



BEZMÎÂLEM science

- **Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konulan Hastaların Anksiyetelerinin İfade Biçimlerinin Kültürel Yansımaları**
Cultural Reflections of the Expressions of the Anxiety of Patients with Generalized Anxiety Disorder
Mehmet ASOĞLU, İsmail KARKA, Faruk PİRİNÇÇİOĞLU, Meltem GÖBELEK, Hakim ÇELİK, Hatice TAKATAK, Şermin BİLGİN ULGAR;
Şanlıurfa, Türkiye
- **Comparison of Trauma Scoring Systems in Children with Chest Trauma**
Göğüs Travmalı Çocuklarda Travma Puanlama Sistemlerinin Karşılaştırılması
İbrahim AYDOĞDU, Nuri ŞEN, Recep TUNCER, Olgaç FAZLI, Erbuğ KESKİN, Hasan OKUR, Işık OLCAY, Ünal ZORLUDEMİR;
İstanbul, Adana, Kütahya, Turkey
- **Resveratrol Attenuates Bleomycin-Induced Genotoxicity, Pulmonary Fibrosis and DNA Damage in Balb/C Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma**
Resveratrol Ehrlich Asit Karsinomalı Balb/C Farelerde Bleomisin Kaynaklı Genotoksisite Akciğer Fibrozu ve DNA Hasarını Azaltır
İsmail KOYUNCU; Şanlıurfa, Turkey

Volume - Cilt 6 • Issue - Sayı 4 • October - Ekim 2018

bezmialemscience.org



Editor in Chief

Adem AKÇAKAYA

Department of General Surgery, Bezmialem Vakıf University
School of Medicine, İstanbul, Turkey

Associate Editors

Fahri AKBAŞ

Department of Medical Biology, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Fadlullah AKSOY

Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

İbrahim AYDOĞDU

Department of Pediatric Surgery, Bezmialem Vakıf University
School of Medicine, İstanbul, Turkey

Gülşen BABACAN

Department of Neurology, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Bülent DURDU

Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Bezmialem
Vakıf University School of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Mustafa Aziz HATİBOĞLU

Department of Neurosurgery, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Muharrem KISKAÇ

Department of Internal Medicine, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Özlem Su KÜÇÜK

Department of Dermatology, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Şahabettin SELEK

Department of Medical Biochemistry, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Statistics Consultant

Ömer UYSAL

Department of Biostatistics and Medicine Informatics, Division of
Basic Medical Sciences, Bezmialem Vakıf University School of Medi-
cine, İstanbul, Turkey

Editorial Board

Abdürrahim KOÇYİĞİT

Department of Medical Biochemistry, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

Ahmet BELCE

Department of Biochemistry, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Anne-Catherine ANDRES

Department of Clinical Research, University of Bern School of
Medicine, Switzerland

Artur BEKE

Department of Obstetrics and Gynecology, Semmelweis University,
Budapest, Hungary

Arzu TEZVERGİL MUTLUAY

Department of Prosthetic, University of Turku School of Medicine,
Turku, Finland

Atilla EROĞLU

Department of Thoracic Surgery, Atatürk University School of
Medicine, Erzurum, Turkey

Claudiu T. SUPURAN

Department Neuropharma, University of Florence School of
Medicine, Firenze, Italy

Gökçen BAŞARANOĞLU

Department of Anesthesiology and Reanimation, Bezmialem Vakıf
University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Gülaçtı TOPÇU

Dean of the Faculty of Pharmacy, Bezmialem University, İstanbul,
Turkey

Hayat ÖNYÜKSEL

Department of Biopharmaceutical Sciences, UIC Faculty of
Pharmacy, Illinois, USA

İsmail MERAL

Department of Medical Physiology, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

İsmet KIRPINAR

Department of Psychiatry, Bezmialem Vakıf University School of
Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Jie ZHOU

Department of Anesthesiology, Perioperative and Pain Medicine,
Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston,
MA, USA

Joachim FANDREY

Department of Physiology, Duisburg University School of Medicine,
Duisburg, Germany

Kemal DOLAY

Department of General Surgery, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Klaus W. GRAETZ

Department of Cranio-Maxillo-Facial and Oral Surgery, University of
Zurich School of Medicine, Zurich, Switzerland

Martina MUCKENTHALER

Clinic of Pediatric Oncology, University Medical Center of
Schleswig-Holstein, Heidelberg, Germany

Max GASSMAN

Department of Veterinary Physiology, Institute of Veterinary
Physiology, University of Zurich, Zurich, Switzerland

Mukkades EŞREFOĞLU

Department of Histology and Embryology, Bezmialem Vakıf
University, İstanbul, Turkey

Oliver ULRICH

Department of Anatomy, University of Zurich School of Medicine,
Zurich, Switzerland

Orhan ÖZTURAN

Department of Otolaryngology, Bezmialem Vakıf University School
of Medicine Hospital, İstanbul, Turkey

Özlem DURMAZ

Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and
Nutrition, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Renate GAY

Department of Rheumatology, University of Zurich School of
Medicine, Zurich, Switzerland

Sedat MEYDAN

Department of Medical Anatomy, Bezmialem Vakıf University,
İstanbul, Turkey

Steffen GAY

Department of Rheumatology, University of Zurich School of
Medicine, Zurich, Switzerland

Thomas A. LUTZ

Department of Veterinary Physiology, University of Zurich School
of Medicine, Zurich, Switzerland

Tufan KUTLU

Department of Pediatric Gastroenterology and Hepatology,
İstanbul University Cerrahpasa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ufuk ÇAKATAY

Department of Biochemistry, İstanbul University Cerrahpasa School
of Medicine, İstanbul, Turkey

Ülkan KILIÇ

Department of Medical Biology, Medipol University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Yavuz Selim YILDIRIM

Department of Otorhinolaryngology, Bezmialem University School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Yener YÖRÜK

Department of Thoracic Surgery, Trakya University School of
Medicine, Edirne, Turkey

AIMS AND SCOPE

Bezmialem Science is an independent, unbiased, international online journal that publishes articles in all branches of medicine in accordance with the double-blind peer-review process. The print version of the journal is not available and it is only accessible at www.bezmialemscience.org. The manuscripts published on this web page can be read free of charge and files can be downloaded in PDF format. Four issues are released per year, in January, April, July and October. Publication language is Turkish and English.

Bezmialem Science indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBİM TR Index, EBSCO, CINAHL.

The target population of this journal includes medical academicians, specialists, assistants, and medical students. The aim of the journal is to publish high-ranking original researches in basic and clinical sciences, reviews covering contemporary literature about medical education and practice, reports of rare cases, and manuscripts that would contribute to continuous medical education.

Management of the editorial processes and pursued ethical policies are in accordance with the criteria of International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) and Committee on Publication Ethics (COPE).

All manuscripts should be submitted over the web page at www.bezmialemscience.org. Instructions for authors, technical issues, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

All expenses of the Bezmialem Science are covered by Bezmialem Vakıf University. Advertisements are welcomed for publication on the web page and all applications in this respect should be made to AVES.

Bezmialem Vakıf University owns the royalty and national and international copyright of all content published in the journal. Other than providing reference to scientific material, permission should be obtained from Bezmialem Vakıf University for electronic submission, printing, distribution, any kind of reproduction and reutilization of the materials in electronic format or as printed media.



Editor: Prof. Dr. Adem Akçakaya

Address : Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul
Phone: +90 (212) 453 17 00
Fax: +90 (212) 533 68 55
E-mail: info@bezmialemscience.org

Publishing House: AVES

Address: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Phone: +90 (212) 217 17 00
Fax: +90 (212) 217 22 92
E-mail: info@avesyayincilik.com

AMAÇ VE KAPSAM

Bezmialem Science, tıbbın tüm alanlarında, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan uluslararası elektronik bir dergidir. Baskısı yapılmayan dergi sadece www.bezmialemscience.org adresinden yayın yapmaktadır. Yayınlanan yazıların tam metinleri bu sayfadan ücretsiz olarak okunabilir ve PDF dosyaları indirilebilir. Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı halinde yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Bezmialem Science Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL tarafından indekslenmektedir.

Hedef kitlesi tıp akademisyenleri, uzman hekimler, asistanlar ve tıp öğrencileri olan derginin amacı; temel ve klinik bilimlerle ilgili üst düzey özgün araştırmaları, tıp eğitimi ve pratiğiyle ilgili en güncel literatürü kapsayan derlemeleri, nadir karşılaşılan vakaları ve hekimlerin sürekli tıp eğitimine katkı yapacak olan yazıları yayınlamaktır.

Editöryel işlemlerin uygulanması ve etik politikaların takibinde, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) ve Committee on Publication Ethics (COPE) kılavuzlarına uygun hareket edilmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar www.bezmialemscience.org web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım Kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bezmialem Science'nın mali giderleri Bezmialem Vakıf Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır. Derginin web sayfasına reklam verilebilecek olup bu konuyla ilgili başvurular AVES'e yapılmalıdır.

Derginin isim hakkı ve yayınlanan tüm içeriklerin ulusal ve uluslararası telif hakları Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne aittir. Bilimsel eserlerde kaynak göstermek dışında herhangi bir elektronik veya fiziksel ortamda tekrar kullanımı, elektronik gönderim, basım, dağıtım ve benzeri yöntemlerle çoğaltımı için Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden izin alınmalıdır.



Editör: Prof. Dr. Adem Akçakaya

Adres: Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul
Telefon: +90 212 453 17 00
Faks: +90 (212) 533 68 55
E-posta: info@bezmialemscience.org

Yayıncı: AVES

Adres: Büyükdere Cad. No: 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Telefon: +90 212 217 17 00
Faks: +90 212 217 22 92
E-posta: info@avesyayincilik.com

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The journal Bezmialem Science is an international periodical published in electronic format in accordance with the principles of independent, unbiased, and double-blinded peer-review. Four issues are published per year, in January, April, July and October.

The print version of the journal is not available and it is only accessible at www.bezmialemscience.org. The manuscripts on this web page are accessible free of charge and full text PDF files can be downloaded.

Authors should submit manuscripts only to the web page at www.bezmialemscience.org. Manuscripts sent by other means will not be evaluated. Full text of the manuscripts may be in Turkish or in English. The title, abstract and Keywords in every manuscript should be written both in Turkish and English. However, manuscripts submitted by foreign authors outside of Turkey do not necessarily include Turkish title, abstract and keywords.

Preliminary conditions for the approval of the manuscripts include being original, having a high scientific value and having high citation potential.

Submitted manuscripts should not have been presented or published elsewhere in electronic or printed format. A statement should be included for previous submission to and rejection by another journal. Relaying previous reviewer evaluation reports would accelerate the evaluation process. Name, date and place of the event must be specified if the study has been previously presented at a meeting.

The authors transfer all copyrights of the manuscript relevant to the national and international regulations to the journal as of evaluation process. Copyright Transfer Form signed by all authors should be submitted to the journal while uploading the manuscript through submission system. All financial liability and legal responsibility associated with the copyright of the contained text, table, figure, picture, and all other sorts of content protected by national and international laws belong to the author.

Author Contribution Form should be completed by the corresponding author in order to protect authors' rights and avoid ghost and honorary authorship issues.

All kinds of aids and support received from persons and institutions should be declared and ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest should be completed to clarify conflicts of interest issues.

The format of the manuscripts must conform to the journals instructions and to the standards of ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 -<http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) and the presentation of the content must be in accordance with appropriate international guidelines. CONSORT should be used for the reporting of randomized trials, STROBE for

observational studies, STARD for diagnostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analyses, ARRIVE for animal studies, and TREND for non-randomized behavior and public health intervention studies.

Ethics committee report prepared in accordance with "WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" and "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" is required for experimental and clinical studies, drug investigations and some case reports. The authors may be asked to submit ethics committee report or a substitute official report, if deemed necessary. In papers reporting the results of experimental studies, after explaining in detail all procedures that the volunteer subjects and patients underwent, a statement should be included in the text indicating that all subjects provided consent for the study. In animal studies, it should be clearly specified how the pain or discomfort has been relieved. Informed consents, name of the ethics committee, issue number and date of the approval document should be written in the Methods section of the main document.

All manuscripts are subject to preliminary evaluation by the Editors. The manuscripts are reviewed for possible plagiarism, replication and duplicated publication during this process. Our journal will impose sanctions in accordance with the guidelines of Committee on Publication Ethics (COPE) in conditions where such non-ethical issues may arise. Subsequently, manuscripts are forwarded to at least 2 independent referees for double-blinded peer-review. The reviewers are selected among independent experts with international publications and citations on the subject of the manuscript. Research articles, systematic reviews and meta-analyses are also evaluated by a statistician. Authors are deemed to have accepted that required revisions are to be made by the Editors provided that this will not make a comprehensive change in the original document.

Upon approval of the manuscript for publication, requests of addition to or removal from the author list or order change will not be accepted.

The manuscripts should be prepared with Microsoft Office Word and should comply with the following specifications.

Title Page

For each type of manuscript, title page should be uploaded through online submission system as a separate Microsoft Word document that includes Turkish and English title of the manuscript, names of the authors and latest academic degrees, name of the department and institution, city, and country. If the study has been conducted in more than one center, affiliation of each author must be specified using symbols. Correspondence address should include name of the corresponding author, postal address, e-mail address, phone and fax numbers. Name, date and place of the meeting must be specified if the study has been presented in a previous meeting. Disclosure of Conflict of Interest, Dis-

closure of Institutional and Financial Support, Author Contribution and Acknowledgments should be included in this page.

Original Research: Abstract should be written in Turkish and English, and be structured with Objective, Methods, Results and Conclusion sections. Abstract should not exceed 250 words. Keywords must conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM) and contain minimum 3 and maximum 6 items; keywords should be written in Turkish and English just below the abstract. Main text should contain Introduction, Methods, Results, Discussion, Limitations of the Study, Conclusion, References, Tables, Figures and Images, and should be limited to 5000 words excluding references. References not exceeding 50 would be acceptable.

Statistical analyses must be conducted in accordance with the international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Statistical analyses should be written as a subheading under the Methods section and statistical software must certainly be specified. Data must be expressed as mean±standard deviation when parametric tests are used to compare continuous variables. Data must be expressed as median (minimum-maximum) and percentiles (25th and 75th percentiles) when non-parametric tests are used. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supported by confidence intervals (CI) and p values.

Editorial Comments: Editorial comments aim at providing brief critical commentary by the reviewers having expertise or with high reputation on the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal. Abstract, Keywords, Tables, Figures, Images and other media are not included. Main text should not include subheadings and be limited to maximum 1500 words; references should be limited to 15.

Review: Reviews which are prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into high volume of publication and higher citation potential are taken under review. The authors may be invited by the journal. Reviews should be describing, discussing and evaluating the current level of knowledge or topic used in the clinical practice and should guide future studies. The manuscript contains unstructured abstract not exceeding 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences and Conclusion sections. Main text should not exceed 5000 words and the references should be limited to 50.

The originality of the visual media contained in the reviews should be confirmed by submitting a letter to the journal. The original ver-

sions of the printed or electronic copies of the images adapted from a published source should be cited properly and the written permission obtained from the copyright holder (publisher, journal or authors) should be forwarded to the journal.

Case Report: There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in the diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the books, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). The text should include Introduction, Case Report, Discussion, Conclusion, References, Tables, Figures and Images sections, and should be limited to 700 words. References should be limited to 10.

Letter to the Editor: Includes manuscripts discussing important parts, overlooked aspects or lacking parts of a previously published article. Articles on the subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases can also be submitted in the form of "Letter to the Editor". Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of "Letter to the Editor". Abstract, Keywords, Tables, Figures, Images and other media are not included. The text should be unstructured and should not exceed 500 words; references are limited to 5. Volume, year, issue, page numbers, and title of the manuscript being commented on, as well as the name of the authors should be clearly specified, should be listed in the references and cited within the text.

Images in Clinical Practices: Our journal accepts original high quality images related to the cases which we have come across in clinical practices, that cites the importance or infrequency of the topic, makes the visual quality stand out and present important information that should be shared in academic platforms. Titles of the images should not exceed 10 words and should be provided both in English and Turkish. Images can be signed by no more than 3 authors. Figure legends are limited to 200 words and the number of figures are limited to 3. Video submissions will not be considered.

Special Considerations

Names of the corresponding author and other authors, affiliations, and other information on the study centers should not be included in any part of the manuscript or images in order to allow double-binded peer-review. Such information should be uploaded to the relevant section of the online submission system and separately added to the title page.

All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or institutions. Tables must be prepared in a

Microsoft Office Word document using "Insert Table" command and be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 dpi. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Width must be 9 cm or 18 cm. It would be more appropriate if the drawings are prepared by the professionals. Gray color should be avoided. Abbreviations must be explained in alphabetical order at the bottom. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text. Decimal points in the text, tables and figures should be separated by comma in Turkish sections and by dots in English sections. Particularly, tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text.

Pharmaceuticals should be specified with their generic names, and medical products and devices should be identified with brand name and company name, city and country.

References

References should be numbered in the order they are cited. Only published data or manuscripts accepted for publication and recent data should be included. Inaccessible data sources and those not indexed in any database should be omitted. Titles of journals should be abbreviated in accordance with Index Medicus-NLM Style (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day] (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). All authors should be listed if an article has six or less authors; if an article has more than six authors, first six authors are listed and the rest is represented by "et al." in Turkish articles and by "et al." in English articles. Reference format and punctuation should be as in the following examples.

Journal: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Book Section: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Books with Single Author: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Conference Proceedings: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Scientific or Technical Report: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscripts accepted for publication, not published yet: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Epub ahead of print Articles: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Manuscripts published in electronic format: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

The latest status of the submitted manuscripts and other information about the journal can be accessed at www.bezmialemscience.org. Furthermore, contact details of the Editorial Office and Publisher are provided below for correspondence with the journal in every respect.

Editor: Adem AKÇAKAYA, MD, Prof.

Address: Bezmialem Vakıf University, Adnan Menderes Boulevard, Vatan Street 34093 Fatih, İstanbul
Phone: +90 (212) 453 17 00
Fax: +90 (212) 621 75 80
E-mail: info@bezmialemscience.org

Publisher: AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul-Turkey
Phone: +90 212 217 17 00
Fax: +90 212 217 22 92
Web page: www.avesyayincilik.com
E-mail: info@avesyayincilik.com

YAZARLARA BİLGİ

Bezmialem Science; bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine uygun olarak yayın yapan uluslararası elektronik bir dergidir. Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere yılda 4 sayı yayınlanmaktadır.

Baskı versiyonu bulunmayan dergi sadece www.bezmialemscience.org adresinden yayın yapmaktadır. Yazılar bu sayfadan ücretsiz olarak okunabilir ve tam metin PDF dosyaları indirilebilir.

Yazarlar makalelerini sadece www.bezmialemscience.org internet sayfası üzerinden gönderebilirler. Bu sistem dışında gönderilen yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır. Yazıların tam metin dili Türkçe veya İngilizce olabilir. Ancak her yazının başlık, özet ve anahtar kelimeleri hem Türkçe hem de İngilizce olmalıdır. Türkiye dışından ve Türk olmayan yazarlar tarafından gönderilecek olan yazılar için Türkçe başlık, özet ve anahtar kelime yazma zorunluluğu bulunmamaktadır.

Yazıların kabul edilmesi için öncelikli koşullar; özgün olması, bilimsel düzeyinin yüksek olması ve atıf alma olasılığının bulunmasıdır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce başka bir dergiye gönderilen ancak yayına kabul edilmeyen yazılar için açıklama yapılmalıdır. Bu yazıların eski hakem raporlarının gönderilmesi değerlendirme süresinin hızlanmasını sağlayacaktır. Toplantılarda sunulan yazılar için, organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

Yazarlar, yazının değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formu yazının sisteme yüklenmesi aşamasında dergiye ayrıca gönderilmelidir. Yazılarda kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluğu yazarlara aittir.

Yazarlık haklarına riayet etmek, hayalet ve lütuf yazarlığa imkan tanımamak için Yazar Katkı Formu sorumlu yazar tarafından doldurulmalıdır.

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yazıların formatı dergi kurallarına ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından hazırlanan ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2016 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre düzenlenmeli, sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır.

Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Deneysel ve klinik çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals çerçevesinde hazırlanmış etik komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde etik komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı da yazarlardan talep edilebilir. Deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılanlar açık bir şekilde belirtilmelidir. Hasta onamları, etik kurulun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi tam metin dosyasında yer alan Yöntemler başlığı altına yazılmalıdır.

Yazılar ilk aşamada Editörler tarafından ön değerlendirmeye alınır. İntihal, kopya ve duplicate yayın denetimleri de bu aşamada yapılır. Bu türden etik sorunların tespiti halinde Committee on Publication Ethics (COPE) kılavuzları çerçevesinde işlem yapılacaktır. Akabinde inceleme için çift-kör yöntemle en az 2 hakeme gönderilir. Hakemler, yazının konusuyla ilgili uluslararası literatürde yayınları ve atıfları olan bağımsız uzmanlar arasından seçilmektedir. Araştırmalar, sistematik derlemeler ve meta-analiz yazıları ayrıca istatistik kontrolünden geçirilmektedir. Yazarlar, metinde büyük bir değişiklik yapılmaması şartıyla, Editörler tarafından gerekli görülen düzeltmelerin yapılmasını kabul ederler.

Yazılar basıma kabul edildikten sonra yazar sayısında ekleme, çıkarma veya isim sırasında değişiklik yapılamaz.

Yazı dosyaları Microsoft Office Word programında hazırlanmalı ve türlerine göre aşağıdaki yapıda hazırlanmalıdır.

Başlık Sayfası

Her yazı türünde başlık sayfası online sisteme ayrı bir Microsoft Word dosyası olarak yüklenmeli, yazının Türkçe-İngilizce başlığı, en son akademik dereceleriyle, yazarların tam adları, çalışmanın yapıldığı bölüm, kurum, şehir ve ülke bilgilerini içermelidir. Çalışma değişik kurumlarda gerçekleştirildi ise, kurumlar simgeler ile belirtilmelidir. Yazışma adresinde, sorumlu yazarın tam adı, posta ve E-posta adresleri, telefon ve faks numaraları yer almalıdır. Yazının içeriği daha önce herhangi bir sunumun bir parçası olmuşsa toplantının adı, tarihi ve yeri belirtilmelidir. Çıkar Çatışması Beyanı, Kurumsal ve Finansal Destek Beyanı, Yazar Katkıları ve Teşekkür bölümleri bu sayfada yer almalıdır.

Özgün Araştırma: Özet sayfası, Türkçe ve İngilizce dillerinde, Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklı hazırlanmalı, sözcük

sayısı 250'yi geçmemelidir. Anahtar sözcükler, National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet ile sınırlandırılmalı, Türkçe ve İngilizce olarak özetin hemen altına yazılmalıdır. Tam metin; Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları, Sonuç, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller ve Resimler şeklinde sıralanır ve Kaynaklar hariç en fazla 5000 sözcükle sınırlı tutulur. Kaynakların 50 adet ile sınırlı olması kabul edilebilirlik açısından genellikle yeterlidir.

İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman, verilerin ortalama±standart sapmalarıyla bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25. ve 75. persantil) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR-Relative Risk), olasılık (OR-Odds Ratio) ve tehlike (HR-Hazard Ratio) oranları, güven aralıkları (Confidence Intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

Editöryel Yorum: Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, Anahtar Sözcük, Tablo, Şekil, Resim ve diğer görseller kullanılmaz. Tam metin, alt başlıksız, en fazla 1500 sözcük, kaynaklar ise 15 adet ile sınırlandırılır.

Derleme: Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansıtmış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için verdiği son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Özet Türkçe ve İngilizce dillerinde, alt başlıklara ayrılmamış olarak en fazla 250 kelime olacak şekilde yazılır. Anahtar sözcükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet olarak verilir. Tam metin; Giriş, Klinik ve Araştırma Etkileri ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Toplam metin en fazla 5000 sözcük, kaynaklar ise 50 adet ile sınırlandırılır.

Derleme yazılarında yer alan görsellerin özgünlükleri yazarlar tarafından dergiye gönderilecek olan ek bir mektup ile teyit edilmelidir. Yayınlanmış bir kaynaktan alınarak yeniden kullanılacak olan görsellerin özgün versiyonlarının basılı veya elektronik kopyasına uygun atıflar yapılmalı ve telif hakkı sahibinden (yayıncı, dergi veya yazarlar) alınan izin dergiye gönderilmelidir.

Olgu Sunumu: Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavide güçlük gösteren hastalıklarla ilgili olan, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Özet alt başlıklara ayrılmamalı ve 250 kelimeyi geçmemelidir. Anahtar kelimeler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) terimlerine uygun olacak şekilde en az 3, en fazla 6 adet olarak yazılmalıdır. Tam metin; Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller ve Resimler şeklinde hazırlanır ve 700 sözcükle sınırlıdır. Kaynaklar en fazla 10 adet olmalıdır.

Editöre Mektup: Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışan yazı türüdür. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, Anahtar sözcük, Tablo, Şekil, Resim ve diğer görseller kullanılmaz. Tam metin; alt başlıksız en fazla 500 sözcük, kaynaklar ise 5 adet olarak sınırlandırılmıştır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

Klinik Uygulamalarda Görüntüler: Klinik uygulamalarda karşılaştığımız olgular ile ilişkili, konunun önemine ya da nadir olmasına atıf yapan, görsel boyutun ön plana çıktığı ve bilimsel ortamlarda paylaşılması gereken önemli bilgi kaynakları olan orijinal, yüksek kaliteli görüntüler dergimizde değerlendirilmektedir. Görüntülerin başlık kelime sayısı 10'u geçmemeli ve Türkçe İngilizce olarak bildirilmelidir. Yazar sayısı 3 ile sınırlandırılmış olup, şekil, fotoğraf ve görüntü alt yazıları en fazla 200 kelimeden oluşmalıdır. Her bir görüntü için en fazla 3 şekil, fotoğraf ya da görüntü yüklemesi yapılabilir. Video gönderimi kabul edilmemektedir.

Özel Kurallar

Çift-kör hakem değerlendirmesinin yapılabilmesi için dergiye gönderilen yazı dosyalarının ve görsellerin hiçbir yerinde sorumlu yazar ve diğer yazarların adları, kurumları ve çalışmanın yapıldığı merkezlerin bilgileri yer almamalıdır. Bu bilgiler online sistemde ilgili bölümlere yazılmalı ve başlık sayfasına ayrıca eklenmelidir.

Tüm tablo, şekil, grafik ve diğer görseller tam metnin içinde görünür şekilde, sıra ile numaralandırılmalı, hasta, doktor ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde Tablo Ekle komutu kullanılarak hazırlanmalı ve ana metin içinde kaynak listesinin sonuna yerleştirilmelidir. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Tüm görseller yüksek çözünürlükte ve minimum 300 dpi olmalıdır. Grafiklerde kullanılan çizgiler yeterli kalın-

lıkta olmalıdır. Böylece baskı aşamasında küçültme gerektiğinde kayıplar en aza inecektir. Genişlikler 9 veya 18 cm olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması daha uygundur. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt bölümde alfabetik sıra ile mutlaka açıklanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma rakamları kullanılmamalıdır. Metin, tablo ve şekillerde kullanılan ondalık sayılar, Türkçe bölümlerde virgül ile İngilizce bölümlerde ise nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar, metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirecek biçimde hazırlanmalı ve metnin tekrarı niteliğinde olmamalıdır.

Farmasötik ürünler jenerik adlarıyla yazılmalı, tıbbi malzeme ve aygıt isimlerinde marka ve firma adı ile, şehir ve ülke bilgisi yer almalıdır.

Kaynaklar

Kaynaklar metin içindeki geçiş sırasına göre düzenlenmelidir. Yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmak üzere kabul edilmiş ve yeni çalışmalar kullanılmalıdır. Ulaşılması mümkün olmayan ve veritabanlarında indekslenmeyen kaynaklar kullanılmamalıdır. Dergi adları National Library of Medicine formatına uygun yazılmalıdır (Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 - [updated 2011 Sep 15; cited Year Month Day]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>). Altı ya da daha az yazarlı kaynaklarda tüm isimler yazılmalı, yazar sayısı altıyı aştığında ise, ilk altı yazarın adı yazılarak arkasından Türkçe kaynaklarda ve ark., İngilizce kaynaklarda et al. ifadesi eklenmelidir. Kaynakların yazım şekli ve noktalamalar aşağıdaki örneklerle uygun olmalıdır.

Dergi: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Toplantıda sunulan yazı: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC,

Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

Erken Çevrimici Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Değerlendirme aşamasındaki yazıların güncel durumuna ve dergiyle ilgili diğer bilgilere www.bezmialemscience.org adresinden ulaşılabilir. Ayrıca her türlü konuda aşağıdaki iletişim bilgileri kullanarak dergiyle bağlantı kurulabilir.

Editör: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA

Adres: Bezmialem Vakıf University, Adnan Menderes Bulvarı, Vatan Caddesi 34093 Fatih, İstanbul

Telefon: +90 212 453 17 00

Faks: +90 212 621 75 80

E-posta: info@bezmialemscience.org

Yayıncı: AVES

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul

Tel: 0212 217 17 00

Faks: 0212 217 22 92

Web sayfası: www.avesyayincilik.com

E-posta: info@avesyayincilik.com

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Biz aşağıda imzaları bulunan yazarlar olarak kayıt numaralı ve
.....
.....

başlıklı yazıyla ilgili Bezmialem Science, Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve AVES Yayıncılık Ltd. Şti.'nin hiç bir sorumluluk taşımadığını kabul ederiz.

Sunduğumuz yazının (metin, tablolar, şekiller, grafikler, resimler ve diğer tüm içerik dahil olmak üzere) özgün olduğunu, halen herhangi bir başka dergiye yayınlanmak üzere gönderilmediğini, daha önce kısmen de olsa yayınlanmadığını, eğer tümüyle ya da bir bölümü yayınlandı ise Bezmialem Science'da yayınlanabilmesi için gerekli her türlü izinlerin alındığını ve bu izinlerle ilgili gerekli belgelerin Bezmialem Science, Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve AVES Yayıncılık Ltd. Şti.'ne gönderileceğini garanti ederiz.

Yazının ve içeriğinin yerel ve uluslararası tüm telif haklarından feragat etmeyi kabul ederek, sorumluluğu üstlenir ve imza ederiz. Bu vesileyle, yazının yerel ve uluslararası tüm telif hakları, yazı Baş Editör tarafından iade ya da ret edilinceye kadar geçen süre boyunca ve kabul edildikten sonra da Bezmialem Vakıf Üniversitesi'ne devredilmiştir. Bununla birlikte, biz yazarların aşağıdaki hakları saklıdır (Aşağıdaki bütün durumlarda, yazının Bezmialem Science tarafından yayınlandığına ilişkin tam olarak referans verilmelidir).

1. Telif hakkı dışında kalan patent ve benzeri tüm tescil edilmiş olan haklar.
2. Yazarların bilimsel dergiler ve kitaplardaki yayınları dışında kalan eğitim faaliyetlerinde, yazının tümü ya da bir bölümünü ücret ödemeksizin sadece eğitim amacıyla kullanma hakkı.
3. Yazıyı satmamak koşulu ile, kendi amaçları için bir takvim yılı içinde en fazla 50 adet çoğaltma hakkı.

AD-SOYAD

İMZA

TARİH

.....
.....
.....
.....
.....
.....

.....
.....
.....
.....
.....
.....

...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....
...../...../.....

Bu form yazarlar tarafından imzalandıktan sonra aşağıdaki yöntemlerden birisiyle dergiye gönderilmelidir.

Adres : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye (Kargo ile)
Faks : +90 212 217 17 00
E-posta : info@avesyayincilik.com (Tarayıcıdan geçirilmiş JPEG veya PDF dosyası)

YAZAR KATKI FORMU

YAZI NUMARASI :
YAZI BAŞLIĞI :
.....
.....

1. Yazarlık hakkı; aşağıdaki yazı ölçütlerden en az 3 tanesine ilişkin katkıda bulunmuş olmayı gerektirir ve aynı zamanda yazıda yer alan yazarların hepsinin ilk 3 maddede belirtilen tüm koşulları karşılamaları zorunludur.
2. Yazı taslağının hazırlanmasında tüm yazarların pay sahibi olmaları veya içerik açısından önemli entellektüel ve eleştirel inceleme ve katkılarda bulunmaları gerekir.
3. Yazının, baskıdan önceki son versiyonunun onaylanması tüm yazarların sorumluluğundadır.
4. Belirtilen katkı sayısı ve koşulları karşılamayan yazarlar, "Teşekkür" başlığı altında belirtilebilir.
5. Bu kurallar Council of Science Editors (CSE) ve International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) kılavuzları çerçevesinde oluşturulmuştur.

KATKI TÜRÜ	AÇIKLAMA	KATKIDA BULUNAN YAZARLAR
FİKİR	Araştırma ve/veya yazı için fikir ya da hipotezin oluşturulması	
TASARIM	Sonuçlara ulaşmak için yöntemlerin planlanması	
DENETLEME	Proje ve yazının organizasyonu, seyrinin gözetimi ve sorumluluğu	
KAYNAKLAR	Proje için "yaşamsal önem taşıyan" personel, mekân, finansal kaynak, araç ve gereç sağlanması	
GEREÇLER	Biyolojik gereçler, reaktifler ve araştırma için gönderilen hastalar	
VERİ TOPLAMA VE/VEYA İŞLEME	Deneylerin yapılması, hastaların izlenmesi, verilerin düzenlenmesi ve bildirilmesi için sorumluluk almak	
ANALİZ VE/VEYA YORUM	Bulguların mantıklı açıklaması ve sunumu için sorumluluk almak	
LİTERATÜR TARAMASI	Kaynak taraması için sorumluluk almak	
YAZI YAZAN	Yazının tümü veya asıl bölümün yaratılması için sorumluluk almak	
ELEŞTİREL İNCELEME	Yazıyı teslim etmeden önce yalnızca yazım ve dil bilgisi açısından değil, aynı zamanda entellektüel içerik açısından yeniden çalışma yapmak	
DİĞER	(Yeni katkıları belirtiniz)	

SORUMLU YAZAR :

İMZA :

TARİH:/...../.....

Bu form yazarlar tarafından imzalandıktan sonra aşağıdaki yöntemlerden birisiyle dergiye gönderilmelidir.

Adres : Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye (Kargo ile)
Faks : +90 212 217 17 00
E-posta : info@avesyayincilik.com (Tarayıcıdan geçirilmiş JPEG veya PDF dosyası)

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

Original Articles / Özgün Araştırmalar

- 1** **Total Kalça Protezi Cerrahisi Sırasında Periprostetik Femur Kırığı Geçiren Hastaların Radyolojik ve Fonksiyonel Sonuçlarının Değerlendirilmesi**
Evaluation of Radiological and Functional Results of Patients with Periprosthetic Femoral Fracture During Total Hip Arthroplasty Surgery
Deniz Kargın, M.Alper İncesoy, Akif Albayrak, Ali Öner, Gizem İlvan, M.Akif Kaygusuz; İstanbul, Türkiye **238**
- 2** **Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konulan Hastaların Anksiyetelerinin İfade Biçimlerinin Kültürel Yansımaları**
Cultural Reflections of the Expressions of the Anxiety of Patients with Generalized Anxiety Disorder
Mehmet ASOĞLU, İsmail KARKA, Faruk PİRİNÇÇİOĞLU, Meltem GÖBELEK, Hakim ÇELİK, Hatice TAKATAK, Şermin BİLGİN ULGAR; Şanlıurfa, Türkiye **242**
- 3** **Çocuklarda Genel Anestezi Altında Yapılan Dental Tedavilerin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Dental Treatments in Children Performed Under General Anesthesia
Meltem BAKKAL; İstanbul, Türkiye **248**
- 4** **Comparison of Trauma Scoring Systems in Children with Chest Trauma**
Göğüs Travmalı Çocuklarda Travma Puanlama Sistemlerinin Karşılaştırılması
İbrahim AYDOĞDU, Nuri ŞEN, Recep TUNCER, Olgaç FAZLI, Erbuğ KESKİN, Hasan OKUR, Işık OLCAY, Ünal ZORLUDEMİR; İstanbul, Adana, Kütahya, Turkey **253**
- 5** **Resveratrol Attenuates Bleomycin-Induced Genotoxicity, Pulmonary Fibrosis and DNA Damage in Balb/C Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma**
Resveratrol Ehrlich Asit Karsinomalı Balb/C Farelerde Bleomisin Kaynaklı Genotoksisite Akciğer Fibrozu ve DNA Hasarını Azaltır
İsmail KOYUNCU; Şanlıurfa, Turkey **262**
- 6** **Risk Factors for Early Childhood Caries: A crosssectional study in a Dental School**
Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Risk Faktörleri: Kesitsel Bir İnceleme
Mustafa KAYA, Seda METE MANDACI, Betül KARGÜL; İstanbul, Turkey **272**
- 7** **Tekrarlayan Düşükleri Olan Kadınlarda Faktör XII Aktivitesinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages
Nilay KARACA, Lebriz Hale AKTÜN; İstanbul, Türkiye **279**
- 8** **Otizmlı Çocuklarda Beyin Difüzyon Tensör Görüntüleme Parametreleri ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi**
Evaluation of Brain Diffusion Tensor Imaging Parameters and Effectivity in Children with Autism
Serpil KURTCAN; İstanbul, Türkiye **283**
- 9** **Is Hyperflexion Possible with the Solitary Use of High-Flexion Insert in Knee Replacement Preserving the Posterior Cruciate Ligament? (Mid-term Results)**
Arka Çapraz Bağı Koruyan Diz Protezinde Sadece Hiperfleksiyona İzin Veren Ara Yüzeyin Kullanımı Hiperfleksiyon Sağlıyor mu? (Orta Dönem Sonuçlar)
Vahit Emre ÖZDEN, Göksel DİKMEN, Gökcer UZER, İsmail Remzi TOZUN; İstanbul, Turkey **288**

CONTENTS / İÇİNDEKİLER

10	Ethical Assessment of Blank Consent Forms for Medical Interventions in a Training and Research Hospital in Turkey Tıbbi Müdahaleler için Kullanılan Matbu Onam Formlarının Etik Açısından Değerlendirilmesi Aslıhan AKPINAR, Müesser ÖZCAN, Deniz ÜLKER, Oğuz ÖKSÜZLER; Kocaeli, Muğla, Turkey	294
Reviews / Derlemeler		
11	The World Anti-Doping Code: Truths and Wrongs Dünya Antidoping Şifresi: Doğrular ve Yanlışlar Akçahan GEPDİREMEN; İstanbul, Turkey	301
12	The Importance of Fecal Transplantation in Personalized Medicine Kişiselleştirilmiş Tıpta Fekal Transplantasyonun Önemi Ender COŞKUNPINAR, Fagan İSLAMZADE, Elif Pelin YILMAZ, Ceyda HAYRETDAG ORS, Hüseyin ADAK, Ahmet YEŞİLTEPE, Seyithan TÜRKSOYLU, Ahmet Cem DURAL; İstanbul, Turkey	305
Case Reports / Olgu Sunumları		
13	Rijid Kontraktürleri Olan Lokalize Skleroderma Tanılı Bir Hastanın Rehabilitasyonu Rehabilitation of a Localized Scleroderma Patient with Rigid Contractures Talar CİLACI, Şüheda GÖZAYDINOĞLU, Ümit UĞURLU; İstanbul, Türkiye	312
14	İzole Altıncı Kranial Sinir Paralizi Etyolojisinde Zona ve Diyabet Birlikteliği Olan Bir Olgu The Isolated Abducens Nerve Palsy Occured After Postviral Infection in A Diabetic Patient Aygül GÜNEŞ, Demet YILDIZ, Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL, Meral SEFEROĞLU, Neslihan PARMAK, Serpil YAZGAN, Özge ALTINTAŞ; Bursa, Zonguldak, Kırklareli, Türkiye	317
15	Successful Preoperative Treatment by Plasmapheresis of Hyperthyroidism with Hydatidiform Mole Molar Gebelik Sonucu Gelişen Hipertiroidizm Olgusunda Plazmaferez Tedavisi Cem Onur KIRAÇ, Süleyman BALDANE, Ayşe Gül KEBAPÇILAR, Süleyman Hilmi İPEKÇİ, Mustafa Gazi UÇAR, Çetin ÇELİK, Levent KEBAPÇILAR; Konya, Turkey	320
16	Dev Over Kistlerine Laparoskopik Yaklaşım ve Olgu Sunumu Laparoscopic Approach to Giant Over Cysts and Case Report Baha ARSLAN, Varlık EROL, Tuğba Han YILMAZ, Hüseyin GÜLAY; İzmir, Türkiye	323
17	A Case Report of Tongue Edema due to Laryngeal Mask with Introducer Introducerli Laringeal Maske ile İlişkili Dilde Ödem Hayrettin DAŞKAYA, Taner ÇİFTÇİ, Kadir İDİN, Kürşat GÜL, Ufuk TOPUZ, Hakkı ÖLÇÜLÜ; İstanbul, Edirne, Türkiye	326
Letter to Editor / Editöre Mektup		
18	Akciğer Adenokarsinomunun Deri Tutulumu Cutaneous Involvement of Lung Adenocarcinoma Fatma Pelin CENGİZ, Zeynep TOSUNER, Berkant SÖNMEZ, Mesut ŞEKER, Nazan EMİROĞLU, Hacı Mehmet TÜRK, Nahide ONSUN; İstanbul, Türkiye	329
Hakem Listesi - Reviewer List		331

EDITORIAL

Dear Colleagues,

We meet our readers with a new issue of our Bezmialem Science journal. Of the original research articles included in this issue, those with the titles of “Cultural Reflections of the Expressions of the Anxiety of Patients with Generalized Anxiety Disorder” by ASOĞLU et al., “Comparison of Trauma Scoring Systems in Children with Chest Trauma” by AYDOĞDU et al., and “Resveratrol attenuates bleomycin-induced genotoxicity, pulmonary fibrosis and DNA damage in balb/c mice with ehrlich ascites carcinoma” by KOYUNCU et al. are among the studies at the forefront.

Your contribution to our journal with your valuable studies is very important in terms of both being useful to our country and contributing to the world of science, and it will also please us for becoming a more qualified journal. I would like to thank all of our authors, reviewers, editorial board, and everyone who contributed to this issue of our journal.

Goodbye to meet on the next issue.

Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA
Editor in Chief

EDİTÖRDEN

Değerli Meslektaşlarımız,

Bezmîâlem Science dergimizin yeni bir sayısı ile daha okurlarımızla buluşuyoruz. Bu sayımızda yer alan orijinal makalelerden ASOĞLU ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu “Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konulan Hastaların Anksiyetelerinin İfade Biçimlerinin Kültürel Yansımaları”, AYDOĞDU ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu “Göğüs Travmalı Çocuklarda Travma Puanlama Sistemlerinin Karşılaştırılması” ve KOYUNCU ve arkadaşlarının hazırlamış olduğu “Resveratrol Erlich Asit Karsinomalı Balb/C Farelerde Bleomisin Kaynaklı Genotoksosite Akciğer Fibrozu ve DNA Hasarını Azaltır” başlıklı yazıları ön plana çıkan makalelerimizdendir.

Dergimize değerli çalışmalarınızla katkı vermeniz, hem ülkemize faydalı olmamız hem de bilim dünyasına katkıda bulunmamız açısından çok önemli olmakla birlikte daha nitelikli bir dergi haline gelme açısından da bizleri memnun edecektir. Dergimizin bu sayısına katkıda bulunan bütün yazarlarımıza, hakemlerimize, yayın kurulumuza ve emeği geçen herkese teşekkür ederim.

Bir sonraki sayımızda buluşmak üzere hoşçakalın.

Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA
Baş Editör

Total Kalça Protezi Cerrahisi Sırasında Periprostetik Femur Kırığı Geçiren Hastaların Radyolojik ve Fonksiyonel Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Radiological and Functional Results of Patients with Periprosthetic Femoral Fracture During Total Hip Arthroplasty Surgery

Deniz KARGIN, M.Alper İNCESoy, Akif ALBAYRAK, Ali ÖNER, Gizem İLVAN, M.Akif KAYGUSUZ

Baltalimanı Kemik Hastalıkları Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Total kalça protezi son 30 yıl içinde fonksiyonel ve radyolojik olarak başarılı sonuçları bildirilen ortopedik cerrahilerindir. Bu cerrahi sırasın da meydana gelen periprostetik femur kırıklarının ilerleyen dönemde hastada yarattığı fonksiyonel sonuçları incelemek çalışmamızın ana konusuydu.

Yöntemler: 2005-2011 yılları arasında merkezimizde tedavi edilmiş ve periprostetik femur kırığı geçirmiş olan 91 hastanın 94 kalçası çalışmaya dahil edildi. Oluşan kırık tipleri Vancouver sınıflamasına göre sınıflandırıldı. Kırık tedavisinde kullanılan yöntemler kaydedildi ve yine açılım şekilleri, kırığın ameliyatın hangi basamağında (raspalama, oyma, stem çakma, redüksiyon sırasında) olduğu not edildi. Hastalar, kontrole çağrılarak pelvis AP ve opere olan taraf femur AP grafileri çekildi. Yine aynı zamanda son muayenelerin de WOMAC skorlaması yapıldı. Daha önceki kontrollerinde çekilmiş olan grafileri ile son kontrollerinde ki grafileri arasında femoral stemde çökme olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Kırıkların çoğu femoral stemin çakılma aşamasında olduğu gözlemlendi (Hastaların %81'i). Hastaların son kontrollerinde ki WOMAC skoru ortalama 27 (8-81) olarak belirlendi. Kalçalardan 12 sinde (%13) ilerleyen zamanlar da protezde çökme tespit edilmiş ve bu kalçalardan 6'sı revizyon cerrahisi geçirmişti. Çökme görülen hastaların kırık tipleri ile olan ilişkilerine bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,2$). Yine çökme görülen hastaların ortalama WOMAC skorları 57'ye yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,0001$).

Sonuç: TKP sırasında oluşan intraoperatif femur kırıkları, hastalarda uzun dönemde femoral stemde çökmeye yol açarak implant yetmezliğine yol açabilmektedir. Bu çökmenin oluşan kırık tipi ilişkisi çalışmamızda ortaya konamamıştır. Çökme nedeniyle hastalarda fonksiyonel açıdan anlamlı olarak bozulma görülmektedir.

Anahtar Sözcükler: İntraoperatif kırık, periprostetik, total kalça protezi

ABSTRACT

Objective: Total hip arthroplasty is a functional and radiologically successful orthopedic operation, commonly performed over the last 30 years. The aim of our study was to investigate the prevalence and functional results of periprosthetic femur fractures occurring during the course of surgery.

Methods: Institutional review board approval was obtained prior to initiation of this study. We examined 94 hips of 91 patients, who underwent surgery in our centre between 2005 and 2011 and had a periprosthetic femur fracture. The fractures were classified based on the Vancouver classification. The methods used for fracture treatment were recorded, and during the surgery the step at which the fracture occurred was noted (broaching, reaming, stem insertion or reduction). At final follow-up, pelvis and femur anterior-to-posterior radiographies of the operated side were taken, and WOMAC scores were assessed. We compared the radiographs taken at the previous controls and last controls, to determine if there was a subsidence of the femoral stem.

Results: Most of the fractures were occurred during the insertion of femoral stem phase (81% of patients). The mean WOMAC score at the last follow-up of the patients was 27 (8-81). Twelve (13%) hips had subsidence in the prosthesis, of which six underwent revision surgery. There was no significant difference between patients with or without subsidence and the fracture type ($p=0.2$). The mean WOMAC score of patients with femoral subsidence increased to 57, which was significantly different from that of patients without femoral subsidence ($p<0.0001$).

Conclusion: Intraoperative femur fractures occurring during total hip arthroplasty may lead to long-term subsidence of the femoral stem and subsequent implant failure. We could not determine the relationship between this type of fracture and subsidence. There was no significant deterioration in the hip function due to subsidence.

Keywords: Intraoperative fractures, periprosthetic, total hip prosthesis

Cite this article as: Kargin D, İncesoy MA, Albayrak A, Öner A, İlvan G, Kaygusuz MA. Evaluation of Radiological and Functional Results of Patients with Periprosthetic Femoral Fracture During Total Hip Arthroplasty Surgery. Bezmialem Science 2018; 6(4): 238-41.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Deniz KARGIN, Baltalimanı Kemik Hastalıkları Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: kargn75@yahoo.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 03.12.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 28.12.2017

Giriş

Total kalça protezi, son dönem osteoartrit tedavisin de yaklaşık son 30 yılda giderek artan derecelerde başarı oranıyla sonuçlanan cerrahiler arasındadır. Gerek implant dizaynları, gerekse biyomalzeme teknolojisinde ki yenilikler bu başarıda önemli rol oynamaktadır. Başarılı sayılan bu cerrahinin majör veya minör olarak da sayılabilen komplikasyonları (DVT, enfeksiyon, intraoperatif veya postoperatif protez çevresi kırıkları, septik veya aseptik gevşeme vs.) bulunmaktadır. (1)

Protez çevresi femur kırıkları gerek operasyon sırasında, operasyon sırasında fark edilemeden hemen postop erken dönemde veya postop geç dönemde olmak üzere çeşitli zamanlarda karşımıza çıkabilmektedir. Yazımızda; ameliyat sırasında farkedilen ve çeşitli yöntemlerle tedavi edilen protez çevresi femur kırığı geçiren hastaların uzun dönem takiplerinde oluşan femoral stem çökmesinde kırık tipi ve osteoporozun etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler

Çalışmaya başlamadan önce kurumsal gözden geçirme onayı ve numarası alındı. 2005-2011 yılları arasında hastanemiz de primer Total Kalça Protezi (TKP) yapılan hastalar arşiv taraması yapılarak tespit edildi. 1397 hastanın kaydına ulaşıldı. Aralarından ameliyat kayıtları taranarak, ameliyat sırasında periprostetik kırık (PPFx) gelişen 148 hasta tespit edildi. Bu hastalardan da dışlama kriterleri olarak belirlenen; takip süresi 60 ayın altın da olanlar, sementli femoral stem kullanılanlar, Crowe tip 2-3-4 olan kalçalar, daha öncesinde geçirilmiş kalça cerrahisi olanlar, proksimal femurda deformitesi olanlar ve takiplerinde ex olduğu tespit edilenler ile takipten çıkan hastalar elendiğin de 91 hastanın 94 kalçası çalışmaya dahil edildi.

Mevcut postoperatif grafilere ve ameliyat kayıt bilgilerinden oluşmuş olan kırık tipleri Vancouver sınıflamasına göre sınıflandırıldı (2). Kırık tedavisinde kullanılan yöntemler ayrı ayrı kaydedildi ve ayrıca yine ameliyat kayıtlarından açılım şekilleri, kırığın ameliyatın hangi basamağında (raspalama, oyma, stem çakma, redüksiyon sırasında) oluştuğu not edildi.

Bu hastalar, kontrole çağrılarak pelvis AP ve opere olan taraf femur AP grafilere çekildi. Yine aynı zamanda son muayenelerin de WOMAC skorlaması yapıldı. Daha önceki kontrollerinde çekilmiş olan grafilere ile son kontrollerinde ki grafilere arasında femoral stemde çökme olup olmadığı incelendi. Femoral stemde çökme görülenlerin, implant gevşemesi nedeniyle revize edilip edilmedikleri belirlendi. Preop dönemde mevcut olan grafilereinden Dorr indexleri hesaplanarak kaydedildi (3).

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizlerde Statistical Package for Social Sciences, versiyon 20.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, ABD) kullanıldı. Oluşan kırık sonrası görülen femoral stem çökmesinin kırık tipiyle ve Dorr indeksi ile ilişkisi Fischer-Exact test kullanılarak değerlendirildi.

İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

Bulgular

Serimizi oluşturan 91 hastanın 62si (%68) kadın, 29 (%32) u erkek cinsiyetine sahipti. Hastaların ortalama takip süresi 91.1 ay (60-129 ay) olarak belirlendi. Ortalama yaş 58,9 (35-84) iken, kalçaların 50(%53) si sol, 44 (%47)ü sağ taraf idi. Kalçalardan 25 (%27) inde posterior girişim, 69 (%73)unda direkt lateral yaklaşım tercih edilmişti.

Kırıkların Vancouver sınıflamasına göre dağılımı ve yüzdeleri şöyle idi: AGT 8 (%9), ALT 7 (%7), A2 59 (%63), A3 15 (%16), B2 2 (%2), B3 3 (%3).

Hastaların son kontrollerindeki WOMAC skoru ortalama 27 (8-81) olarak belirlendi.

Kalçalardan 12 sinde (%13) ilerleyen zamanlar da protezde çökme tespit edilmiş ve bu kalçalardan 6'sı revizyon cerrahisi geçirmiş. Çökme görülen kalçaların 2'si Dorr A, 6'sı Dorr B ve 4'ü Dorr c tipinde idi.

Çökme görülen hastaların kırık tipleri ile olan ilişkilerine bakıldığın da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p=0,2$). Yine çökme görülen hastaların ortalama WOMAC skorları 57'ye yükseldi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,0001$).

Dorr indeksleri ve femoral stem de çökme görülmesi açısından gruplar arasında da fark tespit edilmedi ($p=0,7$)

Kırıkların çoğunluk olarak femoral stemin çakılma aşamasında oluştuğu gözlemlenirken (hastaların %81'i), ameliyatın diğer basamaklarında da (raspalama, femoral kanalı oyma, redüksiyon sırasında) çeşitli oranlarda kırık oluşumu gözlenmiştir.

Tedavi yöntemi olarak 75 (%80) kalçaya çeşitli adetler de sadece serklaj teli veya kablo uygulanırken, 19 (%20) kalçaya da çeşitli uzunluklarda plak veya trokanterik grip uygulanmıştır.

Tartışma

Total kalça protezi yüksek uzun dönem başarılı sonuçları ve görece düşük komplikasyon oranı olan bir cerrahi prosedürdür (1). Bu cerrahinin majör komplikasyonlarından biri periprostetik kırıklardır. Hem intraoperatif dönemde hemde postoperatif dönemde görülebilen bu kırıklar hakkında dikkat çekici yayınlar bulunmaktadır (4-7).

İnteroperatif periprostetik femur kırıklarının epidemiyolojisi ile ilgili değişken veriler olmakla birlikte genel kabul edilmiş revizyon kalça cerrahisinde de oran daha fazladır (8-11). Bu çalışmalardan Berry ve ark.nın yaptıkları epidemiyolojik çalışma da primer kalça artroplastisi cerrahisinde bu kırıkların görülme oranı yaklaşık %1 iken revizyon cerrahisinde ise bu oranı yine yaklaşık olarak %7,8 vermiştir (8). Daha eski bir çalışma olan Taylor ve ark.nın çalışmasında ise primer cerrahide oran %1,8 olarak verilmiştir. Bu sayılan çalışmalarda, hem sementli hem sementsiz stem kullanıldığın da oluşan kırıkların oranı

verilmişken, sadece sementsiz stem kullanılanlarda bu oranlar daha yükselmektedir. Örneğin yine Berry ve ark. (8) bu oranı %5,4 e yükseldiğini belirtmektedir. Keith ve ark. (12) yaptıkları çalışma da bu kırıkların görülme oranını %1,5 ile %27,8 arasında vermişlerdir. Bizim çalışmamıza da epidemiyolojik açıdan bakıldığında primer kalça artroplastisi sırasında meydana gelen periprostetik femur kırığı oranımız % 10,5 olarak ortaya çıkmaktadır. Genel literatürle kıyaslandığında da bizim kırık oranımızın yüksek olduğu görülse de bu oranın göreceli olduğu kanaatindeyiz. Şöyle ki; hasta grubumuz da crowe 1 kalçaların bulunması ve traokanterik crack olarak değerlendirilen kırıkların diğer yayınlarda dikkate alınmamış olması bizim serimizin oranını yükseltmektedir. Yine bizim serimizde de salt sementsiz femoral stem kullanılan hastalar alınmıştır.

İntraoperatif femur kırıklarının oluşumun da çeşitli risk faktörleri iyi bir şekil de tanımlanmıştır. Bunlar, sementsiz femoral stem, özellikle de revizyon stem, osteoporoz, kadın cinsiyeti, femoral artmış bowing, minimal invaziv cerrahi ve tekniksel hata olarak ortaya konmuştur (7, 13-15). Bu risk faktörlerinden bizim hastalarımızdan hiç birini bu anlamda değerlendirmemiş olmakla birlikte, %68 oranın da bariz bir kadın cinsiyet söz konusuydu. Yine benzer şekilde direkt lateral insizyon kullanılmış olanlar %73 oranında tespit edilmiştir.

İntraoperatif femur kırıklarının osteoporoz ile ilgisini gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle Dorr tip B ve Tip C olarak tarif edilen proksimal femurlarda anlamlı oranda yüksek kırık oluştuğunu belirttiği çalışma da Nash ve arkadaşlarının ölçüm tekniğini bizde kendi çalışmamızda kullandık. (16) Bu yönde karşılaştırmalı bir çalışmamız olmamasına rağmen her iki tip-te (Tip B ve Tip C) görülen kırıklarımızın oranı toplam hasta serimizin yaklaşık %63 ünü oluşturmaktadır.

Total kalça protezi sonrasında başarılı sonuç için en önemli faktör komponent stabilitesidir. Primer total kalça artroplastisi cerrahisi sırasında görülen periprostetik femur kırığı bu stabilizeye olumsuz etki edecek bir durumdur. Bu yönde yapılmış hayvan deneylerinde stabilitenin etkilendiği gösterilmişse de (17,18) klinik çalışmalar çok daha iyi sonuçlar vermektedir. Bu amaçla Berend ve ark. (19) intraoperatif kalkar femorale kırığı olan 55 hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonrasın da; ortalama 7,5 yıllık takiplerinde hiç femoral stem revizyonu görmemişler ve hastalar da da klinik olarak hiç bir şikayetle karşılaşmamışlar. Yine benzer şekilde Schwartz ve ark. (20) 39 intraoperatif femur kırığı olan hastalarının takiplerinde femoral stemin stabilitesini “tehlikeye atacak” bir durumla karşılaşmadıklarını ve hastaların fonksiyonel sonuçlarının iyi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim hasta grubumuz da ise ortalama 91 aylık takip süresince 12 hasta da (%13) femoral stemde subsidence görülmüş olup, bunların da yarısı (tüm hastaların %6’sı) revizyon cerrahisine gitmiştir. Subsidence görülen hastalar kırık tipleri ve Dorr indeksi açısından karşılaştırıldığında da birbirleri arasında fark bulunamamıştır. (p=0,2 ve p=0,7). Klinik açıdan ise yine bu hastaların womac skorları ortalama 57’ye çıkarken genel hasta serimiz de bu oran ortalama 27 olarak tespit edildi.

Bu tip kırıkların tedavisi, kırık tipine bağlı olarak çok basitten, çok komplekse kadar uzanan bir yelpazede tedavi seçeneklerine sahiptir. Bizim serimizde de başarıyla uygulandığı gözlemlenmiş olan sadece serklage teli ve/veya kablo uygulaması (ki yaklaşık %80) bu tip kırıklarda ilerleyen dönemlerde bile stem instabilitesini engellemiş görünmektedir. Berend ve ark. (19) ortalama 7,5 yıl takip ettikleri hasta grubunda bütün hastaları kablo ve/veya serklage ile tedavi etmişler ve %100 femoral stem sağkalımı görmüşler.

Sonuç

Total Kalça Protezi (TKP) sırasında oluşan intraoperatif femur kırıkları, hastalarda uzun dönemde femoral stemde çökmeye yol açarak implant yetmezliğine yol açabilmektedir. Bu çökmenin oluşan kırık tipi ve hastaların Dorr indeksi ile ilişkili olduğu çalışmamızda ortaya konamamıştır. Çökme nedeniyle hastalarda fonksiyonel açıdan anlamlı olarak bozulma görülmektedir.

Çalışmamızın eksik yönleri olarak, nispeten homojen bir grup olmaması, preop herhangi bir skorlama veremememiz ve kontrol grubu olarak ayrı bir grubumuzun olmayışı sayılabilir. Ancak yine de literatürde çoğunlukla bu tip kırıkların uzun dönem takiplerinde çok daha olumlu sonuç veren yayınların aksine çalışmamız bu kırıkların hastada fonksiyonel yetmezliğe sebep olabileceğinin akılda tutulmasına yol açacaktır.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013).

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olduğundan dolayı yazılı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - D.K.; Tasarım - D.K., G.İ.; Denetleme - M.A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.A.İ, A.Ö., G.İ.; Analiz ve/veya Yorum - D.K., A.A.; Literatür Taraması - D.K., M.A.İ., A.A., A.Ö.; Yazıyı Yazan - D.K.; Eleştirel İnceleme - M.A.K

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was not received due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - D.K.; Design - D.K., G.İ.; Supervision - M.A.K.; Data Collection and/or Processing - M.A.İ., A.Ö., G.İ.; Analysis and/or Interpretation - D.K., A.A.; Literature Search - D.K., M.A.İ., A.A., A.Ö.; Writing Manuscript - D.K.; Critical Review - M.A.K

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

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

Kaynaklar

- Mallory TH, Lombardi AV, Leith, Fujita H, Hartman JF, Capps SG, et al. Minimal 10-year results of a tapered cementless femoral component in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001; 16: 49-54. [\[CrossRef\]](#)
- Brady OH, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. The reliability and validity of the Vancouver classification of femoral fractures after hip replacement. *J Arthroplasty* 2000; 15: 59-62. [\[CrossRef\]](#)
- Dorr LD, Faugere MC, Mackel AM, Gruen TA, Bogner B, Malluche HH. Structural and cellular assessment of bone quality of proximal femur. *Bone* 1993; 14: 231-42. [\[CrossRef\]](#)
- Beals RK, Tower SS. Periprosthetic fractures of the femur. An analysis of 93 fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 327: 238-46. [\[CrossRef\]](#)
- Duwelius PJ, Schmidt AH, Kyle RF, Talbott V, Ellis TJ, Butler JB. A prospective, modernized treatment protocol for periprosthetic femur fractures. *Orthop Clin North Am* 2004; 35: 485-92. [\[CrossRef\]](#)
- Lindahl H. Epidemiology of periprosthetic femur fracture around a total hip arthroplasty. *Injury* 2007; 38: 651-4. [\[CrossRef\]](#)
- Moroni A, Faldini C, Piras F, Giannini S. Risk factors for intraoperative femoral fractures during total hip replacement. *Ann Chir Gynaecol* 2000; 89: 113-8.
- Berry DJ. Epidemiology: hip and knee. *Orthop Clin North Am* 1999; 30: 183-90. [\[CrossRef\]](#)
- Mitchell PA, Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Duncan CP. The prevention of periprosthetic fractures of the femur during and after total hip arthroplasty. *Instr Course Lect* 2003; 52: 301-8.
- Davis CM, Berry DJ, Harmsen WS. Cemented revision of failed uncemented femoral components of total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1264-9. [\[CrossRef\]](#)
- Taylor MM, Meyers MH, Harvey JP Jr. Intraoperative femur fractures during total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 137: 96-103. [\[CrossRef\]](#)
- Keith R, Berend MD, Adolph V, Lombardi Jr. MD. Intraoperative Femur Fracture is Associated with Stem and Instrument Design in Primary Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 2377-81. [\[CrossRef\]](#)
- ssack PS, Guerin J, Butler A, Marwin SE, Bourne RB, Rorabeck CH, et al. Intraoperative complications of revision hip arthroplasty using.
- Halliday BR, English HW, Timperley AJ, Gie GA, Ling RS. Femoral impaction grafting with cement in revision total hip replacement. Evolution of the technique and results. *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85: 809-17. [\[CrossRef\]](#)
- Asayama I, Kinsey TL, Mahoney OM. Two-year experience using a limited-incision direct lateral approach in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2006; 21: 1083-91. [\[CrossRef\]](#)
- Nash W, Harris A. The Dorr type and cortical thickness index of the proximal femur for predicting peri-operative complications during hemiarthroplasty. *J Orthop Surg* 2014; 22: 92-5. [\[CrossRef\]](#)
- Jasty M, Bragdon CR, Rubash H, Schutzer SF, Haire T, Harris W. Unrecognized femoral fractures during cementless total hip arthroplasty in the dog and their effect on bone ingrowth. *J Arthroplasty* 1992; 7: 501-8. [\[CrossRef\]](#)
- Schutzer SF, Grady-Benson J, Jasty M, O'Connor DO, Bragdon C, Harris WH. Influence of intraoperative femoral fractures and cerclage wiring on bone ingrowth into canine porous-coated femoral components. *J Arthroplasty* 1995; 10: 823-9. [\[CrossRef\]](#)
- Berend KR, Lombardi AV, Mallory TH, Chonko DJ, Dodds KL, Adams JB. Cerclage wires or cables for the management of intraoperative fracture associated with a cementless, tapered femoral prosthesis: results at 2 to 16 years. *J Arthroplasty* 2004; 19: 17-21. [\[CrossRef\]](#)
- Schwartz JT, Mayer JG, Engh CA. Femoral fracture during non-cemented total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71: 1135-42. [\[CrossRef\]](#)

Yaygın Anksiyete Bozukluğu Tanısı Konulan Hastaların Anksiyetelerinin İfade Biçimlerinin Kültürel Yansımaları

Cultural Reflections of the Expressions of the Anxiety of Patients with Generalized Anxiety Disorder

Mehmet ASOĞLU¹ , İsmail KARKA¹ , Faruk PİRİNÇÇİOĞLU¹ , Meltem GÖBELEK¹ , Hakim ÇELİK² , Hatice TAKATAK³ , Şermin BİLGİN ULGAR³ 

¹Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

²Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

ÖZ

Amaç: Biyopsikososyal bağlamda kültürel etmenler, ruhsal durumla ilişkili belirtilerin dışa yansımada önemli düzeyde etki etmektedir. Geleneksel toplumların önemli özelliklerinden biri de, ruhsal problemlerini beden diliyle ifade etmeye yatkın olmalarıdır. Bu çalışmada, geleneksel ve kültürel özellikleri baskın olan bir toplumda, psikiyatri polikliniklerinde sık olarak görülen yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış hastaların, şikâyetlerini ifade ediş biçimlerini ele alarak, çalışmanın, tanı koyma aşamasında, hekimlere yol gösterici olmasını amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'ne başvuran, yaygın anksiyete bozukluğu tanısı konulan ardışık 50 hasta üzerinde yapılmış olup; retrospektif tanımlayıcı tipte bir araştırmadır.

Bulgular: Çalışmaya katılan 50 hasta, şikâyetlerini 33 farklı ifade ile belirtmiş olup, bu farklı ifadelerin 15'i bedensel (%46), 12'si duygusal (%36), geriye kalan 6'sı (%18) ise bilişsel alanla ilgilidir. İfadelerin sıklık sırası ise, en sık duygusal belirtiler (%92) olmak üzere, ikinci sıklıkta bedensel belirtiler (%76), üçüncü sıklıkta ise bilişsel belirtiler (%44) olarak gözlenmiştir. Bedensel ifadeler kadınlarda anlamlı olarak fazla bulunurken ($p<0,05$), bilişsel ifadelerin bildirilme sıklığı erkeklerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Duygusal ifadelerin bildirilme sıklığı ise cinsiyet durumuna göre farklılık göstermemiştir.

Sonuç: Bedensel ifadeler kadınlarda anlamlı olarak fazla bulunurken ($p<0,05$), bilişsel ifadelerin bildirilme sıklığı erkeklerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p<0,05$). Duygusal ifadelerin bildirilme sıklığı ise cinsiyet durumuna göre farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak kültürel faktörler, özellikle bedensel ifadelerin çeşitliliği yönünden, yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde, anksiyetelerini ifade etme biçimlerini etkilemektedir.

Anahtar kelimeler: Yaygın anksiyete bozukluğu, anksiyete ifade biçimleri, kültürel özellikler

ABSTRACT

Objective: Cultural factors in the biopsychosocial context have a significant impact on the outward reflection of the symptoms associated with mental state. One of the important characteristics of traditional societies is that they are prone to express their spiritual problems with body language. In this study, we aimed to guide the physicians in the diagnosis stage by considering the expressions of complaints of patients who have been diagnosed with generalized anxiety disorder, which is common in psychiatric outpatient clinics, in a society where traditional and cultural characteristics predominate.

Methods: This retrospective descriptive study was carried out on 50 consecutive patients diagnosed with generalized anxiety disorder referred to Harran University Medical School Psychiatric Outpatient Clinic.

Results: The patients who participated in the study stated their complaints via 33 different expressions, 15 of which were physical in nature (46%), 12 were emotional in nature (36%), and the remaining 6 (18%) were related to the cognitive field. The frequencies of the expressions were most frequent for emotional symptoms (92%), followed by physical symptoms (76%) and cognitive symptoms (44%). Although the frequency of reporting for physical symptoms was significantly higher in females ($p<0,05$), the frequency of reporting for cognitive symptoms was significantly higher in males ($p<0,05$). Reported frequency for emotional expressions did not differ according to gender status.

Conclusion: As a result, cultural factors affect the way in which anxiety is expressed in individuals with generalized anxiety disorder, especially with the diversity of somatic expressions.

Keywords: Generalized anxiety disorder, forms of expression of anxieties, cultural characteristics

Cite this article as: Asoğlu M, Kara İ, Pirinççioğlu F, Göbelek M, Çelik H, Takatak H, et al. Cultural Reflections of the Expressions of the Anxiety of Patients with Generalized Anxiety Disorder. Bezmialem Science 2018; 6(4): 242-7.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet ASOĞLU, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye E-mail: mehmetasoglu@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 31.07.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 24.08.2017

Giriş

Yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), kontrol edilemeyen aşırı endişe, kronik kaygı ve gerginlik ile karakterize, kronik ve oldukça yaygın bir hastalıktır (1). Genellikle YAB, günlük sosyal ve mesleki işlevsellikte önemli bozulmalara neden olan bir dizi fiziksel semptomla eşlik eder (2, 3). Çeşitli bilişsel ve duygusal anksiyete belirtilerine ek olarak, sıcak basması, çarpıntı, terleme ve titreme de dâhil olmak üzere otonom sinir sistemi (OSS) belirtileri ile daha fazla karakterize edilir (2, 4). YAB, hem toplum hem de sağlık kuruluşlarında sık görülür. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ulusal temsilcilik örneklerinin epidemiyolojik çalışmalarında, yaşam boyu YAB yaygınlığı %5,1 (5-7)-%11,9 (5, 8) arasında bulunmuştur. Avrupa'daki epidemiyolojik çalışmaları gözden geçiren bir çalışmada ise 12 aylık yaygınlık %1,7-3,4 (5, 9) ve yaşam boyu yaygınlık ise %4,3-5,9 arasında bulunmuştur (5, 10).

Sık görülmesi ve birçok alanda bozukluğa yol açmasına rağmen, YAB halen iyi bilinmeyen bir hastalıktır (11). Etyopatogenezinde, biyolojik faktörler, nöropsikolojik faktörler, gelişimsel ve kişilik faktörleri, aşırı endişe verici bilişsel yapılanma gibi faktörler rol almaktadır. Majör depresyon ve diğer anksiyete bozuklukları, YAB ile birlikte sık görülen hastalıklardır (5).

Biyopsikososyal bağlamda kültürel etmenler, ruhsal duruma ilişkili belirtilerin dışı yansımada önemli düzeyde etki etmektedir (12). Kültür ve psikopatoloji ilişkisi, kros-kültürel psikiyatrinin araştırma araçlarının gelişmesiyle, son yıllarda üzerinde durulan bir konu olmuştur. Kültürel bağlam, hastalıkların ifade ediliş biçiminden, gidiş ve prognozuna dek, pek çok alanda etkili sayılmaktadır (13). Geleneksel toplumların önemli özelliklerinden biri de ruhsal problemlerini beden diliyle ifade etmeleridir (14). Bu bağlamda YAB hastaları, şikâyetlerini, kültürel özelliklere paralel olarak ifade etmeye meyillidirler (15).

Türkiye'nin batısına göre doğu kesimlerinde aile ve sülale ilişkileri, kişinin aleyhine ön plana çıkmaktadır. Ruhsal sorunlar sözel olarak ifade edilememekte, genelde bedensel belirtiler olarak ifade edilmektedir (16).

Türkiye'nin güneydoğusunda yer alan Şanlıurfa ilimiz geleneksel aile yapısıyla, farklı dillerin konuşulduğu ve farklı kültürlerin beraber yaşadığı bir şehir olmasından dolayı (17), kültürel psikiyatri çalışmaları yapılabilmesi açısından, çok iyi bir potansiyele sahiptir.

Bu çalışma, geleneksel ve kültürel özellikleri baskın olan bir toplumda (17), psikiyatri polikliniklerinde sık olarak görülen, YAB tanısı almış hastaların, şikâyetlerini ifade ediş biçimlerini ele alarak, tanı koyma aşamasında, hekimlere yol gösterici olması amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler

Bu çalışmanın etik kurul onamı, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01/09/2016 tarih ve 07 numaralı kararı ile alınmış olup, çalışma, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi

Psikiyatri Polikliniği'ne Ocak 2015-Aralık 2016 tarihleri arasında başvurmış hastaların dosyaları üzerinde yapılmış tanımlayıcı tipte bir araştırmadır. Poliklinik işleyişimizde, tecrübeli bir psikiyatr tarafından, hastaların şikâyetleri sorgulanmakta ve alınan ifadeler değiştirilmeksizin dosyaya kaydedilmektedir. Hastaların tanısı Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)'in aşağıdaki YAB tanı kriterlerine göre konulmuştur:

A- En az altı aylık bir sürenin çoğu gününde birtakım olaylar ya da etkinliklerle (işte ya da okulda başarı gösterebilme gibi) ilgili olarak, aşırı bir kaygı ve kuruntu (kaygılı beklenti) vardır.

B- Kişi, kuruntularını denetim altına almakta güçlük çeker.

C- Bu kaygı ve kuruntuya aşağıdaki altı belirtiden üçü (ya da daha çoğu) eşlik eder (en azından kimi belirtiler son altı ayın çoğu gününde bulunmuştur):

1- Dinginleşememe (huzursuzluk) ya da gergin ya da sürekli diken üzerinde olma,

2- Kolay yorulma,

3- Odaklanmada güçlük çekme ya da zihin boşalması,

4- Kolay kızma,

5- Kas gerginliği,

6- Uyku bozukluğu (uykuya dalmakta ya da uykuyu sürdürmekte güçlük çekme ya da dinlendirmeyen, doyurucu olmayan bir uyku uyuma).

D- Kaygı, kuruntu ya da bedensel belirtiler, klinik açıdan belirgin bir sıkıntıya ya da toplumsal, işle ilgili alanlarda ya da önemli diğer işlevsellik alanlarında işlevsellikte düşmeye neden olur.

E- Bu bozukluk, bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir madde bir ilaç) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. hipertiroidi) fizyoloji ile ilgili etkilerine bağlanamaz.

F- Bu bozukluk başka bir ruhsal bozuklukla daha iyi açıklanamaz (18).

Çalışmamızda geriye yönelik dosya tarama yöntemi kullanılmış ve dosya kayıtlarından, başvuruların, kendilerini ifade eden sözcüklerini saptamak mümkün olmuştur. Psikiyatr tarafından sorulan sorulardan sonra ifade edilen yakınmalar, bu çalışmaya alınmamıştır. Çalışmaya alınan hastalarda, klinik olarak YAB tanısı konulurken, anksiyöz duygudurumun var olması temel alınmıştır. Klinik olarak YAB ile birlikte, diğer DSM-5 eksen-1 ve eksen-2'den tanı alan hastalar ve herhangi bir bedensel hastalığı olan hastalar, çalışmadan çıkarılmıştır. YAB tanısı konulan ardışık 50 hastanın dosyaları, retrospektif taranmış olup, hastaların kendi ifadeleri belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmamıza alınan 50 hasta dosyasındaki, yaş, cinsiyet ve medeni durum gibi sosyodemografik ve klinik değişkenlerin yanında, hastanın kendi ifade ettiği yakınmaları istatistiksel değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS versiyon 23.0 Windows (IBM Statistical Package for the Social Sciences Statistics;

Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Analizlerde Ki-kare yöntemi kullanılmıştır. Değişkenleri karşılaştırmak için Paired Sample T Test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 50 kişiden %70'i kadın, %30'u erkektir. Yaşları 18-55 arasında olup, yaş ortalaması $30,94 \pm 8,08$ olarak bulunmuştur. Bu kişilerin %70'i evli, %26'sı bekâr, %4'ü boşanmıştır.

İfade çeşitliliği açısından çalışmaya katılan 50 hasta, şikâyetlerini 33 farklı ifade ile belirtmiş olup, şikâyetlerin bir kısmı ortak ifadelerdir. Bu farklı ifadelerin 15'i bedensel (%46), 12'si duygusal (%36), geriye kalan 6'sı (%18) ise bilişsel alanla ilgilidir (Tablo 1).

İfadelerin sıklık sırası ise, en sık duygusal belirtiler (%92) olmak üzere, ikinci sıklıkta bedensel belirtiler (%76), üçüncü sıklıkta ise bilişsel belirtiler (%44) olarak gözlenmiştir.

Belirtilen duygusal ifadeler sırasıyla, sinirlilik (%50), endişe (%34), tahammülsüzlük (%28), korku (%24), sıkıntı (%24) (Tablo 2), tedirginlik (%4), ağlama (%4), irkilme (%2), gerginlik (%2), öfke (%2), pişmanlık (%2) ve huzursuzluktur (%2). Hastaların bedensel belirtileri, sırasıyla, uykusuzluk (%20), titreme (%12), baş dönmesi (%10), çarpıntı (%8),

Tablo 1. İfade çeşitliliği

Farklı İfadeler	% (sayı)
Bedensel	46 (15)
Duygusal	36 (12)
Bilişsel	18 (6)
Toplam 33 farklı ifade	

nefes alamama (%8) (Tablo 2), baş ağrısı (%6), iştahsızlık (%6), göğüs ağrısı (%4), halsizlik (%2), kâbus görme (%2), boğazda düğümlenme (%2), uyurgezerlik (%2), yüzde kızarma (%2), terleme (%2) ve mide ağrısıdır (%2). İfade edilen bilişsel belirtiler ise, sırasıyla, kötü düşünme (%20), ölüm korkusu (%10), kararsızlık (%6), dalgınlık (%4), sosyalleşmeme (%4) (Tablo 2) ve yalnızlık isteğidir (%2).

Tablo 3'te görüldüğü gibi, duygusal, bedensel ve bilişsel, ifadeler, medeni duruma ve yaş gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$). Bedensel ifadeler kadınlarda anlamlı olarak fazla bulunurken ($p < 0,05$), bilişsel ifadelerin bildirilme sıklığı erkeklerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). Duygusal ifadelerin bildirilme sıklığı ise cinsiyet durumuna göre farklılık göstermemiştir.

Tartışma

İfade çeşitliliği açısından çalışmaya katılan 50 hasta, şikâyetlerini 33 farklı ifade ile belirtmiş olup, şikâyetlerin bir kısmı ortak ifadelerdir. Bu farklı ifadelerin 15'i bedensel (%46), 12'si duygusal (%36), geriye kalan 6'sı (%18) ise bilişsel alanla ilgilidir. YAB DSM-5 tanı kriterlerinde ise, anksiyete ifade sayısı olarak sadece 15 farklı ifade bulunmaktadır (18, 19). Farklı ifade skorlarımızın DSM-5'e göre bu farklılığı, kültürel faktörlerin etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

Tablo 3. Demografik ve sosyal değişkenlere göre ifadelerin sıklığı (%)

Değişkenler	İfadeler		
	Duygusal	Bedensel	Bilişsel
Cinsiyet			
Kadın	91,4	85,7*	28,5*
Erkek	93,3	53,3*	80*
Medeni durum			
Evli	91,4	80	26,6
Bekâr	93,3	74,2	22,8
Yaş			
30 yaş altı	90,9	77,2	50
30 yaş ve üstü	92,8	75	39,2

* $p < 0,05$. Veriler % olarak verilmiştir

Tablo 2. Duygusal, bedensel ve bilişsel ifadelere yönelik tanımlayıcı sıklık bilgileri (n=50)

İlk beş ifade	Duygusal	Bedensel	Bilişsel
	Sinirlilik (%50)	Uykusuzluk (%20)	Kötü düşünme (%20)
	Endişe (%34)	Titreme (%12)	Ölüm korkusu (%10)
	Tahammülsüzlük (%28)	Baş dönmesi (%10)	Kararsızlık (%6)
	Korku (%24)	Çarpıntı (%8)	Dalgınlık (%4)
	Sıkıntı (%24)	Nefes alamama (%8)	Sosyalleşmeme (%4)

n: hasta sayısı. Not: Hastalardan alınan ifadelerin bir kısmı ortak ifadelerdir

Zhou ve ark. (20) yaptıkları bir çalışmada, hem Çin hem de Batı kaynaklarında depresyon ve anksiyete ile ilgili kültürel anlayışta, önemli farklılıklar olabileceğine işaret etmektedir. Stresin psikolojik belirtilerinin yanında oluşan bedensel yakınmalardaki farklılıklar, kültürel psikopatolojide temel bir konudur. Bununla ilgili en iyi bilinen örnek, depresyonun ortaya çıkmasında, Batı Avrupa toplumlarına kıyasla, Çin toplumunun daha çok bedensel belirtilerle kendini ifade etmesidir.

Cimilli'nin (15) yaptığı bir çalışma, modernleşme sürecindeki toplumlarda yaşayanlar ile ilgili yapılan çalışmalar, anksiyetenin bir nevi bedenselleşmiş formu olan somatoform bozuklukların, yaygın olduğunu göstermektedir. Bunun yanında Kleinman'ın (14) bir çalışmada, geleneksel toplumların, ruhsal problemlerini beden diliyle ifade etmeye yatkın olduğunu belirtmektedir.

Çalışmamızda, başta bedensel olmak üzere, genel olarak ifade çeşitliliğinin bu denli fazla olması, Zhou ve ark. (20), Cimilli'nin (15) ve Kleinman'ın (14) yaptığı çalışmaları desteklemektedir.

Ancak Kirmayer'in (21) yaptığı bir çalışmada, Batılı olmayanların sıkıntılarını somatize etme eğiliminde oldukları iddiasının aksine, son araştırmalar somatizasyonun her yerde olduğu belirtiliyor.

İfadelerin sıklık sırasına göre ise, hastalar şikâyetlerini en sık sinirlilik (%50) olmak üzere, endişe (%34), tahammülsüzlük (%28), korku (%24) ve sıkıntı (%24) şeklinde duygusal ifadelerle belirtmişlerdir. Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğünde "sinirlilik" kelimesi, "sinirli olma durumu veya sinirli bir biçimde davranma, asabilik, asabiyet" olarak tanımlanmaktadır (22). DSM-5'in İngilizce sürümünde en yakın anlamı "irritability" (19), Türkçe sürümünde ise "kolay kızma" (18) olarak karşımıza çıkmaktadır. Görüldüğü gibi aynı kavram, kültürel unsurların etkisiyle farklı bir kelime ile ifade edilebilmektedir.

Nitekim Lee ve ark. (23), çok etnikli Singapur popülasyonunda yaptıkları bir çalışmada, kültürel özelliklerin, yaygın anksiyete bozukluğunun hem yaygınlığında hem de anksiyete semptomlarının ortaya çıkış şekillerinde muhtemelen rol aldıklarını belirtmektedirler.

Bunun yanında kültür-YAB arasındaki ilişkiyi inceleyen Parkerson ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada ise, birçok kültürel grupta kullanılan, YAB belirtilerinin popüler bir ölçüsü olan YAB-7 ölçeğinin, birçok farklı kültürlerdeki değerlendirmesi yapılmıştır. Bu çalışmada, mevcut delillerin, YAB yaygınlığının, kendi kendini tanımlayan etnik/kültürel gruplar arasında farklı olduğunu gösterdiği, ancak bu farklılığın, bazı araştırmacılar tarafından, YAB oranlarındaki gerçek farklılıklardan ziyade, kültürlerarası ölçüm hatasına bağlandığı ifade edilmiştir. Yine bu çalışma, yüksek YAB semptomlarına sahip Siyah/Afrikanlı Amerikalı katılımcıların, benzer YAB semptomlarına sahip diğer katılımcılara göre, YAB-7'den daha düşük puan aldığını ortaya koymuş ve kültürel açıdan duyarlı YAB tarama

araçlarının olması gerektiğine dikkat çekmiştir.

Yanık ve ark. (25) Şanlıurfa'da majör depresyon tanısı konulan kişilerin depresyonlarını ifade biçimleri ile ilgili yaptıkları çalışmada, duygusal, bedensel ve bilişsel ifadelerin bildirilme sıklığı, cinsiyete ve yaş gruplarına göre, anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Ancak bilişsel ifadeler bekâr olanlarda evli olanlara göre anlamlı olarak fazla bulunurken ($p<0,05$), duygusal ve bedensel ifadelerinin bildirilme sıklığı medeni duruma göre farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Bizim çalışmamızda ise duygusal, bedensel ve bilişsel ifadeler, medeni duruma ve yaş gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bedensel ifadeler kadınlarda anlamlı olarak fazla bulunurken, bilişsel ifadelerin bildirilme sıklığı erkeklerde anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Duygusal ifadelerin bildirilme sıklığı ise cinsiyet durumuna göre farklılık göstermemiştir. Her iki çalışma arasında görülen bu kısmi fark, aynı kültürde, fakat bir çalışmanın depresyonda, diğerinin ise YAB'ta yapılmış olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bunun yanında İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan "Majör Depresyon Tanısı Konulan Kişilerin Depresyonlarını İfade Biçimleri" başlıklı bir tez çalışmada duygusal, bedensel ve bilişsel alanla ilgili kadınların erkeklere oranla yaklaşık altı kat daha fazla yakınmalarını ifade ettikleri bulunmuştur (26). Bu farklılık, Şanlıurfa'ya göre sosyokültürel seviyesi daha yüksek olan bir bölgede, kadınların yakınmalarını daha rahat ifade ettikleri anlamına gelebilir.

Yanık ve ark. (25) yaptıkları çalışmada, en sık yakınmalar duygusal alanla ilgili olup (%96); ikinci sıklıkta bedensel ifadeler (%87), en az bilişsel alanla ilgili ifadeler (%44) tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, YAB hastaları, şikâyetlerini sıklık sırasına göre, duygusal alanla ilgili %92, bedensel alanla ilgili %76, bilişsel alanla ilgili olarak %44 oranında ifade etmişlerdir. Bu benzerlik, aynı kültürel özellikte, komorbiditesi oldukça yüksek olan YAB ve majör depresyon hastalarının, şikâyetlerini benzer şekilde ifade etmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Uluşahin ve ark. (27), İngiltere ve Türkiye'deki depresyon hastalarına aynı ölçekleri vererek belirti örüntüsünün kültürler arası karşılaştırmasını yapmışlardır. Kültürler arasında ortak bir dizi çekirdek belirti (ilgi kaybı, haz alamama, çalışmama, tepki verememe, intihar düşünceleri) olmakla birlikte, İngiltere örnekleminde çekirdek belirti skorlarının yüksek, bedensel belirti skorlarının düşük olduğu; Türkiye örnekleminde ise bedenselleştirme, belirtileri abartma ve kendine acıma skorlarının yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun yanında Dünya Sağlık Örgütü'nün "Temel Sağlık Hizmetlerinde Ruhsal Bozukluklar" araştırmasının Türkiye bölümünde, depresif bozukluğu olan hastaların %60'ının bedensel yakınmalarla başvururken, %24'ünün ruhsal yakınmalarla başvurduğu ortaya çıkmıştır (28). Bizim çalışmamızda ise yakınma sıklığı itibarıyla en sık duygusal ifadeler olmak üzere, ikinci sıklıkta ise bedensel yakınmalar dikkati çekmektedir. Ancak ifade çeşitliliği açısından en fazla bedensel yakınmalar tespit edilmiştir.

Özellikle kadınlar, şikâyetlerini erkeklere oranla daha çok bedenselleştirme eğilimindedirler (26). Bizim çalışmamızda da kadınların bedensel semptomları ifade etmeleri, erkeklere oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Bölgemizdeki yaşayan insanların anksiyetelerini ifade biçimleri, DSM-5'in tanı kriterlerine tam olarak uymamaktadır. Ancak bizim çalışma sonuçlarımız, DSM-5 YAB kriterlerinin, hasta grubumuz için geçerli olmadığı anlamına gelmemektedir. Bu çalışma böyle bir iddiayı savunma amacıyla değildir. Çalışma sonuçlarımızdan da böyle bir sonuç çıkmamaktadır. Bu çalışmanın en önemli sonucu, geleneksel ve kültürel özellikleri baskın olan bir toplumda (17), psikiyatri polikliniklerinde sık olarak görülen, YAB tanısı almış hastaların, şikâyetlerini ifade ediş biçimlerini ele alarak, tanı koyma aşamasında, hekimlere yol gösterici olması amacıyla yapılmıştır. "Bu bölge hastaları için geçerli olan tanı ölçütleri oluşturulmadıkça, DSM sistemi bölge insanları için geçerli değildir," demek, klinik hizmet verenleri kılavuzsuz bırakmak anlamına gelecektir. Bu durum, bu aşamada umulan yarardan çok zarar getirebilir. Sonuçta, bu çalışmada, YAB tanısını koyan hekimler, DSM yönelimlidir ve tanıları, DSM-5 ölçütlerine göre klinik olarak konmuştur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışma retrospektif dosya taraması çalışma yönteminin kısıtlılıklarını taşımaktadır. Klinik olarak konulan YAB tanısı, tanıya yardımcı olabilecek bir test ile desteklenmemiştir. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı, hasta grubunu, polikliniğe başvuran hastaların oluşturmasıdır. Poliklinikten takip edilenlerin, psikopatoloji açısından yatan hastalara göre daha hafif olduğu bilinmektedir. Daha ağır psikopatolojiye sahip olacağı varsayılan yatan YAB hastalarının, anksiyetelerini ifade edişlerinin, poliklinik hastalarıyla karşılaştırılması, yeni bir araştırma konusu olmaya adaydır. Çalışmanın bir başka kısıtlılığı ise küçük örnekleme yapılmış olmasıdır.

Sonuç

Çalışmamız, kültürel faktörlerin, özellikle bedensel ifadelerin çeşitliliği itibarıyla, yaygın anksiyete bozukluğu olan hastalarda, anksiyetelerini ifade etme şekillerini etkilemiş olduğunu göstermektedir.

Bedensel semptomlar, birçok etnokültürel grupta sıkıntıya ilişkin kültürel deyimler olarak hizmet eder ve klinisyen tarafından yanlış yorumlanırsa, gereksiz tanı yöntemlerine veya uygun olmayan tedaviye neden olabilir. Kültüre özgü semptomlar, psikolojik sıkıntının yanlış anlaşılmasına veya yanlış tanımlanmasına neden olabilir. Klinisyenler, yalnızca hastalık veya bozukluk endekslerini değil, sıkıntı dili parçası olan somatik ve dissosiyatif semptomların anlamlarını da bilmek durumundadırlar (20).

Yaygın anksiyete bozukluğunun, halk sağlığını ilgilendiren bir sorun olacak kadar yaygınlığı, anksiyetenin bedensel semptomlarından dolayı, hastaların, psikiyatri dışı hekimlere başvurma ve buna bağlı olarak temel sağlık hizmeti veren

merkezlerde de sık karşılaşılmaması gibi nedenlerle, ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları dışındaki hekimlerin, özellikle de temel sağlık hizmeti veren hekimlerin, YAB hastalarını tanıma hususunda farkındalıklarının oluşturulması gerekmektedir.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5) ile tanı koymaya çalışırken, bazen hastanın ifade ettiği semptomlarını, hangi tanı kategorisine yerleştirileceği hususunda zorluk yaşanabilir. Bu durumda hekimlerin tanı koyarken DSM-5 yönelimleri dâhilinde, toplumun geleneksel, dinsel ve kültürel yönelimlerini de dikkate alarak tanı koymaları daha gerçekçi olacaktır.

Sağlık hizmeti sunanların, hastaların farklı kültürel kökenlerini de göz önüne alarak değerlendirmelerinin, hastayı anlama ve hastaya yardımcı olma konusunda, elzem bir uygulama olduğu yadsınamaz bir gerçektir. Bu realiteden dolayı, çalışmamızın sağlık hizmeti sunan kişilere tanı ve tedavi aşamasında yol gösterici olduğu düşünülmektedir. Şanlıurfa gibi kültürel özelliklerin hâkim olduğu bölgelerde (17) kültürel psikiyatrik çalışmalara daha fazla önem verilmesi gerekmektedir. Bu yaptığımız çalışma bir ön çalışma olup, daha ileri çalışmalar için araştırmacılara ilham kaynağı olmasını ümit ediyoruz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (01.09.2016/07).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.A.; Tasarım - M.A.; Denetleme - M.A.; Kaynaklar - İ.K.; Malzemeler - İ.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - İ.K., F.P.; Analiz ve/veya Yorum - H.Ç., M.A.; Literatür Taraması - H.T., M.A.; Yazıyı Yazan - M.A., İ.K.; Eleştirel İnceleme - H.Ç., M.G., Ş.B.

Teşekkür: Bu çalışmayı yapma hususunda, bize ilham kaynağı olan Prof. Dr. Medaim Yanık'a teşekkür ederiz.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Harran University School of Medicine (01.09.2016/07).

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.A.; Design - M.A.; Supervision - M.A.; Resources - İ.K.; Materials - İ.K.; Data Collection and/or Processing - İ.K., F.P.; Analysis and/or Interpretation - H.Ç., M.A.; Literature Search - H.T., M.A.; Writing Manuscript - M.A., İ.K.; Critical Review - H.Ç., M.G., Ş.B.

Acknowledgements: Thanks to Prof. Dr. Medaim Yanık who have inspired us to making this study.

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

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

Kaynaklar

- Kim K, Lee S, Kim JH. Diminished autonomic neurocardiac function in patients with generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 3111-8. [CrossRef]
- American Psychiatric Association . Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press; 1994.
- Miloyan B, Pachana NA. Clinical significance of worry and physical symptoms in late-life generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 1186-94. [CrossRef]
- Tully PJ, Cosh SM, Baune BT. A review of the affects of worry and generalized anxiety disorder upon cardiovascular health and coronary heart disease. *Psychol Health Med* 2013; 18: 627-44. [CrossRef]
- David Baldwin, MA, DM FRC Psych. Generalized anxiety disorder in adults: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis 2017.
- Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 355-64. [CrossRef]
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602. [CrossRef]
- Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, Hwang I, Sampson N, Yonkers KA. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up. *Psychol Med* 2008; 38: 365-74. [CrossRef]
- Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jönsson B, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011; 21: 655-79. [CrossRef]
- Wittchen HU, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe-a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 357-76. [CrossRef]
- Gosselin P, Laberge B. Etiological factors of generalized anxiety disorder. *Encephale*. 2003; 29: 351-61.
- Cimilli C. Psikiyatride Güncel. Türkiye Psikiyatri Derneği Sürekli Eğitim/Sürekli Mesleki Gelişim Dergisi 2009-2012.
- Sayar K. *Bull. Clin. Psychopharmacol* 1998; 8: 176-80.
- Kleinman A. Kültür DSM-IV için neden önemlidir? Kültür ve Psikiyatrik Tanı. (Çev: TT Tüzer), Ankara, Compos Mentis Yayınları, 1997; 15-28.
- Cimilli C: İki küçük kentte psikiyatrik muayenehane hekimliği. *Kriz Dergisi* 1995; 3: 185-9.
- Cimilli C Periferde psikiyatri deneyimi. *Kriz Dergisi* 1995; 3: 10-2.
- Şevket Ö. GAP Bölgesi'nin Sosyo-Kültürel ve Yapısal Özelliklerinin Aile Yapısına Etkileri. *Aile ve Toplum*. Yıl: 8 Cilt: 3 Sayı: 9 Ocak-Şubat-Mart 2006.
- Amerikan Psikiyatri Birliği, Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5) Tanı ölçütleri Başvuru Elkitabı'ndan, Çev. Köroğlu E, Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 2013; 121-2.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013; 222.
- Zhou X, Dere J, Zhu X, Yao S, Chentsova-Dutton YE, Ryder AG. Anxiety symptom presentations in Han Chinese and Euro-Canadian outpatients: is distress always somatized in China? *J Affect Disord* 2011; 135: 111-4. [CrossRef]
- Kirmayer LJ. Cultural variations in the clinical presentation of depression and anxiety: implications for diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 22-8; discussion 29-30.
- Türk Dil Kurumu www.tdk.gov.tr Genel Türkçe Sözlük
- Lee SP, Sagayadevan V, Abdin E, Vaingankar JA, Chong SA, Subramaniam M. Prevalence, correlates, comorbidity and severity of generalized anxiety disorder in Singapore. *Asian J Psychiatry* 2016; 23: 32-8. [CrossRef]
- Parkerson HA, Thibodeau MA, Brandt CP, Zvolensky MJ, Asmundson GJ. Cultural-based biases of the GAD-7. *J Anxiety Disord* 2015; 31: 38-42. [CrossRef]
- Yanık M, Şimşek Z, Altındağ A, Katı M, Kocabaş Ö, Nebioğlu, Asoğlu M. Şanlıurfa'da majör depresyon tanısı konulan kişilerin depresyonlarını ifade biçimleri. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2004; 5: 69-75.
- Majör Depresyon Tanısı Konulan Kişilerin Depresyonlarını İfade Biçimleri (Uzmanlık Tezi). Dr.Dilek Yeşilbaş: İstanbul 2008; 28-9.
- Ulusahin A, Başoğlu M, Paykel ES. A cross-cultural comparative study of depressive symptoms in British and Turkish clinical samples. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1994; 29: 31-9.
- Üstün TB, Von Korff M. Primary mental health services. Access and provision of care. TB Üstün, N Sartorius (eds): *Mental Illness in General Health Care - An International Study*'de, Chichester, John Wiley & Sons, 1995; 347-60.

Çocuklarda Genel Anestezi Altında Yapılan Dental Tedavilerin Değerlendirilmesi

Evaluation of Dental Treatments in Children Performed under General Anesthesia

Meltem BAKKAL 

Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu retrospektif çalışmada, genel anestezi altında tedavi edilen çocuk hastalar için yapılan dental işlemlerin dişlere ve tedavi şekline göre değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Mayıs 2013 ile Kasım 2016 tarihleri arasında kliniğimize başvuran 196 çocuk hasta kayıtları ile retrospektif değerlendirme yapılmıştır.

Bulgular: Ortalama yaşın $5\pm1,9$ olduğu 107 erkek ve 85 kız çocuktan oluşan çalışma grubunda ortalama çürük diş sayısı $11\pm4,09$ olarak tespit edilmiştir. Tüm tedaviler aynı merkezde aynı hekim tarafından uygulanmıştır. Yapılan işlemlerin genel olarak incelenmesi sonucu süt dişleri için en sık uygulanan tedavilerin sırası ile; restorasyon (%36), diş çekimleri (%35), pulpal tedavi ile beraber yapılan restorasyonlar (%24) ve fissür örtücü uygulamaları (%5) olduğu belirlenmiştir. Daimi dişlere ait verilerde ise 97 çürük dişin tedavi edildiği ve bu sayının toplam çürük diş sayısının %4,6'sını oluşturduğu gözlenmiştir. Bu dişlerden 15 tanesi için uygulanan tedavinin 'diş çekimi', 82 tanesi için ise 'restorasyon' olduğu görülmüştür. Genel anestezi sonrakı dönemde, tekrar tedavi ihtiyacı duyan 2 hasta dışında, tüm hastalar için gerekli dental işlemlerin klinik ortamda uygulanabildiği görülmüştür.

Sonuç: Çocuklarda ağız sağlığının yaşam kalitesi ile çok yakın ilişkili olduğu ve çocukların erken çocukluk döneminde ağız kaygı nedeniyle dental işlemlerin yapılmasına izin vermedikleri göz önüne alındığında yüksek çürük sayısına sahip hastalar için genel anestezi endikasyonu tavsiye edilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Genel anestezi, çocuklar, genel anestezi altında diş tedavileri

ABSTRACT

Objective: This retrospective study aimed to evaluate the characteristics and treatment modalities of children whose dental treatments were performed under general anesthesia.

Methods: The records of 196 children (107 boys and 85 girls), who were treated by the same pediatric dentist between May 2013 and November 2016, were evaluated in this study.

Results: The mean age was found as 5 ± 1.9 years. Before the treatment procedure, the mean number of dental caries was calculated as 11 ± 4.09 . The frequency of different treatment modalities performed for the primary teeth was as follows: restorations (36%), extractions (35%), pulp treatment and restorations (24%), and fissure sealants (5%). According to the records on 97 permanent teeth, which was equal to 4.6% of all treated teeth, 15 extractions and 82 restorations were performed during the procedure. It was also observed that after the general anesthesia procedure the need for dental treatments could be managed under clinical conditions for all children, except for two of them who needed repeat therapies under general anesthesia.

Conclusion: Given that oral health is closely related to quality of life in children and that children who are not cooperative to perform dental treatments due to excessive dental anxiety, general anesthesia can be indicated for them if they have a high number of caries during early childhood.

Keywords: General anesthesia, children, dental treatments under general anesthesia

Giriş

Diş çürükleri en yaygın görülen kronik hastalık olarak kabul edilmektedir (1). Tedavi edilmeyen diş çürükleri, hastanın çürük riskini artırmakla kalmaz, artan tedavi maliyeti ve düşük yaşam kalitesini de beraberinde getirir (2). Yerel flor uygulaması gibi koruyucu tedaviler ya da cam iyonomer simanlar ile yapılan Atravmatik Restoratif Tedaviler (ART; Atraumatic Restorative Treatment) sadece başlangıç lezyonlarında sorunları erteleyici bir etki oluşturur (3, 4). Fakat, acil tedavi ihtiyacı olan ağırlı Erken Çocukluk Çağı Çürükleri (ECC; Early Childhood Caries) olan çocuklara özellikle mental, duygusal, fiziksel, medikal engellerin de eşlik ettiği durumlarda; kaliteli bir ağız-diş sağlığı hizmeti sunabilmek ve bu hiz-

Cite this article as: Bakkal M. Evaluation of Dental Treatments in Children Performed under General Anesthesia. Bezmalem Science 2018; 6(4): 248-52.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Meltem BAKKAL, Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: mbakkal@bezmalem.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 05.03.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 14.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

metin sunumu sırasında hastanın fiziksel ve medikal güvenliğini sağlayabilmek gerekmektedir (5, 6). Çocuklarda, ECC yaygın olarak karşımıza çıkmaktadır. ECC'nin daha agresif ve daha hızlı ilerleyen formuna Şiddetli-ECC (S-ECC; Severe ECC) adı verilmektedir. Bu tür hastalarda oldukça karmaşık ve zor bir tedavi süreci gerektiği için, Amerikan Çocuk Diş Hekimliği Akademisi (AAPD; American Academy of Pediatric Dentistry), bu durumdaki çocuk hastalar için dental tedavilerin genel anestezi altında yapılmasını uygun görmektedir (7). AAPD'nin yayınladığı rehberde göre sadece ECC vakaları için değil; 1) fiziksel, duygusal, mental ya da medikal engeli bulunan hastalar için, 2) akut enfeksiyon, alerji ya da anatomik bozukluklar nedeniyle lokal anestezi uygulanamayan hastalar için, 3) iletişim kurulamayan, uyumsuz, aşırı korkan ve aşırı kaygılı hastalar için, 4) girişimsel cerrahi işlemler gerektiren tedavileri olan hastalar için, 5) sedasyon ya da genel anestezi sayesinde medikal ve fiziksel riskin azaltılabileceği hastalar için, 6) acil ve geniş kapsamlı dental tedavilerin yapılması gereken hastalar için de genel anestezi endikasyonu mevcuttur (7).

Bronkospazm, alerji, kalp durması, solunum depresyonu gibi yaşamı tehdit eden komplikasyonların yanı sıra kusma, mide bulantısı, ateş, farenjit gibi şikayetlerin de meydana gelme olasılığını taşımasına rağmen, genel anestezi altında dental tedavilerin yapılması, çocuklarda yaşam kalitesini oldukça yükselten bir uygulama olarak kabul görmektedir (8). Pahalı ve profesyonel bir yaklaşım olan genel anestezi uygulaması için, hospitalizasyon, farmakolojik ajanlar, genel anestezi ekibi ve ekipmanlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Aynı zamanda optimum şartlar altında hastaya fiziksel, duygusal ya da mental bir rahatsızlık vermeden bütün dental tedavilerin tek seansta yapılabilmesi imkanı da sunduğu için oldukça avantajlıdır (9).

Genel anestezi endikasyonu olan hastalar için dental tedavi planlaması; dental restorasyonlar, pulpal tedaviler, diş çekimleri, cerrahi işlemler ve koruyucu uygulamaları içerebilmektedir. Her ne kadar bu hastalar için dental tedavi planlaması yapılırken, sadece mevcut problemler değil, oluşabilecek problemler de dikkate alınarak radikal çözümler tercih ediliyor olsa da, genel anestezi ile dental tedavilerin yapılmasından sonra, yüksek çürük riski taşıyan bu tür hastaların tekrar tedavi ihtiyacı duyması da söz konusu olabilmektedir (7, 10, 11).

Bu retrospektif çalışmada, Mayıs 2013 ile Kasım 2016 tarihleri arasında, dental tedavileri genel anestezi altında yapılan çocuk hastaların, genel anestezi altında yapılan dental işlemlerinin dişlere ve tedavi şekline göre sınıflandırılıp değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca genel anestezi seansından sonra, bu hastaların ilerleyen zamanlarda tekrar eden dental tedavi ihtiyaçları olduğunda yinelenen genel anestezi uygulaması yerine klinik ortamın seçilebilirliğinin de değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Bu retrospektif çalışma; kliniğimize başvuran ve Mayıs 2013 ile Kasım 2016 tarihleri arasında, aynı hekim tarafından genel anestezi altında dental tedavileri yapılan hastaların kayıt-

larına ulaşılarak yapılmıştır. Çalışma için Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay (25.01.2017/1483) alınmıştır. Çalışmaya, toplam 196 çocuk hasta kaydı dahil edilmiştir. Bu hastaların ebeveynlerinden alınan genel anestezi ve dental tedavi onamları arşivde mevcuttur. Hastaların kayıtları, Sosyal Güvenlik Kurumları ve varsa Ek kurumları ile kaydedilmiştir.

Hastalar, öncelikle, dental tedavilerinin genel anestezi altında yapılmasına karar verilirken göz önünde bulundurulmuş mental, duygusal, fiziksel ya da sistemik durumları açısından incelenmiştir. Bunun için anamnez bilgileri ile hastanın dental tedavilerinin genel anestezi altında yapılmasına endikasyon sağlayan durumlara ulaşılmış ve bu bilgiler AAPD'nin rehberine göre sınıflandırılmıştır. Cinsiyet ve yaş değerlendirilmesinin de yapıldığı bu hastalar için, daha sonra, genel anestezi sırasında yapılan dental tedavilerin kayıtları derlenmiştir. Yapılan tedaviler; 1) restorasyon, 2) restorasyon + amputasyon 3) restorasyon+kanal tedavisi 4) diş çekimi, 5) fissür örtücü başlıkları altında toplanmıştır. Böylelikle genel anestezi altında yapılan dental tedavilerin çeşitliliği hakkında bilgi edinilmiştir. Ayrıca dental işlem türü ile diş numaraları arasındaki ilişkinin de incelenmesi için bütün tedaviler, uygulandıkları diş numaraları ile kaydedilmiştir.

Tarih sırasına göre incelenen kayıtlar ile, genel anestezi sonrasındaki yapılan dental tedavilere ulaşılmış ve genel anestezi sonrasındaki bu hastaların tekrar eden dental tedavi ihtiyaçları için yinelenen genel anestezi ihtiyacı varlığı ve/veya klinik ortamın yeterliliği değerlendirilmiştir.

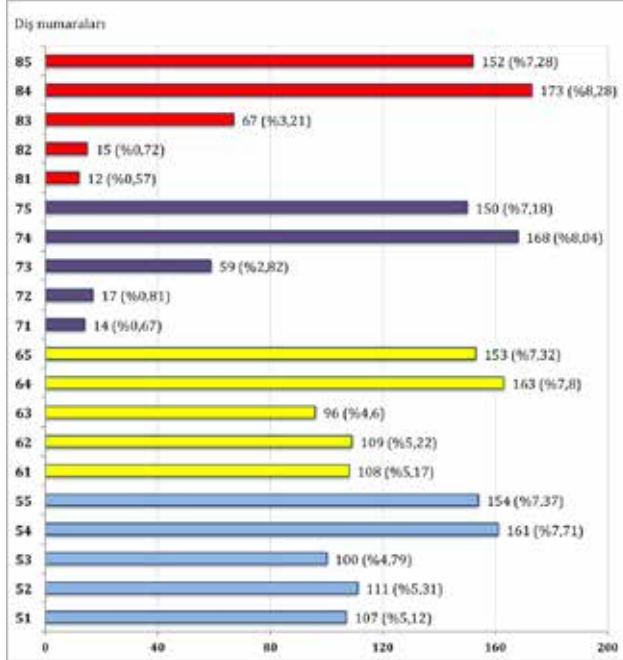
Bulgular

Genel anestezi altında dental işlemleri gerçekleştirilen 196 (107 erkek ve 85 kız) çocuk hastanın 195'inin SGK (Sosyal Güvenlik Kurumu)'ya bağlı, bir tanesinin ise yabancı uyruklu hasta olduğu ve herhangi bir sosyal sağlık güvencesinin olmadığı görülmüştür. Yaşları 1,6 ile 11,8 arasında değişen bu çocukların yaş ortalaması $5 \pm 1,9$ ve median değeri 4,5 yaş olarak tespit edilmiştir.

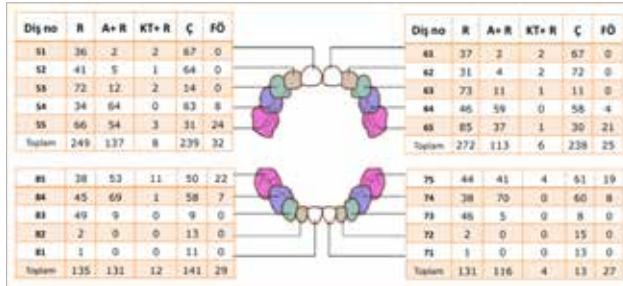
AAPD'nin kriterlerine göre genel anestezi endikasyonları sınıflandırıldığında; 'ağrılı ve geniş kapsamlı dental tedavilerin yapılması gereken fakat iletişim kurulamayan, uyumsuz, aşırı korkan ve aşırı kaygılı' çocukların ağırlıkta olduğu ($n=173$; %88,2), fakat mental ya da fiziksel bir engelin bulunması ($n=16$); lokal anesteziye bağlı olarak geçirilmiş anafilaktik şok hikayesinin varlığı ($n=1$); dental travma nedeniyle acil müdahale ihtiyacının olması ($n=1$), diş çürüklerinin, yapılması planlanan girişimsel cerrahi işlemlere eşlik etmesi ($n=5$) gibi endikasyonların da var olduğu tespit edilmiştir.

Toplam 42 ay içerisinde aynı hekim (MB) tarafından, genel anestezi altında tedavi edilen ve ASA I-II seviyesinde olan bu hastalarda incelenen epikriz raporlarında işlem sonrası herhangi bir anestezi komplikasyonu kaydına rastlanmamıştır. Uygulanan dental işlemler, süt dişleri ve daimi dişler açısından ayrı ayrı incelenmiştir. Kayıtlara göre, tedavi öncesi ortalama çürük diş sayısı $11 \pm 4,09$ olarak bulunmuştur. İşlemler

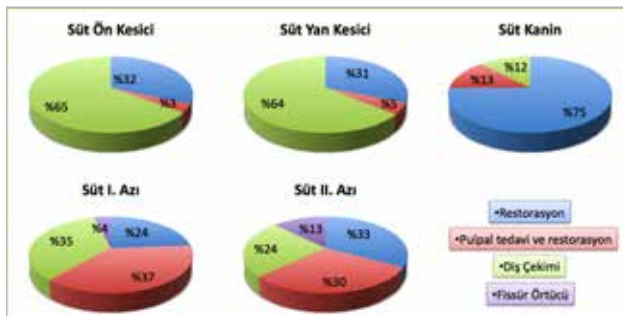
yapılmadan önce, FDI sıralamasına göre numaralandırılmış süt dişleri, toplam çürük sayılarına göre Şekil 1'de gösterilmiştir. Buna göre en yüksek çürük sayısı birinci süt azılarda görülürken, bunu ikinci süt azıların takip ettiği ve en düşük çürük sayısının alt süt kesici dişlerde olduğu görülmüştür.



Şekil 1. FDI sıralamasına göre numaralandırılmış süt dişleri için çürük sayıları (yüzde değerleri)



Şekil 2. Genel anestezi altında süt dişlerine ait dental işlem türleri ve işlem sayıları
R: restorasyon; A+R: amputasyon ve restorasyon; KT+R: kanal tedavisi ve restorasyon; Ç: diş çekimi; FÖ: fissür örtücü



Şekil 3. Her diş grubuna ait yapılan işlem yüzdeliklerinin grafiklerle sergilenmesi

Şekil 2 genel anestezi altında süt dişlerine yapılan işlem türlerini ve işlem sayılarını belirtmektedir. Süt dişleri için uygulanan bu dental tedaviler, önce diş gruplarına (süt ön kesici, süt yan kesici, süt kanin, süt I. azı, süt II. azı) göre sıralanmış, sonra her diş grubuna ait tedavi şekilleri yüzdelik değerleri ile Şekil 3'teki grafikler üzerinde gösterilmiştir. Buna göre; diş çekiminin en çok kesici dişlerde, en az ise kanin dişlerinde yapıldığı tespit edilmiştir. Kaninler çoğunlukla sadece restorasyon ile tedavi edilirken; bu durum süt birinci azılar için pulpal tedavi ile beraber yapılan restorasyonlara yerini bırakmıştır. Süt azılara ait tedaviler incelendiğinde; süt II. azıların, I. azılara göre daha fazla fissür örtücü içerdiği görülmüştür (Şekil 3). Yapılan işlemlerin genel olarak incelenmesi sonucu süt dişleri için en sık uygulanan tedavilerin sırası ile; restorasyon (%36), diş çekimleri (%35), pulpal tedavi ile beraber yapılan restorasyonlar (%24) ve fissür örtücü uygulamaları (%5) olduğu ortaya çıkmıştır.

Daimi dişlere ait verilerde ise 196 hastada toplam 97 çürük dişin tedavi edildiği ve bu sayının toplam çürük diş sayısının %4,6'sını oluşturduğu gözlenmiştir. Bu dişlerden 15 tanesi için uygulanan tedavinin 'diş çekimi', 82 tanesi için ise 'restorasyon' olduğu görülmüştür. Çürük daimi dişlerin diş numaralarına göre sınıflandırılması sonucu; çürük daimi birinci büyük azıların toplam daimi çürük diş sayısının %74'ünü (72/97) oluşturduğu görülmüştür. Bunu %17,5 ile daimi kesici dişler (17/97), %4,1 ile daimi küçük azılar (4/97) ve daimi ikinci büyük azılar (4/97) takip etmiştir. Ayrıca restore edilen total 82 daimi diştten sadece 6 tanesinin pulpal bir tedavi içerdiği belirlenmiştir. Çürük olmayan dişler için uygulanan toplam 74 adet fissür örtücü uygulamanın ise en sık daimi I. büyük azılarda n=58; %78,37 yapıldığı gözlenmiştir. Bununla beraber 6 daimi kesici diş, 2 daimi ikinci büyük azı ve 8 küçük azı için de fissür örtücü işlem uygulandığı tespit edilmiştir.

Genel anestezi ile yapılan işlemlerden sonra, 0-42 ay arasında değişen klinik takipleri olan hastaların, tekrar tedavi uygulanmış dişlere ait kayıtları incelendiğinde, tekrar tedavi ihtiyacı duyan 2 hastadan birinin 26 ay, diğerinin ise 15 ay sonra gerekli işlemlerin yapılması için yeniden genel anesteziye alındığı görülmüştür. Diğer tüm hastalar için yer tutucu, yerel fluor uygulaması, fissür örtücü, dental restorasyonlar, pulpal tedaviler ve çekim gibi çeşitlilik gösteren dental işlemlerinin, klinik ortamda uygulanabildiği görülmüştür.

Tartışma

Genel anestezi, dental tedavilerin yapılması için uygulanabilecek farmakolojik bir yaklaşımdır ve ileri davranış yönlendirme tekniklerinden biri olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle bebekler ve okul öncesi dönemde olan çocuklar için genel anestezi altında dental tedavilerin yapılması oldukça yaygındır. Bunu destekler şekilde Schroth ve ark. (7) yaptıkları çalışmada, genel anestezi altında dental tedavileri yapılan çocuk hastalara ait yaş ortalamasını 65 ay olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da Schroth ve ark. (7) sonuçlarına benzer şekilde yaş ortalaması 60 ay (5 yaş) olarak belirlenmiştir.

Milsom ve ark. (12) İngiltere’de yaptıkları çalışmada özellikle 5 yaş çocuklarında dental anksiyete varlığının oldukça yaygın olduğunu ifade etmişlerdir. AAPD kriterlerine göre ‘iletişim kurulamayan, uyumsuz, aşırı korkan ve aşırı kaygılı hastalar’ için dental tedavilerin genel anestezi altında yapılması endikedir (7). Bu durum, çalışmada yer alan çocukların yaş ortalaması düşünüldüğünde, bu hastalara ait genel anestezi endikasyonunun %88 hasta için ‘ağrılı ve geniş kapsamlı dental tedavilerin yapılması gereken fakat iletişim kurulamayan, uyumsuz, aşırı korkan ve aşırı kaygılı çocuklar’ olması durumu ile uygunluk göstermektedir. Benzer şekilde ‘iletişim kurulamayan’, ‘uyumsuz’ ve ‘kapsamlı tedavi ihtiyacı olan’ şeklinde tanımlanmış olan etkenlerden her birinin tek başına ya da bir araya gelerek genel anestezi endikasyonu doğurabileceğini bildiren başka çalışmalar da mevcuttur (13, 14).

Ebeveynin anksiyetesi, yaşanan kötü dental tecrübeler ve düzenli olmayan diş hekimi ziyaretleri gibi nedenlerle de ilişkilendirilen dental anksiyetenin varlığında tedavi edilemeyen diş çürüklerinin, bireylere ait yaşam kalitesini olumsuz etkilediği bilinmektedir (15, 16). Bununla beraber, ‘Oral Health Related-Quality of Life (oral sağlık ile ilişkili-yaşam kalitesi)’ anketi ile genel anestezi altında tedavi edilen çocukların oral sağlık ile ilişkili-yaşam kalitelerinin, tedaviyi takiben, oldukça yükseldiği gösterilmiştir (2, 17). Genel anestezi prosedürü; eğitimli bir ekip ve donanımlı bir ortam gerektirmesine rağmen, kooperasyonun sağlanamadığı yaşı küçük hastalarda, özellikle karmaşık ve uzun süreli dental tedavi ihtiyacı duyuluyorsa kolay ve etkili işlemler yapılabilmesi için sedasyondan daha çok önerilen bir yöntemdir (7). Erken çocukluk döneminde, diş çürükleri tedavi edildikten sonra artan kilo ve boy ortalamasını vurgulayan Ayhan ve ark. (18) çalışması da çürüklerin çocukların yaşamı ve gelişimi üzerindeki etkisini açıkça gözler önüne sermektedir. Tüm bu durumlar, çürük diş sayısının fazlalığı ve yapılması gereken dental işlemlerin çokluğunun, genel anestezi endikasyonundaki önemini ortaya koymaktadır. Ortalama çürük diş sayısının 11 olarak tespit edildiği bu retrospektif çalışmada da, hastalar için genel anestezi endikasyonunun verilmesinde, yapılması gereken dental işlem sayısının fazla olmasının etkisi açıkça görülmektedir.

Oral sağlığın değerlendirilmesi sırasında sadece çürük dişler değil, çekilmiş ve dolgulu dişlerin de hesaba katılması ile ortaya çıkan dmf-t (decayed; çürük, missing; eksik, filled; dolgulu-teeth; diş) değerinin belirtilmesi yaygındır (19). Bu çalışmada, retrospektif kayıtlar üzerinde inceleme yapıldığı için hastalara ait dmf-t değeri hesaplanamamış, sadece çürük diş sayısına ait bilgilere ulaşılabilmektedir. Yine de, çocuklardan elde edilen mevcut çürük diş sayısının dmf-t değerine benzer olduğu düşünülmektedir. Çünkü genel anestezi altında tedavi edilen bu gruptaki hastaların çoğunun daha önce herhangi bir dental işlem yapılmamış hastalar olması büyük olasılıktır. Jankauskiene ve ark. (20) çalışması bu durumu destekler şekilde genel anestezi ile dental işlemler yapılmadan önce hesaplanan dmf-t (12,9±3,5) değeri için; $d=12,1\pm3,9$, $m=0,6\pm1,5$, $f=0,2\pm0,8$ değerlerini sunmuştur. Çürük diş sayısının oldukça yüksek olduğu bu hasta grubuna

benzer şekilde, yaş ortalaması $5,91\pm2,53$ olan ve genel anestezi altında tedavi edilmiş 441 çocuktan oluşan bir diğer grupta da dmf-t değeri $10,47\pm3,98$ olarak belirtilmiştir (21). Yapılmış olan bu çalışmalar, burada da elde edilen $d=11\pm4,09$ değeri ile oldukça benzerlik göstermektedir. Genel anestezi altında tedavi edilen 8 yaşından küçük çocukların değerlendirildiği başka bir çalışmada da, dmf-t değerinin $n=31$ olan bir grup çocukta 8,55, $n=19$ olan diğer grupta da 8,89 olduğu bildirilmiştir (2). Sonuçlar oldukça yakın gözükse bile, farklı bir toplum üzerinde yürütülen çalışmaların sonuçları değerlendirilirken diş çürüğünün multifaktöriyel bir olgu olduğu ve görülme sıklığının sosyo-ekonomik faktörlerle ilişkili olması durumu unutulmamalıdır. Klaassen ve ark.nın bahsedilen çalışması ile ilgili göz önünde bulundurulması gereken bir detay da; hastaların yaş ortalaması ($n=50$) 4,06 iken, bu retrospektif çalışmada bu değer ($n=196$) 5 yaşıdır (2). Büyüyen ortalama yaş ile beraber çocuklardaki çürük görülme olasılığı olan diş sayısının da artması yüksek çürük sayısını destekleyebilir. Fakat yaş ortalaması 5 olan bir grupta henüz süt dentisyon dönemi hakim gözükmemektedir. Bu durum da çalışmada belirtilen tedavi edilmiş diş sayısının sadece %4,6’sının daimi dişlerden oluşmasının bir sebebi olarak görülebilmektedir.

Sonuç

Çocukların yaşam kalitesini arttırmak için gerekli olan dental tedavilerin genel anestezi uygulaması ile yapılabilmesi büyük bir avantajdır ve çürük sayısı fazla olduğu halde, klinik şartlarda tedavi edilemeyen özel durumu olan hastalar ve çocuklar için tercih edilmesi uygun bulunmaktadır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University Ethics Committee for Non-invasive Studies (25.01.2017-1483).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan alınmıştır (25.01.2017/1483).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB. Dental caries. *Lancet* 2007; 369: 51-9. [\[CrossRef\]](#)
2. Klaassen MA, Veerkamp JS, Hoogstraten J. Dental treatment under general anaesthesia: the short-term change in young children's oral-health-related quality of life. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9: 130-7. [\[CrossRef\]](#)
3. Tonmukayakul U, Arrow P. Cost-effectiveness analysis of the atraumatic restorative treatment-based approach to managing early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016; DOI: 10.1111/cdoe.12265. [\[CrossRef\]](#)
4. Wierichs RJ, Zelck H, Doerfer CE, Appel P, Paris S, Esteves-Oliveira M, et al. Effects of dentifrices differing in fluoride compounds on artificial enamel caries lesions in vitro. *Odontology* 2017; 105: 36-45. [\[CrossRef\]](#)
5. Filstrup SL, Briskie D, da Fonseca M, Lawrence L, Wandera A, Inglehart MR. Early childhood caries and quality of life: child and parent perspectives. *Pediatr Dent* 2003; 25: 431-40.
6. Macpherson LM, Pine CM, Tochel C, Burnside G, Hosey MT, Adair P. Factors influencing referral of children for dental extractions under general and local anaesthesia. *Community Dent Health* 2005; 22: 282-8.
7. Schroth RJ, Smith WF. A review of repeat general anesthesia for pediatric dental surgery in Alberta, Canada. *Pediatr Dent* 2007; 29: 480-7.
8. Johnson PJ. General anesthesia in an office-based plastic surgical facility: a report on more than 23,000 consecutive office-based procedures under general anesthesia with no significant anesthetic complications. *Arch Facial Plast Surg* 2001; 3: 287. [\[CrossRef\]](#)
9. Rashewsky S, Parameswaran A, Sloane C, Ferguson F, Epstein R. Time and cost analysis: pediatric dental rehabilitation with general anesthesia in the office and the hospital settings. *Anesth Prog* 2012; 59: 147-53. [\[CrossRef\]](#)
10. Twetman S. Caries risk assessment in children: how accurate are we? *Eur Arch Paediatr Dent* 2016; 17: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
11. Sari ME, Ozmen B, Koyuturk AE, Tokay U. A retrospective comparison of dental treatment under general anesthesia on children with and without mental disabilities. *Niger J Clin Pract* 2014; 17: 361-5. [\[CrossRef\]](#)
12. Milsom KM, Tickle M, Humphris GM, Blinkhorn AS. The relationship between anxiety and dental treatment experience in 5-year-old children. *Br Dent J* 2003; 194: 503-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Savanheimo N, Sundberg SA, Virtanen JI, Vehkalahti MM. Dental care and treatments provided under general anaesthesia in the Helsinki Public Dental Service. *BMC Oral Health* 2012; DOI: 10.1186/1472-6831-12-45. [\[CrossRef\]](#)
14. Vinckier F, Gizani S, Declerck D. Comprehensive dental care for children with rampant caries under general anaesthesia. *Int J Paediatr Dent* 2001; 11: 25-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Schuller AA, Willumsen T, Holst D. Are there differences in oral health and oral health behavior between individuals with high and low dental fear? *Community Dent Oral Epidemiol* 2003; 31: 116-21. [\[CrossRef\]](#)
16. Khawja SG, Arora R, Shah AH, Wyne AH, Sharma A. Maternal Dental Anxiety and its Effect on Caries Experience Among Children in Udaipur, India. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: 42-5. [\[CrossRef\]](#)
17. Baghdadi ZD. Children's oral health-related quality of life and associated factors: Mid-term changes after dental treatment under general anesthesia. *J Clin Exp Dent* 2015; 7: 106-13. [\[CrossRef\]](#)
18. Ayhan H, Suskan E, Yildirim S. The effect of nursing or rampant caries on height, body weight and head circumference. *J Clin Pediatr Dent* 1996; 20: 209-12.
19. Petersen PE, Bourgeois D, Ogawa H, Estupinan-Day S, Ndiaye C. The global burden of oral diseases and risks to oral health. *Bull World Health Organ* 2005; 83: 661-9.
20. Jankauskiene B, Virtanen JI, Kubilius R, Narbutaite J. Treatment under dental general anesthesia among children younger than 6 years in Lithuania. *Medicina (Kaunas)* 2013; 49: 403-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Cantekin I, Kavurmaci M, Tan M. An analysis of caregiver burden of patients with hemodialysis and peritoneal dialysis. *Hemodial Int* 2016; 20: 94-7. [\[CrossRef\]](#)

Comparison of Trauma Scoring Systems in Children with Chest Trauma

Göğüs Travmalı Çocuklarda Travma Puanlama Sistemlerinin Karşılaştırılması

İbrahim AYDOĞDU¹ , Nuri ŞEN² , Recep TUNCER³ , Olgaç FAZLI⁴ , Erbuğ KESKİN⁵ , Hasan OKUR³ , Işık OLCAY³ , Ünal ZORLUDEMİR³ 

¹Department of Pediatric Surgery, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Pediatric Surgery, Yedikule Surp Pirgic Ermeni Vakfı Hospital, İstanbul, Turkey

³Department of Pediatric Surgery, Çukurova University School of Medicine, Adana, Turkey

⁴Department of Pediatric Surgery, Dumlupınar University Evliya Celebi Training and Research Hospital, Kütahya, Turkey

⁵Department of Pediatric Surgery, İstanbul University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: This study was conducted to determine the effectiveness of current trauma scoring systems in childhood traumas and to compare these scoring systems with each other.

Methods: In our study, files of 208 patients (age 7.5±3.7 years) with chest trauma who have been followed in our clinic and data regarding their sex, age, body weight, cause of trauma, type of trauma, other system injuries, length of stay in hospital, death rate and its reasons were collected, and for each patient Pediatric trauma score (PTS), Injury severity score (ISS), New injury severity score (NISS), Revised trauma score (RTS), Trauma and injury severity score were calculated and relations between the scores were evaluated.

Results: 174 (83.7%) cases had blunt trauma, 34 (16.3%) cases had penetrant chest trauma. The most commonly observed pathologies were lung contusion (44.2%), hemopneumothorax (20.2%), pneumothorax (18.3%), diaphragm rupture (6.2%) and flail chest (4.8%). ISS and NISS were found to be the best scoring systems to determine mortality (p=0.0002), while RTS was found to be more reliable than PTS in triage.

Conclusion: None of the scoring systems are perfect in thorax traumas. However, we believe that popularization of the use of trauma scoring systems will bring significant advantages to diagnosis and treatment.

Keywords: Pediatric thoracic trauma, pediatric chest trauma, trauma scoring systems, trauma score, triage

ÖZ

Amaç: Bu çalışma mevcut travma puanlama sistemlerinin çocukluk çağı toraks travmalarındaki etkinliğinin saptanması ve bu puanlama sistemlerinin birbirleriyle karşılaştırılması amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: Çalışmamızda, kliniğimizde izlenen göğüs travmalı 208 (149 erkek, 59 kız, yaş 7.5±3.7) hastanın dosyaları retrospektif olarak cinsiyet, yaş, vücut ağırlıkları, travma nedeni, travma tipi, diğer sistem yaralanmaları, hastanede yatış süresi, ölüm oranı ve nedenlerine ait verileri toplanmış olup her bir hasta için Pediatric trauma score (PTS) (=pediyatrik travma puanı (PTP)), Injury severity score (ISS) (=yaralanma şiddet puanı (YŞP)), New injury severity score (NISS) (=yeni yaralanma şiddet puanı (YYŞP)), Revised trauma score (RTS) (=düzeltilmiş travma puanı (DTP)), Trauma and injury severity score (TRISS) (=travma ve yaralanma şiddet puanı (TYŞP)) hesaplanarak puanlar arasındaki ilişkiler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Olgulardan 174'ünde künt (%83,7), 34'ünde ise penetran (%16,3) göğüs travması mevcuttu. En sık rastlanan patolojiler; akciğer kontüzyonu (%44,2), hemopnömotoraks (%20,2), pnömotoraks (%18,3), diyafram rüptürü (%6,2) ve yelken göğüstü (%4,8), YŞP ve YYŞP ölüm oranını belirlemede en iyi skorlama sistemi olarak bulunurken (p=0.0002), triyajda DTP'nin PTP'ye göre daha güvenilir olduğu saptandı.

Sonuç: Toraks travmalarında puanlama sistemlerinin hiçbirisi mükemmel değildir. Fakat travma puanlama sistemlerinin kullanımının yaygınlaştırılmasının tanı ve tedavide önemli avantajlar getireceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Çocuklarda toraks travması, çocuklarda göğüs travması, travma puanlama sistemleri, travma puanı, triyaj

This study was presented at the "Third Congress of Mediterranean Association of Pediatric Surgeons (MAPS)", "12-15 October 2000", "Corfu, Greece" as oral presentation.

Bu çalışma "Akdeniz Çocuk Cerrahları Derneği Üçüncü Kongresi", "12-15 Ekim 2000", "Korfu, Yunanistan" sunumunda sözlü olarak sunulmuştur.

Cite this article as: Aydoğdu İ, Şen N, Tuncer R, Fazlı O, Keskin E, Okur H et al. Comparison of Trauma Scoring Systems in Children with Chest Trauma. Bezmialem Science 2018; 6(4): 253-61.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: İbrahim AYDOĞDU, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Turkey E-mail: draydogdu@yahoo.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 07.02.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 28.09.2017

Introduction

Trauma is one of the most important causes of childhood death in developed countries. (1, 2). Deaths and disabilities caused by trauma related injuries are greater than the sum of all other causes. Chest traumas in children are second in frequency in causing death after head traumas (3, 4). Mortality due to chest trauma as a single cause of death is 5%, and this ratio increases up to 25% along with additional traumatized systems (5). In order to determine regional, national and international importance of childhood trauma, accurate and easily accessible data are needed. These data are needed not only to detect problems and to determine target audience, but also to carry out injury control and treatment strategies in an unbiased and realistic way and to evaluate success of achieving goals.

Trauma scoring systems (TSS) have been developed to reduce mortality rates of children suffering trauma, to shorten duration of hospitalization, to improve quality of patient care, to determine possible survival rates and to reduce hospital expenses (6). Scoring systems for trauma patients have been used for nearly 30 years (7) and these scoring systems have been developed further to improve diagnosis and treatment methods for trauma patients. On the other hand, non-serious trauma patients are referred to advanced health facilities and this leads to unnecessary loss of workforce and an increase in medical expenses.

In this study, we aimed to determine trauma scores of children with chest trauma by examining their records and determining the most appropriate trauma scoring system by comparing scoring systems with each other. So, we thought to contribute to the reduction of mortality rates by providing patients with the fastest and the most appropriate treatment in chest traumas according to their trauma scores, and improving scoring systems by determining possible survivals.

Methods

This study was conducted by examination of 208 child patients' files retrospectively, who were followed due to chest trauma in the Çukurova University School of Medicine Department of Pediatric Surgery. The study was planned retrospectively and was made in accordance with the Declaration of Helsinki with the decision taken from the Local Ethics Committee. Informed consent was obtained from the patients. We followed the Advanced Trauma Life Support (ATLS) guidelines in our cases. The patients' gender, age, body weight, cause of trauma, type of trauma, duration for admission to our hospital after trauma, lesions on the chest associated with trauma, additional system injuries, complications, length of hospital stay, mortality rate and its causes were examined. For each patient, injury severity score (ISS), new injury severity score (NISS), pediatric trauma score (PTS), revised trauma score (RTS), trauma and injury severity score (TRISS) were calculated and the relationship between the scores were evaluated.

Our patients were divided into three age groups as pre-school (0-6 years old), school age (7-11 years old) and adolescents (12-14 years old). The body weights of the children were evaluated in three groups; below 10 kg, 10-20 kg and above 20 kg.

Calculation of Abbreviated Injury Scale (AIS)

AIS-90 was calculated basically by using AIS-94 (8) versions. According to the severity of injuries the following points were given; 1 point for minor injuries, 2 points for moderate injuries, 3 points for significant injuries, 4 points for severe injuries and 5 points for very severe injuries.

Calculation of Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS)

In order to evaluate mental status of the children, the points given to the best eye response (1-4 points), the best verbal response (1-5 points) and the best motor response (1-6 points) were added up. PGCS (9) identifies 3 points as the worst state of consciousness and 15 points as the best state of consciousness. The obtained scores were used to calculate RTS.

Calculation of ISS and NISS

Injuries of six anatomical areas as head-neck, chest, abdomen-pelvis, extremity, spine and skin were scored from 1 to 5 according to AIS-90 and AIS-94. It is calculated by summing the square of the highest AIS scores of three anatomic areas at most. NISS was calculated by summing the square of the highest AIS scores irrespective of their anatomical area. The injuries in other anatomic areas and other scores of the area where the scoring was carried out were disregarded. One point represents the best prognosis and 75 points represents the worse prognosis. Patients with an ISS score above 15 were considered to have a major trauma and those with an ISS score below 15 were considered to have a minor trauma.

Calculation of PTS

Pediatric trauma score was obtained by adding the scores given to a total of six physiological and anatomical parameters as +2 (very minor or no injury), +1 (minor or potential big injury) and -1 (major or life-threatening injury). The lowest score is -6 and it represents the worse prognosis and the highest score is +12 points representing the best prognosis. As death can be seen in those patients with a PTS equal to or below 8, these patients were considered to have suffered major trauma.

Calculation of RTS

The following scores were given for respiratory rate; 4 points for those with a respiratory rate of 10-29, 3 points for a respiratory rate above 29, 2 points for a respiratory rate between 6-9, 1 point for a respiratory rate between 1-5, and 0 point for those with no respiration. Four points were given to those with a systolic blood pressure above 89 mmHg, 3 points between 76-89, 2 points between 50-75, 1 point between 1-49 and 0 points for those with no blood pressure.

Pediatric Glasgow Coma Scale (PGCS)

4 points were given for those with a score between 13-15, 3 points between 9-12, 2 points between 6-8, 1 point between 4-5 and 0 point for those with a score equal to or below 3.

RTS was obtained by summing the points of these three parameters. RTS varies between 0-12. Patients with a RTS equal to or below 11 should be considered to have a serious trauma that requires to be followed in a trauma center.

TRISS - Calculation of the Probability of Survival

Trauma and injury severity score (TRISS) was calculated for two different (blunt and penetrating) trauma types with the following method:

$$Ps = 1 / (1 + e^{-b})$$

Ps= Probability of survival

$$e = 2.7183$$

$$b = b_0 + b_1 (\text{RTS}) + b_2 (\text{ISS}) + b_3 (\text{age index})$$

For blunt traumas;

$$b_0 = -1.2470$$

$$b_1 = 0.9544$$

$$b_3 = 0.9544$$

For penetrating traumas;

$$b_0 = -0.6029$$

$$b_1 = 1.1430$$

$$b_3 = -0.1516$$

If patients are below 55, their age index is taken as (b_3) 0, if they are above 55, their age index is taken as 1. Since our patient group was 0-14 years old, b_3 was not taken into consideration and it was taken as 0.

The Injury severity score, PTS, RTS and AIS scores were calculated separately for each patient and relations between these scores and mortality rates were found.

In statistical analysis, the descriptive statistics were Fisher's Exact test, Student t test, Chi-square test, Spearman Rank Correlation Coefficient (r), logistics recession analysis and linear recession analysis.

The test results $p \leq 0.05$ values were considered significant.

Results

Out of 208 patients with chest trauma, 149 were male and 59 were female. The average age was found to be 7.5 ± 3.7 . When we looked at the trauma type, it was determined that 174 patients had blunt trauma while 34 patients had penetrating trauma. Traffic accidents come in first place among trauma causes, followed by falls, assault - use of force and other reasons. After trauma, 25% of the patients were admitted to the emergency service within the first three hours, 37% within four-six hours, and 23.6% of them within seven hours or later. We could not obtain hospitalization information of thirty patients (14.4%). Average duration for admission to our hospital is 6.2 hours (6.2 ± 0.4). Seventy point seven percent (70.7%) of these patients applied to another health institution before they were admitted to our hospital (Table 1).

Type of injury and intervention

Trauma-induced lesions respectively are lung contusions, rib fractures, hemopneumothorax, pneumothorax, traumatic asphyxia, diaphragmatic rupture and flail chest. There were 69 (33%) patients with chest injuries alone, and 139 (67%) patients with multiple system injuries. Sixty percent of all children with chest trauma received conservative treatment, 36.1% chest tube, 6.2% laparotomy, 4.8% thoracentesis and 3.4% thoracotomy. Only 14 patients (6.7%) had atelectasis, pneumonia, empyema or developed complications related to chest tube.

Table 1. Gender, age groups, weight, type of trauma, causes of trauma, admitted time and first application center (n=208)

	n	%
Gender		
Female	59	28.4
Male	149	71.6
Age groups		
0-6	93	44.7
7-11	68	32.7
12+	47	22.6
Weight (Kg)		
0-9	5	2.5
10-20	94	45.3
21+	109	52.2
Type of trauma		
Blunt	174	83.7
Penetrating	34	16.3
Causes of trauma		
Motor vehicle accidents	114	54.8
Falls	53	25.5
Abuse	17	8.2
Others	24	11.5
Admitted time		
0-3 hours	52	25.0
4-6 hours	77	37.0
7 hours or later	49	23.6
Unknown	30	14.4
First application		
Our hospital	61	29.3
Another hospital	147	70.7

Causes of death

It was reported that 23 (11.1%) patients died. The causes of death respectively are head trauma, respiratory failure, hypovolemic shock and cardiac tamponade (Table 2).

The average length of stay of our patients was 7.1 days (7.1 ± 7.1). Patients with only chest trauma had shorter hospital stay as compared to those with other system injuries in addition to chest trauma ($p=0.006$). While average hospital stay for children who died was 2.9 days, the average stay for patients who survived was 7.6 days ($p=0.002$). The length of hospital stay of those who applied to another health institution after trauma was longer than those who did not ($p=0.01$). Girls had a shorter stay in the hospital compared to boys ($p=0.03$).

Average and standard deviation of our patients' ISS, NISS, PTS, RTS and TRISS scores are given in Table 3.

Accordingly, PTS revealed significant differences based on whether or not there are chest injuries alone or additional system injuries, whether or not it was applied to another health institution after trauma, the cause of trauma, trauma type, age groups and result of the patients. In RTS, ISS and NISS, on the other hand, significant differences were obtained according to chest trauma alone or additional system injuries, cause of trauma, trauma type and results (Table 4). TRISS revealed

a significant difference, in terms of their survival rates, between patients with blunt traumas with chest injury alone and patients with blunt traumas with additional system injuries ($p=0.000$). TRISS revealed a significant difference, in terms of their survival rates, between patients with penetrating traumas with chest injury alone and patients with penetrating traumas with additional system injuries ($p=0.03$).

Relationship between trauma associated lesions and average possible survival, PTS, RTS, ISS and LOS

The mortality rate of the patients in our series due to chest trauma, PTS, RTS, ISS and average length of their hospital stay and probability of survivals (Ps) are shown in Table 5. It was determined that although flail chest incidence is the lowest, it has the highest mortality rate. In terms of high mortality rates it is followed by hemothorax, traumatic asphyxia and lung contusion respectively.

Lesions in this table were prepared only by taking into consideration chest injuries. Head injuries and other similar injuries were not included in this table. While some of the patients also had additional system injuries, also multiple chest injuries (flail chest, hemopneumothorax, lung contusion, etc.) were found in a single patient. No mortality was observed in any of the patients with an ISS lower than 21. Mortality rates increased with the patients with an ISS bigger than 19 in parallel to the increase in the scores. While mortality was observed in all six patients with a PTS equal to or below 0 (100%), mortality decreases as the score increases. Two of 27 (6.8%) patients with a PTS that was equal to 9 died, mortality rates of those patients with PTS above 9 were zero. All eight patients with a RTS below and equal to 5 died (100%). Mortality rate of the patients with a score of six or higher decreases as their score increases. Mortality is zero with a score of eleven or higher (Table 6-8).

Discussion

Thoracic traumas affect other systems due to having an effect on vital organs and deterioration of oxygenation, and are one of the major causes of deaths associated with trauma, especially in the childhood period (1, 10). In many studies a consensus was reached that the limit value of ISS is 15 (2, 11). In their study, Peclet et al. (12) calculated ISS average as 26.7 and reported mortality rate as 26%. In our series, the average ISS is 21.4. The fact that the ISS average of survivors is 19 while it is 40.3 for the deceased patients shows that our patients generally suffered serious traumas. In our study, the average ISS of the chest traumas caused by motor vehicle accidents is 25.2 and 17 due to falls. There is a significant difference between the ISS values of penetrating trauma (13.3 ± 7.8) and blunt trauma (23.0 ± 13.5). The average ISS of our 34 patients who suffered penetrating chest trauma is 13.3 and mortality rate is 2.9%. In the studies, the ISS of blunt traumas is higher than that of penetrating traumas (13, 14). When it is remembered that motor vehicle accidents are the most frequent cause of blunt traumas and of injuries in more than

Table 2. Mortality rate and causes of death

	n	%
Result		
Survived	185	88.9
Died	23	11.1
Cause of death		
Head trauma	14	60.9
Respiratory failure	4	17.4
Hypovolemic shock	4	17.4
Cardiac tamponade	1	4.3

Table 3. Average and standard deviation of TSSs

	Average	sd
PTS	7.3	3.0
RTS	9.6	1.9
ISS	21.4	13.3
NISS	24.1	14.5
TRISS-B	86.6	24.3
TRISS-P	97.4	6.4

TSS: trauma scoring systems; PTS: pediatric trauma score; RTS: revised trauma score; ISS: injury severity score; NISS: new injury severity score; TRISS-B: trauma and injury severity score-blunt; TRISS-P: trauma and injury severity score-penetrating; sd: standard deviation

one system generally, it is obvious that it will have a higher ISS than penetrating traumas.

Injury severity score values that are below or equal to 15 represent minor trauma, those that are above 15 represent major trauma (11, 12). While death is not expected for scores below limit value, mortality can be seen, increasing in proportion to scores above limit value (14, 15). In our study, the ISS of 71 (34.1%) patients was below and equal to 15. While 45 (63.3%) of these patients applied to another health institutions previously, 26 (36.7%) of them directly applied to the pediatric emergency room of our hospital.

Eichelberger et al. (16) argued that the ISS of the majority of children is below 20 and the limit value should be taken as 19 points. When the limit value is taken as 15 points for dead patients, the ISS's sensitivity is 100% and specificity is 38.3%. When the limit value is accepted as 19, the ISS sensitivity is 100% and specificity is 55.6%. This means that when the ISS limit value is 19, it identified all (100%) of the patients who died due to severe trauma and 55.6% of the patients with no severe trauma (Table 6).

The values we obtained in our study showed compatibility with the study of Eichelberger et al. (16) and ISS limit value

Table 4. Average and standard deviation values of TSSs in terms of parameters

	PTS	RTS	ISS	NISS	TRISS-B	TRISS-P
Gender						
Female	7.1±3.4	9.5±1.9	21.6±14.3	24.6±15.6	84.3±27.8	95.4±8.9
Male	7.4±2.8	9.7±1.9	21.3±12.8	24.0±14.1	87.5±22.7	97.9±5.7
p	0.4	0.6	0.9	0.7	0.4	0.3
Age group						
0-6	6.7±3.1	9.5±1.7	21.2±12.2	24.2±13.6	88.1±23.3	99.2±0.9
7-11	8.1±2.5	9.7±2.2	20.5±14.0	23.2±15.4	85.9±25.8	95.5±9.6
12+	7.4±3.2	9.8±1.7	23.1±14.1	25.4±15.2	83.8±24.8	98.3±2.7
p	0.009	0.7	0.5	0.7	0.6	0.3
Type of trauma						
Blunt	7.0±3.1	9.5±2.0	23.0±13.5	25.8±14.6	86.6±24.3	-
Perforating	9.1±1.7	10.2±0.7	13.3±7.8	15.5±10.7	-	97.4±6.4
p	0.000	0.05	0.000	0.000		
Cause of trauma						
Motor vehicle accident	6.5±3.2	9.3±2.3	25.2±13.4	28.1±14.0	83.4±27.4	-
Falls	8.4±2.5	10.0±1.1	17.0±13.3	19.5±15.4	92.1±16.8	99.7±0.2
Others	8.2±2.3	10.1±0.8	16.5±8.8	19.2±11.4	94.9±6.4	96.9±6.9
p	0.000	0.007	0.000	0.000	0.05	0.3
Applied to another health institution						
Yes	7.1±3.0	9.6±1.8	22.4±12.3	25.4±13.5	86.7±23.1	96.8±7.6
No	8.0±2.9	9.7±2.1	19.0±15.0	23.2±16.4	86.3±27.2	98.7±1.2
p	0.04	0.8	0.1	0.07	0.9	0.4
Isolated or Additional						
Isolated chest	9.0±1.9	10.5±0.8	10.5±6.0	13.1±9.5	98.5±1.6	99.2±0.6
Chest + Additional system	6.5±3.1	9.2±2.1	26.8±12.5	29.1±12.3	82.0±27.2	94.3±9.9
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.03
Result						
Survived	7.9±2.3	10.1±0.9	19.0±11.4	21.5±12.6	94.1±9.4	98.0±5.2
Died	2.8±4.1	5.7±3.0	40.3±11.7	45.3±11.9	34.6±31.7	75.3±
p	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

p<0.05

TSS: trauma scoring systems; PTS: pediatric trauma score; RTS: revised trauma score; ISS: injury severity score; NISS: new injury severity score; TRISS-B: trauma and injury severity score-blunt; TRISS-P: trauma and injury severity score-penetrating

Table 5. Relationship between trauma associated lesions and average probability of survival, PTS, RTS, ISS and length of hospital stay

	n (%)	Dead rate (%)	Average Ps	Average PTS	Average RTS	Average ISS	Average LOS
Pulmonary contusion	92 (44.2)	16.3	.82	6.3	9.2	26.6	7.4
Rib fracture	76 (36.5)	12.7	.86	6.5	9.6	26.0	8.6
Hemopneumothorax	42 (20.2)	9.5	.92	7.3	9.9	23.1	9.3
Pneumothorax	38 (18.3)	5.3	.86	6.6	9.3	26.1	8.5
Hemothorax	29 (13.9)	20.7	.81	6.7	9.2	23.4	11.8
Traumatic asphyxia	25 (12.0)	20.0	.77	5.4	8.5	27.6	9.2
Diaphragm rupture	13 (6.2)	7.6	.90	7.5	9.7	18.9	10.5
Flail chest	10 (4.8)	40.0	.69	5.2	8.5	32.7	5.2

Ps: probability of survival; PTS: pediatric trauma score; RTS: revised trauma score; ISS: injury severity score; LOS: length of hospital stay

Table 6. According to the mortality of patients, sensitivity, specificity, positive and negative determining values of identified limit values of RTS, PTS and ISS

	Death				
	RTS		PTS	ISS	
	(>10)	(>11)	(>8)	(>15)	(>19)
Sensitivity	100.0	100.0	91.3	100.0	100.0
Specificity	34.1	5.4	43.7	38.3	55.6
Positive determining value	100.0	100.0	97.6	100.0	100.0
Negative determining value	15.8	11.6	16.8	16.8	21.9

RTS: revised trauma score; PTS: pediatric trauma score; ISS: injury severity score

Table 7. According to the ISS score identified with two different limit values (ISS>15, ISS>19), determination of triage limits of other scoring systems

	ISS>15		ISS>19	
	Specificity	Sensitivity	Specificity	Sensitivity
TS				
11	11.2	98.5	8.1	99.0
10*	43.2	84.5	45.6	84.7
9	98.5	39.5	95.1	43.8
8	100.0	19.7	99.0	24.7
PTS				
9	57.7	89.0	46.6	92.7
8x	74.6	78.1	63.1	82.8
7	81.6	58.3	74.7	53.8

*optimal values for ISS>15, xoptimal values for ISS>19

ISS: injury severity score; RTS: revised trauma score; PTS: pediatric trauma score

Table 8. Sensitivity, specificity, positive and negative determining values of triage limit values defined for RTS and PTS

	ISS>15		ISS>19	
	RTS (>10)	PTS (>8)	RTS (>10)	PTS (>8)
Sensitivity	84.5	78.1	84.7	82.2
Specificity	43.2	74.6	45.6	63.1
Positive determining value	56.5	85.6	61.3	69.6
Negative determining value	76.1	63.8	74.6	78.3
False negative	25.0	30.0	15.0	18.0
False positive	34.0	18.0	56.0	38.0

ISS: Injury Severity Score; RTS: Revised Trauma Score; PTS: Pediatric Trauma Score

was determined as 19. None of our patients with an ISS below 21 died. When the ISS limit value was considered as 19, 69 (66.9%) out of 103 (49.5%) patients with an ISS score below

this value applied to another health institution, 34 (33.1%) of them applied to our emergency room directly. When patients' gender, age groups and whether or not they applied to another health institution after trauma were compared to each other, there was no statistically significant difference in the ISS.

According to linear regression analysis, it was observed that the relationship between ISS and PTS was more powerful than the relationship between ISS and RTS.

While there was no relationship between children who died and the length of their hospital stay in ISS, there was a significant relationship between children who survived and the length of their hospital stay. In our study, since there is a strong relationship between NISS and ISS statistically, only an ISS evaluation was conducted.

The average PTS of our patients is 7.3 (7.3 ± 3.0). The average PTS of our patients who survived is 7.9 and that of those who died is 2.8. No deaths occurred in the patients with a PTS that was above or equal to 10. In contrast, all of our patients with a PTS that was below and equal to 0 died. In the study conducted by Eichelberger et al. (16), it was determined that the PTS 8 in ISS 15 had a sensitivity of 78% and a specificity of 75%; while in ISS 19 had a sensitivity of 87% and specificity of 73%. In our study, when the limit values were taken as 15 and 19, the PTS limit value of all patients was found to be 8 (a sensitivity of 78.1 and specificity of 74.6 in ISS 15; a sensitivity of 82.8 and a specificity of 63.1 in ISS 19) (Table 7).

In terms of patients who died, when the PTS limit value is 8 its sensitivity goes up to 91.3 and its specificity reduces to 43.7. Our results show similarity to the results of Eichelberger et al. (16). Balik et al. (17) reported that three patients in their series died although their PTS was above and equal to 9, and one of the patients had intra-abdominal bleeding and two of them had head trauma. Saladino et al. (18) reported that PTS was inadequate in children with liver or spleen injury only.

In our series, our two patients who had a PTS of 9 and died had head trauma and also weight percentile of these patients was below 25%. The weight percentile in developing countries shows a difference, based on malnutrition, as compared to developed countries. Trauma scoring systems, on the other hand, are planned according to the people of developed countries. Therefore, when scores given according to body weight in PTS is given according to weight percentile (if below 25 percentile -1, between 25-50 +1, above 50 percentile +2), then the PTS scores of our two patients who died would reduce to 8 and below. In this way the score would indicate that these patients had major trauma and death is a possibility.

A significant correlation was found between PTS and age. Nine patients out of 93 who were in the group of zero-six year olds (9.6%), 8 patients out of 68 patients who were in the group of 7-11 year olds (11.7%) and 6 of 47 patients who were in the group of 12 year olds and above (12.7%) died. In terms of PTS, although there was a statistically significant difference between pre-school period and children of other age groups, no difference was detected in mortality rates. When it is taken into consideration that the body weights of the majority of these pre-school children were below 20 kg (in this case PTS will be +1 or -1 for body weight), it becomes evident

why the average PTS of these children were lower. The average PTS of the children with only chest trauma was 9, the PTS of the children with one or more system injuries in addition to chest trauma was 6.5 (Table 4). The average PTS is 6.5 for traffic accident, 8.4 for falls and 8.2 for other reasons. When traffic accidents, falls and other reasons are compared individually, there was a statistically significant difference in PTS. The average PTS in blunt traumas is 7 and in penetrating traumas it is 9.1. The average PTS of the patients who applied to another health institution after trauma is 7.1 while the average of those who directly came to our hospital is 8.

In our study, an inverse relationship was found between PTS and ISS with linear regression analysis method ($r = -0.63$). While it was $r = -0.67$ in the study of Nayduch et al. (19), this relationship was found as $r = -0.74$ in the study of Kaufmann et al. (20).

While there is no relation in PTS between the children who died and the length of hospital stay, a significant relation was observed between the children who survived and the length of hospital stay.

The average RTS of our patients is 9.6 (9.6 ± 1.9). While the average RTS of those who survived is 10.1, it is 5.7 for those who died. None of the 6 patients with a RTS above or equal to 11 died. While one of the 94 patients with a RTS equal to 10 died, all of the eight patients with a RTS below or equal to five died. The lower the RTS values, the higher the mortality rates. The average RTS for traumas caused by motor vehicle accidents is 9.3, while the average RTS for traumas due to falls and other reasons is 10 and 10.1 (Table 4). The average RTS of blunt traumas is 9.5 and the average RTS of penetrating traumas is 10.2. While the average RTS is 10.5 for the patients with chest trauma only, it is 9.2 for the patients who have additional system injuries.

Patients with a RTS below or equal to 11 are considered to have suffered major trauma and they need to be referred to a trauma center (16, 20, 21). In our study the triage limit value of RTS was determined as 10 when the ISS value was taken as 15 and 19. When the ISS is taken as 15, the RTS's limit value sensitivity is 84.5 and its specificity is 43.2. When the ISS is taken as 19, the RTS's sensitivity is 84.7 and specificity is 45.6. When the limit value of the RTS in the patients who died was taken as 10, its sensitivity rises up to 100, while its specificity reduces down to 34.1 (Table 6).

In the study conducted by Kaufmann et al. (20) where they compared RTS and PTS, they showed it as a disadvantage that the RTS contained only three parameters while PTS contained six parameters and for this reason they argued that RTS's implementation was easier than PTS. They reported that PTS has a significant superiority to RTS. However, when it is taken into consideration that PGCS offers 15 different options under three main headings and that evaluation of mental status of children is difficult, it is revealed that RTS

is not an easily implementable system as compared to PTS. Eichelberger et al. (16) argued that there was not a significant difference between RTS and PTS, and both can be optionally implemented.

In our study, a significant relationship was detected between RTS and PTS in the linear regression analysis. The inverse relationship of RTS with ISS is lower than the inverse relationship of PTS with ISS.

When Spearman Rank Correlation Coefficients test was applied, a significant relationship between RTS and PGCS was detected. While there was no relationship in the patients who died between RTS and length of hospital stay, an inverse relationship was detected for those patients who survived. When triage limit value of RTS is taken as 10 for ISS 15, inaccurate negatives are 25 and inaccurate positives are 34; and when it is taken as 8, inaccurate negatives are 30 and inaccurate positives are 18 (Table 8).

When traumas were compared according to being blunt or penetrating and TRISS survival percentages were compared in terms of age; it was found that the potential survival rates of blunt traumas were lower and the average age was 7.1; the survival rates were higher in penetrating traumas and the average was 9.3. These findings are compatible with other studies (12).

As in all scoring systems, although TRISS has been primarily developed for adult patients, it was shown that it can also be safely used for children (22-24). While the average TRISS for our patients with blunt trauma is 86.6, it is 97.4 for penetrating traumas. Twenty two of our patients died as a result of blunt trauma, only one patient died as a result of penetrating trauma. So, we can say that the 75.3 average of TRISS-P of only one patient who died as a result of penetrating trauma does not have much significance.

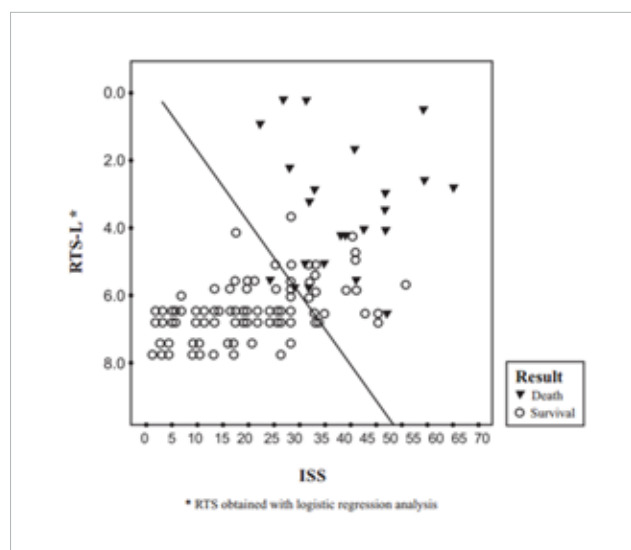


Figure 1 . TRISS profile of our patients

In Figure 1, an unexpected death of one patient under survival line 50 was seen, and unexpected survivals observed in 18 patients. These data are compatible with studies of other trauma centers (12, 22, 23).

In light of all these data, the ISS limit value was determined as 19, and at the same value the PTS limit value was found to be 8 and RTS's as 10. As a result of logistic regression analysis where ISS, PTS RTS were included, while a significant relationship was observed between ISS and RTS possible survival estimates, no association between PTS and survival was detected. This situation suggests that ISS is the best estimate factor giving us the best information regarding survival of a child. ISS is calculated in hospital conditions after determining lesions of children who experienced trauma. The fact that 103 (49.5%) children with a ISS below or equal to 19, which represents minor trauma, were referred to our clinic providing a service quality of a trauma center (two thirds of these patients applied to another health institution after trauma) suggests that the physicians who made the initial evaluation were inadequate in terms of traumas.

In our study, although RTS is superior to PTS in terms of determining triage, it is a fact that there is no significant difference. This situation shows that both scoring systems can be safely used for triage depending on the user's choice. Among the systems that are used today, ISS is the best scoring system that predicts the length of hospital stay of the patients who survive. ISS and NISS do not have superiority to each other. Although RTS was found to be the best system in determining triage, PTS can also be safely applied to trauma patients. In our study, trauma scoring systems based on ISS, PTS and RTS values were found to be important measurement tools to determine triage of patients, ensuring that they receive appropriate treatment in an appropriate place quickly.

The results show that widespread of the use of TSS in our hospital as well as other healthcare facilities will bring significant advantages for trauma victims and healthcare professionals working in this field.

Conclusion

No scoring system is perfect in terms of evaluation of children with chest trauma. However, with data obtained from trauma children, scoring systems with higher sensitivity and specificity can be developed in the future.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Çukurova University School of Medicine (99052-2000).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients or the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.A., R.T., Ü.Z.; Design - İ.A., R.T., I.O.; Supervision - İ.A., R.T., O.F., E.K.; Data Collection and/or Processing - İ.A., N.Ş., E.K.; Analysis and/or Interpretation - İ.A., R.T., E.K., I.O.; Literature Search - İ.A.; Writing Manuscript - İ.A.; Critical Review - R.T., E.K., Ü.Z., I.O.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Çukurova Üniversitesi'nden (99052/2000) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan ya da hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.A., R.T., Ü.Z.; Tasarım - İ.A., R.T., I.O.; Denetleme - İ.A., R.T., O.F.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - İ.A., N.Ş., E.K.; Analiz ve/veya Yorum - İ.A., R.T., E.K., I.O.; Literatür Taraması - İ.A.; Yazıyı Yazan - İ.A.; Eleştirel İnceleme - R.T., E.K., Ü.Z., I.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Sturm JA, Pape HC, Dienstknecht T. Trauma care in Germany: an inclusive system. *Clin Orthop Relat Res* 2013; 471: 2912-23. [\[CrossRef\]](#)
2. McCarthy A, Curtis K, Holland AJ. Paediatric trauma systems and their impact on the health outcomes of severely injured children: An integrative review. *Injury* 2016; 47: 574-85. [\[CrossRef\]](#)
3. Sharma M, Lahoti BK, Khandelwal G, Mathur RK, Sharma SS, Laddha A. Epidemiological trends of pediatric trauma: A single-center study of 791 patients. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2011; 16: 88-92. [\[CrossRef\]](#)
4. Wesson DE, Cox SC Jr. Thoracic injuries. In: Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA, editors. *Pediatric Surgery*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.p.271-87. [\[CrossRef\]](#)
5. Domini M, Carlini V, Lima M. Thoracic trauma. In: Lima M, editor. *Pediatric Thoracic Surgery*. 1st ed. Milan: Springer-Verlag Italia; 2013.p.381-90. [\[CrossRef\]](#)
6. Guzzo JL, Bochicchio GV, Napolitano LM, Malone DL, Meyer W, Scalea TM. Prediction of outcomes in trauma: anatomic or physiologic parameters? *J Am Coll Surg* 2005; 201: 891-7. [\[CrossRef\]](#)
7. Esme H, Solak O, Yurumez Y, Yavuz Y, Terzi Y, Sezer M, et al. The prognostic importance of trauma scoring systems for blunt thoracic trauma. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55: 190-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Moore EE, Malangoni MA, Cogbill TH, Shackford SR, Champion HR, Jurkovich GJ, et al. Organ injury scaling. IV: Thoracic vascular, lung, cardiac, and diaphragm. *J Trauma* 1994; 36: 299-300. [\[CrossRef\]](#)
9. Raimondi AJ, Hirschauer J. Head injury in the infant and toddler. Coma scoring and outcome scale. *Childs Brain* 1984; 11: 12-35.
10. Veysi VT, Nikolaou VS, Paliobeis C, Efsthathopoulos N, Giannoudis PV. Prevalence of chest trauma, associated injuries and mortality: a level I trauma centre experience. *Int Orthop* 2009; 33: 1425-33. [\[CrossRef\]](#)
11. Lecky F, Woodford M, Edwards A, Bouamra O, Coats T. Trauma scoring systems and databases. *Br J Anaesth* 2014; 113: 286-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Peclet MH, Newman KD, Eichelberger MR, Gotschall CS, Garcia VF, Bowman LM. Thoracic trauma in children: an indicator of increased mortality. *J Pediatr Surg* 1990; 25: 961-5. [\[CrossRef\]](#)
13. Tepas JJ 3rd¹, Ramenofsky ML, Mollitt DL, Gans BM, DiScala C. The Pediatric Trauma Score as a predictor of injury severity: an objective assessment. *J Trauma* 1988; 28: 425-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Roux P¹, Fisher RM. Chest injuries in children: an analysis of 100 cases of blunt chest trauma from motor vehicle accidents. *J Pediatr Surg* 1992; 27: 551-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Meller JL, Little AG, Shermeta DW. Thoracic trauma in children. *Pediatrics* 1984; 74: 813-9.
16. Eichelberger MR¹, Gotschall CS, Sacco WJ, Bowman LM, Mangubat EA, Lowenstein AD. A comparison of the trauma score, the revised trauma score, and the pediatric trauma score. *Ann Emerg Med* 1989; 18: 1053-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Balık E, Özok G, Ulman İ, Demircan M, Sakallı Ü. Pediatric trauma score: Is it reliable in predicting mortality? *Pediatr Surg Int* 1993; 8: 54-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Saladino R¹, Lund D, Fleisher G. The spectrum of liver and spleen injuries in children: failure of the pediatric trauma score and clinical signs to predict isolated injuries. *Ann Emerg Med* 1991; 20: 636-40. [\[CrossRef\]](#)
19. Nayduch DA¹, Moylan J, Rutledge R, Baker CC, Meredith W, Thomason M, et al. Comparison of the ability of adult and pediatric trauma scores to predict pediatric outcome following major trauma. *J Trauma* 1991; 31: 452-7. [\[CrossRef\]](#)
20. Kaufmann CR¹, Maier RV, Rivara FP, Carrico CJ. Evaluation of the Pediatric Trauma Score. *JAMA* 1990; 263: 69-72. [\[CrossRef\]](#)
21. Mohyuddin GR, Alam Z, Malik UZ, Shakil O, ul Haq A. Revised trauma score as a predictor of outcome in trauma cases: experiences at a tertiary care hospital in Karachi, Pakistan. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2015; 27: 584-6.
22. Eichelberger MR¹, Champion HR, Sacco WJ, Gotschall CS, Copes WS, Bowman LM. Pediatric coefficients for TRISS analysis. *J Trauma* 1993; 34: 319-22. [\[CrossRef\]](#)
23. Kaufmann CR¹, Maier RV, Kaufmann EJ, Rivara FP, Carrico CJ. Validity of applying adult TRISS analysis to injured children. *J Trauma* 1991; 31: 691-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Orliaguet G¹, Meyer P, Blanot S, Schmautz E, Charron B, Riou B, et al. Validity of applying TRISS analysis to paediatric blunt trauma patients managed in a French paediatric level I trauma centre. *Intensive Care Med* 2001; 27: 743-50. [\[CrossRef\]](#)

Resveratrol Attenuates Bleomycin-Induced Genotoxicity, Pulmonary Fibrosis and DNA Damage in Balb/C Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma

Resveratrol Ehrlich Asit Karsinomalı Balb/C Farelerde Bleomisin Kaynaklı Genotoksisite Akciğer Fibrozu ve DNA Hasarını Azaltır

İsmail KOYUNCU 

Department of Biochemistry, Harran University School of Medicine, Şanlıurfa, Turkey

ABSTRACT

Objective: Oxidative stress plays an important role in the pathogenesis and genotoxicity of bleomycin (BLM)-induced lung fibrosis. The aim of this study was to investigate the protective effect of resveratrol (RES) on lung fibrosis, DNA damage, and genotoxicity associated with BLM in mice with Ehrlich ascites carcinoma (EAT).

Methods: A total of 60 BALB/c mice were randomly separated into 6 groups. With the exception of the sham group, mice were injected intraperitoneally (i.p.) with 3×10^5 live EAT cells, then after 24 hours, mice were administered with BLM only (10 mg/kg, i.p.), RES only (50 mg/kg, i.p.), BLM (10 mg/kg, i.p.) + RES (25 mg/kg, i.p.), and BLM (10 mg/kg, i.p.) + RES (50 mg/kg, i.p.) for 6 days. By examining the oxidant parameters in serum and the lung tissue, such as DNA damage (the comet assay and 8-OHdG), malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), protein carbonyl (PC), hydroxyproline (HPR), total oxidant status (TOS), and oxidative stress index (OSI), and antioxidant parameters such as superoxide dismutase (SOD), total antioxidant status (TAS), and glutathione (GSH), an evaluation was made of the BLM-related pulmonary toxicity and genotoxicity and the potential role of RES in preventing damage.

Results: The results determined that RES reduced the MDA, PC, TOS, MPO OSI, HPR, and DNA damage levels, which showed an increase related to BLM ($p < 0.05$) and increased GSH, TAS, and SOD activities ($p < 0.05$). It has also been observed that RES inhibits the BLM-induced fibrosis in histological findings.

Conclusion: Our results show that fibrosis that formed as a result of lipid and protein oxidation and DNA damage caused by BLM in the lungs of EAT-carrying mice could be reduced with the application of RES. Therefore, RES could be considered as an adjuvant therapy to conventional treatment methods for pulmonary fibrosis and DNA damage of the lungs.

Keywords: Bleomycin, ehrlich ascites carcinoma, pulmonary fibrosis, resveratrol, DNA damage

ÖZ

Amaç: Oksidatif stres, bleomisin (BLM) kaynaklı akciğer fibrozis patogenezi ve genotoksitesinde önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, resveratrolün (RES) Ehrlich asit karsinomu (EAT) taşıyan farelerde BLM'ye bağlı gelişen genotoksiste, akciğer fibrozisi ve DNA hasarı üzerindeki koruyucu etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışmada 60 adet Balb/c fare rastgele altı gruba ayrıldı. Sham grubu hariç diğer gruplardaki farelere 3×10^5 canlı EAT hücreleri intraperitoneal (ip) olarak enjekte edildikten 24 saat sonra, farelere altı gün boyunca; BLM (10 mg/kg, i.p) tek başına, RES (50 mg/kg, i.p) tek başına, BLM (10 mg/kg, i.p) + RES (25 mg/kg, i.p), BLM (10 mg/kg, i.p) + RES (50 mg/kg, i.p) uygulandı. Serum ve akciğer dokusunda BLM'ye bağlı olarak artan; DNA hasarı (comet assay ve 8-OHdG), malondialdehit (MDA), myeloperoksidaz (MPO), protein karbonil (PC), hidroksiprolin (HPR), total oksidant durum (TOS) ve oksidatif stress indeksi (OSI) gibi oksidant parametreler ile süperoksit dismutaz (SOD), total antioksidant durum (TAS) ve glutatyon (GSH) gibi antioksidan parametreleri incelenerek, resveratrolün BLM'ye bağlı olarak gelişen, pulmoner toksisite ve genotoksitesinin önlenmesindeki potansiyel rolü araştırıldı.

Bulgular: Çalışma sonucunda resveratrolün (RES); bleomisine (BLM) bağlı olarak artış gösteren MDA, PC, TOS, MPO OSI, HPR ve DNA hasar seviyesini azaltırken ($p < 0.05$), GSH, TAS ve SOD gibi antioksidanların aktivitelerini artırmıştır ($p < 0.05$). Ayrıca histolojik bulgularlarda RES'in BLM kaynaklı fibrozisi engellediği tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu sonuçlar EAT taşıyan farelerde BLM'nin akciğerde neden olduğu DNA hasarı, lipid ve protein oksidasyonu sonucu oluşan fibrozisin RES uygulamasıyla azaltılabileceği ve RES'in akciğerdeki DNA hasarına ve pulmoner fibrozisin konvansiyonel tedavi yöntemlerine destekleyici tedavi sağlayabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Bleomisin, ehrlich asit karsinoma, akciğer fibrozis, resveratrol, DNA hasarı

Cite this article as: Koyuncu İ. Resveratrol Attenuates Bleomycin-Induced Genotoxicity, Pulmonary Fibrosis and DNA Damage in Balb/C Mice with Ehrlich Ascites Carcinoma. Bezmialem Science 2018; 6(4): 262-71.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: İsmail KOYUNCU, Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Turkey E-mail: ismailkoyuncu1@gmail.com

Received / Geliş Tarihi : 20.07.2017
Accepted / Kabul Tarihi: 11.09.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Introduction

Bleomycin (BLM) is a cytotoxic antibiotic obtained from the *Streptomyces verticillus* strain and is used as an anticancerogenic drug in many cancer types, such as some lymphoma types, germ cell tumors, and head and neck tumors (1, 2). However, when used in cancer treatment, just as with other chemotherapeutic drugs, there may be significant unwanted side effects. As the enzyme hydrolase, which inactivates BLM, is found at particularly low levels in the lung tissue compared to other tissues, widespread fibrosis in the lungs and interstitial pneumonia occur, the antioxidative capacity is reduced, and free radical production is increased, leading to DNA damage and pulmonary fibrosis (3-6). Therefore, in patients using BLM, the rate of damage developing in the lungs can vary from 3%-40%, and 10% of patients have been reported to be at life-threatening risk (7, 8).

These findings indicate that oxidative stress plays an important role in the BLM toxicity. However, in several studies conducted on animal models, it has been shown that antioxidant substances such as molsidomine (9), quercetin (10), berberine (11), atorvastatin (5), N-acetylcysteine (12), resveratrol (13), ginkgo biloba (14), melatonin (15), and dexpanthenol (16) have a protective effect of varying degrees on the BLM-induced pulmonary fibrosis and damage (17).

Resveratrol (trans-3, 4', 5-trihydroxystilbene; RES) is a phytoalexin obtained from various plant sources such as grape skins in particular, cornelian cherries, mulberries, strawberries, cranberries, and other fruits, and it is known to have strong antioxidative, anti-inflammatory, and chemotherapeutic properties (18, 19). The antioxidant mechanism of RES can be explained by the inhibiting effects on the complex chain of reactive oxygen species (ROS) formation, capturing superoxide radicals produced in the cell, and the inhibition of lipid peroxidation (malondialdehyde) induced by oxidative stress (19).

Recently, RES has been found to have protective and healing effects on some cardiovascular diseases and lipid metabolism modulation; furthermore, it was associated with an increase in the cellular nitric oxide levels, vascular endothelium protection, and the preventative effects of platelet aggregation (18, 20-23). Robust data produced by several studies have focused on the beneficial effects of resveratrol in the prevention of cancer and coronary heart diseases. However, there have been few studies that have tested its potential use as a therapeutic substance against genotoxicity in oxidative organs and peripheral blood mononuclear cell (PBMC) associated with the use of various drugs.

Previous studies have shown that RES is extremely effective in the prevention of BLM-related pulmonary fibrosis and the treatment of fibrosis (24, 25). However, to the best of our knowledge, there has been no evaluation in terms of whether it is effective in the prevention of pulmonary toxicity and

whether it affects the level of DNA damage caused by BLM in the lymphocyte cells and pulmonary tissue in mice carrying Ehrlich ascites carcinoma (EAT).

In the majority of previous studies, BLM has been applied to healthy rats or mice to form an idiopathic pulmonary fibrosis model similar to that in humans. In the current study, a different model was applied for the first time, to the best of our knowledge. In contrast to previous studies, in the current study model, BLM was not used as an agent forming pulmonary damage, but it was used as an antineoplastic agent for treatment purposes in mice with cancer. Thus, the genotoxic effects shown in the PBMC and pulmonary tissue and the protective efficacy of RES on this toxicity were examined when BLM was used for treatment purposes in cancer patients. As the physiological environment of normal mice and mice with cancer show a great difference from each other, it was considered that the actual toxic effect of BLM and the actual protective effect of the antioxidant substance would be able to be better examined in this model.

Methods

Materials

Bleomycin (BLM) was obtained from Onko Medical Company (Bleocin-S 15 mg, İstanbul, Turkey). It was administered intraperitoneally (i.p.) at the dose of 10 mg/kg b.w. BLM was dissolved in normal saline (0.9% NaCl). Before each administration, solutions were thoroughly vortexed to obtain homogeneous suspension.

Experimental Methods

Female and male BALB/C mice (n=60), weighing between 25g and 30 g, were obtained from Bezmialem Vakif University (İstanbul, Turkey). The mice were kept in a place that was environmentally controlled at a constant temperature (21±1°C) and humidity (70±5%) with a 12-hour light/dark period until experiments. The mice were accustomed to the above conditions for a week prior to the study procedure and had free access to standard laboratory feed and water ad libitum. This research was approved by the Ethics Review Committee for Ethics in Animal Experiments of the Bezmialem Vakif University and strictly followed standards for the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (Ethics Committee Decision Number: 2016/66).

Mice were randomly assigned to 6 equal groups (n=10). All mice, except those from the sham group, were inoculated i.p. with 3×10^5 cells in 0.5 mL of Hank's balanced salt solution on Day 0 in accordance with the modified method by Özkol et al. (26). After 24 hours of inoculation, mice were exposed for 6 days as follows: 1) Sham group: mice were treated with 0.5 ml of normal saline daily i.p.; 2) EAT group: mice were injected with 0.5 ml of normal saline i.p. daily; 3) BLM (alone) group: mice were injected with 10 mg/kg b.w. of BLM i.p. daily; 4) RES (alone) group: mice were injected with 50 mg/kg b.w. of RES i.p. daily; 5) BLM+RES₂₅ group: mice were

treated with 10 mg/kg b.w. BLM and 25 mg/kg b.w. of RES i.p. daily; 6) BLM+RES₅₀ group: mice were treated with 10 mg/kg b.w. of BLM and 50 mg/kg b.w. of RES i.p. daily.

Blood collection and isolation of Mice PBMC

After the experimental process (6 days), blood samples were collected from each group while the mice were under anesthesia. After the animals were sacrificed, blood samples were collected according to the cardio-puncture method, and they were put into blood collection tubes with (for PBMC isolation) and without heparin (for serum). By the difference of density gradient, the PBMC were isolated by a gradient medium (Hystopaque 1077). Cell viability was assessed by using the trypan blue dye exclusion technique. The ratio of vital cells was at least 90% before the comet assay.

Preparation of lung tissue homogenates

Lung tissues were rinsed with ice-cold phosphate buffered saline and kept at -80°C until the analysis. To produce a 10% (w/v) homogenate, tissues were homogenized with ice-cold Tris-HCl buffer (0.15 M, pH 7.4) for 5 minutes by a manual homogenizer. Then the homogenate was centrifuged at 7.000×g for 15 min. The pellet was separated, and the clear supernatant was used for the analysis. All procedures were performed at 4°C.

Measurement of biochemical parameters

The blood urea nitrogen (BUN), creatinine (CRE), alanine trans aminase (ALT), aspartate transaminase (AST), and lactate dehydrogenase (LDH) levels were evaluated by relying on an enzymatic technique carried out by an autoanalyzer (Cobas integra 800, Roche). The myeloperoxidase (MPO) activity of lung homogenates was tested by the method defined by Bradley et al. (27).

The hydroxyproline (HPR) level was assessed in lung homogenates with commercially available kits (Hangzhou Eastbio-pharm Co., Ltd., China) using a microplate reader (Spectra max M5, USA), and the absorbance was read at 450 nm. The HPR level was expressed as µg/mL.

The glutathione (GSH) level was assessed through the reaction with OPA (1mg/mL o-phthaldialdehyde in methanol) following the modified technique by Kandar et al. (28). GSH was used as a standard. GSH samples were assessed using a microplate reader (Spectra max M5, USA), with excitation at 345 nm and emission at 425 nm. Results were expressed as nmol/mL and nmol/g in serum and in wet tissue, respectively.

The malondialdehyde (MDA) level in lung homogenates and serum were assessed following the technique defined by Ohkawa et al. (29). The enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) plates were read by a microplate reader (Spectra max M5) at 532 nm. The results were obtained as nmol/mL in serum and nmol/g in wet tissue, respectively.

The protein carbonyl (PC) level was assessed by the Cayman's Protein Carbonyl Assay Kit as carbonyl content in the sam-

ples. This kit is based on the principle that utilizes the 2,4-dinitrophenylhydrazine reaction to measure protein carbonyl content in homogenate (9). The amount of the protein hydrozone produced is quantified spectrophotometrically at an absorbance of 360 nm by a 96-well plate reader (M5; Spectra-Max, Sunnyvale, California, USA). The carbonyl content was standardized to protein concentration. The protein content in the samples was measured by the method of Lowry et al. (30), with bovine serum albumin as the standard.

Superoxide dismutase (SOD) is a very significant antioxidant enzyme. The SOD activity was measured at 505 nm and 37°C, and calculated utilizing the inhibition percentage of formazan formation method of McCord and Fridovich (31). Quantification of SOD was done by using Randox commercial kits (Randox Laboratories, Crumlin, UK). The protocol as described in the manufacturer instructions was followed.

Total oxidant status (TOS) and total antioxidant status (TAS) were detected in serum and tissue homogenates using commercially available kits (Rel Assay, Turkey) with an autoanalyzer (Cobas integra 800, Roche). TOS and TAS results were presented in mmol H₂O₂ equivalent/L (32) and mmolTrolox equivalent/L, respectively (33). The TOS-to-TAS ratio revealed the oxidative stress index (OSI), which is used as an indicator of total oxidative stress (34).

Comet Assay

The alkaline single cell gel electrophoresis analysis (comet assay) was used to study the potential preventive effects of the RES on the BLM-induced DNA damage in the PBMC genotoxicity in mice. The comet assay was performed according to Kocyigit et al. (35) as follows: approximately 2×10⁴ cells were suspended in low-melting-point agarose (LMA) (75 µl of 1.0%) and stratified onto semi-frozen slides previously covered with a slim stratum of normal-melting-point agarose (1.0%). Another stratum of 0.5% LMA was put over the second layer. The cells were dissolved for 2 hours at 4°C in a solution (100 mM EDTA, 2.5 M NaCl, 10% DMSO, 1% Triton X-100, 10mMTris, pH 10.0). Following dissolution, the slides were exposed to electrophoresis in buffers (0.3 M NaOH, 1mM EDTA, pH 13.1) for 30 min. Then, the slides were neutralized within a Tris buffer (0.4 M Tris-HCl, pH 7.5). The slides were carefully dried at 25°C in an incubator and marked with ethidium bromide (10 µg/mL in distilled water, 70 µl/slide). The slides were screened by using fluorescence microscope (Leica DM 1000, Solms, Germany) imaging system. A hundred cells were randomly scored in each sample on a scale of 0-4 based on fluorescence beyond the nucleus. The used scale scores were as follows: 0, no tail; 1, comet tail, half the width of the nucleus; 2, comet tail equal to the width of the nucleus; 3, comet tail longer than the nucleus; and 4, comet twice the width of the nucleus. Scoring cells in this way have been shown to be as accurate and precise as using computerized image analysis.

Measurement of 8-OHdG in Serum and Lung Tissue

8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) is a very significant indicator of oxidant-induced DNA damage. Quantification 8-OHdG was done by the OxiSelect Oxidative DNA Damage ELISA Kit (Cell Biolabs, San Diego, CA). The protocol as described in the manufacturer instructions was followed.

Histopathological Method

The mice were decapitated, and pulmonary tissue samples were fixed in 10% buffered formalin. Then, to remove formaldehyde from the tissues, the samples were washed overnight in running water. Routine pathology tissue procedures were applied with the tissues passed through a graded series of alcohol (50%, 75%, 96%, 100%) and xylol, then embedded in paraffin blocks. Slices of 4-micron thickness were cut from the blocks for examination under the light microscope. The first three slices and every tenth slice were taken with a Leica RM 2125 RT onto slides.

The slides were passed through a series of graded alcohol and xylol, then stained with hematoxylin and eosin (H&E). All the samples were examined at a x40-x100 magnification under a high-resolution light microscope (Olympus DP 73 camera, Olympus BX53-DIC microscope; Tokyo, Japan), and the findings were scored with a modified semi-quantitative grading system as used by Ashcroft et al. (36). The evaluations according to this system were Grade 0, normal lung; Grade 1, minimal or moderate increase in thickness of the alveolar or bronchus wall; Grade 2, increased fibrosis and small fibrous formations together with mild damage to the lung structure; Grade 3, severe structural distortion and large fibrous areas (honeycomb appearance in the lung); and Grade 4, total fibrosis.

Statistical Analysis

Data obtained from the study samples were presented as the mean and standard deviation of mean (SD) and were analyzed by the one-way analysis of variance. Tukey's post-hoc test using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 11.5 (SPSS Inc.; Chicago, IL, USA) was performed. Differences among the average values according to $p < 0.05$ were evaluated as statistically significant.

Results

Results for oxidant status are shown in Table 1. The MDA, PC, TOS, and OSI level are commonly used as an indicator for measuring free radicals induced by oxidants. A statistically significant ($p < 0.05$) increase was detected for the MDA, PC, TOS and OSI levels in the lung and serum of mice administered with BLM when compared to the normal and EAT control groups. On the contrary, the administration of RES in a dose-dependent way demonstrated a significant ($p < 0.05$) decrease in the MDA, PC, TOS and OSI level in the lung and the serum when compared to the BLM group (Table 1).

The resveratrol (RES) influence on the antioxidant defense systems level in the lung and serum of mice is shown in Table

2. The TAS, GSH level and SOD activity of normal groups were significantly higher than those of the EAT control. In the BLM (alone) group, all antioxidant defense systems decreased markedly, compared with the normal and EAT control groups, and applying RES in a dose-dependent way caused an inversion in the BLM-mediated changes of TAS, GSH, and SOD and TOS activities. The RES₂₅ and RES₅₀-treated rats had a significantly ($p < 0.05$) increased SOD, TAS, and GSH level in the lung and the serum compared to the BLM group. The treatment with RES only did not affected the TAS, GSH level, and SOD activity of serum and lung tissues compared with the normal group. However, the treatment with RES only significantly increased the TAS, GSH level, and SOD activity in serum and lung tissues compared with the EAT control group.

The comet assay and 8-OHdG results that indicate the protective effect of RES on the BLM-mediated DNA damage are presented in Table 3. In the BLM group, 8-OHdG levels were observed to be significantly higher when compared with the sham and EAT control groups ($p < 0.05$). Also, the 8-OHdG levels in RES₂₅ and RES₅₀ treatments can significantly reduce the 8-OHdG levels compared with the EAT control and BLM group. Moreover, RES prevented the BLM-mediated change of 8-OHdG in a dose-dependent way compared to the BLM group.

The protective effect of RES on mice PBMCs was also investigated using the comet assay. The comet assay was applied to determine the DNA ratio in the tail. The results are presented in Table 3. Only RES treatment showed no genotoxic influence, and the BLM treatment with RES₅₀ drastically decreased DNA migration compared to the BLM group ($p < 0.05$). Taking genotoxicity into consideration, the RES treatment itself did not trigger DNA damage compared to the normal group. There was an important increase in DNA fragmentation in the BLM group when compared to the sham and EAT control groups. The treatment of the animals with RES along with BLM led to a statistically significant decline ($p < 0.05$) in DNA migration to the tail compared to the sole BLM treatment.

The hidroksiprolin (HPR) was evaluated in lung homogenates. BLM elicited a statistically significant increase in the HPR level lung ($p < 0.05$) compared with the EAT control group. However, the combination of BLM with RES₅₀ was able to create a significant decrease in the HPR lung levels when compared with the BLM group ($p < 0.05$) (Table 4). Moreover, the MPO activity was observed to be high in the BLM group. The findings showed that RES treatments decreased the MPO activity which was previously increased due to the BLM use.

The histopathological evaluation of lung tissues taken from the mice in the study is presented in Figure 1. The descriptive statistics and comparison between the groups are shown in Table 4. Fibrosis in the pulmonary samples of the BLM group was observed to be statistically significantly high com-

Table 1. Effect of resveratrol on the oxidant status of BLM-Induced EAT-Bearing Mice

	MDA		PC		TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Eq/L)		OSI (arbitrary unit)	
	Serum (nmol/mL)	Lung (nmol/g)	Serum (nmol/mg protein)	Lung (nmol/mg protein)	Serum	Lung	Serum	Lung
Normal	24.9 $\pm$ 6.5	28.2 $\pm$ 3.7	0.65 $\pm$ 0.18	1.25 $\pm$ 0.37	10.3 $\pm$ 1.7	11.1 $\pm$ 1.9	0.6 $\pm$ 0.16	0.6 $\pm$ 0.11
EAT Control	30.7 $\pm$ 12.2	40.8 $\pm$ 5.2 ^a	0.88 $\pm$ 0.28	1.72 $\pm$ 0.35	14.7 $\pm$ 1.6 ^a	14.1 $\pm$ 1.6	1.1 $\pm$ 0.13 ^a	1.0 $\pm$ 0.26 ^a
RES (alone)	23.8 $\pm$ 6.1	32.9 $\pm$ 4.8 ^b	0.79 $\pm$ 0.29	1.49 $\pm$ 0.35	12.2 $\pm$ 1.9	11.9 $\pm$ 1.7	0.7 $\pm$ 0.22	0.7 $\pm$ 0.11 ^b
BLM (alone)	43.7 $\pm$ 5.1 ^{ab}	60.5 $\pm$ 6.7 ^{ab}	1.09 $\pm$ 0.32 ^a	3.43 $\pm$ 0.46 ^{ab}	19.8 $\pm$ 1.3 ^{ab}	17.3 $\pm$ 1.8 ^{ab}	1.6 $\pm$ 0.29 ^{ab}	1.6 $\pm$ 0.50 ^{ab}
BLM+RES ₂₅	34.4 $\pm$ 9.4	46.0 $\pm$ 4.5 ^{ac}	0.85 $\pm$ 0.20	2.62 $\pm$ 0.45 ^{abc}	12.5 $\pm$ 1.5 ^c	13.1 $\pm$ 2.1 ^c	0.7 $\pm$ 0.14 ^{bc}	0.9 $\pm$ 0.18 ^c
BLM+RES ₅₀	30.6 $\pm$ 8.4 ^c	37.5 $\pm$ 4.1 ^{ac}	0.77 $\pm$ 0.21 ^c	2.25 $\pm$ 0.68 ^{ac}	11.4 $\pm$ 2.9 ^{bc}	11.8 $\pm$ 1.6 ^c	0.6 $\pm$ 0.17 ^{bc}	0.7 $\pm$ 0.10 ^c

EAT: ehrlich ascites carcinoma; RES: resveratrol; BLM: bleomycin; MDA: malondialdehyde; PC: protein carbonyl; TOS: total oxidant status; OSI: oxidative stress index

Values are given as the mean $\pm$ SD. There were no significant differences between the EAT control and normal groups in terms of any parameter ($p>0.05$). ap<0.05, compared with the EAT control group; bp<0.05, compared with the EAT normal group; cp<0.05, groups in which BLM and RES were treated together, compared with the BLM group

Table 2. Effect of Resveratrol on the Antioxidant Status of BLM-Induced EAT-Bearing Mice

	TAS ($\mu\text{mol Trolox Eq/L}$)		GSH		SOD	
	Serum	Lung	Serum (nmol/mL)	Lung (nmol/g)	Serum (U/g)	Lung (U/g)
Normal	1.7 $\pm$ 0.28	1.8 $\pm$ 0.19	7.83 $\pm$ 1.51	3.29 $\pm$ 0.73	93.8 $\pm$ 19.5	160.5 $\pm$ 19.3
EAT Control	1.4 $\pm$ 0.14	1.4 $\pm$ 0.23 ^a	6.39 $\pm$ 0.64 ^a	2.20 $\pm$ 0.78 ^a	75.1 $\pm$ 13.4 ^a	108.6 $\pm$ 22.4 ^a
RES (alone)	1.8 $\pm$ 0.40 ^b	1.8 $\pm$ 0.21 ^b	7.19 $\pm$ 0.62	2.62 $\pm$ 0.66	65.5 $\pm$ 18.8	137.2 $\pm$ 29.4
BLM (alone)	1.3 $\pm$ 0.23 ^a	1.2 $\pm$ 0.30 ^{ab}	4.25 $\pm$ 0.75 ^{ab}	1.53 $\pm$ 0.37 ^a	38.7 $\pm$ 11.1 ^{ab}	80.1 $\pm$ 20.6 ^a
BLM+RES25	1.8 $\pm$ 0.17 ^{bc}	1.5 $\pm$ 0.17 ^{ac}	6.10 $\pm$ 1.07 ^{ac}	2.06 $\pm$ 0.34 ^a	51.4 $\pm$ 9.3 ^{ab}	114.4 $\pm$ 27.5 ^c
BLM+RES50	1.9 $\pm$ 0.24 ^{bc}	1.6 $\pm$ 0.11 ^c	6.57 $\pm$ 1.03 ^c	2.38 $\pm$ 0.27 ^{ac}	59.8 $\pm$ 13.6 ^{ac}	148.6 $\pm$ 30.3 ^{ac}

EAT: ehrlich ascites carcinoma; RES: resveratrol; BLM: bleomycin; TAS: total antioxidant status; GSH: glutathione; SOD: superoxide dismutase

Values are given as the mean $\pm$ SD. There were no significant differences between the EAT control and normal groups in terms of any parameter ($p>0.05$). ap<0.05, compared with the EAT control group; bp<0.05, compared with the EAT normal group; cp<0.05, groups in which BLM and RES were treated together, compared with the BLM group

Table 3. Effect of resveratrol on DNA damage of BLM-Induced EAT-Bearing Mice

	8-OHdG (ng/mL)		COMET (arbitrary unit)
	Serum	Lung	PBMC
Normal	195.3 $\pm$ 34.1	347.1 $\pm$ 106.2	6.60 $\pm$ 1.7
EAT Control	292.9 $\pm$ 52.5	538.0 $\pm$ 66.1 ^a	13.50 $\pm$ 3.0 ^a
RES (alone)	246.3 $\pm$ 90.7	456.8 $\pm$ 88.1	10.40 $\pm$ 4.0
BLM (alone)	630.2 $\pm$ 108.9 ^{ab}	1314.7 $\pm$ 142.5 ^{ab}	35.30 $\pm$ 6.4 ^{ab}
BLM+RES25	435.6 $\pm$ 90.2 ^{abc}	889.4 $\pm$ 180.6 ^{abc}	21.13 $\pm$ 4.1 ^{ab}
BLM+RES50	348.8 $\pm$ 69.3 ^{ac}	727.1 $\pm$ 180.1 ^{ac}	17.67 $\pm$ 5.4 ^{ac}

EAT: ehrlich ascites carcinoma; RES: resveratrol; BLM: bleomycin, 8-OHdG: 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine; COMET: comet assay; PBMC: peripheral blood mononuclear cell

Values are given as the mean $\pm$ SD. There were no significant differences between the EAT control and normal groups in terms of any parameter ($p>0.05$). ap<0.05, compared with the EAT control group; bp<0.05, compared with the EAT normal group; cp<0.05, groups in which BLM and RES were treated together, compared with the BLM group

Table 4. Grades of lung fibrosis, lung hydroxyproline, and MPO contents

	Hydroxyproline ($\mu\text{g/mL}$)	MPO (U/g)	Grade of fibrosis
Normal	163.7 $\pm$ 34.6	6.29 $\pm$ 1.79	0.36 $\pm$ 0.09
EAT Control	220.6 $\pm$ 64.8	11.48 $\pm$ 1.46	0.49 $\pm$ 0.13
RES (alone)	171.8 $\pm$ 24.0	6.77 $\pm$ 1.87	0.41 $\pm$ 0.11
BLM (alone)	315.6 $\pm$ 67.9 ^{ab}	19.63 $\pm$ 2.21 ^{ab}	1.65 $\pm$ 0.40 ^{ab}
BLM+RES ₂₅	251.8 $\pm$ 85.0 ^a	14.64 $\pm$ 2.43 ^{abc}	0.85 $\pm$ 0.27 ^{abc}
BLM+RES ₅₀	197.1 $\pm$ 37.5 ^c	10.87 $\pm$ 2.34 ^c	0.68 $\pm$ 0.22 ^{ac}

EAT: ehrlich ascites carcinoma; RES: resveratrol; BLM: bleomycin; MPO: myeloperoxidase

Values are given as the mean $\pm$ SD. There were no significant differences between the EAT control and normal groups in terms of any parameter ($P>0.05$). ap<0.05, compared with the EAT control group; bp<0.05, compared with the EAT normal group; cp<0.05, groups in which BLM and RES were treated together, compared with the BLM group

Table 5. Effect of resveratrol on serum liver enzymes and renal function markers of BLM-Induced EAT-Bearing Mice

	BUN (mg/dL)	CRE (mg/dL)	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)
Normal	15.8±3.8	0.2±0	39.6±3.2	26.2±7.9	1.7±0.3
EAT Control	19.6±3.8	0.2±0.1	40.8±6.1	30.2±9.1	1.9±0.4
RES (alone)	15.9±3.8	0.2±0.1	37.2±5.2	23.9±2.4	1.6±0.6
BLM (alone)	35.5±2.2 ^{ab}	0.4±0.1 ^{ab}	70.9±13.1 ^{ab}	52.2±7.1 ^{ab}	3.5±1 ^{ab}
BLM+RES ₂₅	20.8±3 ^{ac}	0.2±0.1 ^c	44.2±12.5 ^c	39.7±7.3 ^{ac}	2.4±0.3 ^c
BLM+RES ₅₀	18.7±3 ^c	0.2±0.1 ^c	41.6±7.4 ^c	32.5±7.2 ^c	2.2±0.4 ^c

EAT: ehrlich ascites carcinoma; RES: resveratrol; BLM: bleomycin; BUN: blood urea nitrogen; CRE: creatinine; AST: aspartate transaminase; ALT: alanine transaminase; LDH: lactate dehydrogenase

Values are given as the mean±SD. There were no significant differences between the EAT control and normal groups in terms of any parameter ($p>0.05$). aP<0.05, compared with the EAT control group; bp<0.05, compared with the EAT normal group; cp<0.05, groups in which BLM and RES were treated together, compared with the BLM group

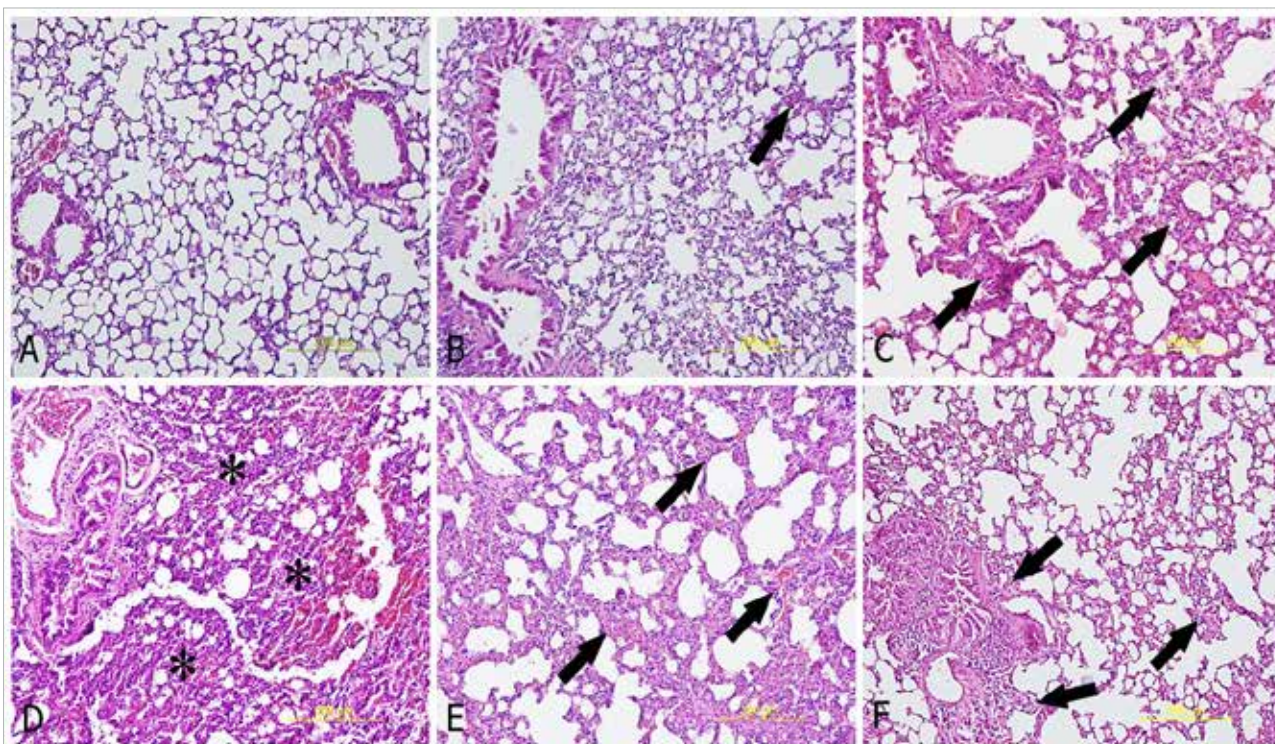


Figure 1. a-f. Histopathological changes in the lung caused by the BLM exposure and its amelioration by the RES treatment (a) The sham group showing normal histology of the lung (H&E); (b) RES-treated animal's lung shows mild fibrosis (arrows) and normal alveolar architecture that resembles the control (H&E); (c) an EAT group animal showing mild thickening of alveolar and inflammatory cells (arrows) (H&E); (d) the BLM group showing severe diversification fibrous and inflammation (stars) (H&E); (e) lung sections of a BLM+RES-25 group animal show moderate inflammation (arrows) (H&E); (f) lung sections of a BLM+RES-50 group animal show moderate fibrosis and inflammation (arrows) (H&E)

pared to the other groups ($p<0.05$). An evident reduction in fibrosis was seen in the BLM+RES group, and the level in the RES₂₅ group in particular was statistically significantly high compared to the pulmonary tissues of the sham group ($p<0.05$). A statistically significant reduction in fibrosis was determined in the pulmonary tissues of the RES₅₀ group, but no statistically significant difference was determined in the sham group pulmonary tissue ($p<0.05$). From the study results, it was determined that RES (25 mg/kg and 50 mg/kg) partially reversed the cycle of the BLM-induced pulmo-

nary fibrosis, evaluated by the increased semi-quantitative fibrosis score, the HPR content, and the MPO activity in the pulmonary tissue.

The serum levels of biochemical parameters are shown in Table 4. Although the levels of liver enzymes (AST, ALT, and LDH) and renal function markers (BUN and CRE) increased significantly between the BLM (alone) and EAT control groups, each dose of RES supplementation in the BLM-treated mice resulted in marked decreases of these biochemical parameters.

Discussion

Bleomycin (BLM) is an anticancer drug, widely used in the treatment of different kinds of cancers. However, when BLM molecules interact with oxygen and ions, this leads to an increase in superoxide and other ROS (1). By showing a cytotoxic and genotoxic effect, an increase in the BLM-related ROS production in the pulmonary tissue forms unwanted side effects such as pulmonary fibrosis. Therefore, the protective effects of a series of antioxidant substances have been researched to provide protection against BLM toxicity (2-8, 10, 11).

In this study, for the first time, to the best of our knowledge, an examination of the protective effect of RES on lung histopathology and oxidant parameters such as DNA damage (comet assay and 8-OHdG), MDA, MPO, PC, TOS, and OSI, which increased related to BLM in the serum and pulmonary tissue of mice carrying EAT, was conducted. In addition, the potential role of RES was investigated in the prevention of BLM-related pulmonary toxicity and genotoxicity, such as the increase in SOD, TAS, and GSH in the antioxidant defense system. The results of the study showed that RES reduced the level of MDA, PC, TOS, OSI, HPR, and DNA damage, which shows an increase related to BLM, and corrected the decline in the antioxidant system related to BLM in the serum and pulmonary tissue of mice.

In studies by Akgedik et al. (13) and Sener et al. (25), similar to the current study, it was determined that RES administered after BLM prevented pulmonary fibrosis to a significant degree in experimental rats, and this effect was due to antioxidant and anti-inflammatory properties. It was also shown that RES lowered the MDA level in serum and pulmonary tissue and increased the reduction in the TAS level in pulmonary tissue related to the BLM exposure in rats. The depletion of the TAS level in the serum and pulmonary tissue and the reverse effect of the increase in the MDA level in the pulmonary tissue could be due to the possible RES antioxidant activity (20).

By leading to an increase in the free radical production, BLM causes single or double chain breakages in DNA (37-39). Furthermore, the damage seen in the pulmonary tissue after BLM treatment, which results in increased ROS and RNS production in active inflammatory cells further increases DNA damage (3, 40). In a study by Yasmina et al. (41), the chemotherapeutic agent BLM showed a cytotoxic and genotoxic effect on isolated rat lymphocytes, and bee toxin that was administered as protection reduced the level of the BLM-related DNA damage.

In the current study, the level of DNA damage caused by BLM in the serum and pulmonary tissue was determined with 8-OHdG, and the level of damage in the PBMC cells was determined with the comet assay. The biomarker, 8-OHdG, released secondary to DNA damage, is regarded as the most

significant indicator of DNA damage (42). Hydroxyl radicals eliminate hydrogen from nucleic acids or react with double bonds, leading to 8-OHdG (43). Yasmina et al. and Tayebbeh et al. (40, 41) suggested that DNA damage is increased by following BLM in rat PBMC and sperm. Our results showed that the 8-OHdG score is also a good indicator of tissue damage in the BLM-induced genotoxicity in experimental mice. The results of the study showed that RES at doses of 25 and 50 mg/kg effectively protected against the DNA damage stimulated by the BLM treatment in mice carrying EAT.

Previous studies have suggested that the DNA damage was decreased by antioxidant supplementation (44, 45), and the results of the present study supported these data. RES exerted its antioxidant effects by reducing the ROS-mediated 8-OHdG levels, which indicates the prevention of oxidative DNA damages. This finding was the most important restorative effect of RES treatment. The protective effect of RES on the PBMCs of mouse, which DNA damage was overt due to the BLM induction, was studied using the comet assay. Findings of the comet assay demonstrated enhancements in the amount of DNA damage in the BLM administrated PBMCs. Treatment with BLM substantially diminished the BLM-induced DNA damage in the comet assay. These results strongly demonstrate that RES possesses genoprotective efficiency.

Oxidative stress disrupts the equilibrium between the production and elimination of oxidants. This can be due to an extreme level of oxidants produced in the body or weak antioxidant defense mechanisms that is mostly seen at chemotherapy regimens, especially with BLM treatments. In this respect, the present study assessed the overall effects of the use of BLM on oxidative and antioxidative status via different perspectives. OSI reveals the redox equilibrium among oxidation and antioxidation, and it has been used as the major indicator for the body redox balance. Separate evaluation of various oxidant molecules such as superoxide radical, hydroxyl radical, and hydrogen peroxide (H_2O_2) is not practical; however, their oxidant impacts are incremental. Thus, we measured TOS in the lung tissue and the serum in accordance with the previous descriptions by Erel (32). Likewise, rather than individually determining antioxidant molecules, we measured TAS, according to the techniques by Erel, as well (33). In previous studies, it was suggested that OSI could show the oxidative state more precisely than the sole levels of TOS or TAS (46). Hence, OSI could be regarded as an approximate indicator for identifying the BLM-mediated genotoxicity, lung toxicity, and preservation provided by RES in subjects undergoing BLM treatment. In the BLM administrated group, the levels of TOS and OSI were dramatically enhanced compared with the sham, ETA control, and sole-RES administrated groups, whereas TAS levels were clearly reduced when compared to the control group. However, applying RES with BLM decreased the levels of TOS and OSI, while it enhanced TAS levels when compared with the BLM group. These results demonstrate that the exposure to BLM caused an increase in

oxidative stress in the tissues, and elevated oxidative stress was hampered by the RES treatment.

Myeloperoxidase (MPO) is a pro-oxidant enzyme widely used as a neutrophil infiltration index. An increase in the MPO secretion, which is an enzyme that reacts with H_2O_2 , from the increased active neutrophils in the lungs following the application of BLM, leads to ROS formation causing damage in the lungs (2, 4). In the current study, the evident increase in the MPO activity in the lungs of the BLM group suggests that neutrophil activation plays a critical role in the harmful effect of BLM. In a study conducted on rats by Kilic et al. (4), a similar high level of the MPO activity in the lungs was observed following the BLM treatment. An increase in the MPO activity was determined to have been prevented in both the BLM+RES groups compared to the BLM group. The role of RES in weakening lung MPO activity has been shown to be related to the capability of the preventative effect of reducing neutrophil infiltration (25).

Lipid peroxidation through ROS causes the loss of membrane stability and integrity, leading to increased transepithelial permeability and fibrosis in the lungs (47). MDA is a reactive carbon component used as a marker of lipid peroxidation (48). Consistent with the findings of previous studies, an increase was observed in the MDA levels in the serum and pulmonary tissue of mice given BLM (49). The application of RES significantly reduced the BLM-induced oxidative stress, as can be understood from the low MDA levels. This protective effect of RES is thought to be related to the effect of sweeping free radicals and antioxidant activity.

From the interaction of ROS and proteins, PC products occur as a result of damage occurring in many amino acid remnants and/or the peptide backbone. Protein carbonyls are the most widely measured product of protein oxidation. The determination of PC levels is a sensitive method in the identification of oxidative protein damage (50). High PC content of the BLM group may originate from an increase in free radicals as a result of the BLM toxicity, because while BLM increases the amount of ROS, it also decreases the antioxidant production. The application of RES, with its sweeping of free radicals, may block the inducing effect of BLM on protein oxidation and the reduced lipid and TOS level caused by BLM.

Superoxide dismutase (SOD) is one of the antioxidant endogenous enzymes that plays an important role in the cellular antioxidant system against oxidative damage by transforming superoxide radicals to H_2O_2 (51). By entering into molecular interaction with oxygen and iron, BLM produces a superoxide anion and other oxygen metabolites (38, 39). A decrease in the SOD activity that will neutralize these radicals leads to a genotoxic and cytotoxic effect seen in PBMC and the lungs by other ROS molecules, primarily hydroxyl radical associated with an increase of superoxide radicals. Increasing damage in the lungs in particular causes fibrosis.

Glutathione (GSH) is an important antioxidant molecule, which is a non-protein thiol, and by directly reacting with O_2 , peroxy roots, and singlet oxygen, the thiol in proteins and other neutrophilic groups protects against the toxic effects of ROS. The intracellular GSH concentration is an important marker of the degree of the BLM-related pulmonary damage (51). It has been shown that the cellular GSH concentration could be affected by the exogenous application of antioxidants (47-52). In a study by Sener et al. (25), the depletion of GSH reserves following the administration of BLM was corrected with the RES treatment.

In the current study, a significant increase in the GSH level and SOD activity was found only in the RES group. In comparison with the EAT control group, the SOD and GSH levels of the BLM group were significantly reduced. Both dosage levels of RES and all the doses of combined treatment of BLM significantly increased the GSH content and SOD activity. Excessive ROS production and SOD and GSH depletion in toxicity caused by BLM has been shown in previous studies (53). Therefore, the GSH depletion and decrease in the SOD activity may have caused the increase in lipid and protein oxidation in the BLM group. Thus, the modulation of GSH metabolism with resveratrol may be considered a useful adjuvant therapy in the BLM treatment.

Liver and kidney damage do not always show increases in BUN and CRE levels in addition to serum AST, ALT, and LDH activities. These increases may originate from other causes, such as muscle trauma and stress (53). However, in the current study, an increase in the above-mentioned parameters was most likely from the BLM application. As seen in Table 1, although the AST, ALT, LDH, BUN, and CRE levels were increased in the BLM group compared to the EAT control group, the levels were significantly reduced with the support of each RES dose. In some previous studies, increased serum liver enzymes have been associated with increasing ROS (26).

The results obtained in the study were supported by the histopathological evaluation. Consistent with the findings of previous studies, the HPR level was determined to be high in the BLM group of the current study, and there was a high level of damage in the Ashcroft scoring of the histological findings. There are several studies showing that several antioxidant agents play a protective role in pulmonary fibrosis caused by BLM (2-7). In these studies, it has been determined that according to the semi-quantitative histopathological evaluation and the lung HPR content, antioxidant substances generally prevented or reduced pulmonary fibrosis induced by BLM in rats. Similarly, in the current study, RES was determined to have reduced pulmonary fibrosis.

In this study, the treatment of mice with EAT, which included 25 mg/kg and 50 mg/kg doses of RES, was seen to be effectively protective against pulmonary fibrosis stimulated with BLM. These results are in accordance with previous research of the protective role of RES against pulmonary damage (25,

26). All the RES doses played an antioxidant role against the application of BLM in the mice with EAT (Table 2). In the groups where BLM and RES were applied together, there was a significant reduction in the serum and pulmonary tissue TOS, MDA, PC, MPO, and HPR concentrations. In both the RES+BLM groups, the TOS, MDA, PC, MPO, and HPR levels were reduced almost to the level of the EAT control group.

The high TOS, MDA, and PC content of the BLM-only group could have originated from an increase in free radicals as a result of the BLM toxicity, because while BLM increases the amount of ROS, it also reduces antioxidant production. The application of RES, with its sweeping of free radicals, may block the inducing effect of BLM on protein oxidation and the reduced lipid and TOS level caused by BLM. Similar reducing effects of RES on LPO have been previously reported (19, 25, 26).

Conclusion

The results of this study showed that the DNA damage and the fibrosis formed as a result of lipid and protein oxidation caused by BLM in mice with EAT could be reduced with the application of resveratrol. This protective effect of RES can be explained by the strong antioxidant effect eliminating or preventing the formation of free oxygen radicals. RES can therefore be considered as a potential therapeutic agent that could be used in the treatment of pulmonary fibrosis, DNA damage in the lungs, and genotoxicity.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmiâlem Vakıf University (2016/66).

Peer review: Externally peer reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi'nden (2016/66) alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Kilic T, Ciftci O, Cetin A, Kahraman H. Preventive effect of chrysin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2014;37: 2116-24. [\[CrossRef\]](#)

2. Schroll S, Lange TJ, Arzt M, Sebah D, Nowrotek A, Lehmann H, et al. Effects of simvastatin on pulmonary fibrosis, pulmonary hypertension and exercise capacity in bleomycin-treated rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2013; 208: 191-201. [\[CrossRef\]](#)
3. Della Latta V, Cecchetti A, Del Ry S, Morales MA. Bleomycin in the setting of lung fibrosis induction: From biological mechanisms to counteractions. *Pharmacol Res* 2015; 97: 122-30. [\[CrossRef\]](#)
4. Kilic T, Parlakpınar H, Polat A, Taslidere E, Vardi N, Sarihan E, et al. Protective and therapeutic effect of molsidomine on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Inflammation* 2014; 37: 1167-78.
5. Zhu B, Ma AQ, Yang L, Dang XM. Atorvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppressing iNOS expression and the CTGF (CCN2)/ERK signaling pathway. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 24476-91.
5. Zhu B, Ma AQ, Yang L, Dang XM. Atorvastatin attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis via suppressing iNOS expression and the CTGF (CCN2)/ERK signaling pathway. *Int J Mol Sci* 2013; 16: 14: 24476-91. [\[CrossRef\]](#)
6. Sausville E, Peisach, J, Horwitz SB. Effect of chelating agents and metal ions on the degradation of DNA by bleomycin. *Biochemistry* 1978; 17: 2740-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Zitnik R, Respir J. Drug-induced lung disease: cancer chemotherapy agents 1995; 16: 855-65.
8. Reinert T. Bleomycin-Induced Lung Injury. Hindawi Publishing Corporation Journal of Cancer Research 2013.
9. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Amici A, Climent I, Lenz AG, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1990; 186: 464-78. [\[CrossRef\]](#)
10. Verma R, Kushwah L, Gohel D, Patel M, Marvania T, Balakrishnan S. Evaluating the Ameliorative Potential of Quercetin against the Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis in Wistar Rats. *Pulm Med* 2013; DOI: 10.1155/2013/921724. [\[CrossRef\]](#)
11. Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, Sudhandiran G. Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF-kappaB dependant TGF-beta activation: a biphasic experimental study. *Toxicol Lett* 2013; 219: 178-93. [\[CrossRef\]](#)
12. Covey JR, Mancl EE. Recent evidence for pharmacological treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1611-9. [\[CrossRef\]](#)
13. Akgedik R, Akgedik Ş, Karamanlı H, Uysal S, Bozkurt B, Ozol D, et al. Effect of resveratrol on treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Inflammation* 2012; 35: 1732-41. [\[CrossRef\]](#)
14. Iraz M, Erdogan H, Kotuk M, Yagmurca M, Kilic T, Ermis H, et al. Ginkgo biloba inhibits bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *Pharmacol Res* 2006; 53: 310-6. [\[CrossRef\]](#)
15. Yildirim Z, Kotuk M, Erdogan H, Iraz M, Yagmurca M, Kuku I, et al. Preventive effect of melatonin on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. *J Pineal Res* 2006; 40: 27-33. [\[CrossRef\]](#)
16. Ermis H, Parlakpınar H, Gulbas G, Vardi N, Polat A, Cetin A, et al. Protective effect of dexpantenol on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 2013; 386: 1103-10. [\[CrossRef\]](#)
17. Moeller A, Ask K, Warburton D, Gaudie J, Kolb M. The bleomycin animal model: a useful tool to investigate treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis? *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 362-82. [\[CrossRef\]](#)

18. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 449-66. [\[CrossRef\]](#)
19. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 224: 274-83. [\[CrossRef\]](#)
20. Wood LG, Wark PA, Garg ML. Antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol in airway disease. *Antioxid Redox Signal* 2010; 13: 1535-48. [\[CrossRef\]](#)
21. Bradamante S, Barengi L, Villa A. Cardiovascular protective effects of resveratrol. *Cardiovasc Drug Rev* 2004; 22: 169-88. [\[CrossRef\]](#)
22. Wolter F, Ulrich S, Stein J. Molecular mechanisms of the chemopreventive effects of resveratrol and its analogs in colorectal cancer: key role of polyamines? *J Nutr* 2004; 134: 3219-22. [\[CrossRef\]](#)
23. de la Lastra CA, Villegas I. Resveratrol as an antioxidant and pro-oxidant agent: mechanisms and clinical implications. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1156-60. [\[CrossRef\]](#)
24. Akgedik R, Akgedik S, Karamanli H, Uysal S, Bozkurt B, Ozol D, et al. Effect of resveratrol on treatment of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Inflammation* 2012; 35: 1732-41. [\[CrossRef\]](#)
25. Sener G, Topaloglu N, Sehirli AO, Ercan F, Gedik N. Resveratrol alleviates bleomycin-induced lung injury in rats. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20: 642-9. [\[CrossRef\]](#)
26. Özkol H, Musa D, Tuluce Y, Koyuncu I. Ameliorative influence of *Urtica dioica* L against cisplatin-induced toxicity in mice bearing Ehrlich ascites carcinoma. *Drug Chem Toxicol* 2012; 35: 251-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Bradley PP, Priebe DA, Christensen RD, Rothstein G. Measurement of cutaneous inflammation: estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 206-9. [\[CrossRef\]](#)
28. Kandar R, Hajkova N. Assay of total glutathione and glutathione disulphide in seminal plasma of male partners of couples presenting for a fertility evaluation. *Andrologia* 2014; 46: 1079-88. [\[CrossRef\]](#)
29. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193: 265-75.
31. McCord J, Fridovich I. Superoxide dismutase, an enzymatic function for erythrocuprein (hemocuprein). *J Biol Chem* 1969; 244: 6049-53.
32. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-11. [\[CrossRef\]](#)
33. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clin Biochem* 2004; 37: 277-85. [\[CrossRef\]](#)
34. Harma M¹, Harma M, Erel O. Increased oxidative stress in patients with hydatidiform mole. *Swiss Med Wkly* 2003; 133: 563-6.
35. Kocyigit A, Koyuncu I, Taskin A, Dikilitas M, Bahadori F, Turkkan B. Antigenotoxic and antioxidant potentials of newly derivatized compound naringenin-oxime relative to naringenin on human mononuclear cells. *Drug Chem Toxicol* 2016; 39: 66-73 [\[CrossRef\]](#)
36. Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J Clin Pathol* 1988; 41: 467-70. [\[CrossRef\]](#)
37. Vig B, Lewis R. Genetic toxicology of bleomycin. *Mutat Res* 1978; 55: 121-45. [\[CrossRef\]](#)
38. Povirk L, Austin M. Genotoxicity of bleomycin. *Mutat Res* 1991; 257: 127-43. [\[CrossRef\]](#)
39. Lim LO, Neims AH. Mitochondrial DNA damage by bleomycin. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 2769-974. [\[CrossRef\]](#)
40. Amirshahi T, Najafi G, Nejati V. Protective effect of royal jelly on fertility and biochemical parameters in bleomycin-induced male rats. *Iran J Reprod Med* 2014; 12: 209-16.
41. Yasmina M, Abd-Elhakim, Samah R, Khalil, Awad A, Al-Ayadhi LY. Combined Cytogenotoxic Effects of Bee Venom and Bleomycin on Rat Lymphocytes: An *In Vitro* Study. *Biomed Res Int* 2014; DOI: 10.1155/2014/173903 [\[CrossRef\]](#)
42. Stepniak J, Karbownik-Lewinska M. 17 β -estradiol prevents experimentally-induced oxidative damage to membrane lipids and nuclear DNA in porcine ovary. *Syst Biol Reprod Med* 2016; 62: 17-21. [\[CrossRef\]](#)
43. Cadet J. Oxidative degradation pathways of cellular DNA: product formation and mechanistic insights. *Free Radic Biol Med* 2014; DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.598. [\[CrossRef\]](#)
44. Abraham SK, Khandelwal N, Hintzsche H, Stopper H. Antigenotoxic effects of resveratrol: assessment of in vitro and in vivo response. *Mutagenesis* 2016; 31: 27-33.
45. Bingöl G, Gülkaç MD, Dillioğlugil MO, Polat F, Kanli AÖ. Effect of resveratrol on chromosomal aberrations induced by doxorubicin in rat bone marrow cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2014; 766: 1-4. [\[CrossRef\]](#)
46. Karafakioğlu YS, Bozkurt MF, Hazman O, Fidan AF. Efficacy of safranal to cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem J* 2017; 474: 1195-203 [\[CrossRef\]](#)
47. Venkatesan N, Punithavathi V, Chandrakasan G. Curcumin protects bleomycin-induced lung injury in rats. *Life Sci* 1997; 61: PL51-8. [\[CrossRef\]](#)
48. Lei Y, Wang K, Deng L, Chen Y, Nice EC, Huang C. Redox regulation of inflammation: old elements, a new story. *Med Res Rev* 2015; 35: 306-40. [\[CrossRef\]](#)
49. Zhao L, Wang X, Chang Q, Xu J, Huang Y, Guo Q, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Eur J Pharmacol* 2017; 627: 304-12. [\[CrossRef\]](#)
50. Evans P, Lyras L, Halliwell B. Measurement of protein carbonyls in human brain tissue. *Methods Enzymol* 1999; 300: 145-56. [\[CrossRef\]](#)
51. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids* 2012; DOI: 10.1155/2012/736837 [\[CrossRef\]](#)
52. Cortijo J, Cerda-Nicolas M, Serrano A, Bioque G, Estrela JM, Santangelo F, et al. Attenuation by oral N-acetylcysteine of bleomycin-induced lung injury in rats. *Eur Respir J* 2001; 17: 1228-35. [\[CrossRef\]](#)
53. Hemmati AA, Rezaie A, Darabpour P. Preventive effects of pomegranate seed extract on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rat. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2013; 8: 76-80. [\[CrossRef\]](#)

Risk Factors for Early Childhood Caries: A cross-sectional study in a Dental School

Erken Çocukluk Çağı Çürüğü Risk Faktörleri: Kesitsel Bir İnceleme

Mustafa KAYA¹ , Seda METE MANDACI² , Betül KARGÜL² 

¹Department of Pedodontics, Bezmialem Vakıf University School of Dentistry, İstanbul, Turkey

²Department of Pedodontics, Marmara University School of Dentistry, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate possible early childhood caries (ECC) risk indicators in preschoolers who applied for examination/treatment at the Government University Pediatric Dentistry Clinic, İstanbul, Turkey.

Material and Methods: Children aged 36-71 months and their mothers who applied for examination/treatment and consented were enrolled in this cross-sectional survey during a 3-month period. Mother-child pairs were examined intraorally, and caries experience was recorded using (dmft/DMFT) an index. A structured questionnaire inquiring oral hygiene habits and diet history of the children was employed to interview the mothers. Categorical data from children with no clinical caries (NC), ECC, Severe ECC (S-ECC) were compared using Chi-square test and correlation of caries experience in mother-child pairs and were tested with Spearman rho. Statistical significance was set $p < 0.05$.

Results: Two hundred sixty-six children (4.41 ± 0.87 years old) were enrolled in the study. Forty (15.04%) children were diagnosed with ECC, 209 with S-ECC and 17 had NC. Breastfeeding was practiced by 255 (96.2%) mothers, but the duration was not different among groups. There was no significant association with breastfeeding beyond 24 months and caries ($p = 0.743$). Children with S-ECC were snacking more frequently with sweets than ECC ($p = 0.012$). The number of mothers with a visible dental plaque was higher in S-ECC than ECC ($p < 0.01$). Maternal DMF-T scores significantly correlated with their children's dmft in the whole sample ($r = 0.547$, $p < 0.01$).

Conclusion: Preventive measures should begin from pregnancy and focus on oral health/hygiene education to mothers to avoid the devastating effects of ECC.

Keywords: Dental Caries, breastfeeding, bottle feeds, oral health

ÖZ

Amaç: İstanbul'daki bir Devlet Üniversitesi Pedodonti kliniğine başvuran çocuklarda erken çocukluk çağı çürüğü (ECC) risk faktörlerinin incelenmesidir.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya 3 aylık süre içinde muayene/ tedavi edilen ve katılım için onam veren 36-71 ay arası çocuklar ve anneleri dahil edildi. Anne ve çocukların ağız içi muayeneleri yapıp çürük durumu (d/D: çürük, m/M: eksik, f/F: dolgu) dmft- t/DMF- T indeksleri ile belirlendi. Çocukların beslenme, ve ağız hijyen alışkanlıkları anket ile görüşme şeklinde kaydedildi. Çürüksüz (NC), ECC ve Şiddetli ECC (S- ECC) olarak belirlenen çocuklar arası kategorik verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi, anne- çocuk çiftlerinde çürük indeksleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular: İki yüz altmış altı (4.41 ± 0.87 yaş) çocuk çalışmaya dahil edildi. Kırk çocuk ECC, 209 S- ECC, 17 çocuk çürüksüz olarak saptandı. 255 (%96,2) çocuğun anne tarafından emzirildiği görüldü ancak bu süre gruplar arasında fark göstermedi. 24 aydan daha uzun emzirme ile diş çürüğü arasında ilişki saptanmadı ($p = 0.743$). Şekerli gıdalarla atıştırma sıklığı S- ECC grubunda ECC'den fazla bulundu ($p < 0.01$). Görünür dental plak bulunan anne sayısı S- ECC'li çocuklarda ECC'den fazlaydı ($p < 0.01$). Annenin DMF- T skoru çocuklarının dmft- t'leriyle anlamlı ilişki gösterdi ($r = 0.547$, $p < 0.01$).

Sonuç: Okul öncesi çocukların oral hijyen ve diş sağlığı üzerinde anne etkindir. ECC'nin yıkıcı etkilerini engellemek için koruyucu hekimlik uygulamaları gebelikten başlayıp, ağız sağlığı/hijyen eğitimine odaklanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Diş çürükleri, emzirme, biberon beslenmesi, ağız sağlığı

Introduction

Early Childhood Caries (ECC) is a common public health problem of global proportions, especially for those living in the developing world. Although dental caries has shown an overall decline worldwide, it remains a problem among a large number of preschoolers (1, 2).

Cite this article as: Kaya M, Mandacı Mete S, Kargül B. Risk Factors for Early Childhood Caries: A cross-sectional study in a Dental School Bezmialem Science 2018; 6(4): 272-8.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mustafa Sarp KAYA, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, İstanbul E-mail: mkaya3@bezmialem.edu.tr

Received / Geliş Tarihi : 23.04.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 09.10.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Starting with smooth-surface carious lesions on primary maxillary incisors, it quickly spreads to the remaining teeth, causing severe impairment of the dentition. Pain, infection, eating difficulties, and challenges on treating the affected young children makes ECC a complex dental problem (3).

Early Childhood Caries prevalence in literature from developed countries is at 1%-12%, whereas up to 70% prevalence has been reported in developing countries (4, 5). Although different studies reveal different percentages, socioeconomically disadvantaged children are the most severely affected (6). Countrywide and local studies showed similar high-level prevalence in Turkey. A study by Namal et al. reported a 74% prevalence of caries in 3-6-year-olds (7).

Early Childhood Caries is a chronic, transmissible, infectious disease with a multifactorial etiology (8). Dietary factors significantly associated with ECC include frequency, timing, and amount of sugar consumption (9). Specific dietary factors include daily sucrose intake, nighttime feeding, frequent consumption of sugary drinks (particularly juice) and carbonated drinks, amount and frequency of the sweet intake, frequent feeding during the day (10-12). Complex interactions between the use of sweetened pacifiers, breastfeeding on demand, neglected oral hygiene, *Streptococcus mutans* (MS), maternal education and dental health awareness, family structure, and social status make its etiology complex (9).

Other factors associated with ECC include genetic predisposition and parental education as well as nutritional, environmental, socioeconomic, and parental style factors (13). Education level is considered an important socioeconomic indicator, and maternal education level is related to the prevalence of dental caries (9, 12).

The most likely suspected causative agent for ECC is *Streptococcus mutans* (MS). Establishment and expression of its infection depend on diet and transmission. MS may be transmitted from a vertical or a horizontal source. Maternal saliva is the primary source for vertical MS transmission for children (4). Factors related to infant feeding practices, such as frequent exposure to sugar, frequent snacking, feeding sweetened drinks in bed, and sharing foods with adults as well as maternal caries status, oral hygiene, and dietary habits predispose to early MS colonization and establishment of high MS counts. Vertical transmission is the main route for MS colonization. Evidence for horizontal transmission may also be important owing to socioeconomic changes in the Western culture i.e., the use of daycare facilities when both parents are employed (4, 14).

Our study aimed to investigate possible risk indicators, feeding habits of preschoolers, and maternal oral health in Istanbul, Turkey.

Methods

Sample size calculation

According to a previous pilot study conducted at our department (80% caries prevalence with 5% error and 95% confi-

dence interval) minimum sample size was determined as 243 subjects.

Study population

This study was conducted at the Marmara University, Department of Pediatric Dentistry for a period of 3 months (September-December 2014) in children aged 36-71 months fulfilling the eligibility criteria and whose parents provided written consent to participate after its purpose was explained. Socioeconomically disadvantaged children comprise the majority of the patient profile. Systematically healthy children that have completed their primary teeth eruption and mothers of the children that were diagnosed with ECC were included in the study. Two hundred sixty-six children were enrolled. Children and ECC mothers were clinically examined, and a structured questionnaire was filled. Ethical approval was obtained from the Marmara University Ethical Committee (16.11.2012/129).

Eligibility Criteria:

- Age, 36-71 months.
- Mother should be present during examination.
- Child's verbal assent.
- Completed primary dentition.
- No history of systemic illness.

Survey and clinical examination

Two dentists filled out a questionnaire (Table 1) by interviewing mothers during the visit. Two calibrated examiners conducted clinical exams, and the kappa value was 0.8 tested on 25 children out of the sample. (MS, KS). To avoid potential bias, the same interviewer did not perform oral examinations. The child/mother was seated on a dental chair, and dental examination was performed on dry surfaces; cavitated and visible carious teeth were noted according to World Health Organization criteria (15) on the examination form; DMFT and dmft scores were recorded. Each child was classified as follows:

1. No clinical caries (NC)
2. With Caries
 - a) ECC: Presence of one or more decayed, missing, or filled tooth surfaces in any primary tooth in a child under 6 yrs of age.
 - b) Severe ECC (S-ECC): Decayed, missing, or filled scores of ≥ 4 (ages 3 to < 4), ≥ 5 (ages 4 to < 5), or ≥ 6 (ages 5 to < 6) (8).

The results were reviewed from both disease perspective as caries/NC and according to AAPD ECC criteria to study specific clinical features of this diagnosis approach (NC/ECC/S-ECC).

Descriptive statistics for continuous variables were reported as mean $\pm$ standard deviation and median (minimum- maximum). Independent and nonnormally distributed data were analyzed using Kruskal Wallis, post hoc Mann-Whitney U

Test with Bonferroni corrections for three groups, and Mann-Whitney U Tests for two group comparisons. Categorical variables were compared for statistical differences across groups using X² tests and Fisher's exact tests. Spearman's rho was used for correlations. Statistical significance was set p<0.05. Statistical analyses were performed using MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013).

Results

Demographic data

Two hundred sixty-six children (mean age±standard deviation, 4.41±0.87) were enrolled in the study (Figure 1). Forty (15.04%) children (17 girls and 23 boys) were diagnosed with ECC, 209 (78.57%; 77 girls, 132 boys) with S-ECC, and 17 (6.39%) children (10 girls and 7 boys) had NC. Gender

Table 1. Contents of the questionnaire

Demographic Data

Age

Gender

Mother's education level (None/Elementary/High school/University)

Number of siblings

Child Feeding Practices

History, timing, and duration of breast feeding (Yes/No, Day/Night/Day and Night, 0-6 months/1 year of age/2 years of age/3 years of age/3+ years of age)

History, timing, and duration of bottle feeding (Yes/No, Day/Night/Day and Night, 0-6 months/1 year of age/2 years of age/3 years of age/3+ years of age)

Contents of bottle feeding (Daytime; Water/Milk/Juice/Formula, Nighttime; Water/Milk/ Juice/Formula)

Frequency of snacking with processed sweets and confectionary/day (Yes/No, 1-3 times a day/3+ times a day)

Dental Health Behaviors

Age of first dental examination

Age of commencement of toothbrushing (Not Brushing/ Upon tooth eruption/1 year of age/2 years of age/3- 4 years of age)

Toothpaste use

Frequency of toothbrushing (Not brushing/Once a day/ Twice a day)

Mother's DMFT value

Visible dental plaque presence/absence in mother

Table 2. Breastfeeding duration

	None	0-6 months	Age 1	Age 2	Age 3	Age 3+	Total	p
NC	2(11.8)	4 (23.5)	4 (23.5)	5 (29.4)	1 (5.9)	1 (5.9)	17 (100)	0.235
ECC	3(7.5)	11 (27.5)	6 (15)	12 (30)	7 (17.5)	1 (2.5)	40 (100)	
SECC	5(2.4)	37 (17.7)	39 (18.7)	89 (42.6)	32 (15.3)	7 (3.3)	209 (100)	
Total	10(3.8)	52 (19.5)	49 (18.4)	106 (39.8)	40 (15)	9 (3.4)	266 (100)	

Fisher's Exact

Table 3. Daytime/Nighttime bottle content

	Daytime						Nighttime					
	Milk		Juice		Formula		Milk		Juice		Formula	
	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes	No	Yes
ECC	39 (97.5)	2 (2.5)	40 (100)	0	39 (97.5)	1 (2.5)	39 (97.5)	1 (2.5)	40 (100)	0	39 (97.5)	1 (2.5)
S- ECC	123 (58.9)	86 (41.1)	166 (79.4)	43 (20.6)	154 (73.7)	55 (26.3)	160 (76.6)	49 (23.4)	202 (96.7)	7 (3.3)	188 (90)	21 (10)
p	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05						

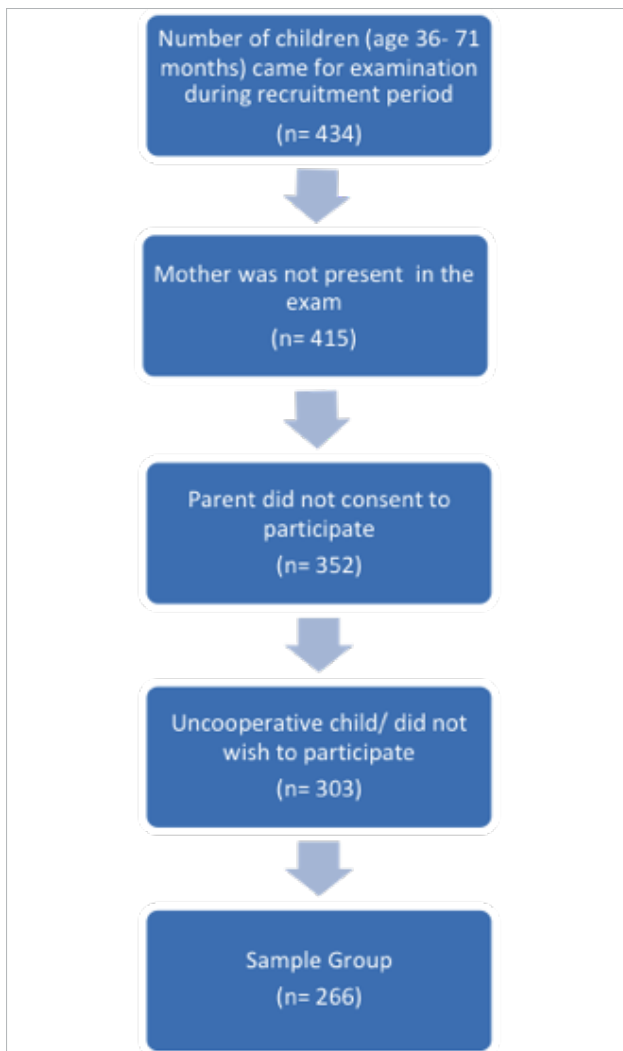


Figure 1 . Flowchart of children participating in the study

distribution was not different between groups ($p=0.181$). Median dmft (min-max) for ECC group was 3 (1-5) and 10 (4-20) for the S-ECC group (3). Age was not different among groups ($p=0.36$); however, the dmft of children was significantly different between groups ($p<0.01$). Majority of the mothers (57.7%) and fathers (50.6%) were primary school graduates. Parental education level was not different from NC, ECC, and S-ECC diagnoses (Fisher's exact test, $p=0.888$ and $p=0.104$, respectively).

Child feeding/Dietary practices

Two hundred and fifty-five (96.2%) mothers in the entire sample practiced breastfeeding. Duration of breastfeeding was not statistically different among groups. (Table 2) There was no significant association between breastfeeding beyond 24 months and caries (Fisher's exact test, $p=0.743$).

Overall, 178 (66.91%) children were bottle-fed: 28 (10.52%) children with ECC, 140 (52.63%) with S-ECC, and 11 (4.14%) NC. The timing of bottle feeding (daytime/ nighttime/both) was not different among the study groups (Fisher's exact test= 0.873). The number of children bottle-fed with

water, milk, fruit juice, and formula were higher in S-ECC group than ECC group during day time. Nighttime fruit juice and formula were not different between S-ECC and ECC but milk was more common in S-ECC group ($p = 0.002$) (Table 3).

The majority (94.7%) of children were snacking between meals in the whole sample. Times of snacking between meals was not different among the three groups ($p=0.258$). Children diagnosed with S-ECC were snacking more frequently with sweets more than ECC children during the day ($p=0.012$).

Dental health behaviors

The median age of children at the first dental visit was statistically different among the groups ($p=0.002$). The first dental visit to S-ECC kids was significantly earlier than ECC and NC ($p<0.05$). Time for beginning tooth brushing (started eruption/age 1/age 2/age 3) was not different among all groups ($p=0.889$). The frequency of the tooth brushing was no different among the three groups ($p=0.44$) and 82% of the children were using toothpaste for brushing but this was not different from groups ($p=0.155$).

Hundred and thirty-two children had at least one sibling; half of the families (49.6%) had two children. The frequency of single kids versus kids with at least one sibling was not significantly different from the three groups ($p=0.548$). Median DMF-T scores: 0 (0-18) for ECC group mothers were significantly higher than S-ECC mothers: 8 (0-21) ($p<0.001$). The number of mothers with visible dental plaque (Fisher's exact, $p<0.01$) and median DMFT scores ($p<0.001$) was higher in S-ECC than ECC. Maternal DMF-T scores significantly correlated with their children's dmft-t in the entire sample ($r=0.547$, $p<0.01$). Although majority of the mothers 233 (90%) do not put their infant's pacifier or feeding bottle in their mouth, nearly half of the mothers admitted (44.2%) they do not refrain from tasting their kids meal with his/her spoon, which is significantly higher in S-ECC group than ECC group ($p<0.01$).

Discussion

Epidemiological studies show that the ECC prevalence varies from population to population; however, disadvantaged children, regardless of race, ethnicity or culture, are the most vulnerable (16). Our study was conducted at a government-funded University Clinic in Istanbul, which is the most densely populated city in the country. Majority of the patients were referred from all over the city for their extensive dental treatment needs. The participants of our study were routine incoming patients seeking advanced dental treatment covered by government insurance for children below 18 years of age. This level of caries prevalence is higher than 69.8% caries prevalence reported by Gokalp et al. (17) and 70.5% reported by Olmez et al. (18) in children of similar age.

Breastfeeding presents immunological, nutritional, and psychological advantages. Although breast milk is noncariogenic,

it does contain lactose, which can be used by cariogenic bacteria to produce acids (19, 20). Ad libitum breastfeeding or breastfeeding for longer duration decreases the plaque pH and thereby increases the risk of ECC (21). A regression analysis performed by Nunes et al. (11) reported that prolonged breastfeeding per se was not a risk factor of ECC. Duration of breastfeeding was not different among groups in our study, similar to the study conducted by Paglia et al (2). The association with caries and a child ever breastfed should be interpreted with accompanying dietary habits.

Caries depend on multiple factors; however, diet and oral hygiene are two of the highest ranked. Owing to the historical evolution of the ECC concept, baby bottle use has been inquired in many studies and recommended by the AAPD to be used without sugar-containing liquids (8, 10-12, 18). Bottle feeding was practiced by 66.91% in the whole sample and the duration or timing was not different between groups. Bottle use, particularly with sweetened liquids has been associated with ECC in the literature (12, 22). However, this is reported not to be an implementing factor of all cases (23).

Frequent snacking increases the acidogenic/aciduric bacteria colonization and subsequently leads to the dominance of the MS, with the progression of caries lesions (9). The increased amount of sugar snacks and its between meal consumption are significant caries risk factors (24). Snacking frequency between meals was not different from our study but higher in S-ECC than ECC. According to Rosenblatt et al. (10), the prevalence of caries and the number of sugary snacks between meals and a cariogenic diet were strongly related to ECC.

The questionnaire method is a common methodology used in ECC studies and is a shortcoming in our study (12, 25). This method of history taking to depend on mother's recollection of the past and motives of social desirability may cause information bias. The other shortcoming of our study is the lack of microbiological evidence to support MS transmission of the mother similarly by Agarwal et al. (9). Parents influence on their children's oral hygiene and eating preferences has been reported repeatedly, but the motives behind those actions are unknown to the dental community (5). Examining parental rearing styles concerning child's oral health beyond socioeconomic status and emphasizing on child-parent interaction may shed more light on this issue.

According to King et al. (26), most children receive the benefit of oral hygiene practice in their first year. There was only a marginal increase in the caries prevalence of those children in whom initiation of tooth brushing/cleaning was delayed (26, 27). Majority of the children started toothbrushing after 3 years of age, and initiation time was not different between study groups in our study.

Being the primary caretaker of the child makes the mother influential on the eating and oral hygiene practices of the child (28). Besides her influence on eating and oral hygiene, moth-

ers are also a potential source for MS transmission if they engage in practices such as tasting the infant's food and sharing eating utensils (29). Higher maternal DMFT scores were reported on ECC compared with children without caries previously (2), and this result was reaffirmed between ECC and S-ECC mothers in our study. Salivary transmission link has been established more than three decades ago; unfortunately, a significant portion of the mothers in our study share utensils for tasting their child's meal and this behavior is significantly higher in S-ECC group than ECC.

Mother-child oral hygiene levels correlated in our study similar to Mohebbi et al (25). Mother's caries experience was moderately correlated to their children's caries level in agreement with Zanata et al. (30) and Agarwal (9). Caries experience correlation between mother-child pairs may be the result of both salivary transmission and maternal neglect towards their child's oral hygiene. Preschool children's hand dexterity is generally accepted as insufficient to effectively perform toothbrushing; thus, parental assistance is necessary (20, 31). Although we failed to measure parental supervision during tooth brushing, the disproportion between reported child tooth brushing frequency and caries experience of the sample might have been effected by it.

The first dental visit is recommended before 12 months of age; still, data indicate that approximately 9% in the USA and 40% of 3-4-year-olds in Australia are taken to a dental Professional (1). In our study, the median age of the children with ECC at the first dental visit was 4 years, and the age of the first visit was not different from study groups. This represents the country's habit of seeking dental care when and if dental pain occurs (32, 33). But the situation is also a paradox considering the frequent checkups at young ages performed by pediatricians.

In Turkey, the government took a step in 2008 to provide access to primary health care for all citizens. In these clinics, medical doctors provide basic exams, vaccinations, and referral to advanced facilities if necessary. To change this caries trend in the country in the years to come integration of dental exams to children's regular medical visits and reaching out to non-dental medical professionals to create awareness can be considered.

Early childhood caries has been reported by numerous researchers in varying degrees in Turkey (7, 18, 34). Caries harm the child's physical health, emotional wellbeing and also burden the healthcare system economically. Parental influence on their children's caries experience is certain; however, the motives behind those actions are unknown to the dental community. Parental rearing styles concerning the child's oral health need to be examined beyond socioeconomic status with the inclusion of child-parent interaction. Evidence for this current study can be used to help caries prevention in the future and risk minimization activities in preschool children.

Conclusion

Mother's influence on oral hygiene and health was apparent in preschoolers with caries. Preventive measures should begin from the pregnancy and focus on oral health/hygiene education to mothers to avoid its devastating effects.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of the Marmara University (Protocol Number:129).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the parents of the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.K.; Design - B.K.; Supervision - B.K.; Fundings - B.K., S.M., S.K.; Data Collection and/or Processing - S.M., S.K.; Analysis and/or Interpretation - B.K., S.M., S.K.; Literature Search - B.K., S.M., S.K.; Writing Manuscript - S.M., S.K.; Critical Review - B.K., S.K.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara üniversitesi Etik Kurulu 'ndan (129) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.K.; Tasarım - B.K.; Denetleme - B.K.; Kaynaklar - B.K., S.M., S.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.M., S.K.; Analiz ve/veya Yorum - B.K., S.M., S.K.; Literatür Taraması - B.K., S.M., S.K.; Yazıyı Yazan - S.M., S.K.; Eleştirel İnceleme - B.K., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

- Arora A¹, Schwarz E, Blinkhorn AS. Risk factors for early childhood caries in disadvantaged populations. *J Invest Clin Dent* 2011; 2: 223-8. [CrossRef]
- Paglia L, Scaglioni S, Torchia V, De Cosmi V, Moretti M, Marzocchi G, et al. Familial and dietary risk factors in Early Childhood Caries. *Eur J Paediatr Dent* 2016; 17: 93-9.
- Ismail AI. Determinants of health in children and the problem of early childhood caries. *Pediatr Dent* 2003; 25: 328-33.
- Fung MHT, Wong MCM, Lo ECM, Chu CH. Early Childhood Caries: A Literature Review. *J Oral Hyg Health* 2013; 1: 1-7.
- Hooley M, Skouteris H, Boganin C, Satur J, Kilpatrick N. Parental influence and the development of dental caries in children aged 0-6 years: a systematic review of the literature. *J Dent* 2012; 40: 873-85. [CrossRef]
- Berkowitz RJ. Causes, treatment and prevention of early childhood caries: a microbiologic perspective. *J Can Dent Assoc* 2003; 69: 304-7.
- Namal N, Vehit HE, Can G. Risk factors for dental caries in Turkish preschool children. *J Indian Soc Pedod Prev Dent* 2005; 23: 115-8. [CrossRef]
- American Academy of Pediatric Dentistry. Policy on Early Childhood Caries (ECC): Classifications, Consequences, and Preventive Strategies. *Pediatr Dent* 2016; 37: 50-2.
- Agarwal V, Nagarajappa R, Keshavappa SB, Lingesh RT. Association of maternal risk factors with early childhood caries in schoolchildren of Moradabad, India. *Int J Paediatr Dent* 2011; 21: 382-8. [CrossRef]
- Rosenblatt A, Zarzar P. Breast-feeding and early childhood caries: an assessment among Brazilian infants. *Int J Paediatr Dent* 2004; 14: 439-45. [CrossRef]
- Nunes AM, Alves CM, Borba de Araujo F, Ortiz TM, Ribeiro MR, Silva AA, et al. Association between prolonged breast-feeding and early childhood caries: a hierarchical approach. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012; 40: 542-9. [CrossRef]
- Hallett KB, O'Rourke PK. Social and behavioural determinants of early childhood caries. *Aust Dent J* 2003; 48: 27-33. [CrossRef]
- Qin M, Li J, Zhang S, Ma W. Risk factors for severe early childhood caries in children younger than 4 years old in Beijing, China. *Pediatr Dent* 2008; 30: 122-8.
- Vadiakas G. Case definition, aetiology and risk assessment of early childhood caries (ECC): a revisited review. *Eur Arch Paediatr Dent* 2008; 9: 114-25. [CrossRef]
- WHO. Oral Health Surveys. Basic Methods. 4th ed. Geneva: World Health Organization; 1997.
- Caulfield PW, Li Y, Bromage TG. Hypoplasia-associated severe early childhood caries-a proposed definition. *J Dent Res* 2012; 91: 544-50. [CrossRef]
- Gokalp S, Dogan G, Tekcicek M, Berberoğlu A, Unluer S. The Oral Health Profile of 5,12 and 15 Year Olds, Turkey-2004. *Hacettepe Dis Hekimligi Fakultesi Dergisi* 2007; 31: 3-10.
- Olmez S, Uzamis M, Erdem G. Association between early childhood caries and clinical, microbiological, oral hygiene and dietary variables in rural Turkish children. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 231-6.
- Aimutis WR. Lactose cariogenicity with an emphasis on childhood dental caries. *International Dairy Journal* 2012; 22: 152-8. [CrossRef]
- Gopal S, Chandrappa V, Kadidal U, Rayala C, Vegesna M. Prevalence and Predictors of Early Childhood Caries in 3- to 6-year-old South Indian Children-A Cross-sectional Descriptive Study. *Oral Health Prev Dent* 2016; 14: 267-73.
- Subramaniam R, Prashanth P. Prevalence of early childhood caries in 8-48 month old preschool children of Bangalore city, South India. *Contemp Clin Dent* 2012; 3: 15-21. [CrossRef]
- Ozer S, Sen Tunc E, Bayrak S, Egilmez T. Evaluation of certain risk factors for early childhood caries in Samsun, Turkey. *Eur J Paediatr Dent* 2011; 12: 103-6.
- Reisine S, Douglass JM. Psychosocial and behavioral issues in early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 32-44. [CrossRef]

24. Ozen B, Van Strijp AJ, Ozer L, Olmus H, Genc A, Cehreli SB. Evaluation of Possible Associated Factors for Early Childhood Caries and Severe Early Childhood Caries: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *J Clin Pediatr Dent* 2016; 40: 118-23. [\[CrossRef\]](#)
25. Mohebbi SZ, Virtanen JI, Murtomaa H, Vahid-Golpayegani M, Vehkalahti MM. Mothers as facilitators of oral hygiene in early childhood. *Int J Paediatr Dent* 2008; 18: 48-55.
26. King NM, Wu, II, Tsai JS. Caries prevalence and distribution, and oral health habits of zero- to four-year-old children in Macau, China. *J Dent Child (Chic)* 2003; 70: 243-9.
27. Ayhan H. Influencing factors of nursing caries. *J Clin Pediatr Dent* 1996; 20: 313-6.
28. Mattila ML, Rautava P, Sillanpaa M, Paunio P. Caries in five-year-old children and associations with family-related factors. *J Dent Res* 2000; 79: 875-81. [\[CrossRef\]](#)
29. Litt MD, Reisine S, Tinanoff N. Multidimensional causal model of dental caries development in low-income preschool children. *Public Health Rep* 1995; 110: 607-17.
30. Zanata RL, Navarro ME, Pereira JC, Franco EB, Lauris JR, Barbosa SH. Effect of caries preventive measures directed to expectant mothers on caries experience in their children. *Braz Dent J* 2003; 14: 75-81. [\[CrossRef\]](#)
31. Sheehy E, Hirayama K, Tsamtouris A. A survey of parents whose children had full-mouth rehabilitation under general anesthesia regarding subsequent preventive dental care. *Pediatr Dent* 1994; 16: 362-4.
32. Mumcu G, Sur H, Yildirim C, Soylemez D, Atli H, Hayran O. Utilisation of dental services in Turkey: a cross-sectional survey. *Int Dent J* 2004; 54: 90-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Topaloglu-Ak A, Eden E, Frencken JE. Managing dental caries in children in Turkey-a discussion paper. *BMC Oral Health* 2009; 9: 32. [\[CrossRef\]](#)
34. Dogan D, Dulgergil CT, Mutluay AT, Yildirim I, Hamidi MM, Colak H. Prevalence of caries among preschool-aged children in a central Anatolian population. *J Nat Sci Biol Med* 2013; 4: 325-9. [\[CrossRef\]](#)

Tekrarlayan Düşükleri Olan Kadınlarda Faktör XII Aktivitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages

Nilay KARACA¹ , Lebriz Hale AKTÜN² 

¹Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Medikalpark Gaziosmanpaşa Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Amacımız tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda faktör XII aktivitesinin aPTT ölçümüyle değerlendirilmesidir.

Yöntemler: Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında tekrarlayan düşük problem ile kliniğimize başvuran toplam 145 hastada yapıldı. Dahil olma kriterleri olarak 12. gebelik haftasının altında ardışık 2 tane ya da ardışık olmayan 3 tane düşük hikayesi olan hastalar alındı. Faktör XII aktivitesi aPTT bakılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 145 tekrarlayan düşükleri olan kadınların ortalama yaşları 28.4 (±7.6) ve ortalama düşük sayısı ise 2 olarak tespit edildi. Ortalama Faktör XII aktivitesi %106.19±33.62 (90-200) bulundu. Hastaların %6,8'inde (n=10) faktör XII aktivitesi %60 dan küçük olarak bulundu. Faktör XII aktivitesi %35'in altında toplam 3 vaka vardı. %93,2 (n=135) hastada faktör XII aktivitesi %60'dan büyük olarak bulundu.

Sonuç: Tekrarlayan düşükleri olan vakalarda rutin trombofilik faktörlerin araştırılması sırasında en azından aPTT ölçümünün yapılması tanı açısından faydalı olabilir. Uzamış aPTT si olan kadınlarda açıklayıcı bir sebep yoksa, her ne kadar nadir de olsa faktör XII bakılması önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Tekrarlayan düşükler, aPTT, FaktörXII

ABSTRACT

Objective: Our aim is to evaluate factor XII activity in women with recurrent miscarriages by active partial thromboplastin time (aPTT) measurement.

Methods: This study was conducted in 145 patients admitted to our clinic with recurrent miscarriages between 2014 and 2016. The inclusion criteria were two consecutive or three non-consecutive miscarriages in low-grade patients under the 12th gestational week. Factor XII activity was assessed by aPTT.

Results: The mean age of women with 145 recurrent miscarriages included in the study was 28.4 (±7.6) years and the mean number of abortions was 2. The mean factor XII activity was 106.19±33.62% (range, 90-200). Factor XII activity was found to be <60% in 6.8% (n=10) of the patients. There were a total of three cases with <35% factor XII activity. Factor XII activity was found to be >60% in 93.2% (n=135) of the patients.

Conclusion: In the case of recurrent miscarriages, at least aPTT measurement during routine thrombophilic factors may be useful for diagnosis. Investigation of factor XII may be suggested to the patient have prolonged aPTT.

Keywords: Recurrent miscarriages, aPTT, Factor XII

Giriş

Tekrarlayan düşükler infertilitenin en önemli nedenlerinden birisi olup reproduktif dönemdeki kadınların %2 ile 4'ünü etkiler (1). Tekrarlayan düşükler, 20. gebelik haftasından önce ardışık 2 ya da ardışık olmayan 3 ve üzeri olan gebelik kaybı olarak tanımlanır (2). Üstelik önceki gebelikte oluşan düşük sayısı arttıkça da takip eden gebelikte düşük yapma olasılığı daha da artar (3). Pek çok etyolojik faktörler olmasına rağmen tekrarlayan düşüklerin %30 ile 40'ında hala belirli bir neden tespit edilememektedir (4, 5).

Erken trofoblastik invazyon sırasında fibrinolitik sistemin önemli rolü olmaktadır (6). Bu nedenle fibrinolitik sistemi olumsuz etkileyen faktör XII a eksikliği ya da plazminojen aktivatör inhibitörün artışı gibi nedenler trofoblastik invazyonu kısıtlayabilir (6). Trombofilik faktörlerin tekrarlayan düşükler etyolojisindeki etkileri 1990'lı yıllarda ilk kez tanımlandıktan sonra hereditör trombofililerin etkileriyle ilgili çok sayıda çalışma bildirilmiştir (7, 8). Edinsel trombofililerden ise özellikle antifosfolipid sendromunun tekrarlayan düşük etyolojisindeki rolleri iyi araştırılmış olmasına rağmen bu konuda nadir bir durum olan kazanılmış faktör XII eksikliğinin de bir neden olabileceği bildirilmiştir (9). Ancak bazı çalışmalar edinilmiş

Cite this article as: Karaca N, Aktün LH. Evaluation of Factor XII Activity in Women with Recurrent Miscarriages. Bezmialem Science 2018; 6(4): 279-82.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Nilay KARACA, Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: karacanilay@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 05.07.2017

Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2017

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

faktör XII eksikliğinin, tekrarlayan düşüğü olup antifosfolipid antikorları pozitif hastaların bir alt grubu olabileceğine dikkat çekmişlerdir (10, 11).

Faktör XII eksikliği otosomal resesif geçişli olarak herediter kaynaklı ya da antifosfolipid sendromunun alt grubu içerisinde edinilmiş kökenli olarak tekrarlayan düşüklerin nadir bir nedeni olabilir (12). Faktör XII eksikliğinin tekrarlayan düşükler ile olan ilişkisi konusunda pek çok çalışma bildirilmiştir (6, 13, 14).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda, tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda faktör XII aktivitesinin indirekt göstergesi olan aPTT ölçümünün değerlendirilmesini planladık.

Yöntemler

Bu çalışma 2014-2016 yılları arasında tekrarlayan düşük problemi ile kliniğimize başvuran toplam 145 hastada yapıldı. Çalışma öncesi etik onay İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (10840098-604.01.01-E.9537) alındı ve hastalardan kabul onayı alındı. Dahil olma kriterleri olarak American Fertility Cemiyetinin 2012 yılındaki komite görüşündeki tanımlama kriterini içeren 12. gebelik haftanın altında ardışık 2 tane ya da ardışık olmayan 3 tane düşük hikayesi olan hastalar alındı. Hastaların paternal ve maternal karyotip analizi ile herediter trombofilik nedenlerinden protrombin gen mutasyonu ve faktör V leiden mutasyon analizi homozigot normal idi. Protein C ve protein S aktivitesi problemi olmayan hastalar gruba dahil edildi. Faktör XII aktivitesini değerlendirmek için indirekt bir gösterge olan aPTT bakıldı. Aynı zamanda aPTT'nin etkilenebileceği durumlardan gebelik, inflamasyon, yaş ve otoantikörler; hastalardan gebelik testi, CRP, antikardiolipin

antikor IgM ve IgG, lupus antikoagülan ve antinükleer antikor bakılarak değerlendirildi. Hastanemizde aPTT ölçümü Behring koagülasyon sistemi (BCS; Dade Behring Inc., Liederbach, Germany) kullanılarak yapıldı. Plazma (George King Bio-Medical Inc., St. Overland Park, KS, USA) Pathromtin SL (Dade Behring Inc.) ve 0.02 mol/L CaCl₂ (Calcium Chloride) (Sysmex International Reagents Co., Ltd., Kobe, Japan) ile inkübe edildi. Bu karışım hasta ya da standart plazma ile inkübe edildi ve pıhtılaşma zamanı kaydedildi. Aktivite standart insan plazma referansı yüzdesi olarak belirtildi ve cut-off seviyesi 10, 35, 60 ve 150 değerlendirildi.

İstatiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) software kullanıldı. Devamlı değişkenler $\pm$ standart deviasyon (SD) ve kategorik değişkenler ise sayı olarak ifade edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 145 tekrarlayan düşükleri olan kadınların karakteristik özellikleri Tablo-1 de özetlenmiştir. Ortalama yaşları 28,4 (± 7.6) ve ortalama düşük sayısı ise 2 olarak tespit edildi.

Tablo-2 de ise çalışma grubunun faktör XII eksikliğinin indirekt göstergesi olarak aPTT dağılımı % olarak gösterildi. Ortalama PT yüzdesi %106,19 $\pm$ 33.62 (90-200) bulundu. Hastaların %6,8'inde (n=10) PT yüzdesi %60'tan küçük olarak bulundu. PT yüzdesinin %35'in altında toplam 3 vaka vardı. %93,2 (n=135) hastada PT yüzdesi %60'tan büyük olarak bulundu.

Tartışma

Fibrinolitik sistem plasental invazyon sırasında oldukça önemli bir role sahip olduğundan, son yıllardaki çalışmalar tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik komplikasyonlarda bu konuyu araştırmaya odaklanmıştır. Daha önceki çalışmalar faktör XII eksikliğinin tekrarlayan düşükleri olan hastalarda %2,9-15 arasında bildirmelerine rağmen (14-16) biz çalışmamızda faktör XII eksikliğinin indirekt göstergelerinden biri olan aPTT aktivitesini çok da farklı olmayacak şekilde %2,06 olarak bulduk.

Genel olarak bilinen trombofilik nedenleriyle beraber, faktör XII aktivitesinin de anlamlı olarak tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda azaldığı gösterilmiştir (17, 18). Faktör XII'nin hem koagülasyon hem de fibrinolitik yol üzerinde etkisi olmasına rağmen henüz hangi mekanizmayla tekrarlayan düşüklere neden olabileceği netleşmemiştir (19, 20). Ancak çalışmaların genel sonuçlarına göre faktör XII eksikliğinin kanamaya eğilimin artışından çok tromboembolik etkisi ile bu patolojide rolü olabileceği bildirilmektedir (14, 21). Özellikle hemokoryoendotelyal damarlarda, faktör XII eksikliği ile oluşan muhtemel plasental mikrotrombüsler, düşükle sonuçlanan gebeliklere neden olmaktadır (14, 22). Yapılan pek çok çalışmada, geleneksel trombofililer kadar faktör XII

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Ortalama	min-maks
Yaş (ort $\pm$ SD) (yıl)	28,4 $\pm$ 7.6	19-37
Gravida	4	2-9
Abortus	2	2-8
Daha önce canlı doğum	0	0-2

Tablo 2. Habitüel abortuslu kadınlardaki Faktör XII seviyesinin değerlendirmede kullanılan PT dağılımı yüzdesi

PT dağılımı	n=145	%	Mean $\pm$ SS
<%10	1	0,3	0,9
%10-35	2	1,4	23,65 $\pm$ 7,49
%35-60	7	5,1	49,71 $\pm$ 6,71
%60-150	117	81,1	103,47 $\pm$ 18,23
%150-200	18	12,1	179,61 $\pm$ 15,41
Total	145	100	106,19 $\pm$ 33,62

aktivitesinin azlığının da tekrarlayan düşüklerde bu mekanizmayla rol aldığı gösterilmiştir (17). İlginç olan tahmin edilen bu patofizyolojiye rağmen neden bazı araştırmacıların bizim çalışmamızda olduğu gibi faktör XII aktivitesinin azalması ile tekrarlayan düşükler arasındaki ilişkiyi daha az oran da tespit edip, bazılarının ise bu ilişkiyi daha fazla oranda bulmasıdır. Yine bizim çalışmamıza benzer şekilde Yamada ve arkadaşları da tekrarlayan düşük vakalarıyla faktör XII aktivitesinin azlığını %2-4 arasında bulmuşlardır (16). Bu tutarsızlığın muhtemel nedeni, bazı çalışmaların dizaynındaki farklılıklardan ya da değişik genetik faktörlerden dolayı bazı fenotipik farklılıklardan olabilir (14). Çok yakın bir zamanda yapılan bir çalışmada bu konuyu destekler şekilde, faktör XII gen lokusundaki ya da bu gen lokusuna yakın bölgede oluşan etkilerin, hem faktör XII aktivitesi hem de trombotik hastalığa hassasiyeti oluşturduğu bildirilmiştir (23).

Faktör XII aktivitesinin azalmasına neden olan sebeplerden bir tanesi de faktör XII ye karşı gelişen antikorlar olabilir (11). Ya da faktör XII aktivitesini azaltan antifosfolipid antikorların varlığı da tekrarlayan düşüklere neden olabilir (24). Üstüne üstlük bazı çalışmalar da, lupus antikoagülanı ve antifosfolipid antikorları pozitif olan hastalarda faktör XII aktivitesinin azalmasına neden olan ve faktör XII'nin kendisine karşı oluşmuş antikorlar olabileceğini de ek olarak bildirmişlerdir (10). Her ne kadar faktör XII aktivitesinin azalması çalışmaların çoğunda tekrarlayan düşüklere ilişkilendirilmiş olsa da bazı çalışmalar aksine gebelik kayıplar ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (25). Hatta faktör XII aktivitesinin azalmış olmasına rağmen aPTT sonuçlarının normal sınırlar içerisinde olabileceğini bildiren çalışmalarda olmuştur (17).

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı vaka sayımızın azlığı ve aPTT süreleri patolojik bulduğumuz vakalardaki faktör XII düzeylerinin ölçülmemiş olmasıdır. Ayrıca kontrol grubumuzda olmadığından verilerimizin karşılaştırılmamış olması da çalışmamızın eksiklerinden biridir. Belki de tekrarlayan düşüklere olmadan sağlıklı çocukları olan hastalarla karşılaştırılan başka bir çalışma dizaynında elde ettiğimiz sonuçlar farklı yorumlanabilir.

Sonuç

Tekrarlayan düşüklere olan vakalarda çelişkili veriler olmasına rağmen rutin trombofilik faktörlerin araştırılması sırasında en azından aPTT ölçümünün yapılması tanı açısından faydalı olabilir. Uzun aPTT'si olan kadınlarda açıklayıcı bir sebep yoksa, her ne kadar nadir de olsa faktör XII bakılması önerilebilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (10840098-604.01.01-E.9537) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.K, L.H.A.; Tasarım - N.K, L.H.A.; Denetleme - N.K, L.H.A.; Kaynaklar - N.K, L.H.A.; Gereçler - N.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.K.; Analiz ve/veya Yorum - N.K, L.H.A.; Literatür Taraması - N.K, L.H.A.; Yazıyı Yazan - N.K; Eleştirel İnceleme - L.H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İstanbul Medipol University Non-Interventional Clinical Trials Ethics Committee (10840098-604.01.01-E.9537).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.K., L.H.A.; Design - N.K., L.H.A.; Supervision - N.K., L.H.A.; Fundings - N.K, L.H.A.; Materials - N.K.; Data Collection and/or Processing - N.K.; Analysis and/or Interpretation - N.K, L.H.A.; Literature Review - N.K, L.H.A.; Writing - N.K.; Critical Review - L.H.A.

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

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

Kaynaklar

1. Jaslow CR, Carney JL, Kuttah WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2010; 93: 1234-43. [\[CrossRef\]](#)
2. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril* 2013; 99: 63. [\[CrossRef\]](#)
3. Gao H, Tao FB. Prothrombin G20210A mutation is associated with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis update. *Thromb Res* 2015; 135: 339-46. [\[CrossRef\]](#)
4. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009; 2: 76-83.
5. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a metaanalysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 671-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefanos T, Paraskevidis E, Kallantariou SN. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 1146-55. [\[CrossRef\]](#)
7. Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82: 6-9. [\[CrossRef\]](#)
8. Sanson BJ, Fierich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, et al. The risk of abortion and stillbirth in anti-thrombin-, protein C, and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387-8. [\[CrossRef\]](#)

9. Asherson RA, Cervera R. "Primary", "secondary" and other variants of antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1994; 3: 293-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Jones DW, Mackie IJ, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII and recurrent fetal loss in patients with the anti-phospholipid syndrome. *Br J Haematol* 2001; 113: 550-2. [\[CrossRef\]](#)
11. Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII: a possible predictive marker for recurrent fetal loss. *Immunobiology* 2003; 207: 43-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Ozgu-Erdinc AS, Togrul C, Aktulay A, Buyukkagıncı U, Yapar Eyi EG, Erkaya S. Factor XII (Hageman) levels in women with recurrent pregnancy loss. *J Pregnancy* 2014; 2014: 459192. [\[CrossRef\]](#)
13. Inomo A, Sugi T, Fujita Y, Matsubayashi H, Izumi S.-I., Mikami M. The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thromb Haemost* 2008; 99: 316-23. [\[CrossRef\]](#)
14. Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 590-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Dendrinou S, Deliveliotou A, Anastasiou A, Creatsas GK. Role of coagulation factor XII in unexplained recurrent abortions in the Greek population. *J Reprod Med* 2014; 59: 56-62.
16. Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, et al. Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 121-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Matsubayashi H, Sugi T, Suzuki T, Uchida N, Atsumi H, Izumi S, et al. Decreased factor XII activity is associated with recurrent IVF-ET failure. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59: 316-22. [\[CrossRef\]](#)
18. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Mannhalter C, Strohmer E, Baumgarten K, et al. The prevalence of moderate and severe FXII (Hageman factor) deficiency among the normal population: evaluation of the incidence of FXII deficiency among 300 healthy blood donors. *Thromb Haemost* 1994; 71: 68-72. [\[CrossRef\]](#)
19. Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 916-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Girolami A, Randi ML, Gavasso S, Lombardi AM, Spiezia F. The occasional venous thromboses seen in patients with severe (homozygous) FXII deficiency are probably due to associated risk factors: a study of prevalence in 21 patients and review of the literature. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 139-43. [\[CrossRef\]](#)
21. Farsetti A, Misiti S, Citarella F, Felici A, Andreoli M, Fantoni A, et al. Molecular basis of estrogen regulation of Hageman factor XII gene expression. *Endocrinology* 1995; 136: 5076-83. [\[CrossRef\]](#)
22. Rai R, Regan L. Obstetric complications of antiphospholipid antibodies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 387-90. [\[CrossRef\]](#)
23. Soria JM, Almasy L, Souto JC, Bacq D, Buil A, Faure A, et al. A quantitative-trait locus in the human factor XII gene influences both plasma factor XII levels and susceptibility to thrombotic disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 567-74. [\[CrossRef\]](#)
24. Carmona F, Lazaro I, Reverter JC, Tassies D, Font J, Cervera R, et al. Impaired factor XIIa-dependent activation of fibrinolysis in treated antiphospholipid syndrome gestations developing late-pregnancy complications. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 457-65. [\[CrossRef\]](#)
25. Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 115-20. [\[CrossRef\]](#)

Otizmlı Çocuklarda Beyin Difüzyon Tensör Görüntüleme Parametreleri ve Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Brain Diffusion Tensor Imaging Parameters and Effectivity in Children with Autism

Serpil KURTCAN 

Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otizmlı çocuk olgularda beyin hem sağ ve hem de sol tarafında ki beyin sapı, projeksiyon, asosiasyon ve komissural fiberlerinden elde edilen ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity) gibi Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) parametrelerinde beyin her iki tarafı arasında farklılık olup olmadığını belirlemeyi ve aynı zamanda sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya dahil edilen otizm tanılı 30 olgu ve 16 sağlıklı kontrol grubunun Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve DTG bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Kontrol grubuna göre, otizmlı olgularda sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikülde elde edilen ADC değerleri daha yüksek, sağ internal kapsül anterior bacağı, sağ eksternal kapsül, sağ inferior fronto-okspital fasikül, sağ kortikospinal traktus, sağ forseps majör ve korpus kallozum genu düzeyinden elde edilen FA değerleri daha düşüktü. Sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumunkinden daha yüksekti. Kontrol grubuna göre sağ ve sol forseps majör düzeyinden elde edilen AD değerleri daha düşük, sol forseps majör düzeyinden elde edilen RD değerleri daha yüksekti.

Sonuç: Otizmlı çocuklarda beyin farklı lokalizasyonlarında özellikle limbik sistem yapılarında saptanan DTG parametrelerindeki değişiklikler otizmde izlenen sosyal ve iletişimsel bozukluklarla ilişkilendirilebilir. Beyinde birçok farklı lokalizasyonun etkilendiği heterojen bir hastalık olan otizmlı olguların takibinde DTG yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Otizm, difüzyon tensör görüntüleme, ADC, FA, RD

ABSTRACT

Objective: To determine whether there were diffusion tensor imaging (DTI) changes [ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity)] between two cerebral hemispheres among children with autism in both right and left brainstems, association, projection, and commissural fibers and to compare these findings with those of normal healthy subjects.

Methods: Thirty children with autism and 16 age-matched healthy control subjects were included, and their Magnetic Resonance Imaging (MRI) and DTI findings were retrospectively evaluated.

Results: ADC values obtained from the right and left inferior fronto-occipital fasciculus were higher in the autistic subjects than in the control group. FA values obtained from the anterior limb of the right internal capsule, right external capsule, right inferior fronto-occipital fasciculus, right corticospinal tractus, right forceps major, and genu of the corpus callosum were lower in the autistic subjects than in the control group. RD values obtained from the right cingulum were higher compared with those from the left cingulum. AD values obtained from the right and left forceps major were lower, and RD values obtained from the left forceps major were higher in the autistic subjects compared with the control group.

Conclusion: In subjects with autism, DTI parameter changes demonstrated in various brain regions, especially in the limbic system, may be attributed to the social and communication impairment in autism. DTI may be used as an assisting method in autism, which is a heterogeneous disease affecting many locations in the brain.

Keywords: Autism, diffusion tensor imaging, ADC, FA, RD

Giriş

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), tekrarlayıcı ve sıradan davranışların yanısıra konuşma ve sosyal iletişimde bozulma ile karakterize nörolojik durumları içermektedir (1). OSB prevalansı çocuklarda 6/1000'dir (2).

Otizm spektrum bozukluğu olan olgularda sosyal ve iletişimsel bozuklukların limbik yapılarda oluşan anormalliklere bağlı geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (3, 4). Singulat gyrus ve orbitofrontal korteks gibi limbik sistem yapıları kişinin kendinin farkında olması ve başkalarının davranışlarını anlama kapasitesinin gelişimine katkıda bulunmaktadır (5, 6).

Cite this article as: Kurtcan S. Evaluation of Brain Diffusion Tensor Imaging Parameters and Effectivity in Children with Autism. Bezmi Alem Science 2018; 6(4): 283-7.

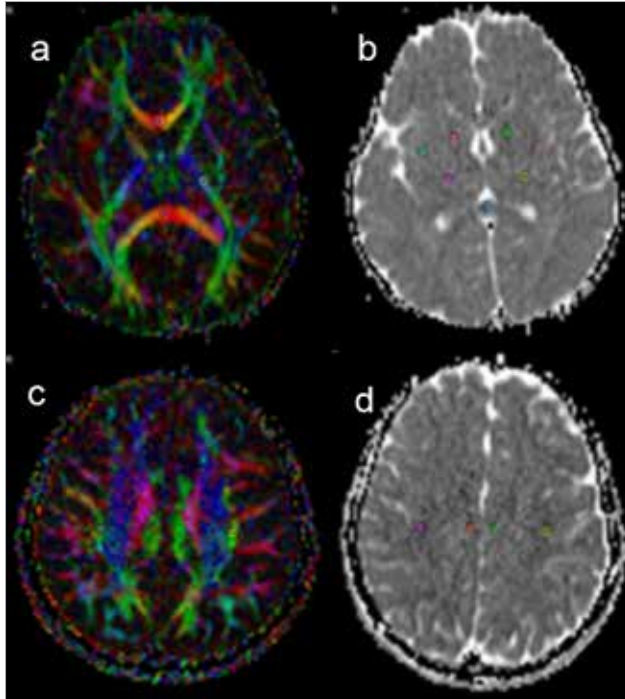
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Serpil KURTCAN, Bezmi Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: s.kurtcan@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmi Alem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmi Alem Science web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmi Alem Vakıf University - Available online at www.bezmi Alem Science.org

Geliş Tarihi / Received : 24.05.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2017

Amigdala ve hipokampus ise duygusal olaylarla ilişkili hafızanın depolanması, yüz tanıma ve görsel ipuçlarının işlenmesinde görev almaktadır (7). Bu açıdan OSB'li olgularda sosyal, bilişsel ve etkin fonksiyonlar üzerine bu bölgelerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, otizmin erken dönem sosyal bozukluklarının sosyal- bilişsel iletişimden sorumlu frontal lobun belirli bölgelerinde saptanan anormalliklerle ilişkili olduğunu gösteren bir takım yapısal ve fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları bulunmaktadır (8, 9).

Son yıllarda, Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) ve fonksiyonel MRG gibi ileri görüntüleme teknikleri ile otizmlili olguların beyinlerinde farklı loblar ve hemisferlerde bağlantıyı sağlayan asosiasyon ve komissural fiberler gibi bağlantı yollarlarında mevcut bir takım bozukluklar olduğunu belirleyen çalışmalar mevcuttur (10, 11). Ancak tarama protokolleri, görüntülerin işlenmesi ve analiz metodlarının standardize olmayışı ile olguların değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerdeki değişkenlikler ve heterojeniteye bağlı literatürde görüntüleme bulguları arasında bir takım tutarsızlıklar olduğu belirtilmektedir (12). Çalışmamızda, daha detaylı olarak otizmlili çocuk olgularda beynin hem sağ ve hem de sol tarafında beyin sapı, projeksiyon, asosiasyon ve kommissural fiberleri gibi beyaz cevher traktlarından elde edilen ADC (apparent diffusion coefficient), FA (fractional anisotropy), AD (axial diffusivity) ve RD (radial diffusivity) değerlerinde her iki taraf arasında farklılık olup olmadığını belirlemeyi ve aynı zamanda sağlıklı kontrol grubunun bulguları ile karşılaştırmayı amaçladık.



Şekil 1. a-d . Difüzyon Tensör Görüntülemesinde; Renkli FA ve ADC haritalamasında ROI'lerin yerleştirilmesi gösterilmektedir. Internal kapsül anterior ve posterior bacağı eksternal kapsül, korpus kallozum genu ve splenium (a, b), singulum ve süperior longitudinal fasikül (c, d)

Yöntemler

Retrospektif çalışmaya otizm tanısı olan 30 olgu (25 erkek ve 5 kadın) ve 16 sağlıklı kontrol (12 erkek, 4 kadın) dahil edilmiştir. Otizmlili olgularda yaş aralığı 3-14 yıl, sağlıklı kontrol grubunda 3-13 yıl idi.

Kontrol grubu klinik özgeçmişinde herhangi bir özellik bulunmayan, baş ağrısı sebebi ile polikliniğe başvuran fiziksel muayenesi ve çekilen MRG'si normal olarak raporlanan sağlıklı olgulardan oluşturuldu. Çalışmaya dahil edilen otizmlili olguların ve sağlıklı kontrol grubun kranyal MRG ve DTG değerlendirmesi Bezmialem Vakıf Üniversitesi Radyoloji Bölümü arşivinden retrospektif olarak yapıldı. Çalışma Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 26.04.2017, No: 7583).

Görüntüleme yöntemi

Görüntüleme, kafa koilinin kullanıldığı 1,5-T MRG sistemi ile gerçekleştirilmiştir (Siemens, Avanto, Erlangen, Germany). Rutin MRG protokolü spin-eko T1- ağırlıklı (TR: 550 ms, TE: 20 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm²; matrix, 125x256), T2-ağırlıklı (TR:4530 ms, TE:100 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm²; matrix, 211x384) ve FLAIR (TR: 8000 ms, TE: 90 ms, TI: 2500 ms; kesit kalınlığı, 5 mm; FOV, 240x240 mm²; matrix, 140x256) görüntülerden oluşturuldu. Ardından TR/TE, 6000/89 ms; matrix, 128x128; FOV, 230x230 mm²; kalınlığı kesit, 5 mm; kesitler arası boşluk, 1,5 mm; kesit sayısı, 20; uzaysal çözünürlük, 1,54 olarak belirlenen single-shot eko-planar sekansa, 2 farklı b değerinde (b=0 ve b=1000 s/mm²), 30 farklı difüzyon duyarlı gradient uygulanarak DTG elde edilmiştir. DTG de elde edilen bilgiler işlenmek üzere Leonardo konsoluna (software version 2,0, Siemens) aktarılarak takibinde DTG parametreleri (ADC, FA, AD, RD) otizmlili olgularda beyinde belirlenen alanlardan hem sağ hem de sol tarafta ölçüldü. Kontrol grupta DTG parametrelerinin sağ ve sol hemisferden ölçülen değerlerinin ortalaması alındı.

Region of interest (ROI) analizi

Otizmlili olgularda organik beyin bozukluğunu dışlamak için çekilen MRG sonrası alınan DTG'de belirlenen beyin sapı, projeksiyon, asosiasyon ve kommissural fiberleri gibi beyaz cevher traktlarından (singulum, süperior longitudinal fasikül, inferior fronto-oksipital fasikül, uncinat fasikül, forseps minor ve majör, eksternal kapsül, internal kapsül anterior ve posterior krusu, kortiko spinal trakt) lokalizasyonlarından hem sağ hem de sol kesimden ve korpus kallozum genu ve splenium bölümünden ROI kullanılarak ADC, FA, AD ve RD değerleri ölçüldü. ROI' ler seçilen bölgenin boyutuna bağlı olarak 10 ve 40 mm² arasında değişen boyut aralığında dikkatli bir şekilde elle çizilmiştir (Şekil 1).

İstatistiksel analiz

Tüm istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) istatistik

paket programı kullanılarak yapılmıştır. Otizmli olgular ve sağlıklı kontrol grubundan elde edilen ADC, FA, AD ve RD değerlerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

Bulgular

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, otizmli olguların sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikül ($p=0,03$), elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Otizmli olgularda sağ internal kapsül anterior bacağı ($p=0,001$), sağ eksternal kapsül ($p=0,001$), sağ inferior fronto-okspital fasikül ($p=0,001$), sağ kortikospinal traktus ($p=0,001$), sağ forseps majör ($p=0,03$) ve korpus kallozum genu ($p=0,003$) düzeyinden elde edilen FA değerleri kontrol grubunkinden daha düşüktü.

Sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumdan elde edilenden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,011$). Sağ ve sol forseps majör düzeyinden elde edilen AD değerleri kontrol grubunkinden daha düşüktü ($p=0,048$, $p=0,046$). Sol forseps majör düzeyinden elde edilen RD değerleri kontrol grubunkinden daha yüksekti ($p=0,030$) (Tablo 1).

Table 1. Otizmli olgular ve kontrol grupta beynin farklı alanlarından elde edilen FA, ADC, AD ve RD değerleri

Lokalizasyon	Otizm FA	Kontrol FA
Sağ İKAB	0,45±0,09	0,59±0,12
Sağ EK	0,38±0,09	0,49±0,09
Sağ İFOF	0,52±0,07	0,63±0,09
Sağ KST	0,56±0,12	0,72±0,07
Sağ FM	0,61±0,17	0,71±0,12
KK genu	0,76±0,09	0,83±0,05
	ADC ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	ADC ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
Sağ İFOF	0,90±0,07	0,84±0,09
Sol İFOF	0,94±0,12	0,84±0,09
	AD ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	AD ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
Sağ FM	1,43±0,24	1,54±0,15
Sol FM	1,40±0,22	1,54±0,15
	Otizm RD ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)	Kontrol RD ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)
Sağ singulum	0,63±0,09	0,58±0,11
Sol singulum	0,53±0,12	0,58±0,11
Sol FM	0,58±0,12	0,48±0,17

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

ADC: apparent diffusion coefficient; FA: fractional anisotropy; AD: axial diffusivity; RD: radial diffusivity; İKAB: internal kapsül anterior bacağı; EK: eksternal kapsül; İFOF: inferior fronto-okspital fasikül; KST: kortikospinal traktus; FM: forseps majör; KK: korpus kallozum

Diğer alanlardan elde edilen DTG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tartışma

Difüzyon Tensör Görüntüleme beyindeki beyaz cevher traktlarının yapısal integrasyonunu değerlendirmek ve aksonal veya myelin hasarı gibi mikroyapısal düzeydeki patolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılabilen bir metoddur. DTG ile birim hacimdeki suyun difüzyonunun yönü ve derecesi hakkında kantitatif bilgi edinilerek beyaz cevher bütünlüğü değerlendirilir (13). DTG parametrelerinden olan ADC dokudaki su moleküllerinin difüzyonunun büyüklüğünü gösterirken, FA beyaz cevherde myelinizasyon, axonal çap ve fiber yoğunluğunu yansıtır (14, 15). Suyun difüzyonunun yönünü gösteren AD aksonal parçalanma, filamentlerin birikmesi ve mikrotübül düzenlemesindeki bozulma ve ekstraselüler mesafenin genişlemesinden etkilenirken, aksonal demetlere dikey olan difüzyonu yansıttığı düşünülen RD ağırlıklı olarak beyaz cevherdeki myelin tarafından etkilenir (16, 17).

Beyinde dört majör lobun tümünün yani frontal, temporal, parietal ve oksipital lobun bağlantısını sağlayan tek fasikül inferior fronto-okspital fasiküldür (18). Bu fasikül yaygın şekilde sosyal beyin olarak adlandırılan sosyal bilginin işlenmesi için tüm komponentleri bağlamada önemli rol oynar. Bu yüzden otizm spektrum bozukluğu olanlarda, daha yüksek oranda izlenen inferior fronto-okspital fasikülde sapmalar ile uzun bağlantı yollarında yaygın biçimde bozuklukların oluştuğu hipotez edilmiştir. Yapılan DTG çalışmalarında bu yolağtan elde edilen FA değerlerinde saptanan azalma bu hipotezi desteklemektedir (12). Jou ve ark. (12) çalışmalarında tüm majör traktların etkilendiğini ancak tüm traktlarda etkilenmenin eşit olmadığını rapor etmişlerdir. Onlar voksel olarak en büyük sayıda etkilenen trakt olarak forseps minörü, takibinde sağ ve sol inferior fronto-okspital fasikülüsü belirtmektedirler. Ayrıca sağ inferior fronto-okspital fasikülüsün daha ciddi şekilde etkilendiğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda otizmli olguların hem sağ hem de sol inferior fronto-okspital fasikülünde artmış ADC değerleri ile sağ inferior fronto-okspital fasikülde azalmış FA değerleri saptadık. Bilateral saptanan bu bulgular otizmli olgularda myelin kaybı veya dismyelinizasyon ile fiber integrasyonunda bozulma gibi mikroyapısal değişiklikleri gösterebilir.

Literatürde korpus kallozum fiberlerinde saptanan FA değerlerinde azalmanın sonucu otizmli olgularda korpus kallozumun da etkilendiği belirtilmektedir (19). Kumar ve ark. (1) çalışmalarında otizm spektrum bozukluğu olan olgularda sağ singulum, unsinat fasikül ve arkuat fasikül ile korpus kallozumda azalmış FA değerleri saptadıklarını rapor etmişlerdir. Ogur ve ark. (11) çalışmalarında beyindeki interhemisferik bilgi akışını sürdüren en geniş aksonal yolağ olan korpus kallozum genu ve spleniumunda azalmış FA değerlerini belirtirken, bazı çalışmalar korpus kallozumun özellikle anterior kesiminin etkilendiğini bununda prefrontal bölgede ki hasarın sonucu olabileceğini göstermişlerdir (20). Bu bulgular

otizmlilerde korpus kallozum etkileniminin sosyal defisit, tekrarlayıcı davranışlar ve duyuşsal anormalliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Çalışmamızda otizmlilerde sağ forseps majör ve korpus kallozum genüsünde azalmış FA değerleri, hem sağ ve hem de sol forseps majör düzeyinde azalmış AD değerleri ve sol forseps majör düzeyinde artmış RD değerleri ile sağ singulumdan elde edilen RD değerleri sol singulumla göre daha yüksek saptandı. Assis ve ark. (21) çalışmalarında, çok sayıda uzun beyaz cevher traktlarında, korpus kallozumun tümünde, bilateral posterior talamusta ve optik trakta azalmış FA, aynı zamanda bu bölgelerde artmış RD değerleri ile çoğu asosiasyon ve projeksiyon fiberlerinde artmış MD değerleri saptadıklarını ve bunların myelinizasyon defektini gösterdiğini rapor etmişlerdir. Onlar aynı zamanda bu bölgelerde AD değerlerinde önemli farklılık saptamamışlardır (21). Çalışmamızda sağ hemisferde daha belirgin olmak üzere saptanan azalmış FA ve AD değerleri ile artmış RD değerleri myelinizasyon ve akson sayısında azalma ile aksonal integrasyon ve organizasyonunda bozulmayı gösterebilir.

Kumar ve ark. (1) otizmlilerde kortikospinal traktın etkilenmeyeceği hipotezini öne sürerek çalışmalarında kontrol trakt olarak araştırdıklarını rapor etmişlerdir. Ancak literatürde projeksiyon fiber traktı olarak kortikospinal traktın etkilendiğini belirten çalışmalar mevcuttur (10, 12). Biz de çalışmamızda projeksiyon traktı olarak sağ kortikospinal traktta azalmış FA değerleri ve sağ eksternal kapsülde azalmış FA değerleri saptadık. Ayrıca çalışmamızda sağ internal kapsül anterior bacağına FA değerlerini kontrol gruba göre daha düşük saptandı. Literatürde Ogur ve ark. (11) otizmlilerde sağ internal kapsülün anterior bacağından elde ettikleri FA değerleri ile stereotipik davranış ve letarji arasında negatif korelasyon bulmuşlardır. Bu da genel bir görüş olan internal kapsülün davranışsal ve entellektüel semptomlardan sorumlu olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızın en önemli sınırlaması otizmlilerde olguların az olmasıdır. Diğer önemli bir sınırlama da retrospektif çalışma olması nedeni ile nörolojik bulgular ve nöropsikiyatrik testler ile DTG bulguları arasında korelasyon olup olmadığı açısından değerlendirme yapılmamış olmasıdır.

Sonuç

Otizmlilerde çocuklarda beynin farklı lokalizasyonlarında özellikle limbik sistem yapılarında saptanan DTG parametrelerindeki değişiklikler otizmde izlenen sosyal ve iletişimsel bozukluklarla ilişkili olabilir. Beyinde birçok farklı lokalizasyonun etkilendiği heterojen bir hastalık olan otizmlilerde olguların takibinde DTG yardımcı yöntem olarak kullanılabilir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Bezmialem Vakıf University (2017/7583).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Vakıf Üniversitesi'nden (2017/7583) alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Kumar A, Sundaram SK, Sivaswamy L, Behen ME, Makki MI, Ager J, et al. Alterations in frontal lobe tracts and corpus callosum in young children with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2010; 20: 2103-13. [\[CrossRef\]](#)
2. Levy SE, Mandell DS, Schultz RT. Autism. *Lancet* 2009; 374: 1627-38. [\[CrossRef\]](#)
3. Damasio AR, Maurer RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978; 35: 777-86. [\[CrossRef\]](#)
4. Courchesne E, Pierce K. Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15: 225-30. [\[CrossRef\]](#)
5. Mega MS, Cummings JL, Salloway S, Malloy P. The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 315-30. [\[CrossRef\]](#)
6. Mundy P. Annotation: the neural basis of social impairments in autism: the role of the dorsal medial-frontal cortex and anterior cingulate system. *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44: 793-809. [\[CrossRef\]](#)
7. Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 1-47. [\[CrossRef\]](#)
8. Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 126-33. [\[CrossRef\]](#)
9. Chandana SR, Behen ME, Juhász C, Muzik O, Rothermel RD, Mangner TJ, et al. Significance of abnormalities in developmental trajectory and asymmetry of cortical serotonin synthesis in autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23: 171-82. [\[CrossRef\]](#)
10. Itahashi T, Yamada T, Nakamura M, Watanabe H, Yamagata B, Jimbo D, et al. Linked alterations in gray and white matter morphology in adults with high-functioning autism spectrum disorder: a multimodal brain imaging study. *Neuroimage Clin* 2014; 7: 155-69. [\[CrossRef\]](#)
11. Ogur T, Boyunaga OL. Relation of behavior problems with findings of cranial diffusion tensor MRI and MR spectroscopy in autistic children. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 5621-30.
12. Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preli-

- minary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011; 32: 1607-13. [\[CrossRef\]](#)
13. Feldman HM, Yeatman JD, Lee ES, Barde LH, Gaman-Bean S. Diffusion tensor imaging: a review for pediatric researchers and clinicians. *J Dev Behav Pediatr* 2010; 31: 346-56. [\[CrossRef\]](#)
 14. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage* 2007; 34: 61-73. [\[CrossRef\]](#)
 15. Hüppi PS, Dubois J. Diffusion tensor imaging of brain development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 489-97. [\[CrossRef\]](#)
 16. Schwartz ED, Cooper ET, Fan Y, Jawad AF, Chin CL, Nissanov J, et al. MRI diffusion coefficients in spinal cord correlate with axon morphometry. *Neuroreport* 2005; 16: 73-6. [\[CrossRef\]](#)
 17. Song SK, Sun SW, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Demyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage* 2002; 17: 1429-36. [\[CrossRef\]](#)
 18. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto- occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex* 2010; 46: 691-9. [\[CrossRef\]](#)
 19. Frazier TW, Hardan AY. Ameta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 935-41. [\[CrossRef\]](#)
 20. Poustka L, Jennen-Steinmetz C, Henze R, Vomstein K, Haffner J, Sieltjes B. Fronto-temporal disconnectivity and symptom severity in children with autism spectrum disorder. *World J Biol Psychiatry* 2012; 13: 269-80. [\[CrossRef\]](#)
 21. Assis ZA, Bagepally BS, Saini J, Srinath S, Bharath RD, Naidu PR, et al. Childhood autism in India: A case-control study using tract-based spatial statistics analysis. *Indian J Psychiatry* 2015; 57: 272-7. [\[CrossRef\]](#)

Is Hyperflexion Possible with the Solitary Use of High-Flexion Insert in Knee Replacement Preserving the Posterior Cruciate Ligament? (Mid-term Results)

Arka Çapraz Bağı Koruyan Diz Protezinde Sadece Hiperfleksiyona İzin Veren Ara Yüzeyin Kullanımı Hiperfleksiyon Sağlıyor mu? (Orta Dönem Sonuçlar)

Vahit Emre ÖZDEN¹ , Göksel DİKMEN¹ , Gökcer UZER² , İsmail Remzi TOZUN¹ 

¹Department of Orthopedics and Traumatology, Acibadem University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Orthopedics and Traumatology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

Objective: For evaluating the early midterm results of our patients who underwent total knee replacement allowing for hyperflexion and for identifying the factors affecting the range of flexion in particular.

Methods: A total of 150 knees of 95 patients who underwent total knee replacement using a high-flexion cruciate retaining insert were evaluated. The patients were followed up for a mean of 8.5 (3.5-11) years. The knee joints were assessed pre- and postoperatively and at the final follow-up using the Knee Society Scoring System and their ranges of motion were recorded. The component survival was also investigated.

Results: The mean preoperative knee score was 49.1±12.0, the mean functional score was 48.9±14.1 and the mean range of flexion was 119.3±18.9 degrees. The same values of the follow-up improved on 92.9±8.2 (p<0.0001), 90.7±10.6 (p<0.0001) and 128.0±11.5 degrees (p<0.0001), respectively. A moderate correlation was detected between the preoperative and postoperative ranges of flexion (r=0.623, p<0.0001). There was an insert revision of one knee (0.6%) because of early infection. No revision was required owing to aseptic loosening. Analysis using the ROC revealed the probability of postoperative hyperflexion of 130° and above in knees that had a preoperative range of flexion of 115° and above.

Conclusion: The postoperative range of flexion was found to correlate with the preoperative range of flexion. The results of our study showed that a higher range of flexion is not possible with the solitary use of high-flex Cruciate Retaining insert and the preoperative range of flexion is an important factor in attaining hyperflexion even with the use of such inserts.

Keywords: Cruciate retaining, knee replacement, hyper-flex knee

ÖZ

Amaç: Hiperfleksiyona izin veren tasarımı total diz protezi uyguladığımız hastalarımızın erken-orta dönem sonuçlarını değerlendirmek ve özellikle fleksiyon açıklığı üzerine etkili faktörleri belirlemek.

Yöntemler: Hiperflex arka çapraz bağ koruyan tipi diz protezi uyguladığımız 95 hastanın 150 dizini değerlendirmeye alındı. Hastalar ortalama 8.5 yıl (3.5-11 yıl) takip edildiler. Diz eklemleri ameliyat öncesinde ve son kontrolde Diz Cemiyeti Puanlama Sistemi ile değerlendirildi ve hareket açıklıkları kaydedildi. Komponent sağkalımı değerlendirildi. Ameliyat sonrasında yüksek fleksiyon derecesine (>130) ulaşabilmek için ameliyat öncesinde olması gereken fleksiyon açıklığı ise ROC eğrisi (receiver-operating characteristic) analizi ile araştırıldı.

Bulgular: Ameliyat öncesi ortalama diz skoru 49.1±12.0 puan, fonksiyon skoru 48.9±14.1 puan ve fleksiyon açısı 119.3±18.9 derece olarak bulundu. Son kontrollerde aynı değerler sırasıyla 92.9±8.2 (p<0.0001), 90.7±10.6 (p<0.0001) ve 128.0±11.5 derece (p<0.0001) seviyesine yükseldi. Yetmiş (47%) dizde fleksiyon açıklığında bir artış sağlanamazken, bu hastalardan 27'sinde (18%) dizde fleksiyon değerinde azalma oldu. Ameliyat öncesi ve sonrası fleksiyon açıklıkları arasında orta seviyede korelasyon tespit edildi (r=0.623, p<0.0001). Bir adet (0.6%) ara yüz revizyonu erken dönem enfeksiyon nedeni ile yapıldı. Aseptik gevşeme gözlenmedi. ROC eğrisi analizi ameliyat öncesinde 115° ve üzerinde fleksiyonu olan dizlerde ameliyat sonrasında 130° ve üzerinde hiperfleksiyon beklenebileceğini tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda ameliyat sonrası fleksiyon derecesi, ameliyat öncesi fleksiyon derecesi ile ilişkili olarak bulunmuştur. Bu çalışma ile sadece yüksek fleksiyona izin veren ara yüzey kullanarak yüksek fleksiyon dereceleri elde edilemeyeceği, ameliyat öncesi fleksiyon açıklığının hiperfleksiyona ulaşmanın bu tip tasarımda bile önemli bir faktör olduğu sonucuna ulaşıldı.

Anahtar Sözcükler: Bağkoruyan arayüzey, hiperfleksiyon, diz artroplastisi

Introduction

Total knee arthroplasty (TKA) is a successful and reliable method that recently often been employed for treating arthrosis of the knee (1). The rate of patient satisfaction reaches 80% and above (2). The increasing mean age of the community

Cite this article as: Özden VE, Dikmen G, Uzer G, Tozun İR. Is Hyperflexion Possible with the Solitary Use of High-Flexion Insert in Knee Replacement Preserving the Posterior Cruciate Ligament? (Mid-term Results) Bezmialem Science 2018; 6(4): 288-93.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Vahit Emre ÖZDEN, Acibadem Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: vahit.ozden@acibadem.edu.tr

Received / Geliş Tarihi : 27.08.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 13.11.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

and the successful survival outcomes of TKA in young people have doubled the number of TKA applications for the last 10 years (3, 4). Postoperative range of motion is an important determinant of the functional outcomes following TKA (2). Therefore, in an attempt to attain a higher range of motion, new designs with modifications in the femoral component and polyethylene geometry were developed for allowing hyperflexion. However, the benefit of the femoral component designs allowing hyperflexion is debatable (5-7). Studies on increasing the range of motion following TKA and on the modified designs of the polyethylene insert in prostheses substituting or retaining the posterior cruciate ligament (PCL) are limited in the literature (8-10). The range of motion has been shown to increase with the modification of the polyethylene insert in PS (PCL-substituting) prostheses (8), whereas no clinical difference was found in a randomized controlled study (9). The advantages of modifications in the design of the high-flexion CR (Cruciate Retaining) insert have also been shown (10).

In the present study, we aimed to evaluate the early midterm results of our patients who underwent PCL-preserving TKA with the high-flexion insert in our clinic and the relationship between the pre- and postoperative ranges of motion.

Methods

A total of 162 knees of 103 patients underwent a PCL-preserving TKA using only high-flexion inserts (Genesis II; Smith & Nephew, Memphis, TN, USA), performed by a single senior surgeon between 2006 and 2014. One hundred and fifty knees of 95 patients (88 females, 7 males) were included in this study. Eight patients were lost to follow-up. The study protocol was performed in compliance with the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects" (amended in October 2013). The mean age of the patients was 71 (22-85) years. The patients had a mean weight of 78 (64-104) kg and a mean height of 157 (145-168) cm. Four patients (seven knees) were diagnosed with rheumatoid arthritis, two patients (two knees) with systemic lupus erythematosus, three patients (three knees) with posttraumatic arthritis, and others with primary osteoarthritis. Bilateral TKA was performed on 71 patients during the same session and on four patients in successive sessions. Ten patients of the bilateral TKA group had a PS-type prosthesis on their contralateral side. Of them, only those with a CR prosthesis were included in the study. The mean follow-up period was 8.1 (3, 5-11) years.

Pre- and postoperative ranges of motion of the knees were recorded using the neutral zero methods and the patients were evaluated using the Knee Society Scoring System (4). Progressive radiolucency between the bone and the components and loosening or migration of the implant were evaluated after observation in the follow-up radiographs (anteroposterior-lateral and patella tangential views).

Surgical Technique

All patients were administered a combination of spinal-epidural anesthesia and the epidural catheter was left in place for 48 hours after surgery for patient-controlled analgesia. Antibiotic prophylaxis was initiated with IV injection of 2 g of cefazolin half an hour before skin incision and was continued for 48 hours with IV injections of 1 g every 6 hours. No tourniquet was used during the surgeries. Following the anterior longitudinal cutaneous-subcutaneous incision, the joint was exposed with medial parapatellar arthrotomy. Bone incisions were performed with incision guides after necessary soft tissue releases. Intramedullary guides were used on the femoral side and extramedullary guides were used on the tibial side in all cases. As the type of the high-flexion tibial polyethylene insert was the PCL-retaining type, the PCL was preserved in all cases. Cemented femoral and tibial components were used in all cases. Cemented, polyethylene biconvex patellar component was used in 137 knees. Circumpatellar denervation, osteophyte resection, and "aggressive patelloplasty" were performed on the remaining 13 knees, which we describe as the dome-shaped correction of the patella and its decompression by drilling. The skin was closed and the knee was bandaged. No drains were used.

Low-molecular-weight heparin and thromboembolic prophylaxis were administered in all patients. Prophylaxis was initiated 10-12 hours after epidural catheter application with the subcutaneous injection of 0.4 mL of enoxaparin and was continued throughout the hospitalization period for a mean of 4.8 (3-7) days. Patients continued receiving the same dose of enoxaparin for a minimum of four weeks.

Rehabilitation was initiated with leg swings over the side of the bed on the day of surgery and mobilization in the room approximately 6-18 hours following surgery. A continuous passive motion device was used for flexing the knee for 30°-60° on the day of surgery and the exercises continued for a mean of 4.8 (3-7) days throughout the hospitalization period, 2-3 sessions a day and for 2 hours per session. The range of flexion was increased from 30° to 40° each day, depending on the tolerability of the patient.

Statistical Analysis

The mean pre- and postoperative values were compared using paired, two-sample Student t test. The effects of age, preoperative knee scores, and ranges from motion on the range of flexion were analyzed using correlation tests. In cases where the sampling size was low as in the patellar surface replacement group, the Mann-Whitney U Test was used for comparisons. The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used for investigating the required preoperative range of flexion to achieve a high postoperative range of flexion (>130°). The value of the identified level was measured using Fisher's exact $\times 2$ test. Statistical Package for Social Sciences version 21 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) statistical software was used for statistical evaluation. The statistical significance level was set at $p < 0.05$.

Table 1. The mean pre- and postoperative flexion degrees (°) and Knee Society (Knee and Function) scores

	Preoperative	Postoperative	
Flexion (°)	119.3±18.9	128±11.5	p<0.0001*
(Mean ± SD)			
(Minimum-maximum)	(70-145)	(100-155)	
Knee Score	49.1±12.0	92.9±8.2	p<0.0001*
(Mean ± SD)			
(Minimum-maximum)	(25-84)	(38-100)	
Function Score	48.9±14.1	90.7±10.6	p<0.0001*
(Mean ± SD)			
(Minimum-maximum)	(20-90)	(55-100)	

*Student t test • Standard Deviation

Table 2. Comparison of mean preoperative flexion degrees of the knees that achieved hyperflexion (≥130°) and those did not

Postoperative Flexion (°)	Knee (n)	Mean Preoperative Flexion (°)
<130	60	106±17
≥130	90	128±14

*p<0.0001, Student t test

Table 3. Comparison of knees that had preoperative range of flexion of 115° and above with below degrees that reached postoperative hyperflexion (≥130°)

		Postoperative Hiperflexion ≥130°		Total
		-	+	
Preoperative flexion ≥115°	-	43	16	59
	+	17	74	91
Total		60	90	150

Fischer's Exact test, p<0.001

Results

The mean knee score was 49.1±12.0 (25-84) preoperatively and 92.9±8.2 (38-100) at the final follow-up (p<0.0001). The mean functional score also improved on the preoperative value from 48.9±14.1 (20-90) to 90.7±10.6 (55-100) postoperatively (p<0.0001). The mean preoperative flexion of 119.3°±18.9° (70-145°) showed a significant increase and reached 128.0°±11.5° (100°-155°) following surgery (p<0.0001) (Table 1). The mean increase in flexion was 8.6°±15.9° (-35°-45°). No increase in the range of flexion was achieved in 70 knees (47%) while the number decreased to 27 patients (18%). The mean range of flexion of the patients (seven knees) diagnosed with rheumatoid arthritis was 127.1° (110°-140°) at the final follow-up.

Anterior knee pain developed in seven (4%) knees of six patients, one bilaterally, which did not have a significant effect on daily activities. Four of these knees had undergone patellar replacement and aggressive patelloplasty had been performed on the other three. The patellar surface was kept in 13 patients. No significant difference was found between the two groups in terms of age (p=0.06), the preoperative and postoperative ranges of flexion (p=0.88 and p=0.88), increase in the range of flexion (p=0.86), and the preoperative and postoperative knee (p=0.21 and p=0.51) and functional (p=0.82 and p=0.11) scores (Mann-Whitney U Test).

An intraoperative patellar fracture developed in one knee (0.6%) and superficial wound site infection was observed in two knees (1.3%), which healed with antibiotic treatment. Acute deep periprosthetic infection treated by changing of the liner and debridement on the 10th day was noted in one knee (0.6%).

One patient (1%) had to undergo treatment due to pulmonary embolism and three other (3%) due to deep vein thrombosis. No advancing radiolucency between the bone and implant, implant loosening or displacement were observed at the follow-ups. Considering the aseptic loosening as the final reference point, the survival rate of the whole system was 100%.

A statistically significant difference was detected between the preoperative ranges of flexion of the knees those achieved hyperflexion postoperatively and those did not (Table 2). The statistical evaluation showed a moderate correlation between the pre- and postoperative ranges of motion (r=0.623, p<0.0001). ROC curve analysis confirmed that the knees expected to have a postoperative range of flexion of 130° or above must have a preoperative range of flexion of 115° or above (Sensitivity 82%; Specificity 72%) (Figure 1). Seventy-four of the 91 knees with a preoperative range of flexion of 115° or above reached a postoperative range of flexion of 130° or above, whereas only 16 of the 59 patients with a preoperative flexion of below 115° reached a postoperative flexion of 130° (p<0.001) (Table 3).

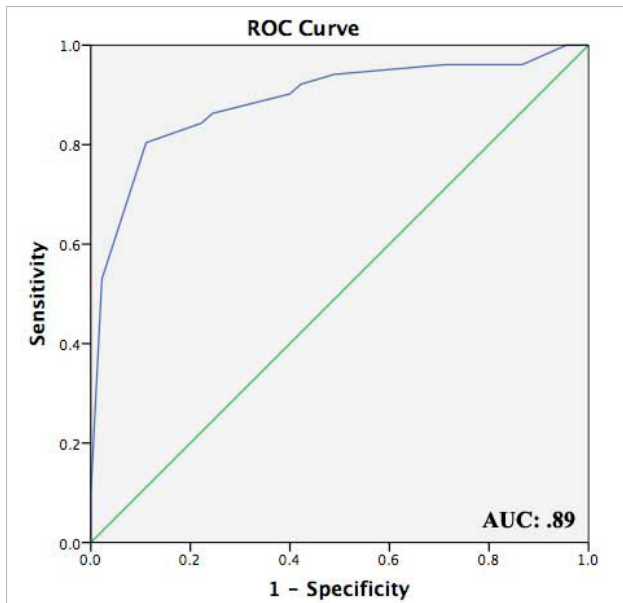


Figure 1 . Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis; investigating the required preoperative range of flexion for achieving a high postoperative range of flexion (AUC:0.89)

No significant relationship was found between age and postoperative range of flexion or increase in the range of motion. The preoperative range of flexion was inversely related to the amount of increase in flexion ($r = -0.776$, $p < 0.001$). No significant correlation was observed between the functional and knee scores and the postoperative flexion results.

Discussion

The aim of TKA treatment was to obtain a painless knee joint with the adequate and lasting capability of flexion. In our daily lives, we need a flexion range of 60° for walking on the flat road, 85° for climbing the stairs, 90°-95° to go down the stairs, and 100°-110° to stand up from the sitting position or to tie shoelaces (11, 12). However, considering the social and cultural structures of Eastern populations such as ours, high ranges of flexion of more than 130° are required for performing numerous moves, such as sitting cross-legged or squatting.

Several total knee prostheses specifically designed for high flexion have been shown to reach 113°-139° of flexion in the short term and these values are significantly higher than those reached by the standard designs (5, 8, 13, 14). In studies investigating the high-flexion inserts such as in ours, the PS designs were mostly investigated (8, 9, 15). In the study by Laskin et al. (8), the PS-type high-flexion prosthesis was noted to have a mean postoperative flexion of 133° and this value was significantly higher than that achieved using standard PS design prostheses. However, some authors suggested that no difference was noted between the same high-flex PS-type prostheses with postoperative flexion values of 120°-133° and the standard ones (9, 15). On the contrary, Crow et al. used a high-flexion CR insert that we used in our series and

found a mean flexion of 119°. This value was significantly higher than the mean flexion obtained using a standard insert in their series (10). Our mean flexion of 127° was higher than the previously reported results of similar design.

In the literature, the age of the patient, tibiofemoral varus-valgus alignment, body mass index, the surgical technique and the prosthetic design were reported to show a relation among the postoperative ranges of flexion (16-18). Our postoperative flexion results were found to correlate with the preoperative flexion values. In addition, there was a negative linear relationship between the increase in the postoperative range of flexion and the preoperative range of flexion.

Knee flexion is an important functional outcome measure in post-TKA evaluations and holds an important place in scoring in several assessments (19). Recently, evaluations filled in by the patients have come to the forefront (20, 21). These evaluations inquire the expectations of the patients before surgery, their postoperative thoughts on the success of the surgical outcome, whether the patient is affected by the movement of the joint if any, and whether the patient thinks an additional treatment is necessary. The postoperative range of flexion has been shown to have no relationship of patient satisfaction with some studies (22). However, the increased range of flexion meets the expectations of the patient from the knee, renders the knee functionally capable, and improves the evaluation results of advanced flexion levels ($\geq 130^\circ$) (23). In another study with similar mean flexion and Knee Society (knee and function) scores, a higher degree of flexion and Knee Society score are directly associated with higher patient satisfaction and their data confirmed that a high postoperative range of knee flexion improves the patient-rated outcome (24). In contrast, Thomsen et al. had similar results from high-flexion and standard prosthesis designs in terms of patient satisfaction even high-flex TKA showed increased flexion (25). There was no correlation observed between the range of flexion and the knee and functional scores in our study.

Although the new design features help in increasing flexion, its advantages and usability are debatable. Our femoral component was not a special design; it had a CR insert and required no additional bony cuts. Decreasing the radius of curvature of the posterior femoral condyle and shortening or increasing the thickness of the femoral condyle have been considered while creating some other new designs (3, 13, 26). It is evident that more bone cuts are required for utilizing these design features. Ranawat asserted that this would complicate the performance of a revision surgery in the future (27). In addition, possible increases in polyethylene wear and patellofemoral complication rates may be another drawback of the attained high flexion. We did not observe any aseptic loosening or advancing radiolucency in our midterm follow-up.

There are some limitations of this study. This was a retrospective study without any control group. Nevertheless, the surgical technique was identical for all knees, which were performed by a single senior surgeon.

Conclusion

One of the main deductions of our study was that one can expect a postoperative movement above 130° in patients who had a preoperative range of flexion of 115°. Using the high-flex CR insert is not a sufficient modification for achieving hyperflexion on its own. The preoperative range of flexion is also an important parameter even for such specially designed implants in achieving hyperflexion.

Ethical Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was not received due to the retrospective nature of this study.

Author Contributions: Concept - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Design - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Supervision - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Data Collection and/or Processing - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Analysis and/or Interpretation - V.E.Ö., G.D., İ.R.T.; Literature Review- V.E.Ö.; Writing - V.E.Ö.; Critical Review - G.D., İ.R.T.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects”, (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olduğundan dolayı yazılı hasta onamı alınamamıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Tasarım - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Denetleme - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - V.E.Ö., G.D., G.U., İ.R.T.; Analiz ve/veya Yorum - V.E.Ö., G.D., İ.R.T.; Literatür Taraması - V.E.Ö.; Yazıyı Yazan - V.E.Ö.; Eleştirel İnceleme - G.D., İ.R.T.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

- Wylde V, Dieppe P, Hewlett S, Learmonth ID. Total knee replacement: Is it really an effective procedure for all? *Knee* 2007; 14: 417-23. [\[CrossRef\]](#)
- Robertsson O, Dunbar M, Pehrsson T, Knutson K, Lidgren L. Patient satisfaction after knee arthroplasty: a report on 27,372 knees operated on between 1981 and 1995 in Sweden. *Acta Orthop Scand* 2000; 71: 262-7. [\[CrossRef\]](#)
- Dennis DA, Komistek RD, Scuderi GR, Zingde S. Factors affecting flexion after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 464: 53-60. [\[CrossRef\]](#)
- Jones CA, Beaupre LA, Johnston DW, Suarez-Almazor ME. Total joint arthroplasties: current concepts of patient outcomes after surgery. *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33: 71-86. [\[CrossRef\]](#)
- Bin SI, Nam TS. Early results of high-flex total knee arthroplasty: comparison study at 1 year after surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2007; 15: 350-5. [\[CrossRef\]](#)
- Seon JK, Park SJ, Lee KB, Yoon TR, Kozanek M, Song EK. Range of motion in total knee arthroplasty: a prospective comparison of high-flexion and standard cruciate-retaining designs] *Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 672-9.
- Jiang Y, Yao JF, Xiong YM, Ma JB, Kang H, Xu P. No Superiority of High-Flexion vs Standard Total Knee Arthroplasty: An Update Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Arthroplasty* 2015; 30: 980-6. [\[CrossRef\]](#)
- Laskin RS. The effect of a high-flex implant on postoperative flexion after primary total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2007; 30: 86-8.
- McCalden RW, MacDonald SJ, Bourne RB, Marr JT. A randomized controlled trial comparing “high-flex” vs “standard” posterior cruciate substituting polyethylene tibial inserts in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2009; 24: 33-8. [\[CrossRef\]](#)
- Crow BD, McCauley JC, Ezzet KA. Can high-flexion tibial inserts improve range of motion after posterior cruciate-retaining total knee arthroplasty? *Orthopedics* 2010; 33: 667. [\[CrossRef\]](#)
- Laubenthal KN, Smidt GL, Kettelkamp DB. A quantitative analysis of knee motion during activities of daily living. *Phys Ther* 1972; 52: 34-43. [\[CrossRef\]](#)
- Kettelkamp DB, Johnson RJ, Smidt GL, Chao EY, Walker M. An electrogoniometric study of knee motion in normal gait. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52: 775-90. [\[CrossRef\]](#)
- Huang HT, Su JY, Wang GJ. The early results of high-flex total knee arthroplasty: a minimum of 2 years of follow-up. *J Arthroplasty* 2005; 20: 674-9. [\[CrossRef\]](#)
- Weeden SH, Schmidt R. A randomized, prospective study of primary total knee components designed for increased flexion. *J Arthroplasty* 2007; 22: 349-52. [\[CrossRef\]](#)
- Malik A, Salas A, Ben Ari J, Ma Y, Gonzalez Della Valle A. Range of motion and function are similar in patients undergoing TKA with posterior stabilised and high-flexion inserts. *Int Orthop* 2010; 34: 965-72. [\[CrossRef\]](#)
- Kawamura H, Bourne RB. Factors affecting range of flexion after total knee arthroplasty. *J Orthop Sci* 2001; 6: 248-52. [\[CrossRef\]](#)
- Ritter MA, Harty LD, Davis KE, Meding JB, Berend ME. Predicting range of motion after total knee arthroplasty. Clustering, log-linear regression, and regression tree analysis. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 1278-85. [\[CrossRef\]](#)
- Fuchs MC, Janssen RP. Clinical evaluation of 292 Genesis II posterior stabilized high-flexion total knee arthroplasty: range of motion and predictors. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2015; 25: 161-6. [\[CrossRef\]](#)
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN. Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop Relat Res* 1989; 248: 13-4. [\[CrossRef\]](#)

20. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, Campbell J, Stitt LW. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol* 1988; 15: 1833-40.
21. Dawson J, Fitzpatrick R, Murray D, Carr A. Questionnaire on the perceptions of patients about total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 63-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Boese CK, Gallo TJ, Plantikow CJ. Range of motion and patient satisfaction with traditional and high-flexion rotating-platform knees. *Iowa Orthop J* 2011; 31: 73-7.
23. Devers BN, Conditt MA, Jamieson ML, Driscoll MD, Noble PC, Parsley BS. Does greater knee flexion increase patient function and satisfaction after total knee arthroplasty? *J Arthroplasty* 2011; 26: 178-86. [\[CrossRef\]](#)
24. Argenson JN, Parratte S, Ashour A, Komistek RD, Scuderi GR. Patient-reported outcome correlates with knee function after a single-design mobile-bearing TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466: 2669-76. [\[CrossRef\]](#)
25. Thomsen MG, Husted H, Otte KS, Holm G, Troelsen A. Do patients care about higher flexion in total knee arthroplasty? A randomized, controlled, double-blinded trial. *BMC Musculoskelet Disord* 2013; 14: 127. [\[CrossRef\]](#)
26. Kim YH, Sohn KS, Kim JS. Range of motion of standard and high-flexion posterior stabilized total knee prostheses. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1470-5. [\[CrossRef\]](#)
27. Ranawat CS. Design may be counterproductive for optimizing flexion after TKR. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 416: 174-6. [\[CrossRef\]](#)

Ethical Assessment of Blank Consent Forms for Medical Interventions in a Training and Research Hospital in Turkey

Tıbbi Müdahaleler için Kullanılan Matbu Onam Formlarının Etik Açısından Değerlendirilmesi

Aslıhan AKPINAR¹ , Müessir ÖZCAN² , Deniz ÜLKER³ , Oğuz ÖKSÜZLER⁴ 

¹Department of History of Medicine and Ethics, Kocaeli University School of Medicine, Kocaeli, Turkey

²Department of History of Medicine and Ethics, Muğla Sıtkı Koçman University School of Medicine, Muğla, Turkey

³Health Sciences Institute, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla, Turkey

⁴Administrative Services Secretary General of the Muğla Association of Public Hospitals, Muğla, Turkey

ABSTRACT

Objective: To assess ethical conformity of consent forms to the ethical standards used for medical interventions in a training and research hospital.

Methods: In this study, the content of blank informed consent forms used for medical interventions in the hospital was categorized under standard topics by the researchers and was assessed according to an updated Turkish Regulation on Patients' Rights, Turkish Medical Association's Code of Medical Ethics, and Ateşman's Readability Formula.

Results: A total of 336 procedure-specific consent forms were used in the hospital. It was observed that the parts rated highest were the aim of the intervention (>67%), possible risks (>96%), and the name/surname and signature of the responsible physician (>94%) and the patient (>94%). All consent forms displayed difficult readability levels (>94%). There were some favorable topics, such as the right not to know (or not to be informed) of the patient, as well as the items that may lead to the breach of autonomy of the patient, such as the signature of personnel other than the physician.

Conclusion: Updating the consent forms within the frame of items recommended in this paper will ease the arrangement of the content in accordance with ethical and legal standards.

Keywords: Medical ethics, informed consent, consent forms, readability

ÖZ

Amaç: Bir eğitim ve araştırma hastanesinde tıbbi girişimler için kullanılan matbu onam formlarının etik standartlara uygunluğunu değerlendirmek

Yöntemler: Bu çalışmada bir eğitim ve araştırma hastanesinde tıbbi müdahaleler için kullanılmak üzere hazırlanmış matbu aydınlatılmış onam formlarının içeriği araştırmacılar tarafından sınıflandırıldı. Hasta Hakları Yönetmeliği ve Hekimlik Meslek Etiği Kuralları'na uyumu, Ateşman Okunabilirlik Formülü ile okunabilirliği ve tıbbi terminoloji kullanımı açısından değerlendirildi.

Bulgular: Araştırma süresinde hastanede kullanılan işleme özgü onam formu sayısı 336 idi. Araştırmacılar tarafından sınıflanan içeriğe göre müdahalenin amacı (>67%), riskleri (>96%) ve sorumlu hekimin adı-soyadı (>94) bölümleri en sık tekrarlanan bölümlerdi. Tüm bilgilendirme ve onam formlarının okunabilirlik seviyesi "zor" idi (>94). Formların içeriğinde hastanın bilmeme hakkını vurgulayan önemli bölümler olduğu gibi hasta dışında bir personelin imzası gibi hasta gizliliğini ihlal edebilecek bölümler de vardı.

Sonuç: Kullanılan matbu onam formlarının mevzuat çerçevesinde güncellenmesi ve anlaşılabilirliğinin sağlanması aydınlatılmış onamın hayata geçirilmesinde yaşanan sorunları azaltabilir.

Anahtar sözcükler: Tıp etiği, aydınlatılmış onam, onam formları, okunabilirlik

Introduction

Informed consent is defined as the process whereby individuals with decision-making capacity give their permission for a given procedure after receiving information and confirming that they understand the diagnosis, treatment, and alternative treatment options, as well as the possible positive or negative outcomes (1). The main objective is to protect an individual's autonomy, so the process allows patients to exercise their right to decide (2). This is achieved by giving information to a competent and willing patient who can understand the information, which is demonstrated through the concepts of competence, voluntariness, disclosure and recommendation, understanding, decision making, and authorization.

Cite this article as: Akpınar A, Özcan M, Ülker D, Öksüzler O. Ethical Assessment of Blank Consent Forms for Medical Interventions in a Training and Research Hospital in Turkey. Bezmialem Science 2018; 6(4): 294-300.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Aslıhan Akpınar, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye E-mail: aslyakay@yahoo.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 29.03.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 23.03.2018

While there is no consensus regarding definitions of many issues in medical ethics, informed consent has had relatively standard ethical, legal, and institutional definitions in national and international regulations for a long time (3). However, probably based on the difference between the theory and application of the informed consent process (4), there are still controversies regarding informed consent. As Beauchamp and Childress observed (5), informed consent is discussed and used with two different meanings. The first describes the process whereby the individual autonomously gives authorization for a medical intervention (or participation in research) through the act of informed and voluntary consent, which occurs by doing more than expressing an agreement or complying with a proposal. The second meaning describes the process whereby professionals obtain legally and institutionally valid consent from patients to perform diagnostic and treatment procedures, but that does not require patient autonomy (5). Indeed, consent forms are only able to show that information has been given (and at best, that information has been given clearly) but does not provide any evidence that the patient is competent or consents voluntarily.

Within this framework, it is possible to separate the empirical research about informed consent into two broad subjects. The first is concerned with whether consent is an ethical symbol of autonomy and how this is relevant to the process of informed consent in terms of disclosing information, understanding information, competence, voluntariness, and authorization. The second is concerned with the physical written consent forms, which relate to the elements of disclosing information and authorization and are the focus of this study.

In Turkey, there are no requirements concerning the form of informed consent needed for medical interventions, except for cases included in specific legislation, such as major surgical procedures, pregnancy termination, organ transplantation, and genetic testing (3). Nevertheless, the informed consent process in Turkey typically entails obtaining a signed written consent form in which the focus is on explaining the risks of the procedure. However, Article 26 was added to the Regulation of Patients' Rights (6) in 2014 (7) (hereinafter referred to as the Regulation), and this article specifically required a consent form for procedures, stating the following: "For the medical interventions that are seen as medically possible to give rise to unconformity with the cases foreseen in the legislation, the consent form, including the information stated in the 15th article, is prepared by the health care institutions." This article includes information about exceptions and how many copies of a consent form should be prepared and kept. It is foreseeable that this article will lead to expansion in the use of written consent forms that are currently used. The Regulation also outlines the requisite content of information in consent forms, thereby lending support to the ethical and legal standards of the Turkish Medical Association's Code of Medical Ethics (hereinafter referred to as the Code) (8). Over the last few decades in Turkey, although studies have been

conducted on how health care professionals obtain or should obtain informed consent (2, 9-15), there have been few studies on the content, readability, or conformity of the consent forms to ethical guidelines (16-18).

In this study, we aimed to assess the conformity to ethical standards of blank informed consent forms used for medical interventions in a hospital in Turkey.

Methods

This study was conducted between August 2015 and January 2016 in an affiliated 500-bed training and research hospital in the Aegean Region of Turkey. All informed consent forms used in the hospital were assessed. The consent forms were typically prepared by the physician who conducted the procedure or by the department in which the procedure was conducted. Even if the forms by Turkish Society of Cardiology were taken as reference for some forms, there was no standard determined by the hospital. Any forms prepared and updated by physician(s) or department(s) were sent to the Quality Assessment Department where the consent forms were archived online to be printed out when requested (this added the corporate logo of the hospital to the forms and formalized them). A permission to conduct this research was obtained from the General Secretary of the Public Hospitals Association, and consent forms were obtained from the Quality Management Unit of the hospital with the consent of the Head Physician.

First, all forms were collected and grouped by two researchers (MO, DU) into three categories, as follows: (i) consent forms for surgical treatment; (ii) consent forms for nonsurgical treatment; and (iii) consent forms for diagnostic procedures. Then, forms were reviewed in each group, and headlines of the information were written. Next, we prepared a checklist of the information in the three main groups to aid standardization; to do so, information in the forms was assessed as either available or not available. The frequencies and percentage distributions of the obtained data were taken.

Second, all forms were assessed using the Microsoft Office Word, and the words were automatically counted. The readability level of each consent form was assessed using the Ateşman Readability Formula in which the readability level of the text was calculated based on the length of words as the number of syllables and the length of sentences as the number of words according to a 5-point scale ranging from very easy to very hard (16).

Statistical Analysis

The frequencies and percentage distributions of the obtained data were calculated using an Excel Sheet.

Results

The hospital provides health services via 14 surgical clinics and 13 internal medicine clinics, each of which provides procedure-specific forms. The total number of forms used in

the hospital in August 2015, as assessed in this paper, was 336; this comprised 267 forms for surgical treatments, 37 for nonsurgical treatments, and 32 for diagnostic procedures. The Orthopedic Department produced the largest number of forms (63 different treatments), while the department of cardiovascular surgery produced the fewest number of forms (seven different treatments).

When the content of the information part of the forms was assessed (Table 1), it was seen that the parts that were given

the highest rate in all three groups forms (surgical, nonsurgical, diagnostic) were first the possible risk of the intervention (97.0%, 97.3%, 96.9%, respectively) and second the aim of the recommended intervention (70.4%, 67.6%, 75.0%, respectively). The third highest rated part for surgical, nonsurgical, and diagnostic forms were the recommended treatment method (50.6%, 54.1%, 59.4%, respectively). There is no other shared title that scored above 50.0%, except the title that was used for authorizing the physician if additional in-

Table 1. Content of the information part of informed consent forms used for medical interventions

Subjects	CFST n=267		CFNT n=37		CFDP n=32	
	n	%	n	%	n	%
Patient declaration regarding his/her health status	76	28.5	12	32.4	9	28.1
Rejection of the information	11	4.1	7	18.9	2	6.3
Diagnosis	90	33.7	-	-	-	-
Aim of recommended procedure	188	70.4	25	67.6	24	75.0
Expectations-how to prepare	67	25.1	13	35.1	12	37.5
Expectations-recovery	98	36.7	11	29.7	11	34.4
Application type of the intervention	135	50.6	20	54.1	19	59.4
Period of the intervention	131	49.1	11	29.7	16	50.0
Benefits of the intervention	34	12.7	9	24.3	15	46.9
Risks of the intervention	259	97.0	36	97.3	31	96.9
Natural course and risks of no intervention	146	54.7	-	-	-	-
Additional interventions that may be required during the intervention	91	34.1	-	-	-	-
Authorizing physician if additional intervention is necessary	185	69.3	13	35.1	-	-
Treatment options	89	33.3	8	21.6	4	12.5
Benefits and risks of treatment options	35	13.1	2	5.4	-	-

CFST: consent form for surgical treatment; CFNT: consent form for nonsurgical treatment; CFDP: consent form for diagnostic procedures

Table 2. Content of consent part of informed consent forms used for medical interventions

Subjects	CFST (n=267)		CFNT (n=37)		CFDP (n=32)	
	n	%	n	%	n	%
Name/surname, signature of the responsible physician	259	97.0	35	94.6	31	96.9
Contact information of responsible physician	2	0.7	4	10.8	2	6.3
Name, surname, and signature of the personnel other than physician	12	4.5	4	10.8	4	12.5
Summarizing content of the information	69	25.8	-	-	1	3.1
Forming subtitles and offering option for consent	232	86.9	31	83.8	21	65.6
Permission for recording operation for training purpose	201	75.3	8	21.6	3	9.4
Withdrawal right of informed consent	70	26.2	20	54.1	15	46.9
Name, surname, and signature of the patient	264	98.9	35	94.6	32	100
Name, surname, signature of the proxy of the patient	239	89.5	33	89.2	30	93.8
Other (name, surname, and signature of the witness)	167	62.5	23	62.2	2	6.3
Other (name, surname, and signature of the translator)	114	42.7	4	10.8	16	50.0

CFST: consent form for surgical treatment; CFNT: consent form for nonsurgical treatment; CFDP: consent form for diagnostic procedures

intervention is necessary. This title was only present in 69.3% of the forms for surgical treatments, (Table 1).

In the consent, the part name–surname and signature of the patient (98.9%, 94.6%, 100%) were mostly found in all groups (surgical, nonsurgical, and diagnostic, respectively) of

forms. Then the name-surname and signature of the responsible physician (97.0%, 94.6%, 96.9%, respectively), and the proxy of the patient (89.5, 89.2, 93.8, respectively) were mentioned. For surgical (62.5%) and nonsurgical (62.2%) treatments forms, the part of name, surname, and signature of the witness were also found at a similar rate (Table 2).

Table 3. Readability of informed consent forms used for medical interventions

Subjects	CFST (n=267) n (%)	CFNT (n=31) n (%)	CFDP (n=32) n (%)
Readability of the Form			
Very easy	-	-	-
Easy	-	-	-
Moderate hard	108 (40.4)	7 (18.9)	8 (25.0)
Hard	142 (53.2)	21 (56.8)	15 (46.9)
Very hard	17 (6.4)	9 (24.3)	9 (28.1)

CFST: consent form for surgical treatment; CFNT: consent form for nonsurgical treatment; CFDP: consent form for diagnostic procedures

The readability of informed consent forms was assessed by the Ateşman Formula, and it was found that none of the forms were easy. More than half of the surgical and nonsurgical forms' readability levels were hard (53.2%, 56.8%, respectively) and nearly for one-third of diagnostic forms, the level was very hard (Table 3).

Discussion

In this paper, we assessed the ethical conformity of consent forms used for medical interventions in a training and research hospital, which revealed both positive and negative aspects of current consent forms. Based on these findings, we offer recommendations that allow future forms to be made in line with ethical requirements, with greater convenience.

Table 4. Assessment of the content of informed consent forms in terms of the current regulations

Subjects	CFST n (%)	CFNT n (%)	CFDP n (%)
a) Possible reasons of the disease and how it will progress			
Diagnosis and specifications of the disease	90 (33.7)	-	-
b) Where and how the medical intervention will be done and expected period			
Name and signature of the responsible physician	259 (97.0)	35 (94.6)	31 (96.9)
Where the intervention will be done	-	-	-
Natural course and aim of recommended intervention	188 (70.4)	25 (67.6)	24 (75.0)
Recommended treatment method	135 (50.6)	20 (54.1)	19 (59.4)
How long it will take	131 (49.1)	11 (29.7)	16 (50.0)
Benefits of the intervention	34 (12.7)	9 (24.3)	15 (46.9)
c) Diagnosis and treatment options, benefits, and risks of these options			
Treatment options	89 (33.3)	8 (21.6)	4 (12.5)
Benefits and risks of the treatment options	35 (13.1)	2 (5.4)	-
d) Possible complications			
Possible risks of the interventions	259 (97.0)	36 (97.3)	31 (96.9)
e) Possible benefits and risks that may occur in case of rejection			
Possible risks of no intervention	146 (54.7)	-	-
f) Significant properties of the drugs to be used	-	-	-
g) Lifestyle recommendations critical for health			
The aspects to pay attention to before the intervention	67 (25.1)	13 (35.1)	12 (37.5)
The aspects to pay attention to after the intervention	98 (36.7)	11 (29.7)	11 (34.4)
h) Information regarding medical assistance when needed			
Contact information of responsible physician	2 (0.7)	4 (10.8)	2 (6.3)

CFST: consent form for surgical treatment; CFNT: consent form for nonsurgical treatment; CFDP: Consent form for diagnostic procedures

When the consent forms in the study were reviewed in terms of each article from the Regulation and Code (Table 4), disease diagnosis was only specified in one-third of the consent forms for surgical treatments. A possible reason for this is that the forms were prepared to be specific for the intervention rather than the disease. But it is important that the first stage of the informing be devoted to the disease or suspected disease of the patient. Therefore, it will be appropriate to add section titles "Diagnosis and Specifications of the Disease" and "Suspected Disease" for diagnostic tests to be manually completed during the process of completing the consent forms.

The second stage of obtaining informed consent then concerns information about the intervention itself. None of the consent forms provided information concerning where the intervention will be done, as foreseen by the Regulation. However, neither the legislation nor the forms seemed sufficient for giving appropriate information about the intervention. Future forms would be improved by including the section titles similar to "recommended treatment method type," "aim," "by whom, as well as where and how, it will be conducted," "how long it will take," "the chance of success," and "possible complications." Such an approach would combine the requirements of the Code, the Regulations, and the useful information within current forms. Receiving input from professional associations about the success rates of the intervention and the complication rates will make the forms more appropriate.

The most frequently reported (>90%) part in the forms for interventions was the section on possible risks/complications. This gives rise to the consideration that such strong emphasis may have resulted from the fallacy that patients may not claim for compensation when they have the risks mentioned. The presence of statements such as

"the patient accepts, declares, and undertakes that he or she will not make any financial and emotional... complaint in the event that the negative outcomes of the procedures come true" supports this assertion. Placing a greater emphasis on the chance of success and the benefits of any intervention during preparation may allow perceptions to change from being there to protect the doctor from later accusations (2).

Information about alternative treatments, benefits, and risks of the treatment and problems that may occur if the intervention is rejected were given limited space on the consent forms in this study. But, in both the Code and the Regulations, the emphasis is put on giving information about the possible outcomes with and without treatment, as well as the possibility of alternative diagnosis and treatment methods. Indeed, such information forms part of any proper informed consent process. In addition, although the specifications of drugs to be used have clearly been emphasized in both documents, and although the Supreme Court has made a decision on this subject (19), none of the forms in this study provided information about this subject. It will certainly be appropriate to

add a title to cover this content in future forms. Concerning the need to make critical lifestyle recommendations, different considerations are necessary before and after the interventions. Therefore, it will be appropriate to standardize this for all forms when they are updated. Also, information concerning how to access medical assistance was not available in any of the forms. Even when contact information was given in good faith, only a few forms provided such information.

When all the informed consent forms were assessed together, the part given most attention was the one concerning the possible risks of the intervention. However, despite this, there were many ambiguous statements that were nonspecific, including, "I know there are risks of bleeding and infection relevant to anesthesia (narcosis) that may be seen with all surgical operations."

Overall, most forms seemed to be prepared to ensure that patients knew the risks of a procedure, rather than being designed to obtain true informed consent, as per definitions and standards of national and international ethics regulations. This may lead to clinicians ignoring the health status and disease of their patient, including information specific to the patient, as was seen in our study, even when using standard printed consent forms specific to the medical procedure, which may be beneficial (20). Therefore, it will be appropriate to update the content of forms with the detail in the Regulation and Code as the standard printed content, leaving space for clinicians to manually add details about the diagnosis and drugs. Additional information about the success rates, complication rates, alternative treatments, and benefits and risks needs to be obtained.

Based on the assessment of the consent section of the consent forms, Article 20 of the Regulation and Article 27 of the Code were relevant to patients who refuse to receive information. However, there was little acknowledgment of this requirement in the consent forms in our study, even though such a title would remind the physician of the patient's right to information, to withdraw informed consent, and reject treatment. In updated forms, it will be appropriate to include the issue of refusing or withdrawing informed consent as standard. Along with that, it is important to word the topic of consent by a proxy with care, because careless phrasing may lead to a risk that forms will be automatically signed by a relative of a patient (2). This risk could be prevented by including a statement such as, "in cases when the patient is not of age, is unconscious, or may not be able to make a decision, such as in emergency situation" at the beginning of the proxy consent.

Ideally the consent forms should have two signatures belonging to the physicians and the patient. However more than half of the consent forms had places for signing by a witness or health care personal other than the physician. These places were possibly added by the health care institution/professionals with the aim of proving that the consent was taken, but

they are not requirements of any ethical or legal regulation and have the potential to breach patient privacy when applied. Therefore, it may be appropriate to remove them from the forms.

The most problematic content of the consent forms was where it was stated that “the physician will make decisions when additional interventions are necessary because of complications during the intervention.”

The Article 31 of the Regulation clearly defines the necessary additional interventions as “If the intervention is not expanded when a need rises during a medical intervention, and a required medical procedure will lead to loss of an organ or loss of function, the medical intervention may be expanded without requesting further consent” (7).

However, in consent forms, there was a wide variety of statements authorizing physicians to perform additional interventions in most of the surgical treatment forms. These include the following:

“Except for previously planned diagnostic and treatment applications, I know, understand, give consent, and request that various procedures be done, even at different clinics or by different disciplines.”

“I authorize my doctors to perform all different and additional operations that they deem necessary”

“I authorize the doctors and their assistants to make necessary assessments and apply these procedures based on their occupational knowledge. The authorization given in this paragraph includes situations that my doctor may not reasonably anticipate at the beginning of the operation, but that subsequently require treatment.”

Notwithstanding that such an indefinite authorization is neither ethically nor legally valid, it is inappropriate to request such authorization in the forms because patients may assume that it abolishes their future right to complain.

Concerning the assessment of the readability of the consent forms, how the information is given is as important as the information itself. Both the Regulation and the Code emphasize the need to give information in a way that is clearly understandable by patients. This “understandability” corresponds to the readability of a consent form. Readability refers to the following characteristics: (i) the ease of reading the printed manuscript; (ii) the ease of reading the content; and (iii) the ease of comprehension and understanding, based on the writing format (21). Therefore, it is necessary to use plain language and reduce the use of medical terminology.

Ateşman’s readability test is relevant to the third meaning of readability. Assuming no direct correlation with education level, readability was ordered in five steps from very easy to very hard, and most forms (49%) were categorized as hard

to read. Thus, consent forms were not legible, even from the perspective of this limited assessment. However, other variables are important, including the competence of the patient, where he or she read the form, when the form was given [e.g., the latest time should be 24 h before a procedure (22)] and how eager the patient was to take information [e.g., women have been shown to be more curious than men (23)]. Research is needed to determine what additional factors affect the readability and understandability of consent forms.

Conclusion

Consequently in this paper, we identified both positive features and some easily improvable problems in our consent forms. Together, these allowed us to make the following recommendations for the preparation of consent forms in the future.

First, adding subheadings to consent forms will ease the arrangement of content within a logical framework. The standard information about the procedure should be printed, and titles should be given to allow handwritten content about factors such as the drugs to be used. All medical topics, such as the success and complication rates, should be written in plain language, have any ambiguous statements removed, and be informed by professional associations (20).

Second, we found that the patient’s name and signature may be confused with other signatures that are needed from proxies, personnel other than the physician, and witnesses. Therefore, forms should be printed with a section for the patient’s signature, but also with information about the conditions when the proxy’s signature, physician’s signature, and translator’s signature are to be added. Moreover, we recommend removing unnecessary parts, such as those authorizing the expansion of an intervention or where the signature of a witness or person other than the physician is required. However, sections concerning the declaration of the physician, summary of the information given, and patient consent should be retained in future updates. These are important to proving that consent has been taken, and they can help with patient understanding.

Third, our assessment of the readability of consent forms indicates the importance of employing the services of a linguistic expert to assess and revise any updated forms before they are made available for use by patients (24). Fourth, the development of medically, ethically, and legally valid content will require readability and understandability to be considered, using the guidance from studies concerning what information patients are able to understand (18, 25).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Muğla Sıtkı Koçman University.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.Ö., D.Ü., O.Ö.; Design - M.Ö., D.Ü., O.Ö.; Supervision - A.A., M.Ö.; Fundings - M.Ö., O.Ö.; Data Collection and/or Processing - M.S., D.Ü.; Analysis and/or Interpretation - A.A., M.Ö., D.Ü.; Literature Search - A.A., D.Ü.; Writing Manuscript - A.A.; Critical Review - A.A., M.Ö.

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik komite onayı alındı.

Yazar Katkıları: Fikir - M.Ö., D.Ü., O.Ö.; Tasarım - M.Ö., D.Ü., O.Ö.; Denetleme - A.A., M.Ö.; Kaynaklar - M.Ö., O.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.S., D.Ü.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., M.Ö., D.Ü.; Literatür Taraması - A.A., D.Ü.; Yazıyı Yazan - A.A.; Eleştirel İnceleme - A.A.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Türk Tabipleri Birliği Etik Kurulu. Türk Tabipleri Birliği Aydınlatılmış Onam Bildirgesi. Türk Tabipleri Birliği Etik Bildirgeleri. 1st ed. Ankara, Turkey: Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2010.
2. Aydın Er R, Özcan Şenses M, Akpınar A, Ersoy N. Ethical problems about informed consent in orthopedics: A sample from Kocaeli. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2011; 31: 455-63. [CrossRef]
3. Tümer AR, Karacaoğlu E, Akçan R. Problems related to informed consent in surgery and recommendations. Turk J Surg 2011; 27: 191-7. [CrossRef]
4. Watson K. Teaching the tyranny of the form: informed consent in person and on paper. Narrat Inq Bioeth. 2013; 3: 31-4. [CrossRef]
5. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of Biomedical Ethics. 6th ed. New York, Oxford, USA: Oxford University Press; 2009.
6. Ministry of Health. Legislation of Patient Rights. Official Gazete, Date: 01.08.1998; Issue: 23420.
7. TC Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete, Tarih: 08.05.2014; Sayı: 28994.
8. Türk Tabipleri Birliği. Hekimlik Meslek Etiği Kuralları. Ankara, Turkey: Türk Tabipleri Birliği Yayınları, 2010.
9. Ersoy N. Klinik etiğin önemli bir sorunu: Aydınlatılmış onam. T Klin Tıbbi Etik 1994; 2: 131-6.
10. Beyaztaş FY, Demirkan O. A survey for informed consent before surgery. Adli Tıp Bülteni 2001; 6: 76-80.
11. Ertem A, Yava A, Demirkılıç U. Determination of the opinions and suggestions of the patients undergoing cardiac surgery on preoperative informed consents. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi 2013; 21: 378-91. [CrossRef]
12. Sahin N, Öztürk A, Özkan Y, Erdemir AD. What do patients recall from informed consent given before orthopedic surgery? Acta Orthop Traumatol Turc 2010; 44: 469-75. [CrossRef]
13. Ören E, Eren CS, Yeşildere FB, Erdoğan N. Informed consent of contrast media applications in radiology: assessment of comprehensibility and the anxiety of the patients. Tepecik Eğitim Hast Derg 2010; 20: 122-30. [CrossRef]
14. Türk Y, Makay Ö, İçöz G, Akyıldız M. How informed are endocrine surgery patients about the risks of surgery after approving an informed consent? Turk J Surg 2014; 30: 93-6. [CrossRef]
15. Yıldırım G, Bilgin I, Tokgöz H. Are in surgical clinic health workers' views and practices related to the informed consent consistent with each other? Cumhuriyet Medical Journal 2014; 36: 451-8. [CrossRef]
16. Boztaş N, Özbilgin Ş, Oçmen E, Altuntaş G, Ozkardeşler S, Hancı V, Günerli A. Evaluating the readability of informed consent forms available before anaesthesia: A comparative study. Turk J Anaesth Reanim 2014; 42: 140-4. [CrossRef]
17. Küçük H. Are informed consent forms sufficient in patients who undergone surgical interventions. Nobel Med 2012; 8: 40-3.
18. Su M, Pamuk GA, Erden IA, Aypar U. Genel Anestezi Uygulanacak Nöroradyoloji Hastalarında Bilgilendirme Formunun Anlaşılabilirliğinin Değerlendirilmesi. Türk Anest Rean Der Dergisi 2009; 37: 69-73.
19. TC Yargıtay 13. Hukuk Dairesi E. 2006/10057 K. 2006/13842 T. 19.10.2006
20. Mussa MA, Sweed TA, Khan A. Informed consent documentation for total hip and knee replacement using generic forms with blank spaces. J Orthop Surg (Hong Kong) 2014; 22: 214-7. [CrossRef]
21. Temur T. Okunabilirlik (Readability) Kavramı. Türklük Bilimi Araştırmaları 13(13), 169.
22. Emre O, Sert G. Patient Rights Requirement Main Document Rome, November 2002. TJOB 2014; 1: 198-205.
23. Knepp MM. Personality, sex of participant, and face-to-face interaction affect reading of informed consent forms. Psychol Rep 2014; 114: 297-313. [CrossRef]
24. MacDougall DS, Connor UM, Johnstone PA. Comprehensibility of patient consent forms for radiation therapy of cervical cancer. Gynecol Oncol 2012; 125: 600-3. [CrossRef]
25. Arnander M, Teoh V, Barabas A, Umarji S, Fleming A. Improved patient awareness and satisfaction using procedure specific consent forms in carpal tunnel decompression surgery. Hand Surg 2013; 18: 53-7. [CrossRef]

The World Anti-Doping Code: Truths and Wrongs

Dünya Antidoping Şifresi: Doğrular ve Yanlışlar

Akçahan GEPEĐİREMEN 

Department of Medical Pharmacology, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

World Anti Doping Agency (WADA) is the unique authority to set the rules of doping and banned substances all around the World and the prohibited list is annually updated. It aims to prevent the use of the compounds that may increase athletic performance, hence create a fair and equal status for all competitors and also protect athlete's health from the unexpected or side effects of the compounds that have a potential for misuse. The list of 2018 consists three major titles of prohibited substances and methods. Prohibited substances are classified as "S" code, whereas prohibited methods as "M" and substances prohibited in particular sports as "P." The present review criticize some illogical parts of the 2018 prohibited list. For example; despite the most of the beta-2 agonists, diuretics/masking agents and stimulants were banned, a few of them are not accepted as doping in the use of limited doses. Some compounds that have a serious potential to increase mood and physical resistance similar to amphetamines, such as MAO inhibitors and anticholinergics have not been banned yet by WADA. Also the prohibition/allowance of beta blockers and alcohol in some sports were criticized in the present paper.

Keywords: Doping, pharmacology, WADA, prohibited, olympics

ÖZ

Dünya Anti Doping Ajansı (WADA), doping ve yasaklı maddeler konusunda Dünya'daki kuralları belirleyen tek otorite olup, yasaklı maddeleri içeren listesini her yıl güncellemektedir. Buradaki amaç, atletik performans artışı yapan maddelerin kullanımını önlemek ve böylece tüm yarışmacılara eşit ve adil bir ortam yaratmak yanında, kötüye kullanım potansiyeli taşıyan bu maddelerin sebep olabileceği beklenmeyen ve istenmeyen etkilerinden sporcuları korumaktır. 2018 yasaklı maddeler ve metodlar listesi üç alt başlıktan oluşmaktadır. Yasaklı maddeler "S" kodu ile sınıflandırılmışken, yasaklı metodlar "M", bazı özel spor branşlarındaki yasaklılar ise "P" ile sınıflandırılmıştır. Bu derlemede WADA 2018 yasaklılar listesindeki mantıksız uygulama ve talimatlar eleştirilmektedir. Örneğin; birçok beta-2 agonist, diüretik/maskeleyici ajanlar ve uyarıcı maddeler yasaklanmış olmasına rağmen, bu gruplardan az sayıda maddenin limitli kullanımına izin verilmektedir. MAO inhibitörleri ve antikolinerjikler gibi, amfetamin benzeri şekilde ruhsal durumu yükselten ve fiziksel dayanıklılığı artıran maddeler WADA tarafından henüz yasaklanmamıştır. Ayrıca beta blokerler ve alkolün bazı branşlarda serbest, bazılarında ise yasaklı olması da tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Doping, farmakoloji, WADA, yasaklı, olimpiyat

Introduction

Since ancient times, competitive athletes have been familiar with the use of ergogenic aids, and they will probably continue to use unfair and harmful substances in future because their inclination to victory, along with the mirage of glory and money, will probably overcome health and legal risks. Nowadays, new drugs and substances that are not currently banned by World Anti-Doping Agency (WADA), with ergogenic or masking potential are quickly adopted, driven by a desire to win and the necessity of avoiding detection. Such compounds and methods that were discussed in our previous report (1) are followed by WADA, and the prohibited list is annually updated. The Prohibited List of 2017 has recently been released on their website. First, it aims to prevent the use of the compounds that may increase athletic performance, hence create a fair and equal status for all competitors. Second, it is targeting to protect athlete's health from the unexpected or side effects of the compounds that have a potential for misuse. On the other hand, athletes may have illnesses or conditions that require them to take particular medications under the Prohibited List, and a Therapeutic Use Exemption (TUE) may give an athlete the authorization to take the needed medicine.

The list of 2018 consists of three major titles of prohibited substances and methods. Prohibited substances are classified as "S" code, whereas prohibited methods as "M" and substances prohibited in particular sports as "P." Despite the fact that

Cite this article as: Gepdiremen A. The World Anti-Doping Code: Truths and Wrongs. Bezmialem Science 2018; 6(4): 301-4.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Akçahan GEPEĞİREMEN, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: agepdiremen@bezmialem.edu.tr

Received / Geliş Tarihi : 25.07.2017
Accepted / Kabul Tarihi: 13.11.2017

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

WADA reviews the international standards of the prohibited list (IS), some minor changes have been spotted by the sports professionals all around the World.

Prohibited Substances

The S1 subtitle prohibits anabolic agent's use, while S2 is about peptide hormones, growth factors, related substances, and their mimetics. Under the S3 subtitle, the use of all beta-2 agonists including all optical isomers was prohibited. Everything seems sensible till now, but illogical exceptions have started by that point until the same subtitles of S3, with the exceptions of the following:

- Inhaled salbutamol (maximum 1600 micrograms over 24 hours, should not exceed 800 micrograms over 12 hours starting from any dose);
- Inhaled formoterol (maximum delivered dose, 54 micrograms over 24 hours); and
- Inhaled salmeterol: (maximum 200 micrograms over 24 hours; it was expressed in the 2016 prohibited list of WADA such as "Inhaled salmeterol in accordance with the manufacturer's recommended therapeutic regimen"). The presence of salbutamol in urine in excess of 1000 ng/mL or formoterol in excess of 40 ng/mL is not consistent with therapeutic use of the substance and will be considered as an Adverse Analytical Finding (AAF) unless an athlete proves, through a controlled pharmacokinetic study, that the abnormal result was the consequence of the use a therapeutic dose (by inhalation) up to the maximum dose indicated above."

Beta-2 agonists are the mainstay of pharmacotherapy in chronic obstructive pulmonary disease and another respiratory distress status. The short-acting beta-2 agonists, including salbutamol and fenoterol, have a rapid onset of action, i.e., bronchodilating effect for 3-6 hours. The long-acting beta-2 agonists, including salmeterol and formoterol, have a 12-hour action (2). It was reported that beta-2 agonists improve forced expiration volume but also increase mean oxygen consumption, hence decreasing athletic economy (3). Similar to this, there are mostly negative reports on beta-2 agonists on improving athletic performance (4, 5). On the other hand, there are some positive reports on beta-2 agonists that improve athletic performance (6, 7) and that beta-2 agonists improve some parameters but not all of the athletic performance (8, 9). Ahead of the controversy reports in the literature, allowing the limited use of beta-2 agonists by WADA has to be discussed in that part of the article. First, salbutamol, formoterol, and salmeterol are allowed to be used in limited doses, whereas other beta-2 mimetics such as albuterol, bitolterol, levalbuterol, pirbuterol and terbutaline, are not. The very important question is why. Second, allowed beta-2 mimetics use in limits has to be administered by inhalation in accordance to WADA 2018 international standard's guide. It is not possible to determine the routes of administration of those molecules by urine or blood sample analysis. In certain cases, WADA has to explain how to determine the administration

route of such compounds. Third, in the group of limitedly allowed molecules of beta-2 agonists, maximum doses for 24 hours and limits of the urine levels of salbutamol and formoterol were determined, whereas for salmeterol, there is no indication for urine or blood sample's level. Fourth, there is no action for determining an athlete's pharmacogenetic profile for metabolizer enzymes of salbutamol and formoterol, such as SULT1A3 (10), ADCY9, and ADRB2 (11). If an athlete's genotype for these enzymes was known by somebody, it would get them a very obvious advantage in competitions, and the limitations on beta-2 mimetics by WADA become useless. Fifth, under the S3 subtitle, it was stated that "The presence in urine of salbutamol in excess of 1000 ng/mL or formoterol in excess of 40 ng/mL is not consistent with therapeutic use of the substance and will be considered as an AAF unless the athlete proves, through a controlled pharmacokinetic study." This statement may lead to misuse of any substances by the authorities. Including elite athletes in the pharmacokinetic studies will be very moot, e.g., before international competitions, some local authorities may lead to including athletes in a pharmacokinetic study and use of suprathreshold doses of salbutamol and/or formoterol, unless be blamed to misuse by WADA. Lastly, if TUE allows that athlete the authorization to take the needed medicine, why are those limitations and rules for administering beta-2 agonists necessary?

The S5 subtitle is about the use of diuretics and masking agents. In this chapter, most of them were seems prohibited, except drospirenone and pamabrom. Drospirenone is well-known and widely used in combination mostly with estrogen for oral contraception (12), premenstrual syndrome (13), polycystic ovary syndrome (14), etc. It is used obviously for the benefits of its diuretic effect. Conversely, pamabrom is not well-known and not a widely prescribed drug in clinics. It is used to cease pain in dysmenorrhea primarily, in combination with paracetamol (15). It is not clear that why so rarely used compounds were allowed to use while most others were prohibited by WADA.

Prohibited Methods

Prohibited methods were coded as "M" and under the M1 subtitle of "manipulation of blood and blood components," banned methods and substances were described. In this chapter, administering supplemental oxygen by inhalation could be used during training periods and competition. Supplemental oxygen provided during recovery periods of the interval-based exercise was found to improve recovery time of the pulse oximetry (16). It was also reported that supplemental oxygen flows during exercise, arterial pO₂ levels increase, and blood pH increases significantly after terminating administration of hyperoxic air (17). On the other hand, there are some negative reports on supplemental oxygen's benefits during exercise (18). Overall, it will be an unpleasant scene to witness an athlete inhaling supplemental oxygen during competitions. Under the "M2-chemical and physical manipulation" subtitle, intravenous infusions and/or injections of more than

a 100 mL per 12 hours, were prohibited. Actually, it is impossible to detect the exact volume of injections in a certain time period using modern technology.

Substances, Methods, Prohibited in-Competition

The S6 subtitle describes prohibited stimulants with some exceptions. In this list, clonidine, bupropion, caffeine, nicotine, phenylephrine, phenylpropanolamine, pipradol, and synephrine were included in the 2018 Monitoring Program and were not considered as prohibited substances. On the other hand, pseudoephedrine is prohibited when its concentration in urine is >150 micrograms per milliliter, and its active metabolite cathine is prohibited when its concentration in urine is >5 micrograms per milliliter. Also, ephedrine and methylephedrine are prohibited when its concentration in urine is >10 micrograms per milliliter. The ergogenic effects of stimulants such as ephedrine, including increased energy, time to exhaustion, power output, running speed, and weight loss, were previously reported (19). Pseudoephedrine was reported to increase 1,500-m runner's performance at a dose of 2.5 milligram per kilogram (20). In another study, it was proven that 180 milligram pseudoephedrine taken 60 minutes before the onset of high-intensity exercise improved cycling time-trial performance in well-trained cyclists (21). Stimulants were reported to provide an unfair advantage; increased alertness, diminished fatigue, and cardiovascular activation can be advantageous in many sport events (22). On the other hand, a meta-analysis found insufficient evidence to support a performance benefit from dose-dependently administered ephedrine (23) and pseudoephedrine (20). According to the accumulated data, for both compound's serious side effects primarily involve the cardiovascular and central nervous systems, and due to the genetic variations on metabolizing enzyme levels, probability the occurrence of any side effects becomes independent of the dose for both drugs. So it is not understandable that the dose or biological sample limits of pseudoephedrine and ephedrine levels. In case of life-threatening clinical indications and necessities of them, they will be administered under the rules of TUE.

Administering both compounds in non-life-threatening indications for symptomatic benefits, such as influenza infection, is not crucial with the existence of many other alternative drug combinations. Therefore, such compounds have to be classified as prohibited or not prohibited substances without dose limitation by WADA. Additionally, MAO inhibitors, such as clorgiline, phenelzine, moclobemide and tranylcypromine, which are used to treat depression, and anticholinergics, such as scopolamine, biperidene, trihexyphenidyl and benztropine, have some serious potential to increase mood and physical resistance, very similar to amphetamines. Both groups have not been yet banned by WADA.

In the previous bulletin of 2017; the P1 subtitle consisted alcohol prohibition in competitions only in particular sports including Air Sports (FAI), Archery (WA), Automobile (FIA) and Powerboating (UIM) only. It was very surprising that,

during the competitions of Motorcycle sports (FIM), alcohol consumption was not banned. In 2018 prohibited list of WADA, alcohol was removed from the list.

Under the P2 beta blockers subtitle, it was described the prohibition of the use of beta-blocker compounds in competition in automobile sports, billiards, darts, golf, skiing, and underwater sports. Also, in archery (WA) and shooting (ISSF and IPC) sports, the beta blockers are prohibited in and out of the competitions. Beta blockers were used to prevent social stress symptoms, such as stress-induced tremors, before competitions by athletes. Despite their prohibition in and out of the competitions are correct, WADA must explain why other sports were not included in the prohibition list, especially gymnastics and fencing.

Conclusion

The doping issue should be individualized to each athlete. Clinical pharmacology can serve to identify drug-drug interactions, and organ function alterations, age, sex, lifestyle aspects such as exercise, sleep durations, and pharmacogenetics can alter drug response. Unfortunately, we do not yet have validated biomarkers for "true love," and it has the same success criteria as the Olympics. With WADA's important contribution to the detection, diagnosis, and monitoring of doping, efforts can be considered far more likely to define and sustain "play true."

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

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

References

1. Gepdiremen A. Uzman Görüş: Ergojenikler ve doping. Türkiye Cimnastik Federasyonu Bülteni 2016; 5: 12.
2. Fuso L, Mores N, Valente S, Malerba M, Montuschi P. Long acting beta-agonists and their associations with inhaled corticosteroids with COPD. *Curr Med Chem* 2013; 20: 1477-95. [CrossRef]
3. Koch S, Karacabeyli D, Galts C, MacInnis MJ, Sporer BC, Koehle MS. Effects of inhaled bronchodilators on lung function and cycling performance in female athletes with and without exercise-induced bronchoconstriction. *J Sci Med Sport* 2015; 18: 607-12. [CrossRef]
4. Carlsen KH, Hem E, Strensrud T, Held T, Herland K, Mowinckel P. Can asthma treatment in sports be doping? The ef-

- fect of the rapid onset, long acting inhaled beta-2 agonist formoterol upon endurance performance in healthy, well trained athletes. *Respir Med* 2001; 95: 571-6. [\[CrossRef\]](#)
5. Elers J, Mørkeberg J, Jansen T, Belhage B, Backer V. High dose inhaled salbutamol has no acute effects on aerobic capacity or oxygen uptake kinetics in healthy trained men. *Scand J Med Sci Sport* 2012; 22: 232-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Hostrup M, Kalsen A, Bangsbo J, Hemmersbach P, Karlsson S, Backer V. High dose inhaled terbutaline increases muscle strength and enhances maximal sprint performance in trained men. *Eur J Appl Physiol* 2014; 114: 2499-508. [\[CrossRef\]](#)
7. Hostrup M, Kalsen A, Ortenblad N, Juel C, Mørch K, Rzeppa S, et al. β_2 -adrenergic stimulation enhances Ca^{2+} release and contractile properties of skeletal muscles, and counteracts exercise-induced reductions in Na^{+} - K^{+} -ATPase V_{max} in trained men. *J Physiol* 2014; 592: 5445-59. [\[CrossRef\]](#)
8. Decorte N, Bachasson D, Guinot M, Flore P, Levy P, Verges S, et al. Effect of salbutamol on neuromuscular function in endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2013; 45: 1925-32. [\[CrossRef\]](#)
9. Kalsen A, Hostrup M, Bangsbo J, Backer V. Combined inhalation of beta-2 agonists improves swim ergometer sprint performance but not high-intensity swim performance. *Scand J Med Sci Sports* 2014; 24: 814-22. [\[CrossRef\]](#)
10. Jacobson GA, Yee KC, Wood-Baker R, Walters EH. SULT 1A3 single nucleotide polymorphism and the single dose pharmacokinetics of inhaled salbutamol enantiomers: are some athletes at risk of higher urine levels. *Drug Test Anal* 2015; 7: 109-13. [\[CrossRef\]](#)
11. Kim SH, Ye YM, Lee HY, Sin HJ, Park HS. Combined pharmacogenetic effect of ADCY9 and ADRB2 gene polymorphisms on the bronchodilator response to inhaled combination therapy. *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 399-405. [\[CrossRef\]](#)
12. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Drospirenone plus estradiol and the risk of serious cardiovascular events in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19: 349-56. [\[CrossRef\]](#)
13. Shehata NA. Calcium versus oral contraceptive pills containing drospirenone for the treatment of mild to moderate premenstrual syndrome: A double blind randomized placebo controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 100-4. [\[CrossRef\]](#)
14. Bhattacharya SM, Jha A, DasMukhopadhyay L. Comparison of two contraceptive pills containing drospirenone and 20 ug or 30 ug ethynil estradiol for polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 132: 210-3. [\[CrossRef\]](#)
15. Ortiz MI, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, Silva R, González-de la Parra M. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, prylamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: a randomized double blind clinical trial. *Medwave* 2016; 16: e6587 [\[CrossRef\]](#)
16. White J, Dawson B, Landers G, Croft K, Peeling P. Effect of supplemental oxygen on post exercise inflammatory response and oxidative stress. *Eur J Appl Physiol* 2013; 113: 1059-67. [\[CrossRef\]](#)
17. Rozenberg R, Mankowski RT, van Loon LJ, Langendonk JG, Sijbrands EJ, van den Meiracker AH, et al. Hyperoxia increases arterial oxygen pressure during exercise in type 2 diabetes patients: a feasibility study. *Eur J Med Res* 2016; DOI: 10.1186/s40001-015-0194-5 [\[CrossRef\]](#)
18. Murray K, Sommerville A, McKenna M, Edgar G, Murray A. Normobaric hyperoxia training in elite female hockey players. *J Sports Med Phys Fitness* 2016; 56: 1488-93.
19. Maqkos F, Kavouras SA. Caffeine and ephedrine: Physiological, metabolic and performance enhancing effects. *Sports Med* 2004; 34: 871-89. [\[CrossRef\]](#)
20. Hodges K, Hancock S, Currell K, Hamilton B, Jeukendrup AE. Pseudoephedrine enhances performance in 1500 m runners. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 329-33. [\[CrossRef\]](#)
21. Pritchard-Pestchek KR, Jenkins DG, Osborne MA, Slater GJ. Pseudoephedrine ingestion and cycling time trial performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2010; 20: 132-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Docherty JR. Pharmacology of stimulants prohibited by the World Anti-Doping Agency (WADA). *Br J Pharmacol* 2008; 154: 606-22. [\[CrossRef\]](#)
23. Shekelle PG, Hardy ML, Morton SC, Maglione M, Mojica WA, Suttorp MJ, et al. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: A meta analysis. *JAMA* 2003; 26: 1537-45. [\[CrossRef\]](#)

The Importance of Fecal Transplantation in Personalized Medicine

Kişiselleştirilmiş Tıpta Fekal Transplantasyonun Önemi

Ender COŞKUNPINAR¹ , Fagan İSLAMZADE¹ , Elif Pelin YILMAZ¹ , Ceyda HAYRETDAG ORS² , Hüseyin ADAK¹ , Ahmet YEŞİLTEPE¹ , Seyithan TÜRKSOYLU¹ , Ahmet Cem DURAL³ 

¹Department of Medical Biology, Health Sciences University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Anatomy, Health Sciences University School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of General Surgery, Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital Health Sciences University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

It is known that intestinal microbiota feeding habits in healthy humans have a direct effect on the formation of intestinal microbiota, while simultaneously playing the most important role in the development of the immune system. Our aim in this study was to investigate the effectiveness of this treatment method.

Although there is no consensus on how to prepare a fecal transplantation material, the "Amsterdam protocol" is the most prevalent. The solution prepared according to this protocol is suspended using a filter or steel strainer to remove particles. These suspensions are used by injectors. Different diluent materials have been used in various studies, and it is recommended to use non-bacteriostatic 0.9% saline solution.

Fecal transplantation was successfully applied to cases of subjects between 2 and 90 years of age when the work done up to these days was examined. The most common indication in childhood and geriatric population is pseudomembranous enterocolitis; inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, chronic diarrhea/constipation, solitary rectal ulcer, and other chronic colon ulcers are associated with the gastrointestinal tract in adulthood. Studies demonstrating the efficacy of fecal transplantation are often focused on the treatment of Clostridium difficile infection, which is resistant to treatment or recurrence. Successful results obtained inspired many of the studies that followed fecal transplantation, and now fecal transplantation has been started to treat many diseases such as inflammatory bowel disease, irritable colon syndrome, chronic constipation, and non-alcoholic fatty liver disease, especially pseudomembranous enterocolitis due to C. difficile.

If we think that our microbiota is a person-specific organ such as a fingerprint or eye retina, treatment of microbiota diseases will automatically differ from person to person. However, all characteristics such as age, donor selection, post-transplantation process management, environmental factors, especially the diseases that recipients and donors carry, amount of drug given during preparation process, and content of the material to be transplanted show how individualized treatment of fecal transplantation is.

Keywords: Personalized medicine, fecal transplantation, neurodegenerative diseases

ÖZ

Sağlıklı İnsanlarda İntestinal Mikrobiyota Beslenme alışkanlıklarının, intestinal mikrobiyotanın oluşumu üzerine direkt etkili olduğu, aynı zamanda da immün sistem gelişiminde en önemli rolü oynadığı bilinmektedir. Bu çalışmadaki amacımız bu tedavi yönteminin etkinliğinin araştırılmasıdır.

Fekal Transplantasyon materyalinin hazırlanması ile ilgili bir fikir birliği olmamasına rağmen en çok "Amsterdam protokolu" ön planda tutulmaktadır. Bu protokole göre hazırlanan solüsyon partikülleri temizlemek için filtre veya çelik süzgeç kullanılarak süspansiyon haline getirilir. Bu süspansiyonlar enjektörlere konularak kullanılır. Çeşitli çalışmalarda farklı dilüe edici maddeler kullanılmış olup önerilen sulandırıcı non-bakteriostatik %0,9'luk serum fizyolojiktir.

Fekal Transplantasyon günümüze kadar yapılan çalışmalara bakıldığında, 2 ila 90 yaş arasındaki olgulara başarı ile uygulanmıştır. Çocukluk çağında ve geriatik popülasyonda en sık endikasyon psödomembranöz enterokolit iken; erişkin yaşlarda gastrointestinal sistemle ilgili olarak İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı, İrritabl Bağırsak Sendromu kronik diyare/constipasyon, soliter rektal ülser ve diğer kronik kolon ülserleridir. Fekal transplantasyonun etkinliğini gösteren çalışmalar sıklıkla tedaviye dirençli ya da tekrarlayan Clostridium difficile enfeksiyonu tedavisine odaklı çalışmalardır. Alınan başarılı sonuçlar daha sonra Fekal Transplantasyonun kullanıldığı birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuş ve bugün Fekal Transplantasyonun başta Clostridium difficile'e bağlı psödomembranöz enterokolit olmak üzere, inflamatuvar bağırsak hastalığı, iritabl kolon sendromu, kronik konstipasyon ve Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı gibi birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Mikrobiyotamızın parmak izi, retina gibi her kişiye özgü bir organımız olduğunu düşünürsek mikrobiyota hastalıklarının tedavisi de otomatik olarak kişiden kişiye farklılık gösterecektir. Bununla birlikte yaş, donör seçimi, transplantasyon sonrası sürecin yönetimi, çevresel faktörler, özellikle alıcı ve donörün taşıdığı hastalıklar hazırlık sürecinde verilecek ilaç miktarı, transplante edilecek materyaldeki içerik gibi özelliklerin tümü fekal transplantasyon uygulamasının ne kadar kişiye özgü bir tedavi olduğunu gösterir.

Anahtar sözcükler: Kişiselleştirilmiş tıp, fekal transplantasyon, nörodejeneratif hastalıklar

Cite this article as: Coskunpinar E, İslamzade F, Yılmaz EP, Hayretdag Ors C, Adak H, Yeşiltepe A, et al. The Importance of Fecal Transplantation in Personalized Medicine. Bezmialem Science 2018; 6(4): 305-11.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Ender Coşkunpinar, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye E-mail: ecoskunpinar@gmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 05.06.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 14.08.2017

Introduction

There are 300500 kinds of microorganisms in human stomach, and the amount of bacteria per gram of stool is about 1012 (1). Intestinal microbiota; It plays an important role in many cases in humans, especially in nutrition, metabolic, physiological and immunologic. The intestinal system microbiology has become the focus of attention due to all these features and has been the subject of many studies done in recent years. It is understood that gastrointestinal system fluorescence is closely related to obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes and atherosclerosis, which are the most important causes of mortality and morbidity today besides physiological conditions (2, 3). In Healthy Humans it is known that intestinal microbiota eating habits play a major role in the development of the intestinal microbiota, as well as in the development of the immune system. Except its immune system role, Intestinal microbiota is effective in many metabolic events. Today, gastrointestinal system microbiota is known to be effective in the pathogenesis of obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and non-alcoholic fatty liver disease (4, 5). In recent years, it has been understood that intestinal microbiota actually acts like an "organ", which has important functions in systemic and mucosal immun system functions in many metabolic events. Microorganisms in the microbiota include carbohydrates digestion, energy storage, immunological functions, and protection against the invasion of pathogenic bacteria. Today, we know that some antimicrobials have serious effects on the intestinal microbiota. For example, the accepted view for *Clostridium difficile* (*C. difficile*) is the use of broad-spectrum antibiotics, impaired intestinal microbiota balance, and triggering of the process leading to infections of pathogenic *C. difficile* strains in the intestines (1).

Considering this mechanism, fecal transplant studies are on the agenda. Fecal microbiota transplantation (FMT) is the process of fecal bacteriotherapy, fecal transfusion and gaita transplantation by other names in the terminology, the placement of gaita from a healthy donor into the gastrointestinal tract of the recipient.

Steps in Fecal Transplantation Application

Who can be selected?

Taking into account the perception of the intestinal flora and the environment in which the person lives, taking the feces of the individuals the patient is in contact with daily will minimize the risk of the new pathogen. For this reason, donors should usually be selected from patients wife, close relatives or immediate vicinity. Thus, new pathogen transfer to the recipient is relatively inhibited (6). The choice of donor for the treatment of the illness has a slightly higher proportion in close relatives (93%) than foreigners (84%). However, there is no statistically significant difference between these rates (7). In studies with random donor selection, the results were close to those obtained from related donors (8). Donor gender is not effective in the success of cure (9).

Things to be aware of at the Buyer and Donor

Donors for FMT need to be examined in detail; 1. A history of travel to endemic diarrhea region, 2. Sex experience, 3. Pre-operative history, 3. Blood transfusion, 4. Autoimmune and metabolic disease in the family of a donor, 5. Whether malignancy exists in first and second degree relatives should be questioned (10). When a donor is selected, screening should be done according to the *Amsterdam protocol* (9-12). Important points to note in the history are; 1. Has normal body mass index (18-25 kg/m²) 2. Has he received antibiotic and continuous proton pump inhibitor in the last 3 months? 3. Do you have tattoos, piercings and prison life in the last 3 months? 4. Do you have sex and IV medication with high-risk people in the last 3 months? 5. Is there irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease (Crohn's and UC), Type 1 diabetes mellitus, Hashimoto hypothyroidism, Graves hyperthyroidism, rheumatoid arthritis, celiac disease? 6. Are there chronic diarrhea / constipation, colorectal polyps and cancer? 7. Immunocompromise? (Is there immunosuppression or chemotherapy?) 8. Is there any chronic fatigue syndrome? 9. Are there atopy, food allergies? The specified properties must be questioned in detail. In addition, the donor should examine both the gaita and the blood. In the donor's stomach; *Clostridium difficile* toxin, *Cryptosporidium*, bacteria; *Helicobacter pylori* antigen, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enteropathogenic Escherichia coli*, viruses; *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Enterovirus*, *Parechovirus*, *Sapovirus*, *Norovirus*, parasites; *Astroviruses* and *Giardia* should be investigated.

How Should the Donor be Prepared in the Fecal Transplantation Process?

The preparation of the patient to be transplanted varies according to the type of transplantation. Although not a published guide in this regard, it is seen in the made works that high enema is performed with laxative and/or purgative (polyethylene glycol, senna glycosides etc.) in the case of Fecal Transplantation (FT) with colonoscopy or enema and fecal transplant. There is no need for a special preparation method in patients who will be treated with nazoduodenal or nasojejunal probe. In addition, *metronidazole*, *rifampicin* has been reported to be effective in ulcerative colitis for 7-10 days before FT. It is recommended to take a light laxative before bed. Then the feces are transplanted. On the other hand, there are studies in which *Saccharomyces boulardii* treatment is administered for 60 days after FT (11). In another study, loperamide treatment was used immediately after FT to reduce colon peristalsis and allow the transplantation material to more contact the colon mucosa (13).

How Should the Fecal Transplantation Material be Prepared?

Although there is no consensus on this issue, the Amsterdam protocol is mostly held on the frontline and is being prepared accordingly. The solution prepared according to this protocol is suspended using a filter or steel strainer to remove large particles. These suspensions are used by injectors (9, 12).

Which Diluent Should be Used?

Different diluent materials were used in various studies and it is a recommended non-bacteriostatic 0.9% saline solution. Yoghurt, buttermilk, milk, water and eggs are also used (14, 15). Improvements were more frequent in the infusions made with distilled water prepared suspensions than those prepared with saline, but relapse was higher. Similarly, it is seen that relapse was higher in high-volume suspension infusions.

How much Gaita and Diluent are Needed?

The amount of feces used changes the success and recurrence rate of the treatment. If less than 200 mL of fecal material is given; Treatment success rate is 80% and recurrence rate is 6.2%. When more than 500 ml of fecal material is given, the success rate of treatment increases to 97.3% and recurrence rate decreases to 4.7%. When the number of infusions was compared, success in a study was 73%, whereas in a different study this rate was 91% and the success rate was not related to the number of infusions (16). 50-60 gr feces for gastroscopy should be 250 ml diluent, 200-300 gr feces for colonoscopy should be 500 ml diluent. There was no significant difference in the work done with both fresh and frozen stools. Fresh gaita should be given within 8 hours. However, similar results were obtained with transplantation of fecal specimens stored frozen at -20 ° C for 1-4 weeks. In other words, when the gaita is solved and processed, the success rate of fresh stool treatment was 92% while the success rate of treatment in frozen gaita was 90% (17).

The Ways in Which Faecal Material is Transplanted and the Differences Between Them

Fecal material for transplantation can be infused from various pathways. In 1998, enema was the most commonly used method. In 2000, colonoscopy together with enema was the most commonly used method for FT. At present, approximately 75% of enema and colonoscopy cases are used in FT studies, whereas nasogastric/duodenal probe or esophagogastrroduodenoscopy method is preferred in 25% of cases. It has been reported that there is no difference between the methods for upper GI in terms of success rate. In the lower GIS, the fecal transplantation material can only reach splenic flexure with enema, whereas colonoscopy can be used to inoculate the entire colon and ileum with transplantation material. (18). There is no comparative study of the way in which the application is made. Numerous studies have been published that conflicting results. In fact, there are no major differences between the results. The best and most effective route is the route chosen for the anatomical location of the disease. For example, the best way to treat metabolic (insulin resistance, celiac, small bowel) diseases is the duodenal infusion route. In colonoscopy, the fecal material infiltrates up to the ileum and/or the terminal ileum is the best result of FT. Whichever way it is given, the material needs to be kept at least 4 hours in order for the transplantation to be effective. This requires ending the procedure by tilting the patient to the left side and aspirating the air from the colon (18).

Results

Advantages and risks of the method that has been determined up to now in FT: FT has been successfully applied to cases between 2 and 90 years old, when the work done up to date is considered. The most common indication in childhood and geriatric population is pseudomembranous enterocolitis; Inflammatory bowel disease (IBD), Irritable bowel syndrome (IBS), chronic diarrhea/constipation, solitary rectal ulcer and other chronic colon ulcers associated with the gastrointestinal tract in adult ages. Studies demonstrating the efficacy of faecal transplantation are often focused on the treatment of *C. difficile* infection, which is resistant to treatment or recurrence (19). The successful results were inspired by many of the studies that followed FT, and today FT has been used to treat IBD, IBS, chronic constipation and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) have been started to be used in the treatment of many diseases (18). In a study researchers have become the gold standard for treatment with reflux *C. difficile* infection treatment with a cure rate of over 90% nowadays after the first successful results of fecal transplantation with enema in 4 cases with pseudomembranous enterocolitis for the first time (20). Due to pseudomembranous enterocolitis due to *C. difficile*, 77 patients with FT were followed for 3 months and the primary cure rate was 91%. The cure rate was assessed as 98% in those who were not able to achieve success with 2nd and 3rd FT and had antibiotic treatment added. In addition, after FT, some changes in bowel habits were detected in these patients within 1 week. Main observed changes; constipation and diarrhea, bloating, belching, abdominal cramps, gas, peritonitis type findings and fever. In 77 of the 77 patients studied, rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura and peripheral neuropathy. Some side effects have been observed but these have not been fully associated with FT (21). In 2009, Van Nood and colleagues examined 16 studies from 1958 to 2008 in the literature review of publications reporting fecal bacteriotherapy. In this study, treatment success in 159 cases treated with recurrent fecal transplantation with *C. difficile* was reported as 91% (22).

Rohlke F et al. (23) reported that in 2010, 19 patients with recurrent *C. difficile* infection were infected with non-donor colon through colonoscopy and cured in all patients between 6 months and 5 years of follow-up. In a retrospective study involving 18 cases in 2003, patients were treated with fecal transplantation, and each patient received a 30-gram single fecal infusion via nasogastric tube. Significant improvement in symptoms was achieved at 12 to 24 hours after treatment, and treatment success was reported as 94% (6).

Usage Areas and Results of Treatment with FT

Effect on Neurological Diseases

Multiple Sclerosis and Myoclonic Dystonia

Recently, there have been publications in the literature about the usage and success of this treatment method in relation to neurodegenerative diseases. In one of these reports, 3 patients

with multiple sclerosis who had undergone FMT due to constipation lost their neurological symptoms and their quality of life improved. In another publication, a young female patient who has been diagnosed with myoclonic dystonia and chronic diarrhea since the age of 6 years immediately after the administration of FMT has reported loss of diarrhea complaints and a 90% reduction in the symptoms of myoclonic dystonia (24).

Autism Spectrum Disorder

Autism spectrum disorder is the most common neurodevelopmental disability after mental disability today. There is a great deal of research done in this regard. Increased neuroinflammatory markers were found in mice that exhibited autistic behavior due to prenatal valproic acid administration in one of these studies (25, 26). In a study conducted by Hsiao et al. (27), mice exhibiting autistic behavior were treated with *Bacteroides fragilis*. It has been reported that impaired permeability of mouse intestine has been repaired by *Bacteroides fragilis* due to the increase in tightly linked protein expression and cytokine production. In addition, the level of 4-ethyl-phenylsulfate, a bacterial metabolite, has been found to increase in the serum of autistic mice. This material caused autistic behavior when applied to normal mice. Although no clinical studies have been conducted with FMT in autistic patients, *Clostridium* species are reported to be more common in children with autistic children than in healthy children (27, 28).

Parkinson's Disease

In Parkinson's disease, the onset of constipation complaints has been reported to occur about 10 years before the onset of motor symptoms, which has led to an interpretation that the disease has started in the intestine (24). It has been reported that a patient with a Parkinson's disease complaining of chronic insufficiency was treated with antibiotic therapy (vancomycin, metronidazole and colchicine) and neurological symptoms completely disappeared after 10 months of antibiotic therapy (29). Even these few examples suggest that FMT will be among the treatment protocols at a very short time.

There are studies showing that fecal transplantation may be effective in the treatment of various diseases besides gastroenteritis. Fecal transplantation procedure has also been reported to be used in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. Studies report 100% resolution without relapse or death (30, 31). In 2003, Borody et al. Tested fecal transplantation on ulcerative colitis patients. Six patients with ulcerative colitis with severe recurrent symptoms who were diagnosed by colonoscopy and histology were treated with recurrent retention enema for 5 days and the symptoms were completely recovered despite the discontinuation of ulcerative colitis in all patients. Clinical, colonoscopic or histologic ulcerative colitis has not been observed in any case for 1-13 years follow-up, although they do not receive medical treatment (30). Borody is also working on the use of fecal transplantation in the treatment of Parkinson's disease. In 2010, Anne Vrieze and col-

leagues reported the results of fecal transplantation in patients with metabolic syndrome. 18 newly diagnosed men with metabolic syndrome underwent fecal transplantation. The study was double-blind, randomized controlled and their feces were transplanted to half of the cases, while the feces from the poor donors were transplanted. It has been reported that fasting triglyceride levels fall significantly in the cases transplanted to the donor site. Also in this group, the peripheral and hepatic insulin sensitivity improved significantly at the end of the sixth week following transplantation (18, 32). This is a very important result especially for obese cases. In Crohn's disease, the number of studies related to FT is relatively small and there are conflicting results. There are reports reporting complete remission with FT for up to 18 months in the investigations, and remission reports for 4 months in refractory Crohn's disease cases with sulfasalazine and steroid treatment. In IBS, there are studies reporting that FT provides complete recovery in 36% of cases and control symptoms in 16% (33). In chronic constipation, more successful results were obtained with FT. With colonoscopic FT performed in 45 patients, the frequency of defecation improved in 89% of the cases and the abdominal pain returned to normal. Up to 2% of these cases had normal defecation without the need for laxatives in 60% of cases (34).

It is also noteworthy that FT as a primary gastrointestinal system disease in Gastrointestinal Non-Systemic Diseases is being investigated in the treatment of gastrointestinal system diseases while it also improves in other diseases accompanied with gastrointestinal system diseases, especially neurological diseases. In neurological diseases, such as autism, myoclonic dystonia and chronic fatigue syndrome, the majority are still on a case-by-case basis, but the prospect of a significant improvement in symptoms of FT is impaired (35). The increased frequency of symptoms associated with the gastrointestinal system, especially in autistic children, and the increased use of broad spectrum antibiotics that affect intestinal microbiota in these conditions suggests that intestinal microbiota may be associated with both gastrointestinal and neurologic symptoms in these patients. For this reason, one of the diseases in which FT is most investigated in neurological diseases is autism. Studies have reported that FT has shown successful results in both neurological and gastrointestinal symptoms in autistic children (36). In a study involving patients with immunosuppressive (glucocorticoid, 6-mercaptopurine, receiving azothiopurine), biologic agents (infliximab, adalimumab), immunocompromised (renal transplantation, lymphoma, chronic lymphocytic leukemia) patients were found to be effective in FT 20 patients (37).

Perhaps the most important advantage of fecal transplantation is the lack of donor disease. It is a safe, cheap and low-tech operation. There is no risk of rejection, the risk of infection is very low and immunosuppressive treatment is not required. Fecal transplantation breaks the cycle of repeated antibiotic use, thus ensuring the continuity or renewal of the intestinal

flora. Another advantage of fecal transplantation is the ability to initiate treatment of enteric infections without the need for pathogen identification with the broad spectrum of fecal activity. As a matter of fact, Eiseman et al. In 1958, they reported the first case of pseudomembranous enterocolitis without knowing the cause (38). Side effects are generally not mentioned when working in the literature. In one study, temporary irritation due to nasogastric tube placement, sensation of rectal discomfort in colonoscopy, gas, nausea and bloating were reported (24, 39). One of the main potential risks is the transfer of infectious agents outside the donor to the recipient (40). This risk is reduced by selecting the selected donors from the near-physical vicinity of the recipient. Other side effects reported were upper gastrointestinal hemorrhage, irritable bowel disease indication, infectious irritable bowel disease indication, constipation, not direct fecal necrosis (39, 41, 42).

Today, we do not have enough information about the long-term results of this method. Especially with FT, it is thought that the knowledge about infections, inflammation, GIS malignancies is missing. Moreover, immunosuppressive therapy, GIS malignancies, chemotherapy/radiotherapy, active HIV, HBV, HCV infection, IV drug addicts, tattooing/piercing cases, multiple sexual partners, and homosexuality are also shown as cases where FT is contraindicated.

In conclusion, If we think that our microbiota fingerprint is a unique organ for each person, such as the retina, the treatment of microbiota diseases will automatically differ itself from person to person. However, all of the characteristics such as age, donor selection, post-transplantation process management, environmental factors, especially the illnesses carried by the recipient and the donor, the amount of drug in the preparation process and the content to be transplanted are all indicative of how individualized treatment of fecal transplantation is.

As we get to know intestinal microbiota better, it will be revealed that there are many diseases that we do not know pathogenesis today. The main drawback of this treatment is that there are very few randomized controlled trials. We do not have enough knowledge about the results in the long run, but there is a need for long-term controlled work. Fecal transplantation appears to be highly effective and reliable in the treatment of recurrent *C. difficile* infection and pseudomembranous enterocolitis, although there is no specific standardization in practice. It is quite low cost compared to other treatment regimens. This is another of the factors that show how convenient and usable FT is in person-specific treatment modalities. The FT may in future be used as a therapeutic agent in *C. difficile* infection in the form of a capsule containing selected bacterial species, or even in disorders of the gastrointestinal tract known as idiopathic nowadays.

While intestinal microbiota has been a closed box for researchers in the past, astonishing results have emerged as astonishing results as microbiota studies have increased in recent years. In light of these results, the importance of microorganisms in

the gastrointestinal tract has begun to be better understood. With the increase in studies on intestinal microbiota, it is now becoming possible that microbiota can be used as a therapeutic modality and the FT approach has emerged. Research on intestinal microorganisms, known to function in a wide range from inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome to fibromyalgia and even autism, It is thought that the fog of disease on diseases that we do not have clear information about pathogenesis is going to happen. These results indicate that FT is rapidly gaining popularity in non-gastrointestinal diseases and will be mentioned more frequently in the coming years.

The study is noninvasive and we didn't make a drug application so we didn't take an ethical approved.

Author Contributions: Concept - E.C., A.C.D.; Design - F.I., E.P.Y.; Supervision - E.C., C.H.O.; Resources - E.C., C.H.O.; Materials - F.I., E.P.Y., H.A., S.T., A.Y.; Data Collection and/or Processing - E.P.Y., H.A., S.T., A.Y.; Analysis and/or Interpretation - E.C., C.H.O., E.P.Y.; Literature Search - H.A., S.T., A.Y.; Writing Manuscript - E.C.; Critical Review - E.C., C.H.O., A.C.D.

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

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Yazar Katkıları: Fikir - E.C., A.C.D.; Tasarım - F.I., E.P.Y.; Denetleme - E.C., C.H.O.; Kaynaklar - E.C., C.H.O.; Malzemeler - F.I., E.P.Y., H.A., S.T., A.Y.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - E.P.Y., H.A., S.T., A.Y.; Analiz ve/veya Yorum - E.C., C.H.O., E.P.Y.; Literatür Taraması - H.A., S.T., A.Y.; Yazıyı Yazan - E.C.; Eleştirel İnceleme - E.C., C.H.O., A.C.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

References

1. Sullivan A, Edlund C, Nord CE. Effect of antimicrobial agents on the ecological balance of human microflora. *Lancet Infect Dis* 2001; 1: 101-14. [\[CrossRef\]](#)
2. Duncan SH, Lopley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1720-4. [\[CrossRef\]](#)
3. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 4592-8. [\[CrossRef\]](#)
4. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature* 2011; 474: 327-36. [\[CrossRef\]](#)

5. Ley RE. Obesity and the human microbiome. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 5-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Seema Maroo, J. Thomas Lamont. Recurrent *Clostridium Difficile*. *Gastroenterology* 2006; 130: 1311-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Aas J1, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013; 145: 946-53. [\[CrossRef\]](#)
9. Van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-15. [\[CrossRef\]](#)
10. Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-9. [\[CrossRef\]](#)
11. Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002. [\[CrossRef\]](#)
12. Russell G, Kaplan J, Ferraro M, Michelow IC. *Pediatrics* 2010 Jun 14. doi: 10.1542/peds.2009-3363. [\[CrossRef\]](#)
13. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473: 174-80. [\[CrossRef\]](#)
14. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-15. [\[CrossRef\]](#)
15. Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 211-5 [\[CrossRef\]](#)
16. Gustafsson A, Lund-Tonnesen S, Berstad A, Midtvedt T, Norin E. Faecal short-chain fatty acids in patients with antibiotic-associated diarrhoea, before and after faecal enema treatment. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 721-7. [\[CrossRef\]](#)
17. Garborg K, Waagsbø B, Stallemo A, Matre J, Sundøy A. Results of faecal donor instillation therapy for recurrent *Clostridium difficile* -associated diarrhoea. *Scand J Infect Dis* 2010; 42: 857-61. [\[CrossRef\]](#)
18. Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 79-84. [\[CrossRef\]](#)
19. Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156-60. [\[CrossRef\]](#)
20. Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803. [\[CrossRef\]](#)
21. Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-9. [\[CrossRef\]](#)
22. Van Nood E, Speelman P, Kuijper EJ, Keller JJ. Struggling with recurrent *Clostridium difficile* infections: is donor faeces the solution? *Euro Surveill* 2009; 14: pii: 19316. [\[CrossRef\]](#)
23. Rohlke F, Surawicz, CM, Stollman N. Fecal flora reconstitution for recurrent *Clostridium difficile* infection: results and methodology. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 567-70. [\[CrossRef\]](#)
24. Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, Wang S, Cao XC, Yan F, Wang BM. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 102-11 [\[CrossRef\]](#)
25. de Theije CG, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J et al. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun* 2014; 37: 197-206 [\[CrossRef\]](#)
26. de Theije CG, Koelink PJ, Korte-Bouws GA, Lopes da Silva S, Korte SM, Olivier B et al. Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain, Behavior, and Immunity* 2014; 37: 240-247. [\[CrossRef\]](#)
27. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal Microflora Studies in Late-Onset Autism. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 6-16. [\[CrossRef\]](#)
28. Song Y, Liu C, Finegold SM. Real-time PCR quantitation of clostridia in feces of autistic children. *Appl Environ Microbiol* 2004; 70: 6459-65. [\[CrossRef\]](#)
29. Ananthaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's disease. *NewScience* 2011; 209: 8-9. [\[CrossRef\]](#)
30. Borody TJ, Warren EF, Leis S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-7. [\[CrossRef\]](#)
31. Grehan MJ, Borody TJ, Leis SM, Campbell J, Mitchell H, Wettstein A. Durable alteration of the colonic microbiota by the administration of donor fecal flora. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 551-61. [\[CrossRef\]](#)
32. Vrieze A, Vrieze A1, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, et al. Metabolic effects of transplanting gut microbiota from lean donors to subjects with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Giada De Palma, Michael D. J. Lynch, Jun Lu, Vi T. Dang, Yikang Deng, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice. *Science Translational Medicine* 2017; DOI: DOI: 10.1126/scitranslmed.aaf6397 [\[CrossRef\]](#)
34. Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation- long term follow-up. *Gastroenterology* 1995; DOI: [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)26563-5](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)26563-5) [\[CrossRef\]](#)
35. Frye RE, Slattery J, MacFabe DF, Allen-Vercoe E, Parker W, Rodakis J, et al. Approaches to studying and manipulating the enteric microbiome to improve autism symptoms. *Microb Ecol Health Dis*. 2015; DOI: 10.3402/mehd.v26.26878 [\[CrossRef\]](#)
36. Finegold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD, et al. Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe* 2010; 16: 444-53. [\[CrossRef\]](#)
37. Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A, Kelly C, Park T, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079-87. [\[CrossRef\]](#)
38. Eiseman B, Silen W, Bascom GS, Kauvar AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-9.
39. Wettstein A, Borody TJ, Leis S, et al. Fecal bacteriotherapy: an effective treatment for relapsing symptomatic *Clostridium difficile* infection. In: 15th United European Gastroenterology Week 2007 (France). Vienna, Austria: United European Gastroenterology Federation, 2007.

40. Waldum HL. Treatment with homologous feces. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 1604-5.
41. Jorup-Rönström C, Hakanson A, Persson AK, Midtvedt T, Norin E. Feces culture successful therapy in *Clostridium difficile* diarrhea. *Lakartidningen* 2006; 103: 3603-5.
42. Louie TJ, Emery J, Krulicki W, Byrne B, Mah M. OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of bacteroides species during treatment of *C. Difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 261-3. [\[CrossRef\]](#)

Rijid Kontraktürleri Olan Lokalize Skleroderma Tanılı Bir Hastanın Rehabilitasyonu

Rehabilitation of a Localized Scleroderma Patient with Rigid Contractures

Talar CİLACI , Şüheda GÖZAYDINOĞLU , Ümit UĞURLU 

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Skleroderma, cilt ve iç organ tutulumuyla karakterize bir kronik bağ dokusu hastalığıdır. İlerleyici cilt tutulumu eklemlerde yaygın kontraktürlerle, kas zayıflıklarına ve günlük yaşam aktivitelerinde belirgin kısıtlanmalara neden olabilir. Bu vaka raporunda lokalize skleroderma tanısı alan 33 yaşındaki bir kadın hastanın rehabilitasyon süreci anlatılmaktadır. Hastanın sol üst ekstremitesinde skapulayı da içine alan bir bölgede lokalize sklerotik değişiklikler ve buna bağlı ileri düzeyde eklem kontraktürleri vardı. Tutulum bölgesinde aktif eklem hareket açıklıkları (EHA), kas, el tutma ve kavrama kuvvetleri ölçüldü. Üst ekstremitate fonksiyonellik seviyesini belirlemek için The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) anketi kullanıldı. Terapinin temel unsurları nemli ısı uygulaması, aktif germe ve güçlendirme egzersizleri ve dirsek fleksiyon kontraktürü için statik progresif germe ortezi kullanımıydı. Egzersizler haftada 3 defa terapist kontrolünde yaptırıldı. Hasta diğer günlerde ev egzersiz programı uyguladı ve dirsek ortezini kullanmaya devam etti. Terapinin etkinliğini belirlemek için başlangıçta ve 1 ay sonra yapılan değerlendirme sonuçları karşılaştırıldı. EHA'larında genel bir artış elde edildi. Bu artışlar omuz abduksiyonu ve dirsek ekstansiyonunda 40 dereceye ulaştı. El tutma kuvvetlerinde bir miktar azalma görülmesine karşın kavrama kuvveti 5, 6 kg arttı. DASH anketi puanında belirgin ilerleme görüldü. Bununla birlikte manuel kas testi sonuçlarında herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bu raporda, statik progresif germe ortezi kullanımıyla desteklenen geleneksel rehabilitasyon yöntemlerinin lokalize sklerodermalı hastalarda rijid kontraktürlerin düzeltilmesinde ve fonksiyonel durumun iyileştirilmesinde etkili olabileceği gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Lokalize skleroderma, rehabilitasyon, eklem hareket açıklığı, kavrama kuvveti, tutma kuvveti, fiziksel fonksiyon

ABSTRACT

Scleroderma is a chronic connective tissue disease characterized by skin and visceral involvement. Progressive skin involvement may cause severe joint contractures, muscle weakness, and restrictions in activities of daily living. In this case report, the rehabilitation process of a 33-year-old woman diagnosed with localized scleroderma is presented. She had localized sclerotic changes and severe joint contractures on her left upper extremity including the scapular region. Active range of motion (ROM), muscle, hand pinch, and grasp strengths were measured. The Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) questionnaire was used to determine upper extremity functionality. The main elements of this therapy protocol were heated modalities, active stretching and strengthening exercises, and a dynamic orthosis to stretch the elbow contracture. She was supervised by a therapist three times a week. She also conducted a home exercise program and continued to use the orthosis at home. The assessment results obtained at the beginning and one month later were compared to decide on the effectiveness of the therapy. ROMs were improved in general. These gains were as high as 40° at elbow extension and shoulder abduction. Despite slight decreases in pinch strengths, there was 5.6 kg increase in grip strength. A considerable improvement was observed in the DASH score. No change was observed in muscle strength. In this report, it is shown that conventional rehabilitation modalities supported with the use of a dynamic stretching orthosis could be effective in the correction of rigid contractures and could enhance functional status in localized scleroderma patients.

Keywords: Localized scleroderma, rehabilitation, range of motion, grip strength, pinch strength, physical function

Giriş

Skleroderma, ciltte fibrozis ve iç organ tutulumuyla karakterize kronik otoimmün bir hastalıktır (1). Cilt tutulumu şiddetli eklem kontraktürlerine neden olabilir. (2). Hastaların rehabilitasyona geç yönlendirilmesi, hastalığın kronik tabiatı ve yol açtığı kozmetik değişiklikler terapiye uyumlarını ve kazanımlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Hastalığın görülme sıklığının az olması ve uzun süreli takibin güç olması nedeniyle rehabilitasyon alanındaki çalışmaların sayısı azdır (3-5).

Bu çalışma, 2. Ulusal Romatolojik Rehabilitasyon Kongresinde (13-15.10.2016, İstanbul, Türkiye) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

This study was presented at the "2nd National Congress of Rheumatologic Rehabilitation", "13-15 October 2016", "İstanbul, Turkey" as oral presentation.

Cite this article as: Cılacı T, Gözaydinoğlu Ş, Uğurlu Ü. Rehabilitation of a Localized Scleroderma Patient with Rigid Contractures. Bezmialem Science 2018; 6(4): 312-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ümit UĞURLU, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye E-mail: uugurlu@bezmialem.edu.tr

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 21.11.2016

Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2017

Bu sunumun amacı, lokalize sklerodermalı bir hastada, sol üst ekstremitede yaygın kontraktürlerin düzeltilmesine yönelik bir terapi programının sonuçlarını aktarmaktır.

Olgu Sunumu

İki yıl önce lokalize skleroderma tanısı konulan 33 yaşındaki kadın hasta, sol üst ekstremitesindeki yaygın kontraktür ve hareket kısıtlılıkları nedeniyle bölümümüze yönlendirildi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, eğitim düzeyi, yaşam rolleri ve dominant eli kaydedildi. Soygeçmiş, bulguların ne zaman başladığı ve zaman boyunca değişimi, tanı tarihi, aldığı tedaviler, diğer tıbbi sorunları sorgulandıktan sonra, hastanın genel görünümü değerlendirildi. Sol kolda el bileğinden başlayarak skapulayı da içine alan bir bölgede ciltte bölgesel sklerotik değişiklikler, farklı düzeylerde eklem hareket açıklığı (EHA) kısıtlılıkları ve dirsekte belirgin fleksiyon kontraktürü gözlemlendi (Şekil 1). Tutulan bölgede aktif EHA ölçümleri, kas testi, kavrama ve tutma kuvvetleri ölçümleri yapıldı. EHA'ları mekanik gonyometre ile ölçüldü. Kas kuvveti, kasların yerçekimine ve elle uygulanan dirence karşı koyabilme kapasitesiyle ilişkili olarak 0-5 arasında puanlandığı kas testiyle değerlendirildi. Kavrama ve tutma kuvvetlerinin ölçümü için

sırasıyla Jamar dinamometresi ve B&L pinçmetresi kullanıldı. Hastanın sol üst ekstremitedeki fiziksel fonksiyonellik düzeyi ve semptomların şiddetini değerlendirmek için The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) (6), çalışma hayatındaki özür düzeyini belirlemek amacıyla DASH İş Modeli (DASH-W) anketi doldurtuldu. DASH, üst ekstremit



Şekil 1. Hastanın ilk değerlendirmedeki görünümü



Şekil 2. Dirsek fleksiyon kontraktürü için dinamik germe ortezi

bozukluklarında fiziksel özürlü ve semptomları hastaların kendi kendini değerlendirdiği 30 maddelik bir sonuç ölçümü anketidir. DASH-W ise 4 maddelik bir ektir. Her ikisinde de puanlama 0-100 arasındadır. Yüksek puan daha fazla fiziksel özürlü göstermektedir.

Hasta terapi seçenekleri hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onam formu doldurtuldu. Değerlendirme ve terapi süreçlerinde Helsinki Bildirgesinde yer alan etik kurallar gözetilmiştir. Önerilen terapinin temel unsurları ısı modaliteleri, egzersiz ve statik progresif germe ortezi kullanımıydı (3, 4, 7-10).



Şekil 3. Terapi sürecinde dirsek ekstansiyonu EHA'ndaki gelişmeler



Şekil 4. Terapi sürecinde dirsek ekstansiyonu EHA'ndaki gelişmeler

Hasta haftada 3 defa terapist tarafından tedaviye alındı. Diğer günlerde ise egzersiz ve ortez kullanımından oluşan ev programını uyguladı.

Tablo 1. Hastanın ilk ve son eklem hareket açıklıklarının karşılaştırılması

Ölçülen eklem hareketleri	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	Fark
Omuz fleksiyonu	170°	180°	+10°
Omuz abduksiyonu	130°	170°	+40°
Omuz internal rotasyonu	70°	70°	0°
Omuz eksternal rotasyonu	80°	90°	+10°
Dirsek fleksiyonu	145°	145°	0°
Dirsek ekstansiyonu	-70°	-30°	+40°
Önkol süpinasyonu	50°	80°	+30°
Önkol pronasyonu	80°	80°	0°
El bileği fleksiyonu	60°	90°	+30°
El bileği ekstansiyonu	45°	70°	+25°
El bileği radial deviasyonu	20°	20°	0°
El bileği ulnar deviasyonu	15°	20°	+5°
Servikal fleksiyon	50°	50°	0°
Servikal ekstansiyon	25°	45°	+20°
Servikal lateral fleksiyon (sol)	40°	40°	0°
Servikal lateral fleksiyon (sağ)	35°	40°	+5°

Tablo 2. Hastanın ilk ve son kas kuvvetlerinin karşılaştırılması

Ölçülen eklem doğrultusu	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	Fark
Omuz fleksiyonu	5	5	0
Omuz hiperekstansiyonu	5	5	0
Omuz abduksiyonu	5	5	0
Omuz internal rotasyonu	4	4	0
Omuz eksternal rotasyonu	4	4	0
Dirsek fleksiyonu	5	5	0
Dirsek ekstansiyonu	5	5	0
El bileği fleksiyonu	5	5	0
El bileği ekstansiyonu	5	5	0

Terapide, nemli ısı uygulaması, gergin sklerotik alanlar üzerinde vazelinle ovalama tarzında masaj, skapula mobilizasyonu, aktif EHA egzersizleri, proprioseptif nöromusküler fasili-tasyon uygulaması (tut-gevşe ve ritmik stabilizasyon), germe egzersizleri ve elastik bantla güçlendirme egzersizleri yapıldı. Dirsekteki fleksiyon kontraktürünü germeye statik progresif germe ortezin gerilimi ağırlı sınırı gözetilerek ayarlandı (Şekil 2). Hastadan ortezi periyodik olarak günde toplam 8-12 saat süreyle takması istendi. Hasta, klinikteki ikinci takibinde günlük yaşam aktivitelerini kısıtladığı için ortezi gündüz takmadığını söyledi. Bu yüzden ağırlıklı olarak geceleri kullanması istendi. Hasta bir ay süreyle düzenli olarak terapiye katıldı ve ev programını uyguladığını beyan etti. Bir ay sonunda başlangıçta kullanılan aynı yöntemlerle hasta yeniden değerlendirildi ve sonuçlar karşılaştırıldı. Terapinin etkisi hakkında karar vermek için ilk ve son değerlendirme sonuçları arasındaki farklar referans alındı. Terapide kontraktürler üzerinde odaklanıldığı için EHA'larındaki değişiklikler ve sonuç ölçüm aracı olduğu için DASH ve DASH-W puanlarına öncelik verildi. İlk ve son değerlendirme sonuçları Tablo 1-3'te sunulmaktadır. Düzelmeye gösteren alanlar koyu renkli olarak vurgulanmıştır. Şekil 3 ve 4'te, terapi sürecinde dirsek ekstansiyonu aktif EHA'ndaki gelişmeler gösterilmektedir.

Tartışma

Sklerodermanın bütüncül tedavisinde rehabilitasyon önemli bir yer tutmaktadır. Farklı rehabilitasyon yöntemlerinin sklerodermalı hastaların fiziksel durumunda olumlu değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (3-5, 7, 8). Bu hastalarda germeye yönelik uygulamaların etkili olabilmesi için ağırlı sınırı gözetilerek orta yoğunluktaki bir germenin uzun süre devam ettirilmesi gerekmektedir (9, 10). Bu prensip statik progresif germe orteziyle sağlanabilir. Nitekim bir ay süren düzenli bir takip periyodu sonunda dirsek fleksiyon kontraktürü 70°'den 30°'ye düştü. DASH puanı 37,75'den 16,75'e, DASH-W puanı ise 56,25'den 18,75'e düzelme gösterdi. Bu hastalarda terapide

Table 3. Hastanın ilk ve son kavrama kuvveti, tutma kuvveti ve DASH skorlarının karşılaştırılması

Ölçülen parametre	İlk değerlendirme	Son değerlendirme	Fark
Kavrama Kuvveti (Sol) (kg)	13,33	13,33	0
Kavrama Kuvveti (Sağ) (kg)	15	20,67	+5,67
Tutma Kuvveti (Sol) (kg)	10	6,67	-3,33
Tutma Kuvveti (Sağ) (kg)	10,67	7	-3,67
DASH Skoru (0-100)*	35,75	16,75	19
DASH-W Skoru (0-100)*	56,25	18,75	37,5

*Yüksek puan daha fazla fiziksel özürlü göstermektedir

en önemli sorunlardan biri terapi programına uyumunda karşılaşılan sorunlardır. Nitekim hastamız düzenli başladığı terapi sürecinde yaklaşık bir ay sonra terapi seanslarını aksatmaya başladı ve müteakip takipleri yapılamadı. Hasta, buna gerekçe olarak özel sorunlarını ve günlük yaşam rutininde ortaya çıkan değişiklikleri ileri sürdü. Hastaya terapiye düzenli katılımın önemi tekrar anlatıldı ve terapiye davet edildi. Hasta katılım yönünde olumlu bir girişimde bulunmadığı için terapisi sonlandırıldı.

Sonuç

Bu vaka sunumunda rijid kontraktürleri olan lokalize sklerodermalı bir hastada, statik progresif germe orteziyle desteklenen geleneksel terapi yöntemlerinin kontraktürleri düzeltme etkili olabileceği gösterildi. Bu hastada uygulanan terapi yaklaşımı benzer olguların tedavisinde yol gösterici olabilir. Bununla birlikte tedavide sürekliliğin sağlanmasında karşılaşılan sorunların devam ettiği gözlemlendi. Takip eden çalışmalarda bu konu detaylı bir şekilde incelenmeli ve çözüm yolları aranmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - Ü.U., T.C., Ş.G.; Tasarım - Ü.U., T.C., Ş.G.; Denetleme - Ü.U., T.C., Ş.G.; Kaynaklar - Ü.U., T.C., Ş.G.; Gereçler - Ü.U., T.C., Ş.G.; Veri Toplama ve/veya İşleme - Ü.U., T.C., Ş.G.; Analiz ve/veya Yorum - Ü.U., T.C., Ş.G.; Literatür Taraması - Ü.U., T.C., Ş.G.; Yazıyı Yazan - Ü.U., T.C., Ş.G.; Critical Review - Ü.U., T.C., Ş.G.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ü.U., T.C., Ş.G.; Design - Ü.U., T.C., Ş.G.; Supervision - Ü.U., T.C., Ş.G.; Resources - Ü.U., T.C., Ş.G.; Materials - Ü.U., T.C., Ş.G.; Data Collection and/or Processing - Ü.U., T.C., Ş.G.; Analysis and/or Interpretation - Ü.U., T.C., Ş.G.; Literature Search - Ü.U., T.C., Ş.G.; Writing Manuscript - Ü.U., T.C., Ş.G.; Critical Review - Ü.U., T.C., Ş.G.

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

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

Kaynaklar

1. Roy L, Carwile E. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988; 15: 202-5.
2. Randone SB1, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22: 339-50. [\[CrossRef\]](#)
3. Casale R, Buonocore M, Matucci-Cerinic M. Systemic sclerosis (scleroderma): an integrated challenge in rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 767-73. [\[CrossRef\]](#)
4. Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 205-12. [\[CrossRef\]](#)
5. Uğurlu Ü, Özdoğan H. Physical and occupational therapy management of a patient with systemic sclerosis: a case report. Journal of NAROT 1998; 12: 17-21.
6. Düğeri T, Yakut E, Öksüz Ç, Yörükcan S, Bilgütay BS, Ayhan Ç, ve ark. Omuz ve El sorunları (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand - DASH) Anketi Türkçe uyarlamasının güvenilirliği ve geçerliliği. Fizyoterapi Rehabilitasyon 2006; 17: 99-107.
7. Antonioli CM, Bua G, Frigè A, Prandini K, Radici S, Scarsi M, et al. An individualized rehabilitation program in patients with systemic sclerosis may improve quality of life and hand mobility. Clin Rheumatol 2009; 28: 159-65. [\[CrossRef\]](#)
8. Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. J Hand Ther 2009; 22: 71-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Seeger MW, Daniel EF. Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. Am J Occup Ther 1987; 41: 118-21. [\[CrossRef\]](#)
10. Deshaies LD. Upper extremity orthoses. In: Radomski MV, Latham CAT, editors. Occupational therapy for physical dysfunction. 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p.428-471.

İzole Altıncı Kranial Sinir Paralizi Etyolojisinde Zona ve Diyabet Birlikteliği Olan Bir Olgu

The Isolated Abducens Nerve Palsy Occured After Postviral Infection in A Diabetic Patient

Aygül GÜNEŞ¹ , Demet YILDIZ¹, Nilüfer BÜYÜKKOYUNCU PEKEL¹, Meral SEFEROĞLU¹, Neslihan PARMAK², Serpil YAZGAN³, Özge ALTINTAŞ⁴ 

¹Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

²Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Bursa, Türkiye

³Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

⁴Kırklareli Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kırklareli, Türkiye

ÖZ

Malignite, immünsüpresif ilaç kullanımı ve diabetes mellitus (DM) herpes zoster (HZ) açısından risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Diyabet mellitus tanısı olan 58 yaşında erkek hasta çift görme şikayeti ile acile servise başvurdu. Hastanın nörolojik muayeneinde sağ göz rektus kas paralizisi ve derin tendon reflexlerinde hipoaktivite mevcuttu. Bu olgu sunumunda, nadir görülen bir vaka olarak postviral enfeksiyon sonrası izole 6. Kranial sinir felç tanısı alan bir hasta tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kranial sinir felci, zona, diyabet

ABSTRACT

Malignancy, immunosuppressive drug use, and diabetes mellitus (DM) are defined as risk factors for herpes zoster. A 58-year-old male patient with the diagnosis of DM was admitted to the emergency room with the complaints of double vision. His neurological examination revealed under activity of the right lateral rectus muscle and hypoactive deep tendon reflexes. In this report, we discuss a rare case of isolated abducens nerve palsy that occurred after postviral infection in the patient.

Keywords: Cranial nerve palsies, zona, diabetes mellitus

Giriş

Altıncı kranial sinirin izole paralizisi değişik etyolojilere bağlı pons lezyonlarında, kafa içi basıncının arttığı durumlarda, intrakavernöz lezyonlarda, tetanozla difteri gibi aşılama sonrasında, zona benzeri viral hastalıklarda, travma, malignite ve diyabet varlığında ortaya çıkabilir (1). Zona, primer hastalığı geçirmiş kişilerde, dorsal kök ganglionlarında latent kalan virüs ile organizmanın direnci arasındaki dengenin organizma aleyhine bozulduğu durumlarda sporadik olarak görülebilen bir hastalıktır. Herpes zoster (HZ) tuttuğu dermatomda ilk olarak ağrı ve parestezi yapar, sonra deride döküntü oluşur. Döküntü eritemli makül ve papüller şeklinde başlar, veziküller gelişir, sonra püstüllere dönüşür ve krutlar ortaya çıkar (2, 3). Sıklıkla torakal, özellikle T5-T12 arası dermatomları tutar (2). HZ'in kütanoz, viseral ve nörolojik (postherpetik nevralji, meningoensefalit, transvers miyelit, periferik sinir paralizileri, kranyal sinir paralizileri, duyu kaybı, sağırılık, göz komplikasyonları, kontrateral hemipareziye neden olan granulomatoz anjiit) komplikasyonları vardır (2, 3). Diyabetik oftalmopleji, ağrılı oftalmoplejinin ayırıcı tanısında önemli bir yere sahiptir. 3., 4. ve 6. kranial sinirlerin izole ya da kombineli felci görülebilir (4). Bazı yayınlarda 3. kranial sinir felcinin, bazılarında 6. kranial sinir felcinin en sık görüldüğü ifade edilmektedir (5).

Olgu Sunumu

Altı yıldır diyabetes mellitus tanısı olan 58 yaşında erkek hasta, 2 haftadır sağ T5-T8 dermatomunda veziküler lezyonları (Şekil 1) nedeni ile zona tanısı almış olup gabapentin ve asiklovir kullanırken; 1 gündür olan çift görmesi için acil servise değerlendirilip hastanın onamı alınarak nöroloji kliniğine ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı. Nörolojik muayenesinde sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı (Şekil 2 ve 3) ve derin tendon reflekslerinin tüm odaklarda hipoaktifliği dışında özellik yoktu.

Cite this article as: Güneş A, Yıldız D, Pekel Büyükkoyuncu N, Seferoğlu M, Parmak N, Yazgan S et al. THE ISOLATED ABDUCENS NERVE PALSY OCCURED AFTER POSTVIRAL INFECTION IN A DIABETIC PATIENT. Bezmialem Science 2018; 6(4): 317-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge ALTINTAŞ, Kırklareli Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kırklareli, Türkiye E-mail: dr.ozgealtintas@gmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 13.02.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 29.05.2017



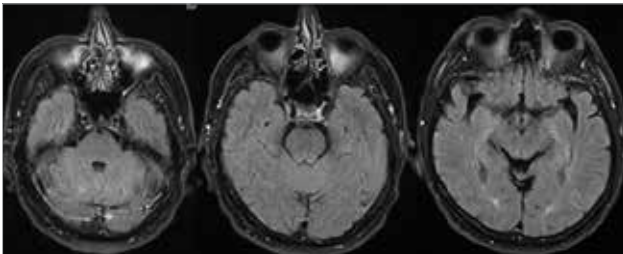
Şekil 1. Sağ T5-T8 dermatomunda kızamık, kurutlu lezyonlar



Şekil 2. Sağ gözde dışa bakış süresince abduksiyon kısıtlılığı



Şekil 3. Asiklovir tedavisi sonrası sağ lateral rektus paralizisinin 8 hafta sonra düzelmiş hali



Şekil 4. T1 ağırlıklı (kontraslı) axial manyetik rezonans görüntüleme kesiti (normal)

Rutin kan tetkiklerinde HbA1c %8,0 dışında anormal değer yoktu. Kontrastlı Kranial Magnetik Rezonans (MR) (beyin sapı ince kesit), Kranial Venöz/Arterial MR Anjiyografi, Servikal ve Kranial Arterlere yönelik Bilgisayarlı Tomografi (BT) Anjiyografi normaldi (Şekil 4). Hastanın lomber ponksiyon incelemesi için onam alınamadığı için beyin omurilik incelemesi yapılamadı. Göz Hastalıkları uzman hekimi tarafından yapılan oftalmolojik muayenesinde sağda izole 6. kranial sinir paralizisi dışında özellik saptanmadı. Asiklovir 5x800 mg/gün tedavisi 7 güne tamamlandı. Tedavi sonrası 8. hafta kontrolünde hastanın deri lezyonları varlığı kısmen devam etmekte iken, dışa bakış kısıtlılığı tamamen düzeldi. Hastada diğer nedenler dışlanarak 6. kranial sinir hasarının, diyabet ve zona birlikteliğine bağlı kranial nöropati olabileceği düşünüldü.

Tartışma

Malignite, immünsüpresif ilaç kullanımı ve diabetes mellitus (DM) herpes zoster (HZ) açısından risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır. Herpes zosterin insidansı, konak-virus ilişkisine etki eden faktörler tarafından belirlenir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerin %50'sinde görülür. Bunlardan bir tanesi de yaştır (2). Bizim olgumuz da yaş ve diyabetes mellitusa sekonder gelişen immünsüpresyon açısından zona geliştirmeye için risk faktörlerini taşımaktaydı. Diyabetik hastalarda 3., 4., 6. kranial sinir paralizileri ani-ağrısız ya da periorbital-frontal bölgede ağrı ile olabilir (3). Ağrısız izole 6. kranial sinir paralizisi ile başvuran olgumuzda yapılan tetkikler sonucunda öncelikle diyabetik kranial nöropati düşünüldü. Ancak bu sırada zonaya olan hastada zonaya sekonder otoimmün cevaba bağlı kranial sinir paralizisi göz ardı edilmeyerek etiyolojide zona dışlanmadı. İzole abduksiyon paralizisinin etiyolojisinde nadir sebepler grubunda 'postviral sebepler' olmasına rağmen literatür taramalarımızda olgu sunumuna rastlayamadık. Bununla birlikte nadir de olsa herpes oftalmikus olgularında izole 6. kranial sinir paralizisi görülmektedir. Olgumuzda fasyal veziküller olmadığından herpes oftalmikus düşünülmeydi. 6. kranial sinir felci, birçok sistemik veya nörolojik hastalığın ilk ortaya çıkış bulgusu olabileceğinden ve bu sebeplerin birçoğu tedavi edilebilir niteliklerde olduğundan, ayrıntılı anamnez ve muayene ile etiyolojinin belirlenmesi önemlidir. Olguların çoğunda kendiliğinden veya altta yatan etiyolojik nedene yönelik tedavi yapılmasıyla sıklıkla düzelme olmaktadır. Nitekim vakada antiviral tedavi sonrasında tama yakın düzelme 8.haftada gerçekleşti.

Sonuç

Bu vakada izole 6. kranial sinir paralizisine neden olabilecek diyabetle birlikte postviral bir durum olan zona tartışılmıştır. Herpes zoster özellikle diyabetli hastalarda atipik bölge tutulumları ile karşımıza çıkabilir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.A., Y.D.; Tasarım - G.A., Y.D.; Denetleme - G.A.; Kaynaklar - G.A.; Gereçler - G.A.; Veri Toplama ve/veya İşleme - G.A.; Analiz ve/veya Yorum - G.A.; Literatür Taraması - G.A., Y.D., B.N., S.M.; Yazıyı Yazan - G.A.; Eleştirel İnceleme - P.N., Y.S., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Author Contributions: Concept - G.A., Y.D.; Design - G.A., Y.D.; Supervision - G.A.; Resources - G.A.; Materials - G.A.; Data Collection and/or Processing - G.A.; Analysis and/or Interpretation - G.A.; Literature Search - G.A., Y.D., B.N., S.M.; Writing Manuscript - G.A.; Critical Review - P.N., Y.S., A.Ö.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Kaynaklar

1. Yanoff M, Duker JS, eds. Ophthalmology, 3rded. Philadelphia, Mosby Elsevier, 2009.
2. Öztürkcan S. Herpes zoster (Zona, Gece Yanığı). Dermatoloji. Ed.Tüzün Y, Güler MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL.3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri 2008; 607-14.
3. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Richards BW, Jones FR Jr, Younge BR. Causes and prognosis in 4,278 cases of paralysis of the oculomotor, trochlear, and abducens cranial nerves. Am J Ophthalmol 1992; 113: 489-96. [\[CrossRef\]](#)
5. Tiffin PA, MacEwen CJ, Craig EA, Clayton G. Acquired palsy of the oculomotor, trochlear and abducens nerves. Eye (Lond) 1996; 10: 377-84. [\[CrossRef\]](#)

Successful Preoperative Treatment by Plasmapheresis of Hyperthyroidism with Hydatidiform Mole

Molar Gebelik Sonucu Gelişen Hipertiroidizm Olgusunda Plazmaferez Tedavisi

Cem Onur KIRACI¹ , Süleyman BALDANE¹ , Ayşe Gül KEBAPÇILAR² , Süleyman Hilmi İPEKÇİ¹ , Mustafa Gazi UÇAR² , Çetin ÇELİK² , Levent KEBAPÇILAR¹ 

¹Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology, Selçuk University School of Medicine, Konya, Turkey

²Department of Obstetrics and Gynaecology, Selçuk University School of Medicine, Konya, Turkey

ABSTRACT

We recently encountered the case of an 18-year-old female complaining of abdominal pain, fatigue, nausea, vomiting, tremor of the hands, and vaginal bleeding. Her blood test revealed highly elevated human chorionic gonadotropin (hCG) levels, suppressed thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, and increased free thyroid hormone levels. Molar pregnancy and hyperthyroidism were suspected based on highly elevated hCG levels and suppressed TSH levels with the co-existence of ultrasonographic findings of the uterus and thyroid Doppler images. Her symptoms and thyroid hormone levels responded well to plasmapheresis. Subsequently, the patient underwent dilatation and curettage for hydatidiform mole. Histopathology of the products verified the diagnosis of complete hydatidiform mole with no invasion. The patient is currently stable, and her hCG and thyroid hormone levels are within normal reference ranges.

Keywords: Hydatidiform mole, hCG, hyperthyroidism, plasmapheresis

ÖZ

18 yaşında kadın hasta karın ağrısı, yorgunluk, bulantı, kusma, ellerde titreme ve vajinal kanama şikayeti ile başvurdu. Laboratuvar tetkiklerinde artmış human chorionic gonadotropin (hCG), baskılanmış tiroid stimulan hormon (TSH) ve artmış serbest tiroid hormon düzeyleri görüldü. Laboratuvar tetkikleri ile birlikte tiroid doppler ve uterus ultrasonografi incelemesi sonucunda molar gebelik sonucu gelişen hipertiroidizm tanısı düşünüldü. Plazmaferez tedavisi ile hastanın semptomların da düzelme ve serbest tiroid hormonlarında normal düzeye gerileme sağlandı. Plazmaferez tedavisi sonrası hastaya dilatasyon ve küretaj tedavisi uygulandı. Histopatolojik incelemede non-invaziv mol hidatiform tanısı doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Mol hidatiform, hCG, hipertiroidizm, plazmaferez

Introduction

Hydatidiform mole (HM) is the most frequently encountered form of gestational trophoblastic disease and fetal developmental defect, where abnormal trophoblast cells develop inside the uterus following conception (1). The incidence rate ranges from 1 in 500 to 1 in 1500 pregnancies in western developed countries (1). The high hCG levels induced by HM may also induce hyperthyroidism caused by accelerated synthesis of thyroid hormones; typically, patients present with vaginal bleeding (2). The objective of this report is to present a case in which plasmapheresis was administered to control thyroid hormones in hyperthyroidism with a hydatidiform mole.

Case Report

An 18-year-old woman presented to the gynecology and obstetrics service with abdominal pain, nausea, vomiting, and vaginal bleeding for 2 days. Her last normal menstrual period was a month prior and she had an unremarkable medical history. She was married with no children and reported no tobacco use. Physical examination revealed that she was tachycardic (110 bpm), dehydrated, experienced tremor of the hands, and had a normal blood pressure of 112/66 mmHg. Cardiac assessment yielded normal values of echocardiographic measurements, except for sinus tachycardia yielded on

Cite this article as: Kıracı CO, Baldane S, Kebapçılar AG, İpekçi SH, Uçar MG, Çelik Ç, et al. Successful Preoperative Treatment by Plasmapheresis of Hyperthyroidism with Hydatidiform Mole. *Bezmialem Science* 2018; 6(4): 320-2.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Süleyman BALDANE, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Türkiye E-mail: baldane42@hotmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 12.03.2017

Accepted / Kabul Tarihi: 04.07.2017

electrocardiography. The uterus size was consistent with that associated with a 16-week gestation. Ultrasound revealed that the uterine cavity was significantly extended and filled with an echogenic soft-tissue mass that had small cystic components, most compatible with complete molar pregnancy.

Her hCG levels were over 250,000 mIU/mL, thyroid-stimulating hormone (TSH) level was 0.013 μ IU/L (0.27-4.2 μ IU/L), free thyroxine (fT4) was 3.4 ng/dL (0.93-1.7 ng/dL), and free triiodothyronine (fT3) was 8.1 ng/dL (2.0-4.4 ng/dL). Other blood tests, such as hemogram, leukocytes, and renal and liver function tests, were normal. The patient was transferred to an endocrinology department for diagnosis and treatment of hyperthyroidism before uterine curettage with general balanced anesthesia.

We detected hypervascularization of the thyroid gland on Doppler ultrasound examination. Based on power Doppler sonographic findings and thyroid hormone levels, she was diagnosed with hyperthyroidism. She received methimazole at a dose of 40 mg daily and was initiated with β -receptor antagonist therapy and dexamethasone treatment. To rapidly displace the thyroid hormones from the body for better hormonal control, plasmapheresis was administered to the patient prior to surgery. One session of plasmapheresis was administered to the patient on the first day, which lasted for approximately 3 h. No complications developed during or after the procedures. During plasmapheresis, 3,000 mL of plasma was collected from the patient, and the same volume of fresh frozen plasma was given to the patient. At the time of surgery, on the second day after admission, her serum fT4 and fT3 levels were 2.3 ng/dL and 5.1 ng/dL, respectively.

Subsequently, the patient underwent dilatation and curettage for evacuation of the mole. There were no complications during surgery or postoperatively. At 36-48 hours postoperatively, her hCG levels decreased to 77.724 mIU/mL. Histopathology of the products verified the diagnosis of complete hydatidiform mole with no invasion. The patient is currently stable, and her hCG and thyroid hormone levels are within normal reference ranges. Written informed consent was obtained from the patient.

Discussion

HM with hyperthyroidism is a rare clinical condition, but thyroid hyperstimulation by highly elevated hCG may have triggered the cardiopulmonary system (3). Most people with HM do not have hyperthyroidism; however, women with HM have an increased risk of developing hyperthyroidism (2). In a retrospective study, biochemical hyperthyroidism was 7% and clinical hyperthyroidism was only 2% in 196 female patients with HM (4). HM occasionally co-exists with markedly elevated hCG levels, as can be observed in our patient, who had an hCG level of approximately half a million mIU/mL (5). Markedly elevated glycoprotein hormone, hCG, is the primary diagnostic indicator of HM (5). The similarity between

hCG and TSH can induce cross-reactivity in their receptors. This similarity between hCG and TSH molecules can cause hyperthyroidism (6). Glinioer reported that for every 10,000 mIU/mL upregulation in serum hCG, fT4 increases by 0.1 ng/dL and TSH reduces by 0.1 mIU/mL (7). When gestational trophoblastic disease causes a significant upregulation in hCG levels, it may produce hyperthyroidism that requires urgent treatment. Elective surgery and treatment should be postponed until the patient becomes euthyroid. In instances of emergency surgery, such as in the present case, it may not be possible to wait 1 week for the thyroid hormone levels to stabilize. As expected, hyperthyroidism resolves with curettage for evacuation of the mole and normalization of hCG levels (2). However, lack of preoperative control of the thyrotoxic state considerably increases the risk of thyroid storm. The thyroid storm associated with surgery can manifest intraoperatively but is more likely to occur 6-18 hours postoperatively (8). Untreated hyperthyroid crisis (thyroid storm) is typically fatal. The mortality rate of the thyroid storm is currently approaching 30% despite early recognition and adequate treatment (8).

While HM can be eradicated by simple curettage, untreated molar pregnancies the incidence of acute respiratory complications increased to 27% (9). In the literature survey, we found that unaddressed hyperthyroidism with HM can induce acute respiratory insufficiency, a known complication of molar pregnancies occurring in 8-11% of cases and up to as many as 50% (10). Untreated HM with hyperthyroidism is typically fatal (10, 11). Because the subsequent prolongation of thyroid function impairment could induce respiratory insufficiency and in molar pregnancy with hyperthyroidism, patients have encountered acute cardiopulmonary distress following suction evacuation under general anesthesia and massive trophoblastic embolism, death may occur (10, 11).

Antithyroid medications are frequently used to treat hyperthyroidism (12). However, antithyroid drugs cannot achieve complete control of thyroid hormone levels rapidly and typically require at least 3 weeks to reduce thyroid hormone levels (12). To avoid the risk of thyroid storm and respiratory insufficiency because of both of these diseases, plasmapheresis was selected before surgery.

Conclusion

In the literature survey, four case reports (13-15) showed that plasmapheresis was used to treat hyperthyroidism with hydatidiform mole. We suggest that plasmapheresis management be considered a suitable choice when life-threatening hyperthyroidism is encountered in women with HM.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - C.O.K., S.B.; Design - C.O.K., S.B.; Supervision - S.B., L.K., Ç.Ç.; Resources - S.H.İ., A.K.; Materials - A.K., M.U.; Data Collection and/or Processing - C.O.K., M.U.; Analysis and/or Interpretation - S.H.İ., L.K., Ç.Ç.; Literature Search - A.K., M.U.; Writing Manuscript - C.O.K., S.B.; Critical Review - S.H.İ., L.K., Ç.Ç.

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

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

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.O.K., S.B.; Tasarım - C.O.K., S.B.; Denetleme - S.B., L.K., Ç.Ç.; Kaynaklar - S.H.İ., A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - C.O.K., M.U.; Analiz ve/veya Yorum - S.H.İ., L.K., Ç.Ç.; Literatür Taraması - A.K., M.U.; Yazıyı Yazan - C.O.K., S.B.; Eleştirel İnceleme - S.H.İ., L.K., Ç.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

References

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet* 2010; 376: 717-29. [\[CrossRef\]](#)
2. Drury MI, Sugrue DD, Drury RM. A review of thyroid disease in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1984; 11: 79-89.
3. Kohorn EI. Clinical management and the neoplastic sequelae of trophoblastic embolization associated with hydatidiform mole. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 484-8. [\[CrossRef\]](#)

4. Garner E, Goldstein DP, Feltmate CM, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 112-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Menczer J, Modan M, Serr DM. Prospective follow-up of patients with hydatidiform mole. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 346-9. [\[CrossRef\]](#)
6. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid* 1995; 5: 425-34. [\[CrossRef\]](#)
7. Glinioer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-33. [\[CrossRef\]](#)
8. Tietgens ST, Leinung MC. Thyroid storm. *Med Clin North Am* 1995; 79: 169-84. [\[CrossRef\]](#)
9. Twigg LB, Morrow CP, Schlaerth JB. Acute pulmonary complications of molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 189-94. [\[CrossRef\]](#)
10. Bhatia S, Naithani U, Chhetty YK, Prasad N, Jagtap SR, Agrawal I. Acute pulmonary edema after evacuation of molar pregnancy. *Anaesthesia Pain and Intensive Care* 2011; 15: 114-7.
11. Celeski D, Micho J, Walters L. Anesthetic implications of a partial molar pregnancy and associated complications. *AANA J* 2001; 69: 49-53.
12. Franklyn JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330: 1731-8. [\[CrossRef\]](#)
13. Erbil Y, Tihan D, Azezli A, Salmalıoğlu A, Özlük Y, Büyükören A, et al. Severe hyperthyroidism requiring therapeutic plasmapheresis in a patient with hydatidiform mole. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 402-4 [\[CrossRef\]](#)
14. Azezli A, Bayraktaroglu T, Topuz S, Kalayoglu-Besik S. Hyperthyroidism in molar pregnancy: rapid preoperative preparation by plasmapheresis and complete improvement after evacuation. *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 87-9. [\[CrossRef\]](#)
15. Adali E, Yildizhan R, Kulusari A, Kurdoglu M, Turan N. The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 569-71. [\[CrossRef\]](#)

Dev Over Kistlerine Laparoskopik Yaklaşım ve Olgu Sunumu

Laparoscopic Approach to Giant Over Cysts and Case Report

Baha ARSLAN ^{ID}, Varlık EROL ^{ID}, Tuğba Han YILMAZ ^{ID}, Hüseyin GÜLAY ^{ID}

Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Abdominal kitlelere yaklaşım belirlenirken tümörün davranışı önemli ölçüde rol oynar. Benign olduğu düşünülen olgularda minimal invaziv cerrahi hasta ve cerrah konforu için değerli bir yaklaşımdır. Burada karında şişlik nedeni ile kliniğimize başvuran ve tetkiklerinde mezenterik kist ve over kisti ayırımı tam yapılamayan premenapozal kadın hastaya laparoskopik cerrahi yaklaşım literatür eşliğinde incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dev ver kisti, laparoskopik yaklaşım, Müsinöz Adenom

ABSTRACT

Tumor behavior plays an important role when abdominal masses approach. Minimally invasive surgery in patients who are thought to be benign is a valuable approach to comfort patients and surgeons. In the light of the literature, we examined a laparoscopic surgical approach in a premenopausal patient who applied to our clinic for swelling in her abdomen and whose mesenteric and over cysts were not completely differentiated.

Keywords: Giant over cyst, laparoscopic approach, mucinous adenoma

Giriş

Malign ve benign kökenli intraabdominal hastalıkların tedavisinde yüksek hasta ve cerrah konforu, morbidite düşüklüğü, hastanede daha kısa süre kalış ve işe çabuk dönme avantajları nedeniyle laparoskopik cerrahi yaklaşım tercih edilmektedir. Literatürde over kistlerinin cerrahi tedavisinin açık ve laparoskopik yaklaşımlar ile kistektomi ve adnektomi kararları tartışılmaktadır (1-10). Burada dev over kisti nedeni ile laparoskopik adnektomi yapılan bir olgu literatür eşliğinde incelenmiştir.

Olgu Sunumu

34 yaşında premenapozal bekar kadın hasta yaklaşık altı aydır devam eden karında şişlik nedeni ile kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde değerlendirildi ve mezenterik kist, omentum kisti ön tanıları ile tarafımıza konsülte edildi. Bilgisayarlı tomografi (CT) de karın orta hatta 30x22 cm'lik genişliğe ulaşan ve karını tamamen dolduran içinde solid komponent içermeyen kistik kitle tariflendi (Şekil 1). Abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise karın orta hatta 32x25 cm boyutlarında, sağ overin ise kitle basısı ile kaybolduğu ya da kitlenin sağ over kaynaklı olabileceği kuşku uyandırdığı dev kistik kitle tariflendi (Şekil 2). Ön tanıda ise dev over kisti, kistik mezotelyoma, peritoneal inklüzyon kisti vardı. Hastanın hemogram, biyokimya ve serum tümör belirteçleri (CA125, CA 15-3, CA19-9,10, CEA) normal düzeylerdeydi. Hasta dev over kisti ve peritoneal inklüzyon kisti ön tanısı ile ameliyat edildi (Şekil 3). Göbek üstünden acık yöntem ile karın içine 11 mm'lik trokar yerleştirildi ve laparoskopik eksplorasyon yapıldı. Sağ over kaynaklı olduğu düşünülen kistik kitle görüldü. Ardından direk görüş altında sağ midklavikuler hatta arkus kostanın yaklaşık 5 cm altından 5mm'lik, sol alt kadranda umblikus ile sol iliak kanat çizgisi üzerine orta hatta 5 mm'lik ve umblikus ile pubis arasında 5 mm'lik 3 trokar yerleştirildi. Verres iğnesi yardımı ile yaklaşık 6,5 litre müsinöz özellikte kistik içerik boşaltıldı. Sonra verres iğnesinin giriş yeri bir grasper yardımı ile tutularak kapatıldı. Kistik içeriğin karın içine kaçışı olmadı. Kitlenin sağ adneks kaynaklı olduğu izlendi. Sonra Ligasure™ (Covidien-Medtronic) yardımı ile sağ adnektomi gerçekleştirildi. Piyes 11 mm'lik trokar yeri genişletilerek endobag kullanmadan çıkartıldı (Şekil 4 ve 5). Sonra karın içi tekrar kontrol edildi sol over normal yerinde ve olağan boyutlarında izlendi. Operasyon sonrası ikinci gün hasta iyilik hali ile taburcu edildi. Çıkartılan piyesin patoloji sonucunda benign

Cite this article as: Arslan B, Erol V, Yılmaz TH, Gülay H. Laparoscopic Approach to Giant Over Cysts and Case Report. Bezmialem Science 2018; 6(4): 323-5.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Baha ARSLAN, Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Uygulama ve Araştırma Merkezi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye E-mail: drbaha112@gmail.com

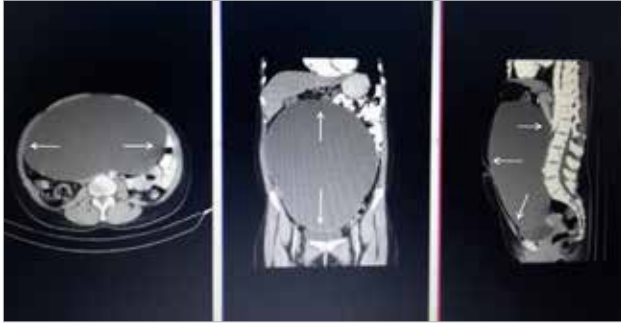
©Telif Hakkı 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 03.01.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 04.07.2017

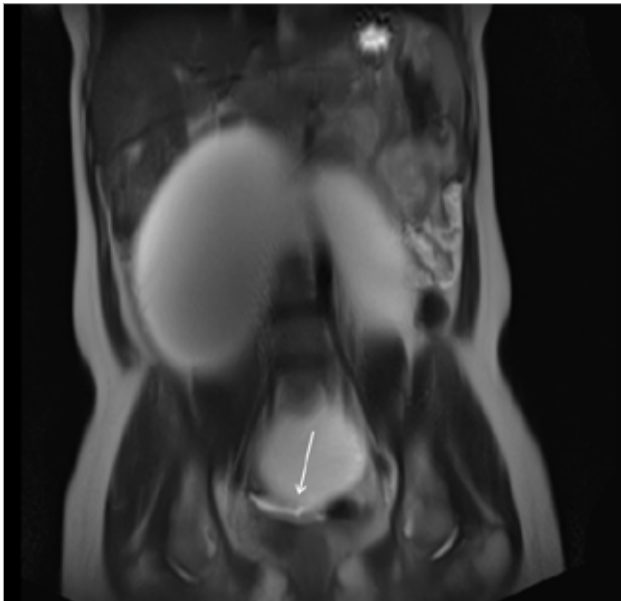
müsinöz tümör olarak tarif edilen açıldığında düzgün bir luminal yüzey ve yer yer ince fibröz bantların izlendiği ve içeriğindeki mayinin sitolojik incelemesinde de zeminde bol proteinöz materyal

Tablo 1. Ameliyat sonrası iyileşme ve komplikasyonlar (3)

	Laparoskopi (n=52)	Laparotomi (n=50)	Anlamlılık
Ağrı skoru			
Postoperatif 30.dakika	3,7±2,8	5,4±2,7	p<0.01
Postoperatif 24.saat	3,1±2,5	4,9±2,5	p=0.001
Ağızdan beslenme (saat)	10,2±9,0	19,2±10,6	p<0.001
Yataktan bağımsızca kalkmak(saat)	12,4±11,1	25,2±17,8	p<0.001
Tam mobilizasyon(gün)	7,8±9,4	13,3±13,3	p=0.02
Evde çalışmaya başlama(gün)	11,4±10,8	16,2±11,7	p=0.04
İşe dönüş(gün)	17,9±9,8	30,4±19,0	p=0.001



Şekil 1. Bilgisayarlı tomografide kistin karın içi yerleşimi (Kist duvarları ok ile işaretli)



Şekil 2. Mantyetik rezonans görüntülemeye sağ over ile kuşku ilişki (Ok ile işaretli)

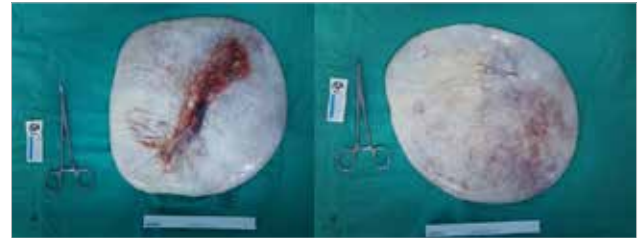
ve yer yer intrasitoplazmik vaküllü hücrelerin görüldüğü bildirildi. Hasta operasyon sonrası 7. ayda sorunsuz olarak izlenmektedir. Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Tartışma

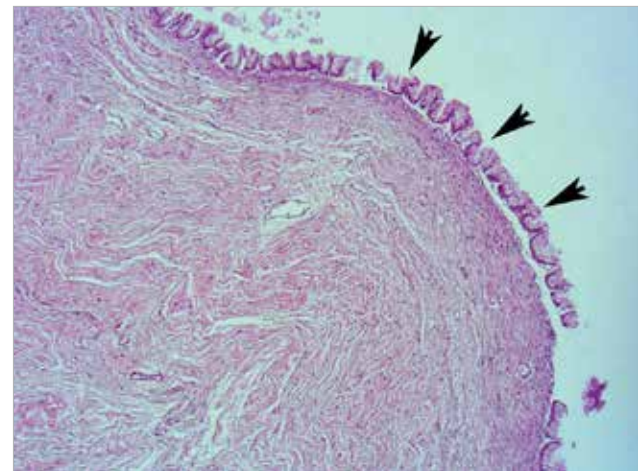
Laparoskopik cerrahi günümüzde benign over kitlelerinin tedavisinde altın standart olarak görülse de (2, 3, 4) borderline ve malign hastalıklarda kist rüptürünün neden olabileceği sonuçlar nedeniyle kimi yazarlar tarafından soğuk bakılmaktadır (5, 6). Hatta bazı yazarlar tarafından laparoskopik cerrahi 10 cm'den büyük kitleler için önerilmemektedir (3, 7). Çeşitli çalışmalarda laparoskopik cerrahi sırasında over kist rüptürü sıklığı %6-27 arasında olduğu gösterilmiştir (3, 7, 9).

Mizrachi ve ark. (4) yapmış oldukları çalışmada müsinöz kistadenomlarda rekürrens oranını %2,6 bulmuşlar ve hastaların geriye dönük incelemesinde ise aynı tarafta ve sadece kistektomi yapılan hastalarda tekrarladığını fark etmişlerdir. Fakat aynı çalışmada intraoperatif kist rüptürünün hem kistektomili hem de adnektomili hastalarda rekürrens ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Bununla birlikte yazarlar malignite durumunda kist rüptürünün periton içine saçılmasıyla ileride oluşabilecek pseudomiksoma peritonei nedeni ile kist rüptüründen mutlak kaçınmayı önermişlerdir (4, 8, 9).

Van Dam ve ark. (6, 10) ise malignensinin saptandığı durumlarda güvenli laparoskopik cerrahi sonrası sitoreduktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi için hastanın değerlendirilmesini ve trokar giriş yeri metastazı olasılığı nedeni ile trokar giriş yerlerinin de eksizyonunu tavsiye ederler. Kist rüptürü sonrası



Şekil 3. a, b. Çıkartılan adneks piyesinin yüzey görünümü



Şekil 4. Over kist lümenini döşeyen epitel (ok) (HE X 50)

intraoperatif karın içi yayılmanın sorun teşkil edeceği durumlarda da (örneğin malignite ve dermoid kist) laparotomi veya laparoskopi yardımıyla mini laparotomi ile karın içinin bol serum fizyolojik ile yıkanması tavsiye edilir (9).

Bizim hastamızda laparoskopik yaklaşımı tercih etmemizin sebebi preoperatif değerlendirme sırasında karın içindeki kitlenin pür kistik kitle olması; içinde ya da komşu organlarda kitlesel ek patolojinin görülmemesi, asit yokluğu, intraperitoneal başka bir oluşumun olmaması, büyümüş lenf nodu olmaması ve tümör belirteçlerinin düşük olmasıydı. Bu bulgular kitlenin yüksek olasılıkla benign bir hastalık olduğunu desteklemektedir. Yüksek olasılıkla benign ve over kaynaklı bir kistik oluşumun içeriği aspire edilip kontrollü bir şekilde karın içi yayılımın önüne geçilerek işlem sonlandırılabilir. Hastanın abdominal eksplorasyonu sonrası kistik kitlenin mezenter ve intestinal organlarla ilişkisi görülmemesi üzerine verres iğnesi yardımı ile kist içeriği dışarı negatif basınç uygulanarak aspire edildi. Verres iğnesi daha kist içine girmeden aspiratöre bağlı tutulduğundan ve kist çevresinde intraabdominal CO₂ insuflasyonunun 12-15 mm Hg basıncı ile iğnenin kist içine girdiği yer etrafından peritona kist sıvısının sızması engellenmiştir.

Bu kadar büyük karın içi kitlelerde laparoskopik yaklaşımı sorgulayan bir diğer durumda karın içine nasıl girilmesi gerektiğidir (6). Cerrahi müdahalenin pelvise yönelik olacağı düşüncesiyle üst abdomen yerleşimli kameranin eksplorasyonu kolaylaştıracağını düşündük. Ayrıca dolu bir karında organ hasarının önüne geçmek içinde açık yöntem ile direk görüş altında karın duvarına ilk trokar yerleştirildi.

Mais ve ark. (3) yapmış oldukları çalışmada laparoskopik cerrahi geçiren hastalarda 2. günden sonra analjezik ihtiyacında anlamlı derecede azalma ile birlikte 3. gün eve dönüşün mümkün olduğu ve yaklaşık 15 gün sonra hastaların tamamen iyileşmiş hissettikleri belirtilmiştir. Benzer bir çalışmada ise Yuen ve arkadaşlarının benign over patolojilerine yönelik laparoskopik ve açık cerrahi sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında toplam morbidite sıklığı sırası ile %9,6 ya karşı %28 bulmuşlardır. Aynı çalışmada laparoskopik cerrahi yapılan hastaların ameliyat sonrası ağrı skoru daha düşük iken ağızdan beslenme, mobilizasyon, başkasına bağımlı olmadan yaşama ve işe dönüş sürelerini anlamlı olarak daha kısa bulmuşlardır (Tablo 1).

Sonuç

İyi bir preoperatif değerlendirme sonrası pür kistik lezyonlarda dev over kistleri kist içeriğinin kontrollü boşaltılması sağlanarak laparoskopik olarak çıkartılabilir. Literatürde sunulan serilerde de kistik lezyonların rüptüründen ziyade sadece kistektomi yapılanlarda nüksün anlamlı olarak daha çok olduğu da göz önüne alınırsa ooforektominin özellikle reproduktif çağını sonlandırmış kadınlarda ilk seçenek olması gerektiği söylenebilir. Malign durumları düşündüren bulgular varlığında ise preoperatif değerlendirmeye ek olarak evreleme ve doku tanısı gibi işlemler için laparoskopik yaklaşım kullanılabilir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Yazar Katkıları: Fikir - G.H., A.B.; Tasarım - A.B., E.V.; Denetleme - G.H., Y.T.; Kaynaklar - G.H.; Gereçler - G.H.; Veri Toplama ve/veya İşleme - A.B., E.V.; Analiz ve/veya Yorum - A.B., Y.T.; Literatür Taraması - A.B., E.V.; Yazıyı Yazan - A.B.; Eleştirel İnceleme - Y.T., G.H.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - G.H., A.B.; Design - A.B., E.V.; Supervision - G.H., Y.T.; Resources - G.H.; Materials - G.H.; Data Collection and/or Processing - A.B., E.V.; Analysis and/or Interpretation - A.B., Y.T.; Literature Search - A.B., E.V.; Writing Manuscript - A.B.; Critical Review - Y.T., G.H.

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

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

Kaynaklar

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. Editors, WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. In WHO Classification of Tumours. 4. Aufl. Lyon: WHO Press; 2014.
2. Mais V, Ajossa S, Piras B, Marongiu D, Guerriero S, Melis GB. Treatment of nonendometriotic benign adnexal cysts: a randomized comparison of laparoscopy and laparotomy. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 770-4. [\[CrossRef\]](#)
3. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS, Chang A. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:109-14. [\[CrossRef\]](#)
4. Mizrahi Y, Weiner E, Keidar R, Kerner R, Golan A, Sagiv R. Intraoperative rupture of benign mucinous cystadenoma does not increase its recurrence rate. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291: 1135-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Selveda P, et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357:176-82. [\[CrossRef\]](#)
6. van Dam PA, DeCloedt J, Tjalma WA, Buytaert P, Becquart D, Vergote IB. Trocar implantation metastasis after laparoscopy in patients with advanced ovarian cancer: can the risk be reduced? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 536-41. [\[CrossRef\]](#)
7. Lin P, Falcone T, Tulandi T. Excision of ovarian dermoid cyst by laparoscopy and by laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 769-71. [\[CrossRef\]](#)
8. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24: 4-25
9. Smorgick N, Barel O, Halperin R, Schneider D, Pansky M. Laparoscopic removal of adnexal cysts: is it possible to decrease inadvertent intraoperative rupture rate? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 237.e1-3. [\[CrossRef\]](#)
10. Hopkins MP, von Gruenigen V, Gaich S. Laparoscopic port site implantation with ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000 Mar; 182: 735-6. [\[CrossRef\]](#)

A Case Report of Tongue Edema due to Laryngeal Mask with Introducer

Introducerli Laringeal Maske ile İlişkili Dilde Ödem

Hayrettin DAŞKAYA¹, Taner ÇİFTÇİ², Kadir İDİN¹, Kürşat GÜL¹, Ufuk TOPUZ¹, Hakkı ÖLÇÜLÜ¹

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Anesthesiology and Reanimation, Trakya University School of Medicine, Edirne, Türkiye

ABSTRACT

Airway management using a laryngeal mask is an especially preferred noninvasive technique because of its achievement of hemodynamic stability and ease of application in surgeries that have short surgery time and do not require specific positions such as the prone position. Although it is easily performed, serious complications may manifest rarely because of lack of experience and inappropriate choice of instrumentation. In this case report, clinical management and treatment options of tongue edema that developed because of the forgotten introducer in laryngeal mask application are presented.

Keywords: Laryngeal mask airway, tongue edema, introducer

ÖZ

Laringeal maske ile havayolu yönetimi, hemodinamik olarak stabil, cerrahi operasyon süresi kısa olan ve prone pozisyonu gibi spesifik pozisyonları gerektirmeyen ameliyatlarda uygulama kolaylığı sağladığı için özellikle tercih edilen noninvaziv bir tekniktir. Kolay bir şekilde uygulanmasına rağmen, deneyim eksikliği ve uygun olmayan enstrümantasyon seçimi nedeniyle ciddi komplikasyonlar nadiren ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda laringeal maske uygulamasında unutulmuş introdüser nedeniyle gelişen dil ödemi tablosunun klinik yönetimi ve tedavi seçenekleri sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Laringeal maske, dilde ödem, introdüser

Introduction

The laryngeal mask (LM) is a preferable method for short-duration surgeries that are planned to be performed under general anesthesia because it is easily and readily performed (1). The success rate of standard LM administration is closely associated with appropriate patient and LM-size selection and the skill and experience of the clinician. The introducer is an apparatus that facilitates the application of LM and must be extracted after the application. If not extracted, the pressure caused to the tongue, a highly vascularized organ, may result in hematoma (2). The elongation of surgery time may also increase the number of complications. In this case, we present a case of tongue edema related to the forgotten introducer apparatus in the LM technique, which has not been reported previously in the literature.

Case Report

A 53-year-old male patient weighing 80 kg diagnosed with benign prostatic hypertrophy with no known history of systemic diseases consulted for general anesthesia. Written informed consent was obtained from the patient. No physical or laboratory abnormalities were observed. The patient did not want local anesthesia. Therefore, general anesthesia with LM technique was planned considering the relatively short duration of the surgery.

After anesthesia induction was performed using 2 mg midazolam, 2 mg propofol and 1 µg/kg fentanyl, LM appropriate to patient weight was selected. The laryngeal mask airway (LMA™) with an “Introducer™” was inserted, and the cuff was ventilated with 25 mL of air (Figure 1). The surgery was initiated after the airway control had been performed. The tongue was examined after the insertion and was observed to be in position and free.

Cite this article as: Daşkaya H, Çiftçi T, İdin K, Gül K, Topuz U, Ölçülü H. A Case Report of Tongue Edema due to Laryngeal Mask with Introducer. Bezmialem Science 2018; 6(4): 326-8.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Hayrettin DAŞKAYA, Department of Anesthesiology and Reanimation, Bezmialem Vakıf University School of Medicine, İstanbul, Turkey E-mail: h.daskaya@gmail.com

©Copyright 2018 by Bezmialem Vakıf University - Available online at www.bezmialemscience.org

©Telif Hakları 2018 Bezmialem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmialemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.

Received / Geliş Tarihi : 22.04.2016

Accepted / Kabul Tarihi: 14.08.2017

At the end of 35 min of surgery, LMA™ was extracted after the patient was observed to have a spontaneous respiration effort and could open the mouth with verbal input. Subsequently, his tongue was observed to be edematous, and he had difficulty in swallowing (Figure 2). He was monitored in the postoperative care unit (POCU) with emergency airway management equipment because it was believed that he had a respiratory problem. The POCU entrance values were oxygen saturation (SpO₂), 94; peak heart rate (PHR), 85/min; and blood pressure (BP), 135/85 mmHg. Dexamethasone (8 mg)



Figure 1. Flexometallic laryngeal mask airway



Figure 2. Photograph showing edema of the tongue



Figure 3. Introducer

and atropine (1 mg) were administered and followed-up with 2lt/min O₂ given using the nasal mask in spontaneous respiration. The SpO₂ level was 94%-97% at the patients' follow-up in POCU. Physical examination revealed no hematoma and sign of trauma, and the posterior pharynx was patent. After 1.5 h of follow-up, his difficulty in swallowing regressed, the SpO₂ level was 96-97%, and he was sent to the clinic. We observed that the swallowing difficulty and tongue edema was completely resolved after 24 h periods. There was no recurrence at the patient's 1st, 2nd, 3rd and 7th day visits.

Discussion

LMA™ is a ring-shaped low-pressure cushion-like apparatus that is positioned at the glottis^{bn} where the gastrointestinal system and respiratory system converge. If fitted appropriately and its cuff is inflated, the lower end of LMA™ resides at the level of the upper esophageal sphincter with its sides pressing the piriform fossa and upper end extending to the base of the tongue. In this position, the epiglottis lies in LM facing upwards, which secures the airway open (3). In the standard LMA™ technique, low oral volume, inexperienced clinicians, and the flexible nature of the instrument reduce success rates (4). "Flexometallic Laryngeal Mask Airway" (FLMA™) comprises an "Introducer" that is rigid, in proper curvature with the airway, and easily extracted from LM after the insertion, which increases the success rates (5-6). In this case, FLMA™ was used.

Tongue edema caused by LM is a rarely-observed complication. A literature search revealed that complications occurred because of inappropriate LM-size selection and lengthened use (2). In this case, LM was appropriately selected according to patient weight and specialties. To our knowledge, there is no case reporting lingual edema caused by forgotten introducer.

External pressure applied to the tongue vessels may cause edema after surgery (7). If placed anatomically and used within tolerable time limits, the flexible nature of LMA™ does not cause a problem to tongue vascularization (8). Although FLMA™ is analogous to standard LMA™, it is more easily inserted using its "Introducer™" (Figure 3). The tough plastic and metal combination nature of the "Introducer™" contributes to the pressure exerted to the base of the tongue if not extracted after the insertion of LM. In the present case, extraction of the "Introducer™" was forgotten, and tongue edema was observed after the surgery after the removal of the LM. In the patient presented by Stillman, the surgery lasted 5 h, and the tongue edema was associated with long surgery time and a larger size LMA™ (2). In our case, the surgery was completed in a short time, i.e., 35 min, and the LMA™ size was selected based on the patient's characteristics. Because surgery time was short, appropriate size LMA™ was used, and the cuff was inflated with a relatively low volume, i.e., 25 mL, the tongue edema in this case was attributable to the "Introducer™." Twig et al reported a surgery time of 90 min, and size:5 LMA™ cuff

was inflated with 30 mL of air. They disclosed that the edema and cyanosis in the tongue were associated with the nitrous oxide gas used in anesthesia, leading to increased cuff pressure. We did not use nitrous oxide and the cuff pressure was within normal limits.

Conclusion

If FLMA™ is planned to be used in LM administration, the “Introducer™” should be extracted after LM is inserted. Otherwise, a spectrum of complications ranging from tongue edema to life-threatening complications may develop. We recommend routine examination of the tongue during the follow-up.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.D., K.İ.; Design - H.D., T.Ç.; Supervision - K.İ., K.G.; Resources - H.D., U.T., H.Ö.; Materials- H.D., T.Ç., H.Ö.; Data Collection and/or Processing - H.D., U.T., K.G.; Analysis and/or Interpretation - H.D., K.İ., H.Ö., K.G.; Literature Search - H.D., K.G., H.Ö.; Writing Manuscript - H.D., T.Ç.; Critical Review - T.Ç., H.D., U.T.

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

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

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.D., K.İ.; Tasarım - H.D., T.Ç.; Denetleme - K.İ., K.G.; Kaynaklar - H.D., U.T., H.Ö.; Gereçler - H.D., T.Ç., H.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme - H.D., U.T., K.G.; Analiz ve/veya Yorum - H.D., K.İ., H.Ö., K.G.; Literatür Taraması - H.D., K.G., H.Ö.; Yazıyı Yazan - H.D., T.Ç.; Eleştirel İnceleme - T.Ç., H.D., U.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmişlerdir.

References

1. Brimacombe J. The advantages of the LMA over the tracheal tube or facemask: a meta-analysis. *Can J Anaesth.* 1995; 42(11): 1017-23. [\[CrossRef\]](#)
2. Stillman P.C. Lingual oedema associated with the prolonged use of an inappropriately large laryngeal mask airway (LMA™) in an infant. *Paediatric Anaesthesia.* 2003; 13: 637-39 [\[CrossRef\]](#)
3. Janssens M, Lamy M. Laryngeal mask. *Intensive Care World.* 1993; 10(2): 99-102.
4. Chakravarty A, Wadhawan S. A novel technique of flexible reinforced laryngeal mask airway insertion. *AnaesthIntensiveCare.* 2009; 39: 669-70.
5. Kulkarni AH, Simon BP, Jose JK. A new flexible laryngeal mask airway introducer. *Indian J Anaesth.* 2012; 56(1): 94-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Cook TM, Ford P, Craft TM, McCormick B, Ryder SA. An evaluation of the flexiguide introducer with the flexible laryngeal mask airway. *AnaesthIntensiveCare.* 2003; 31: 193-5.
7. Senders CW, Eisele JH. Lingual pressure induced by mouthgags. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995; 33: 53-60. [\[CrossRef\]](#)
8. Twigg S, Brown JM, Williams R. Swelling and cyanosis of the tongue associated with use of a laryngeal mask airway. *Anaesth Intensive Care.* 2000; 28(4): 449-50.

Akciğer Adenokarsinomunun Deri Tutulumu

Cutaneous Involvement of Lung Adenocarcinoma

Fatma Pelin CENGİZ¹ , Zeynep TOSUNER², Berkant SÖNMEZ³, Mesut ŞEKER³, Nazan EMİROĞLU¹, Hacı Mehmet TÜRK³, Nahide ONSUN¹

¹Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

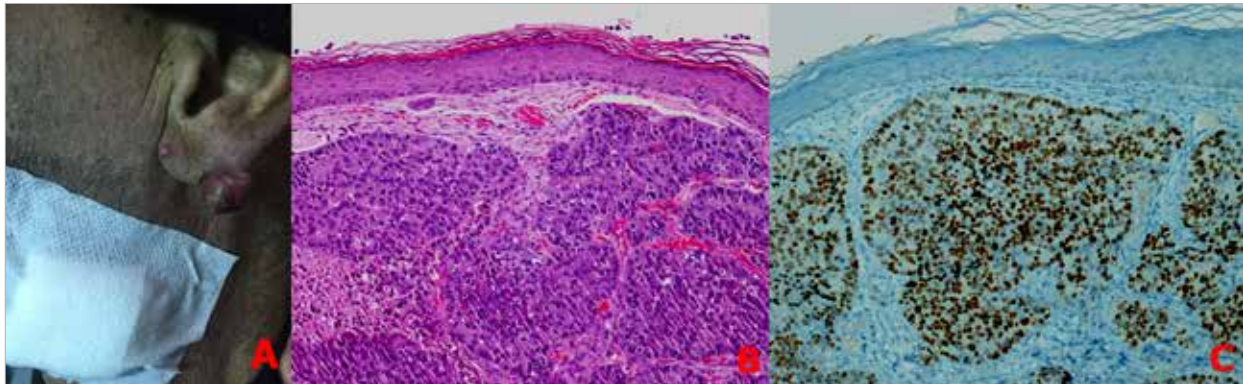
²Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Patoloji, İstanbul, Türkiye

³Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Medikal Onkoloji, İstanbul, Türkiye

Sayın Editör,

Elli bir yaşındaki erkek hasta, polikliniğimize kulağında gelişen şişlikler nedeniyle başvurdu. Hastanın özgeçmişinde bir yıl önce tanısı konan akciğer adenokarsinomu hikayesi vardı ve hasta kemoterapi ve radyoterapi almaktaydı. Dermatolojik muayenesinde kulakta 2 adet eritemli, üzeri krutlu nodül görüldü. Hasta bunların bir ay önce başladığını, gittikçe büyüyecek ara ara kanadığını belirtti. Hastadan deri biyopsisi alınarak, patolojik inceleme yapıldı. Histopatolojik incelemesinde, Tiroid Transkripsiyon Faktörü (TTF) pozitifliği (Şekil 1). Hastaya akciğer adenokarsinomunun deri metastazı tanısı kondu. Literatürde, akciğer kanserinin deri metastazı olan çok az olgu sunumu bulunmaktadır, ayrıca kutanöz metastaz, kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bizim hastamızda da, hastaya deri metastazı tanısı konduktan bir ay sonra hasta kaybedilmiştir.

Akciğer kanseri, malignite kaynaklı ölümlerin en sık sebeplerinden biridir. Akciğer kanserinde en sık uzak metastaz, adrenal, karaciğer, beyin, kontralateral akciğer ve kemiklere olur (1). Deri metastazı çok nadirdir. Literatürde, akciğer kanserinin tüm alt tiplerinin deriye metastaz yapabileceği ve deri lezyonlarının farklı şekillerde olabileceği belirtilmiştir (2). Kutanöz metastaz, akciğer kanseri olgularının yaklaşık %0,2-3,1 kadarında gelişebilmektedir (2, 3). Literatürde kutanöz metastazın en sık görüldüğü histolojik tiplerle ilgili çelişkiler mevcuttur. Bazı yayınlarda en sık adenokarsinomun bazı yayınlarda ise skuamöz hücreli, kanserin en sık deri metastazı yapan histolojik alt tipler olduğu belirtilmiştir (3). Kutanöz metastazın en sık görüldüğü yerler,



Şekil 1. a-c. Kulakta kırmızı nodüller (a). x100 büyütme: belirgin nükleollerin ve nükleer polimorfizmin olduğu büyük epitelioid hücreler (b) Neoplastik hücrelerde diffüz nükleer tiroid transkripsiyon faktör pozitifliği (c)

Cite this article as: Cengiz FP, Tosuner Z, Sönmez B, Şeker M, Emiroğlu N, Türk HM et al. Cutaneous Involvement of Lung Adenocarcinoma. Bezmalem Science 2018; 6(4): 329-30.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Pelin CENGİZ, Bezmalem Vakıf Üniversitesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye E-mail: fpelinozgen@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 11.07.2017
Kabul Tarihi / Accepted: 23.10.2017

skalp, baş, boyun, göğüs bölgesi olmakla birlikte karın duvarı, sırt, ekstremitelerde de görülebilir. Kutanöz metastaz, genellikle hastanın akciğer kanseri tanısı almasından sonra ortaya çıkar. Akciğer kanseri tanısından sonra, kutanöz metastaz gelişimi için ortalama süre 5.75 aydır. Bizim hastamızda ilk tanıdan bir yıl sonra kutanöz metastaz gelişmişti. Kutanöz metastazların farklı klinik görünimleri olabilir; deri lezyonları nodüler, mobil, fiks, indure, ağrısız, daha nadir olarak zosteriform, büllöz, papüloskuamöz, plak benzeri, ülser, erizipel benzeri olabilir (4). Büyüklükleri birbirinden farklı olabilir. Bizim hastamızda, büyüklükleri değişken, eritemli zeminde, üzeri yer yer krutlu, multipl nodüller hastanın kulaklarında yerleşim göstermişti. Ağrısı yoktu.

Genellikle, kutanöz metastaz, malignitenin ilerlemesi ve kötü prognozla ilişkilidir (5). Kutanöz metastazın akciğer kanseri tanısı konmasından önce olan hastalarda, daha sonra ortaya çıkanlara göre yaşam beklentisi daha düşüktür (2). Tedavi için, tek lezyonda cerrahi eksizyon düşünülmekle birlikte, multipl lezyonlarda etkisizdir. Kutanöz metastazla ilgili diğer kötü prognostik faktörler ise primer küçük hücreli akciğer kanseri olması, multipl metastatik kutanöz lezyonlar, veya diğer uzak metastazların gelişmesidir. Bizim hastamız da kutanöz metastaz tanısı konduktan bir ay sonra kaybedilmiştir. Nadir görülmekle birlikte, kutanöz metastaz açısından, akciğer kanserli olgularda yeni gelişen deri lezyonları dikkate alınmalı ve klinik görünüm farklılık gösterdiği için lezyonlardan deri biyopsisi alınmalıdır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - F.P.C.; Tasarım - Z.T.; Denetleme - M.Ş., H.M.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme - B.S., N.E.; Analiz ve/veya Yorum - N.E., N.O.; Literatür Taraması - F.P.C., Z.T.; Yazıyı Yazan - F.P.C.; Eleştirel İnceleme - M.Ş., H.M.T., N.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.P.C.; Design - Z.T.; Supervision - M.Ş., H.M.T.; Data Collection and/or Processing - B.S., N.E.; Analysis and/or Interpretation - N.E., N.O.; Literature Search - F.P.C., Z.T.; Writing Manuscript - F.P.C.; Critical Review - M.Ş., H.M.T., N.O.

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

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

Kaynaklar

1. Kamble R, Kumar L, Kochupillai V, Sharma A, Sandhoo MS, Mohanti BK. Cutaneous metastases of lung cancer. Postgrad Med J 1995; 71: 741-3. [\[CrossRef\]](#)
2. Lee LH, Ahn SJ, Kim HJ, Jang SE, Noh GY, Kim HR, et al. Cutaneous metastasis from lung cancer: A single institution retrospective analysis. Tuberc Respir Dis 2011; 70: 139-42. [\[CrossRef\]](#)
3. Joaquim M, Rosa M, Roger L, Ignacio MB. Cutaneous metastasis from lung cancer: Retrospective analysis of 30 patients. Australas J Dermatol 2012; 53: 288-90. [\[CrossRef\]](#)
4. Wong CY, Helm MA, Kalb RE, Helm TM, Zeitouni NC. The presentation, pathology and current management strategies of cutaneous metastasis. N Am J Med Sci 2013; 5: 499-504. [\[CrossRef\]](#)
5. Mollet TW, Garcia CA, Koester G. Skin metastases from lung cancer. Dermatol Online J 2009; 15: 1.

6. Cilt Dizini

6st Volume Index

HAKEM LİSTESİ - REVIEWER LIST

Aralık 2017 – Aralık 2018

November 2017 - October 2018

Aclan Özder	Ercan Çalışkan	Kürşat Gül	Ömer Soysal
Ahmet Midi	Ertuğrul Taşan	Leyla Demir	Özcan Karaman
Ahmet Mihmanlı	Esra Adışen	M. Ömür Kasımcı	Özge Altıntaş
Ahmet Özyayın	Esra Gürsoy	Mahmut Cem Tarakçıoğlu	Pakizer Banu Kılıçoğlu Dane
Akın Işcan	Esra Paşaoğlu	Mahmut Gümüş	Pınar Soysal
Ali Çayköylü	Esra Şevketoğlu	Mahzar Müslim Tuna	Ramazan Esen
Ali Erşen	Fatih Küçükduz	Medaim Yanık	Sedat Ziyade
Ali Kemal Kadiroğlu	Fatma Çakır	Mehmet Ali Acar	Selahattin Tuğrul
Alis Kostanoğlu	Fatmanur Karaköse Okyaltırık	Mehmet Bayram	Semra Kayataş Eser
Alpay Alkan	Ferda Dokuztu	Mehmet Burak Güneşer	Senniye Ülgen Zengin
Alper Yenigün	Fuat Büyüklü	Mehmet Doymaz	Serhat BAYDIN
Ataman Gönel	Funda Kemeriz	Mehmet Hakan Seyithanoğlu	Sertaç Peker
Aylin Rezvani	Gamze Erfan	Mehmet Mustafa Can	Sevgi Şahin
Ayşenur Meriç Hafız	Gökhan Çipe	Mehmet Toptaş	Sevil Çatal
Azime Karakoç Kumsar	Gökhan Gündoğdu	Meliha Meriç Koç	Sinan Yılmaz
Barış Önder Pamuk	Gökhan Polat	Melin Özgür Geçer	Subutayhan Altıntaş
Başak Durmuş	Gökhan Tolga Adaş	Meltem Gürsu	Suna Özdemir
Bedia Gülen	Gülali Aktaş	Meltem Öznur	Süleyman Cüneyt Karakuş
Behçet Al	Habip Gedik	Mevlüt Çömlekçi	Şirin Pekcan Yaşar
Bengü Çevirgen Cemil	Hacı Murat Emül	Muhteşem Erol Yayla	Şule Batçık
Betül Kargül	Hakim Çelik	Murat Borlu	Tahsin Çelepkolu
Canan Kelten	Halil Coşkun	Murat Celiloğlu	Talip Asil
Cemil Bilir	Hamiyet Yüce	Murat Coşkun	Tayfur Toptaş
Cumali Karatoprak	Hülya Ertaşoğlu Toydemir	Mustafa Akkırı	Ümit Türsen
Dilek Necioğlu Örken	Hülya Yücel	Mustafa Hasbahçeci	Vahdet Görmez
Ekrem Güler	Hüseyin Özdemir	Mustafa İmamoglu	Yadigar Yılmaz
Elanur Yılmaz Karabulutlu	İbrahim Arif Koytak	Mustafa Süren	Yasemin Akkoyunlu
Elif Gökçal	İlhan Onaran	Mürüvvet Başer	Yasin Tülüce
Elif Taşlıdere	İsmail Meral	Nevra Dursun	Yazile Sayın
Emin Köse	İsmail Necati Hakyemez	Nuray Egelioglu Cetişli	Yılmaz Tezcan
Enes Akyüz	Kazım Karaaslan	Osman Şevket	Yusuf Ziya Erzincan
Enver Kunduz	Kemalettin Yıldız	Ömer Faruk Özer	Zühal Gücin