ler hücrelere bağlandıktan sonra ROS'un susturulmasından sorumlu proteini hedefler. AgNP'ler kanser hücrelerinde, inflamatuvar yanıt, bozulma ve ardından mitokondrinin tahrip olmasına yol açan ROS birikimini indükler (48). Sadat ve ark. nekroz yerine apoptoz tarafından teşvik edilen ve meme kanseri hücrelerine antitümör ilaç taşımada önemli olan, doz sıklığını azaltan ve potent biyoyararlanım için yüksek imatinib yüklenmiş gümüş nanopartikül geliştirmişlerdir. Yeşil sentez metodu ile sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin, imatinibin kontrollü ilaç taşıma için potansiyel olarak faydalı olacağı sonucuna varmışlardır (49). Goyal ve ark. konvansiyonel indirgeyici ajanları, biyoyumlu ve yapısal uyumlu şeker molekülleri ile değiştiren β -glukan kullanılarak AgNP sentezlenmişlerdir. Burada doksorubisin, AgNP içeren nanoemülsiyonlar içinde kapsüllenmiş ve mikrobiyal enfeksiyonu önleyen, kanser hücrelerinin tedavisinde oldukça faydalı olan antitümör etkinliği ile birlikte antibakteriyel etkiler sergileyen AgNPler için etkili bir nanoemülsiyon taşıma metodu geliştirilmiştir (50).

2018 yılında Sharma ve ark. tarafından yapılan *in vitro* çalışmalar, farklı boyutlardaki (20nm, 50nm, 100nm) AgNP'lerin glioma hücrelerinde (sıçan C6 glioma hücreleri, insan U251 ve SHG-44 glioma hücreleri) radyasyonla indüklenen nekrozu arttırdığını göstermektedir. Boyut arttıkça, AgNP'lerin performansı düşer. 20nm boyutundaki

AgNP'lerin, U251 hücrelerine karşı radyasyon duyarlılığı 50nm ve 100nm den daha iyi performansa sahip olduğu gösterilmiştir (27).

Silika Nanopartiküller (SiNP'ler)

Oral formülasyonlarda, amorf silikon dioksit SiO₂ veya silika, 50 yıldan fazladır farmasötik bir ekspiyan olarak kullanılmaktadır. ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından genel olarak güvenli (GRAS) kabul edilerek sınıflandırılmıştır (51).

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan SiNP'ler, mezoporlu, nonporlu (solid) ve her ikisinin yapısına sahip olan amorf silika nanopartiküller olarak sınıflandırılabilirler. Mezoporlar (2-50nm gözenek boyutu) ile karakterize mezoporlu silika nanopartiküller (MSN'ler), fiziksel veya kimyasal adsorpsiyona dayalı aktif yüklerin taşınmasında yaygın olarak kullanılır. Buna karşılık, gözeneksiz SiNP'ler enkapsülasyon veya konjugasyon yoluyla yüklerini taşırlar (52). Amorf silika, düşük pH'da kararlı olarak bilinmekte ve daha yüksek pH'da hızla çözünmektedir. İlaç taşıma amacıyla keşfedilen silika materyalleri arasında, MSN'ler ilaç taşıma için birçok ilgi çekici özellikler sunar. Bunlar; Sirkülasyon zamanını artıran hidrofilik yüzeye sahip olması, ayarlanabilir partikül boyutları (50-300 nm) ve morfolojisi (küre, çubuk), üniform ve ayarlanabilir por boyutu, geniş yüzey alanı (700-1000m²g⁻¹), büyük por volümü (0.6-1cm³g⁻¹), yüzey fonksiyonelleşmesi için çok yönlü silan kimyası, yüksek termal/kimyasal stabilitesi, ayarlanabilir iki fonksiyonel yüzey ile: gözenek kanallarındaki iç yüzey ve partikülün dış yüzeyi selektif fonksiyonelleştirmeye olanak sağlaması, herhangi bir bağlantısı olmayan benzersiz gözenekli yapılar, sıfır erken salınım için gerekli mükemmel bir "kapak" görevi görmesi, *in vivo* biyoyumluluk ve hemoyumluluğunun iyi olması, çok sayıda memeli hücresi tarafından endositoz kolaylığı ve çok düşük toksisiteye sahip olmasıdır (53).

Tüm bu özellikler, ilaç yükleme ve artan çözünürlüğün daha iyi kontrol edilmesine olanak sağlar ve ilaç moleküllerini gastrointestinal sistemin ağır koşullarından etkin bir şekilde korur (54).

Biyoyumlu, oldukça gözenekli yapısı ve modifikasyon kolaylığı dâhil olmak üzere taşıyıcı sistemler olarak birçok avantajları vardır. Arı peteğine benzer gözenekli yapısıyla mezoporlu SiNP'ler çeşitli biyoaktif molekülleri büyük miktarda yükleme kapasitesine sahiptirler.

Titanyum dioksit ve demir oksit gibi diğer metal oksitlerle karşılaştırıldığında, silikanın biyoyumluluğunun daha iyi olduğu kabul edilir ve canlı hücreler tarafından endositoz yoluyla güvenle hücre içine alınabilir. Güçlü Si-O bağı sayesinde SiNP'leri, lipozomlara ve dendrimerlere kıyasla mekanik stres ve bozunma gibi dış uyaranlara karşı daha stabildir ve diğer taşıyıcı sistemlerde kullanılan kovalent bağlayıcılar gibi ek stabilizasyon ihtiyacını elimine ederler. Gözenek boyutu ve porozite gibi mezopor yapısı, ilaç boyutu ve tipine göre ayarlanabilir.

SiNP'leri kullanan çok sayıda uygulama vardır; uyarılara duyarlı ilaç taşıma, fotodinamik terapi, ilaç ve gen taşıma, protein taşıma, teşhis ve görüntüleme, DNA ve mikroarray tespiti, radyo taşıyıcı/ radyo sensitizer olarak kullanılmaktadır (52).

Yesil-Celiktas ve ark. (2017) nöroblastoma hücreleri için taşıyıcı olarak silika-PAMAM dendrimer nanopartikül formülasyonları geliştirmişler ve kara havuç ekstresinde bulunan antosiyaninlerin nanopartiküllere enkapsülasyonu ve nöroblastomun proliferatif etkilerini inhibe etme açısından kabiliyetlerini araştırmışlardır. Bu çalışma da ilk 90 dakika etkin maddenin tampon ortamında dedekte edilmediğini, etkin maddenin nano yapı içerisine tamamen hapsoldüğünü ve yüzeyde absorbe edilen hiç etkin madde olmadığını göstermişlerdir. Ekstrelerin ve enkapsüle formların sitotoksik aktivitesini farklı hücre hatlarında gözlemlenmek amacıyla MCF7, Saos-2, Vero, A549, MDA-MB-231 ve NA2A hücre hatlarını sitotoksikite çalışmaları sırasında kullanılmışlar ve nanopartiküllerin ve ekstrelerin MCF-7, Saos-2, A549 ve Neuro 2A hücre hatlarında sitotoksik etkisinin olduğunu gözlemlenmişlerdir (55).

Silika nanopartikülleri, kimyasal olarak inertliği, optik olarak transparanlığı ve kolayca modifiye edilebilirliği nedeniyle kanser görüntüleme büyük ilgi odağı haline almıştır. Nötral pH'da hidrofilik yüzey silanol (-Si-OH) ve protosuz silanol (-Si-O-) gruplarının birlikte bulunması, SiNP'lerini suda dağılabilir hale getirir, bu da silika nanopartiküllerinin nonspesifik bağlanması ve *in vivo* agregasyonunu azaltmak için potansiyeldir. Kanser hücrelerinde aşırı ifade edilen reseptör ligandları; folik asit (FA), laktobiyonik asit, ferritin, hyalüronik asit (HA) ve çeşitli antikolar mezoporlu silika NP'lerin

yüzeyine modifiye edilebilirler (56). Buda anti-kanser ilaçların tümör dokusunu hedefleme etkisini artırırken, kemoterapötik ilaçların yan etkilerini azaltıp kontrollü tedaviye olanak sağlar. Yapılan araştırmalarda, kolorektal (57), pancreas (58), karaciğer (56), rahim ağzı (59), ovaryum (60) gibi çeşitli kanser türlerinde doksorubisin, kamptotesin, 5-Florourasil (5-FU), paklitaksel ve trastuzumab gibi anti-kanser ilaçların mezoporlu SiNP'lere yüklenmek suretiyle anti-kanser etkinliklerinde artış meydana getirmiştir.

Deng ve ark. kanser tedavisi için tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) taşıyan hibrit hollow silika-kitosan NP'ler geliştirmişlerdir (61). Bu SiNP'ler pH-duyarlı katyonik polisakkarit-kitosan yüzey kaplamasıyla, kanserli hücrelerin büyümesini baskılamak üzere periselüler ve interstisyel ortamda ilaçların kontrollü salımına izin vermişlerdir. SiNP'lere ilaç yüklemeye değişik konjugasyon stratejileri araştırılmıştır. Örneğin Schoenfisch grubu, ayarlanabilir boyutlarda ve ilaç salım kinetiğinde nitrik oksit (NO) salgılayan SiNP'leri bildirmişlerdir. NO salımı yapan SiNP'lerin ovaryum tümör hücrelerinde inhibisyonunda artış yaptığı gösterilmiştir (62).

Prasad grubu, suda çözünmeyen, ışığa karşı duyarlı anti kanser ilacı 2-devinil-2-(1-heksiloksietil) pirofeophorbid organik olarak 30nm SiNP'ler modifiye edilip kanser hücrelerinin hücre içine alım davranışlarını ve fotodinamik yöntemle hücrelerin yok edilmesini araştırmışlar ve bu nanopartiküllerin, *in vitro* ortamda tümör hücrelerini ışığa maruz bırakarak öldüren etkili bir ilaç taşıyıcı sistem olduğunu göstermişlerdir (63).

Demir Oksit Nanopartiküller

Demir (III) oksit (Fe_2O_3) kırmızımsı kahverengi, doğada paramanyetik olan inorganik bir bileşiktir ve ayrıca üç ana demir oksitten biridir. Diğer ikisi FeO ve Fe_3O_4 'tür. Doğada mineral manyetit olarak da ortaya çıkan Fe_3O_4 , süper paramanyetiktir. Çok küçük boyutları, manyetik özellikleri ve biyoyumlulukları nedeniyle, süper paramanyetik demir oksit nanopartiküller (SPION), kanser, diyabet, ateroskleroz, inflamatuvar hastalıkların erken teşhisi için manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için geliştirilmiş çözünürlük kontrast ajan, manyetik ilaç rezonans görüntüleme (MRG), hedeflendirilmiş ilaç taşıma, görüntüleme, hipertermi, gen tedavisi, kök hücre izleme, moleküler/hücresele izleme, manyetik ayırma

teknolojileri (örneğin hızlı DNA dizilimi) gibi çeşitli biyomedikal uygulamalarda umut verici olarak ortaya çıkmıştır (52).

Demir oksit nanopartiküller tümör hücrelerini, NIR gibi non-toksik dalga boyu radyasyonu yoluyla veya ROS üretimini veya hipertermiyi toksik uyarılara dönüştürebilecek absorbe edilebilecek salınımlı manyetik alanlar ile doğrudan öldürülebilirler.

Genellikle kanserde hipertermi tedavisinde, yüksek manyetik ve radyo-frekans özellikleri nedeniyle demir oksit NP'leri kullanılmaktadır. Demir oksit NP'leri, dekstran gibi farklı polimerlerle kaplama, ligand bağlama ve PEG molekülü ile yüzey fonksiyonelleştirme yoluyla hedeflendirilir bu da stabilite, daha uzun yarılanma ömür sağlar (27).

Huang ve ark. kanser teranostik yaklaşımla hem MRI görüntüleme hem de hedeflendirilmiş ilaç taşıma için demir oksit nanopartikülleri folik asitle konjuge etmişlerdir. MRI için kontrast ajanı ve FA aracılı manyetik hedefli bir ilaç taşıyıcısı olarak DOX yüklü FA-SPION platformunun ilaç taşıma ve antitümör terapi etkinliğini araştırmışlardır.

Asidik pH'da DOX yüklü FA-SPION'ların DOX salımını arttırdığını ve manyetik alan kullanılarak DOX yüklü FA-SPION'ların anti-kanser ilacı tümör dokularına daha etkili hedeflendirdiklerini göstermişlerdir (64).

Sonuç

Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, kontrollü salım sağlarken terapötik etkinliği artırma ve ilaç lokalizasyonunu iyileştirme, böylece ilaç toksisitesini azaltma potansiyeline sahiptir. Metalik nanopartiküller, hedeflendirilmiş ilaç taşıma ve ilaç geçirgenliğinin artırılması veya ilk geçiş metabolizmasının üstesinden gelinmesi gibi olanaklar sağlamaktadır. Bununla birlikte bu nanopartiküller, yeni nesil antikanser terapötiklerin taşınmasında aktif olarak araştırılmaktadır. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanımı ile yan etkiler ve direnç gelişimi gibi konvansiyonel terapinin sakıncalarının çoğunun üstesinden gelinebilir. Daha da önemlisi, klinisyenlerin tedavi sırasında tedavinin ilerleyişini ve başarısını izlemenin yanı sıra teşhis etmelerini de sağlayacaktır.

Kaynaklar

- 1.Kang YS, Risbud S, Rabolt JF, Stroeve P. Synthesis and characterization of nanometer-size Fe₃O₄ and γ-Fe₂O₃ particles. *Chem Mater.* 1996; 8: 2209–11.
- 2.Pankhurst QA, Connolly J, Jones S, Dobson J. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics.* 2003; 36: R167.
- 3.Dobson J. Gene therapy progress and prospects: magnetic nanoparticle-based gene delivery. *Gene Ther.* 2006; 13: 283–7.
- 4.Rudge S, Peterson C, Vessely C, Koda J, Stevens S, Catterall L. Adsorption and desorption of chemotherapeutic drugs from a magnetically targeted carrier (MTC). *J Control Release.* 2001; 74: 335–40.
- 5.Appenzeller T. The man who dared to think small. *Science.* 1991; 254: 1300.
- 6.Frank G, Langer R, Farokhzad OC. Precise engineering of targeted nanoparticles by using self-assembled biointegrated block copolymers. *PNAS* 2008; 105 (7): 2586.
- 7.Chouhan R, Bajpai AK. Real time in vitro studies of doxorubicin release from PHEMA nanoparticles. *J Nanobiotechnology* 2009; 7 (5): 7.
- 8.Gelperina S, Kisich K, Iseman MD, Heifets L. The potential advantages of nanoparticle drug delivery systems in chemotherapy of tuberculosis. *Am J RespirCrit Care Med.* 2005; 172 (12): 1487-90.
- 9.Susa M, Iyer AK, Ryu K, Hornicek FJ, Mankin H, Amiji MM, Duan Z. Doxorubicin loaded Polymeric Nanoparticulate Delivery System to overcome drug resistance in osteosarcoma. *BMCCancer* 2009; 9: 399-403.
- 10.Sajja HK, East MP, Mao H, Wang YA, Nie S, Yang L. Development of multifunctional nanoparticles for targeted drug delivery and noninvasive imaging of therapeutic effect. *CurrDrugDiscovTechnol* 2009; 6: 43-51.
- 11.Varshosaz J, Farzan M. Nanoparticles for targeted delivery of therapeutics and small interfering RNAs in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (42): 12022-41.
- 12.Coelho SM. Delivery of biomolecules by functionalized inorganic/organic nanoparticles thesis silvia. Thesis submitted to the University of Porto for a Doctor of Philosophy in Chemical and Biological Engineering. 2013.

13. Selvan ST, Tan TTY, Yi DK, et al. Functional and multifunctional nanoparticles for bioimaging and biosensing. *Langmuir*. 2010; 26: 11631–41.
14. Baptista P, Pereira E, Eaton P, Doria G, Miranda A, Gomes I et al. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods. *Anal Bioanal Chem*. 2008; 391: 943–50.
15. Hainfeld JF, Dilmanian FA, Slatkin DN, Smilowitz HM. Radiotherapy enhancement with gold nanoparticles. *J Pharm Pharmacol*. 2008; 60: 977–85.
16. Mody VV, Siwale R, Singh A, Mody HR. Introduction to metallic nanoparticles. *J Pharm Bioall Sci* 2010; 2: 282-9.
17. Sau TK, Rogach AL, Jackel F, Klar TA, Feldmann J. Properties and applications of colloidal nonspherical noble metal nanoparticles. *Adv Mater* 2010; 22: 1805–25.
18. Sperling, RA, Rivera Gil, P, Zhang, F, Zanella M, Parak WJ. Biological applications of gold nanoparticles. *Chem Soc Rev* 2008; 37: 1896–1908.
19. Chen H, Shao L, Ming T, Sun Z, Zhao C, Yang B, et al. Understanding the photothermal conversion efficiency of gold nanocrystals. *Small* 2010; 6: 2272–80.
20. Day ES, Morton JG, West JL. Nanoparticles for thermal cancer therapy. *J Biomech Eng* 2009; 131:074001.
21. Piñón-Segundo E, Mendoza-Muñoz N, Quintanar-Guerrero D. Nanoparticles as Dental Drug-Delivery Systems. *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry* 2013; 475-95.
22. Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J. Nanotechnol* 2018; 9: 1050–74.
23. Yiğit Küçükçobanoğlu Y, Yıldız Aktaş L. Nanokompozit kaynağı ve uygulama alanı olarak bitkiler. *Marmara Fen Bilimleri Dergisi* 2018; 4: 429-36.
24. Li C, Shuford KL, Park Q, Cai W, Li Y, Lee EJ, et al. High-yield synthesis of single-crystalline gold nanooctahedra. *Angewandte Chemie* 2007; 46 (18): 3264-8.
25. Granqvist CG, Buhrman RA. Ultrafine metal particles. *Journal of applied. Physics* 1976;47: 2200-19.
26. Malam Y, Loizidou M, Seifalian AM. Liposomes and nanoparticles: nanosized vehicles for drug delivery in cancer. *Trends in Pharmacological Sciences* 2009; 30 (11): 592-9.
27. Sharma A, Goyal AK, Rath G. Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy. *Journal of Drug Targeting* 2018; 26 (8): 617-32.
28. Brown SD, Nativo P, Smith JA, Stirling D, Edwards PR, Venugopal B, et al. Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *J Am Chem Soc* 2010;132: 4678–84.
29. Hackenberg S, Scherzed A, Harnisch W, Froelich K, Ginzkey C, Koehler C et al. Antitumor activity of photo-stimulated zinc oxide nanoparticles combined with paclitaxel or cisplatin in HNSCC celllines. *J Photochem Photobiol B: Biol*. 2012; 114: 87–93.
30. Guo D, Wu C, Jiang H, Li Q, Wang X, Chen B. et al. Synergistic cytotoxic effect of different sized ZnO nanoparticles and daunorubicin against leukemia cancer cells under UV irradiation. *J Photochem Photobiol B: Biol* 2008;93:119–26.
31. Gibson JD, Khanal BP, Zubarev ER. Paclitaxel functionalized gold nanoparticles. *J. Am. Chem. Soc* 2007; 129 (37): 11653–61.
32. Qian X, Peng XH, Ansari DO, Yin Goen Q, Chen GZ, Shin DM et al. In vivo tumor target ingand spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags. *Nature biotechnology* 2008;26: 83-90.
33. Hwu JR, Lin YS, Josephrajan T, Hsu MH, Cheng FY, Yeh CS et al. Targeted paclitaxel by conjugation to iron oxide and gold nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society* 2009; 131 (1): 66–8.
34. Sershen SR, Westcott SL, Halas NJ, West JL. Temperature-sensitive polymer-nanoshell composites for photo thermally modulated drug delivery. *Journal of Biomedical Materials Research* 2000;51(3):293–8.
35. Yavuz MS, Cheng Y, Chen J, Cobley MC, Zhang Q, Rycenga M et al. Gold nanocages covered by smart polymers for controlled release with near-infrared light. *Nature Materials* 2009; 8 (12): 935–9.
36. Eigler DM, Schweizer EK. Positioning single atoms with a scanning tunnelling microscope 1990; 344 (6266): 524–6.
37. Kong FY, Zhang JW, Li RF, Wang ZX, Wang WJ, Wang W. Unique roles of gold nanoparticles in drug delivery, targeting and imaging applications. *Molecules* 2017; 22: 1445.

38. Chen YH, Tsai CY, Huang PY, Chang MY, Cheng PC, Chou CH. et al. Methotrexate conjugated to gold nanoparticles inhibits tumor growth in a syngeneic lung tumor model. *Mol. Pharmaceut* 2007; 4: 713–22.
39. Wang F, Wang YC, Dou S, Xiong MH, Sun TM, Wang J. Doxorubicin-tethered responsive gold nanoparticles facilitate intracellular drug delivery for overcoming multidrug resistance in cancer cells. *ACS Nano* 2011; 5: 3679–92.
40. Blasiak B, Veggel FC, Tomanek B. Applications of nanoparticles for MRI cancer diagnosis and therapy. *J. Nanomater* 2013;12.
41. Patra CR, Bhattacharya R, Wang E, Katarya A, Lau JS, Dutta S. et al. Targeted delivery of gemcitabine to pancreatic adenocarcinoma using cetuximab as a targeting agent. *Cancer Res* 2008; 68: 1970–8.
42. Coelho SC, Almeida GM, Santos-Silva F, Pereira MC, Coelho MA. Enhancing the efficiency of bortezomib conjugated to pegylated gold nanoparticles: An in vitro study on human pancreatic cancer cells and adenocarcinoma human lung alveolar basal epithelial cells. *Expert Opin. Drug Deliv* 2016; 13: 1075–81.
43. Daduang J, Palasap A, Daduang S, Boonsiri P, Suwannaler P, Limpaboon T. Gallic acid enhancement of gold nanoparticle anticancer activity in cervical cancer cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev* 2015; 16: 169–74.
44. Bao H, Zhang Q, Xu H, Yan Z. Effects of nanoparticle size on antitumor activity of 10-hydroxycamptothecin conjugated gold nanoparticles: In vitro and in vivo studies. *Int. J. Nanomed* 2016; 11: 929–40.
45. Coelho SC, Almeida GM, Pereira M.C, Santos-Silva F, Coelho MA. Functionalized gold nanoparticles improve afatinib delivery into cancer cells. *Expert Opin. Drug Deliv* 2016; 13: 133–41.
46. Sironmani A, Daniel K. Silver Nanoparticles – Universal Multifunctional Nanoparticles for BioSensing, Imaging for Diagnostics and Targeted Drug Delivery for Therapeutic Applications. *Drug Discovery and Development – Present and Future* 2011; 463-84.
47. Prashob Peter KJ. Multi-Functional Silver Nanoparticles for Drug Delivery: A Review. *Int J Cur Res Rev* 2017; 9 (8).
48. Pugazhendhia A, Edison TNJI, Karuppusamy I, Kathirvel B. Inorganic nanoparticles: A potential cancer therapy for human welfare. *International Journal of Pharmaceutics* 2018; 539: 104–11.
49. Sadat Shandiz SA, Shafiee Ardestani M, Shahbazzadeh D, Assadi A, Ahangari Cohan R, Asgary V et al. Novel imatinib-loaded silver nanoparticles for enhanced apoptosis of human breast cancer MCF-7 cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2017; 45: 1–10.
50. Goyal G, Hwang J, Aviral J, Seo Y, Jo Y, Son J et al. Green synthesis of silver nanoparticles using b-glucan, and their incorporation into doxorubicinloaded water-in-oil nanoemulsions for antitumor and antibacterial applications. *J Ind Eng Chem* 2016; 47: 179–86.
51. Lewis and Harrison, LLC. Generally recognized as safe determination for silicon dioxide when added directly and/or indirectly to human food [Internet]. Fda 2010 [cited 9 August 2015]. Available from: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-foods-gen/documents/document/ucm269494.pdf>.
52. Pandey P, Dahiya M. A Brief review on inorganic nanoparticles. *J Crit Rev* 2016; 3 (3):18-26.
53. Giret S, Wong Chi Man M, Carce C. Mesoporous-silica-functionalized nanoparticles for drug delivery. *Chem. Eur. J.* 2015; 21: 13850 – 65.
54. Desai D, Prabhakar N, Mamaeva V, Karaman DŞ, Lähdeniemi IA, Sahlgren C et al. Targeted modulation of cell differentiation in distinct regions of the gastrointestinal tract via oral administration of differently PEG-PEI functionalized mesoporous silica nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine* 2016; 11: 299–313.
55. Yesil-Celiktas O, Pala C, Cetin-Uyanikgil EO, Sevimli-Gur C. Synthesis of silica-PAMAM dendrimer nanoparticles as promising carriers in Neuro blastoma cells. *Analytical Biochemistry* 2017; 519: 1-7.
56. Xu, X., Wu, C., Bai, A., Liu, X., Lv, H., Liu, Y. Folate-functionalized mesoporous silica nanoparticles as a liver tumor-targeted drug delivery system to improve the antitumor effect of paclitaxel. *Journal of Nanomaterials* 2017.
57. Gary-Bobo M., Brevet D, Benkirane-Jessel N, Raehm L, Maillard P, Garcia M. et al. Hyaluronic acid-functionalized mesoporous silica nanoparticles for efficient photodynamic therapy of cancer cells. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2012; 9: 256–60.
58. Lu J, Li Z, Zink JI, Tamanoi F. In vivo tumor suppression efficacy of mesoporous silica nanoparticles-based drug-delivery system: enhanced efficacy by folate modification. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine* 2012; 8: 212–20.

59. Chen WH, Luo GF, Lei Q, Cao FY, Fan JX, Qiu WX. Rational design of multifunctional magnetic mesoporous silica nanoparticle for tumor-targeted magnetic resonance imaging and precise therapy. *Biomaterials* 2016; 76: 87-101.
60. Zheng T, Wang A, Hu D, Wang Y. Tumor-targeting templated silica nanoparticles as a dual-drug delivery system for anti-angiogenic ovarian cancer therapy. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017; 14: 2162-70.
61. Deng ZW, Zhen ZP, Hu XX, Wu SL, Xu ZS, Chu PK. *Biomaterials* 2011; 32: 4976-86.
62. Stevens EV, Wells A, Shin JH, Liu J, Der CJ, Schoenfisch MH. Nitric oxide-releasing silica nanoparticle inhibition of ovarian cancer cell growth. *Mol Pharm* 2010; 7 (3): 775–85.
63. Roy I, Ohulchanskyy TY, Pudavar HE, Bergey EJ, Oseroff AR, Morgan J. et al. Ceramic-Based Nanoparticles Entrapping Water-Insoluble Photosensitizing Anticancer Drugs: A Novel Drug-Carrier System for Photodynamic Therapy. *J. Am. Chem. Soc.* 2003; 125: 7860-5.
64. Huang Y, Mao K, Zhang B, Zhao Y. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles conjugated with folic acid for dual target-specific drug delivery and MRI in cancer theranostics. *Materials Science and Engineering C* 2017; 70: 763–71.



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 hayvanları 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

- a- Metin iki satır aralıklı olarak Arial 10 punto ile yazılmalıdır,
- b- Sayfa kenar boşlukları 2,5 cm olmalıdır,
- c- Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ üst köşesinden numaralandırılmalı ve satır numaraları eklenmelidir (Microsoft Office Word™ - Düzen - Satır numaraları - Sürekli)
- d- 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.
- e- 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).
- f- 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.
- g- Eğer varsa, uygulanan istatistiksel yöntem, Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir.
- h- 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.
- i- 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>.

