



Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Lomber Diskektomi ve Spondilodiskit
Lomber Discectomy and Spondylodiscitis
Diren ve ark.; İstanbul, Türkiye

Parity and Type 2 Diabetes Mellitus
Parite ve Tip 2 Diabetes Mellitus
Baki Erdem and Nuri Peker; İstanbul, Uşak, Turkey

Halo Vest Tedavisi
Halo Vest Treatment
Serhat Yıldızhan ve Mehmet Gazi Boyacı; Afyonkarahisar, Türkiye

Atipisiz Endometrial Hiperplazi
Endometrial Hyperplasia without Atypia
Temel Yüksel ve ark.; İstanbul, Türkiye

Idiopathic Abruptio Placenta
İdyopatik Ablasyo Plasenta
Uzun Çilingir et al.; Edirne, Turkey

KSX Hastalığında IL-17'nin Rolü
Role of IL-17 in CSX Disease
Özer ve ark.; İstanbul, Türkiye

Dirençli Epilepsi
Resistance Epilepsy
Fatma Çetinkaya Çat ve Mehmet Sait Okan; İstanbul, Bursa, Türkiye

A New Aspheric Monofocal Intraocular Lens
Yeni Asferik Monofokal Göz İçi Lens
Yiğit et al.; İstanbul, Turkey

JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 Variations
JAM-A rs790056 ve LFA-1 rs8058823 Varyasyonları
Pence et al.; İstanbul, Turkey

VOLUME:9 SUPPLEMENT:1 2019

UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES G.O.P. TAKSİM TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL

Baş Editör / Editor in Chief

Ömer N. Develioğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Editörler / Editors

Mine Adaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Endocrinology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Makbule Cavidan Arar

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

Ali Ayyıldız

Bozok Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, Yozgat, Türkiye
Retired Lecturer Bozok University School of Medicine, Yozgat, Turkey

Okcan Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Family Medicine, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Okan Demiray

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Tiraje Çelkan

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Erdinç Civelek

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Brain and Nerve Surgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Nevriye Gönüllü

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Medical Microbiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Seda Geylani Güleç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Mustafa Hasbahçeci

Medical Park Fatih Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Medical Park Fatih Hospital, İstanbul, Turkey

Mine Kucur

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Medical Biochemistry, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Veli Mihmanlı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

İsmail Mihmanlı

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Radiology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ufuk Özkaya

Memorial Bahçelievler Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of Orthopedics and Traumatology, Memorial Bahçelievler Hospital, İstanbul, Turkey

Nilda Turgut

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Department of Neurology, Namık Kemal University School of Medicine, Tekirdağ, Turkey

Sema Uçak Basat

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Internal Medicine, University of Health Sciences Ümraniye Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Serdal Uğurlu

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Internal Diseases, Division of Rheumatology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ebru Yılmaz Yalçınkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Physical Therapy and Rehabilitation, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Ulviye Yiğit

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Ophthalmology, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Ayşegül Batioğlu Karaaltın

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Otolaryngology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi adına sahibi / Owned by on behalf of the University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital: Atilla Sancar Parmaksızoğlu • Sorumlu Yazı İşleri Müdürü / Executive Editor: Ömer N. Develioğlu • Yayın türü / Publication Type: Yerel süreli / Periodical • Basım yeri / Printed at: Matsis Matbaa Hizmetleri San. ve Tic.Ltd.Şti, Tevfikbey Mah., Dr. Ali Demir Cad. No: 51, 34290 Sefaköy, Turkey (+90-212-624 21 11) • Basım tarihi / Printing Date: Nisan 2019 /April 2019 • Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından yayınlanmaktadır / Published by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Karayolları Mh. Osmanbey Cd. 621 Sk. No:10 Gaziosmanpaşa, İstanbul/ Turkey



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Editorial Development
Gizem KAYAN

Finance and Administration
Zeynep YAKIŞIRER ÜREN

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Publication Coordinators
Betül ÇİMEN
Özlem ÇAKMAK
Okan AYDOĞAN
İrem DELİÇAY
Arzu YILDIRIM

Project Coordinators
Sinem KOZ
Doğan ORUÇ

Graphics Department
Ünal ÖZER
Deniz DURAN
Beyzanur KARABULUT

İletişim / Contact:
Adres / Address: Büyükdere Cad. 105/9
34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Telefon / Phone: +90 212 217 17 00
Faks / Fax: +90 212 217 22 92
E-posta / E-mail: info@avesyayincilik.com

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

Fisun Akdeniz

Ege Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İzmir, Türkiye
Retired Assistant Professor of Ege University, İzmir, Turkey

İbrahim Özkan Akıncı

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Esen K. Akpek

Johns Hopkins Üniversitesi, Wilmer Göz Enstitüsü, Baltimore, ABD
Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University, Baltimore, USA

Ali Akyüz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul University Istanbul School of Medicine, Istanbul, Turkey

A. Cemal Aygıt

Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Kemerburgaz University School of Medicine, Istanbul, Turkey

M. Derya Balbal

Koç Üniversitesi Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Urology, Koç University Hospital, Istanbul, Turkey

M.B. Can Balcı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Hakan Başar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of Orthopedics and Traumatology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Hakan Bingöl

Aksaray Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyovasküler Cerrahi Kliniği, Aksaray, Türkiye
Clinic of Cardiovascular Surgery, Aksaray Training and Research Hospital, Konya, Turkey

Canan Aykut Bingöl

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Noroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Neurology, Yeditepe University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, Acıbadem University School of Medicine, Istanbul, Turkey

Murat Bozkurt

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kars, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, Kafkas University School of Medicine, Kars, Turkey

Dursun Buğra

Özel Amerikan Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Private American Hospital, Istanbul, Turkey

Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Urology, Ankara University School of Medicine, Ankara, Turkey

Arif Atahan Çağatay

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Istanbul University Istanbul School of Medicine, Istanbul, Turkey

İlyas Çapoğlu

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye
Department of Internal Medicine, Erzincan University School of Medicine, Erzincan, Turkey

Fehmi Çelebi

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye
Department of General Surgery, Sakarya University School of Medicine, Sakarya, Turkey

İsmail Çepni

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Obstetrics and Gynaecology, Istanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, Istanbul, Turkey

Ferda Çiftçi

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Ophthalmology, Yeditepe University School of Medicine, Istanbul, Turkey

M. Onur Demirkol

Koç Üniversitesi, Nükleer Tıp ve Moleküler Görüntüleme
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging,
Koç University, İstanbul, Turkey*

Ali İhsan Dokucu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Pediatric Surgery, University of Health
Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital,
İstanbul, Turkey*

Hayati Durmaz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Orthopedics and Traumatology, İstanbul
University İstanbul School of Medicine, İstanbul, Turkey*

Ela Erdem

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Pediatric Pulmonology, Marmara University
Pendik Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

Vedat Erentuğ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
*Department of Cardiovascular Surgery, University of Health
Sciences Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Turkey*

Oktay Ergene

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye
*Department of Cardiology, Dokuz Eylül University School of
Medicine, İzmir, Turkey*

Ramon Franco

Massachusetts Göz ve Kulak Hastanesi, Laringoloji Kliniği,
Boston, ABD
*Department of Laryngology, Massachusetts Eye and Ear
Hospital, Boston, USA*

Cankon Germiyanoglu

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Samsun, Türkiye
*Department of Urology, 19 Mayıs University School of
Medicine, Samsun, Turkey*

Abdülaziz Gül

Elazığ Özel Hayat Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Kliniği, Elazığ, Türkiye
Department of Pediatrics, Elazığ Private Hospital, Elazığ, Turkey

H. Canan Hasanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
*Department of Chest Diseases, University of Health Sciences
Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

Hakan İlaslan

Radyoloji Bölümü, Cleveland Klinik, OH, ABD
Department of Radiology, Cleveland Clinic, OH, USA

Ferruh Kemal İşman

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Biochemistry, Medeniyet University Göztepe
Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

Tunaya Kalkan

İstanbul Üniversitesi Emekli Öğretim Üyesi, İstanbul, Türkiye
*Retired Assistant Professor of İstanbul University, İstanbul,
Turkey*

Tolga Kapusuz

Maimonides Tıp Merkezi, Anesteziyoloji ve Ağrı Tedavisi
Bölümü, Brooklyn, NY, ABD
*Maimonides Medical Center, Department of Anesthesiology,
SUNY Downstate Medical School, Brooklyn, NY, USA*

Ayhan Kılıç

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Okan Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İstanbul, Türkiye
*Department of Orthopedics and Traumatology, Okan University
School of Medicine, İstanbul, Turkey*

Reyhan Diz Küçükkaya

Florence Nightingale Hastanesi, Hematoloji ve İç Hastalıkları
Kliniği, İstanbul, Türkiye
*Clinic of Hematology and Internal Diseases, Florence
Nightingale Hospital, İstanbul, Turkey*

Metin Küçükkaya

Florence Nightingale Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji
Kliniği, İstanbul, Türkiye
*Clinic of Orthopedics and Traumatology, Florence
Nightingale Hospital, İstanbul, Turkey*

Mehmet Külekçi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun
Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training
and Research Hospital, İstanbul, Turkey*

Asiye Nuhoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Neonatology, University of Health Sciences
Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul,
Turkey*

Barış Nuhoğlu

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Özel
Gaziosmanpaşa Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
*Department Urology, İstanbul Yeni Yüzyıl University School of
Medicine Özel Gaziosmanpaşa Hospital, İstanbul, Turkey*

Ayşe Emel Önal

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı
Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Public Health, Istanbul University Istanbul
School of Medicine, Istanbul, Turkey*

Perihan Ergin Özcan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Anesthesiology and Reanimation, Istanbul
University Istanbul School of Medicine, Istanbul, Turkey*

Türker Özkan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, El Cerrahisi Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
*Department of Hand Surgery, Istanbul University Istanbul
School of Medicine, Istanbul, Turkey*

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Nephrology, University of Health Sciences
Haseki Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

Cengiz Pata

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği,
İstanbul, Türkiye
*Clinic of Gastroenterology, Yeditepe University Hospital,
Istanbul, Türkiye*

H. Soner Tatlıdede

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Plastic Surgery, University of Health Sciences
Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul,
Turkey*

Aylin Tekeş

Johns Hopkins Hospital, Pediatrik Radyoloji Kliniği,
Baltimore, ABD
*Clinic of Pediatric Radiology, Johns Hopkins Hospital,
Baltimore, USA*

Serdar Tekgül

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,
Çocuk Cerrahisi Ünitesi, Ankara, Türkiye
*Department of Urology, Pediatric Surgery Unit, Hacettepe
University School of Medicine, Ankara, Turkey*

Ralph P. Tufano

Johns Hopkins Üniversitesi, Otolarengoloji-Baş ve Boyun
Cerrahisi Anabilim Dalı, Baltimore, ABD
*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA*

Uğur Türe

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Beyin ve Sinir
Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Neurosurgery, Yeditepe University School of
Medicine Hospital, Istanbul, Turkey*

Aygen Türkmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Anesthesiology and Reanimation, University of
Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research
Hospital, Istanbul, Turkey*

Sinan Uslu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul,
Türkiye
*Department of Neonatology, University of Health Sciences
Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul,
Turkey*

Nafiye Urgancı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Çocuk Kliniği, Pediatrik Gastroenteroloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
*Clinic of Pediatrics, Pediatric Gastroenterology, University of
Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research
Hospital, Istanbul, Turkey*

Yıldız Yıldırım

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
*Department of Pediatrics, University of Health Sciences Şişli
Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Istanbul,
Turkey*

Orhan Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun
Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,
University of Health Sciences Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training
and Research Hospital, Ankara, Turkey*

Ayşe Ayça Vitriuel

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Pediatri Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
*Department of Pediatrics, Yeditepe University Medical School
Hospital, Istanbul, Turkey*

Birol Özkan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye
*Department of Cardiology, University of Health Sciences
Kartal Koşuyolu Training and Research Hospital, Istanbul,
Turkey*

Gürsel Soybir

Memorial Etiler Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul,
Türkiye
*Clinic of General Surgery, Memorial Etiler Medical Centre,
Istanbul, Turkey*

Amaç ve Kapsam

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, yayın dili Türkçe-İngilizce olan, açık erişimli, bağımsız ve önyargısız çift-kör hakemlik prosedürlerine bağlı olarak yayın yapan uluslararası bir dergidir. Dergide deneysel ve klinik tıp alanlarında yapılan araştırmalar, vaka sunumları, güncel konularla ilgili derlemeler, editöre mektuplar ve tıp eğitimiyle ilgili yazılar yayınlanır. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin finansmanı Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi tarafından sağlanmaktadır.

JAREM'in hedefi, uluslararası düzeyde ve güncel konulu araştırmaları yayınlamaktır. Ayrıca derlemeler, editöryel yorumlar, vaka sunumları ve görüntüler de dergide basılır. Okuyucu ve yazar hedef kitlesi eğitimciler, akademisyenler, araştırmacılar, uzmanlar ve pratisyenler olan derginin tüm yayın süreçleri ve prosedürleri ICMJE, WAME ve COPE standartları çerçevesinde yürütülmektedir. JAREM, Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin, EBSCO, CINAHL, ve ProQuest tarafından dizinlenmektedir.

Abonelik / İzinler / Reklam

Dergide basılan yazıların tam metinlerine www.jarem.org adresinden ücretsiz olarak erişilebilir. Basılı nüshaya abone olmak isteyenler; telif haklarıyla ilgili izinler ve ilanlar için Editör ofisine müracaat edilmelidir.

Editör Ofisi

Editör: Ömer N. Develioğlu

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğt. ve Arş. Hast. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Telefon: +90 212 252 43 00

E-posta: odevelioğlu@yahoo.com

Yayıncı

AVES

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

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com

Web: avesyayincilik.com

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi sayfasına derginin basılı versiyonundan ve www.jarem.org internet sayfasından ulaşılabilir.

İçerik Sorumluluk Reddi

JAREM'de yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Sağlık Bilimleri Üniversitesi G.O.P. Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

Dergi asitsiz kağıda basılmaktadır.



Aims and Scope

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM) is an open access international journal published in both Turkish and English and complies with independent and unbiased double-blind reviewing procedures. The journal publishes research in the fields of experimental and clinical medicine, case reports, reviews on recent topics, letters to the editor, and other manuscripts on medical education. The journal is published three times per year; in April, August, and December. The journal is funded by University of Health Sciences G.O.P. Taksim Training and Research Hospital.

The aim of JAREM is to publish research on recent topics at an international level. Moreover, reviews, editor's note, case reports and images are also published in the journal. The target audience of readers and authors is composed of educators, academics, researchers, specialists and general practitioners, and all publication process and procedures comply with the standards of ICMJE, WAME and COPE. JAREM is indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index, TUBITAK ULAKBIM TR Index, EBSCO, CINAHL and ProQuest.

Subscription / Permissions / Advertisement

Free full-text copies of the printed manuscripts are available online at jarem.org. For subscription to the printed copy, applications for copyright permissions and announcements should be made to Editorial office.

Editorial Office

Editor: Ömer N. Develioğlu

Address: Clinic of Otolaryngology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Gaziosmanpaşa-İstanbul

Phone: +90 (212) 252 43 00

E-mail: odevelioglu@yahoo.com

Publisher

AVES

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy-Şişli-İstanbul

Phone: +90 (212) 217 17 00

Fax: +90 (212) 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web: avesyayincilik.com

Instructions for Authors

Instructions for Authors page is available in the printed version or can be accessed at www.jarem.org.

Material Disclaimer

Published content of JAREM is in authors' own responsibility. University of Health Sciences G.O.P. Taksim Training and Research Hospital, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

The journal is printed on acid-free paper.



Yazarlara Bilgi

Journal of Academic Research in Medicine-JAREM, çift-kör hakemli, açık erişimli bir dergi olarak, tıp alanında yapılan deneysel, temel, özgün klinik çalışmaları; mezuniyet sonrası eğitim, olgu sunumları, tıp tarihi, yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayımlar. Editörlerin yazı seçiminde temel unsur olarak dikkate alacağı hakemler, yurt içi ve yurtdışında konusunda uzman olan dış bağımsız kişilerden seçilir. Dergi, Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır.

Deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için ilgili uluslararası anlaşmalara uygun etik komisyon raporu gerekmektedir. (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html)

Tüm yazarlar bilimsel katkı ve oranlarını ve ilgili sorumluluklarını; ayrıca çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imzaları ile yayına katılmalıdırlar. Araştırmalara kısmi de olsa yapılan nakdi ya da aynı yardımların hangi kurum, kuruluş, ilaç-gereç firmalarının yapıldığı dip not olarak bildirilmelidir. (ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu)

Makalelerin formatı *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2018 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>)* kurallarına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirim kılavuzlarına göre düzenlenmelidir: randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal değerli çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE, randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND.

Orijinal Araştırma, hatta bazı Olgu Sunumları için genel etik kurallar çerçevesinde yayının yapıldığı kurumun yetkililerinin hazırladığı etik kurul onayı ya da eşdeğeri bir kabul yazısının sunulması şarttır. Yazılardaki düşünce ve öneriler tümüyle yazarların sorumluluğunda olup, Editör ve yardımcıların kanaatlerini yansıtmaz.

Dergide basılması amacıyla gönderilen yazılar başka yerde yayınlanmamış olmalıdır. Daha önce bilimsel toplantılarda sunulan 200 kelimeyi geçmeyen özet yazıları, durumu açıklanmak koşulu ile kabul edilebilir.

İşlemleri yürütülüp karar aşamasına yaklaşmış olan yazıların, makul bir neden olmadan geri çekilme talebi "ret" kapsamına girmektedir. Yayına kabul edilen yazılar için birinci yazar, Türkçe ve İngilizce açısından olduğu gibi, metinde temel değişiklik yapmamak kaydı ile düzeltmelerin Editörlerce yapılmasını kabul etmiş sayılır.

Yazıların dergide yayınlanmak üzere kabul edilmesi için; atıf alabilme olasılığı, orijinal ve bilimsel akademik üst düzeyde olması ön koşuldur.

Genel Kurallar

Yazılar sadece derginin çevrimiçi makale kabul sistemi www.jarem.org üzerinden gönderilebilir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler dışında geriye gönderilmez. Tüm yazılar, Editör başta olmak üzere, Editör danışmanı ve yardımcıları, istatistik danışmanları ve en az iki hakem tarafından incelenir. Yazı konusunun önünde gelen otörü olan, fakat çalışmanın dışında olup yazarlarla ve kurumları ile ilişkisi-bilgisi olmayan üç kişinin ilk yazar tarafından hakem olarak önerilmesi dergi için çok önemlidir.

Editör, hakemlere yazıyı göndermeden önce aşağıda bildirilen biçimsel kurallara uygunluğunu araştırır. Düzeltmeler orijinal metinde değil, düzeltilmesi istenen bölümlerle kısıtlı olmalıdır. Yazılar gönderilmeden önce yazım ve çizim hatalarından tam olarak arındırılmalıdır.

Yazım Kurallarına uygun hazırlanmayan makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

Araştırma Yazıları

1. Özgün Araştırmalar: Yazının tamamı 5000 kelimeyi geçmemeli ve yalnızca içeriği anlamak için gerekli olan sayı ve içerikte tablo ve grafik desteği olmalıdır. Kaynakların 50'den az olması inandırıcılık için genelde yeterlidir. Özgün Araştırma yazılarının yazar sayısı 5 ile sınırlandırılmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerçekleştirilmiştir dergiye gönderilmelidir.

1.1 Kapak sayfası: Birinci sayfadır ve ayrı MS Word dosyası olarak düzenlenir. Yazarların tam ve açık isimleri, son aldıkları akademik unvanlar ile 50 karakteri geçmeyecek şekilde yazının başlığı yazılır. Yazarların ilgili oldukları kurum, bölüm ve şehir sıra ile bildirilmelidir. Birden fazla yerde yapılan çalışmalar sembollerle açıklanır. Bu sayfanın altına yazışmaya yetkili ve düzeltmeleri yapacak yazarın açık adı, posta ve e-posta adresi, telefon ve faks numaraları yazılır. Ayrıca çalışma bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edildi ya da özeti yayınlandı ise açıklaması yapılır.

1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet: Özetler 250 kelimeyi aşmayacak şekilde çalışmanın amacını, tipini, çalışmadaki ana bulgular ve kısaca çalışmanın sonucunu içermelidir. Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir.

NLM MESH terimleri ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümü özetin altında verilmelidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

1.3 Metin: Makale Başlığı, Giriş, Yöntemler (alt başlıklı), Bulgular, Tartışma, Çalışma kısıtlamaları ile Sonuçlar ve Kaynaklar kısımlarını içermelidir. Metnin özellikle yöntemler, bulgular ve tartışma kısmının alt başlıklara bölünmesi yararlı olabilir. Metin toplam 5000 kelimeyi geçmemeli ve Times New Roman yazım stili ile 12 puntoda yazılmalıdır. En son bölüme teşekkür yazılacak ise, ciddi bilimsel katkı dışında araştırmacının yürütülmesine önemli katkıda bulunanlarla, yazının son şeklinin verilmesine yardım edenler yazılır. Bu bilginin e-posta ile gönderilmesi gerekir veya ayrı MS Word dosyasında "Teşekkür Notu" olarak sisteme yüklenir.

1.4 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). İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman verilerin ortalaması±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25'inci ve 75'inci persantiller) 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.

1.5 Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve ayrı sayfada yazılır. Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, "baskıda gibi" ulaşılamayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski özetler kaynakçaya alınmaz; alınanlar parantezde (abstr.) şeklinde verilir. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Yazarlar 10 yıldan eski yayınlara atıf yapmamaya özen göstermelidir. Dergimizde eski kaynakların kullanımı %15 ile sınırlı tutulmaktadır.

Dergiler

Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus/Medline/PubMed listesine göre yapılır (dergilerin kısaltmaları için NLM tarafından her yıl yayınlanan MEDLINE dergilerin listesine <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresinden ulaşılabilir). Altı ve daha yazarlı makalelerde tüm isimler yazılır. Yedi ve fazla yazarlı olanlarda ilk altı isim yazılır ve "et al." ilave edilir. Yazar isimlerinden sonra, o yazının tam başlığı, yıl, cilt ve sayfalar sıralanır.

Örnek: Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. Circulation 2000; 101: 590-3.

Kitaplar

Kitap içinde bölüm: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. 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 makale: Bengissou 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.

Elektronik formatta makale

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>.

1.6 Şekiller, Tablolar ve Resimler: Şekil ve resimler, hasta, doktor ve kurum isimleri gözükmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Metinden ayrı olarak, metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılarak verilir. Başlık ve alt-yazılar ayrı bir sayfada sunulur. Grafiklerde yeteri kalınlıkta çizgi kullanılır. Böylece gerekli küçültmelerde kayıplar en aza iner. Genişlikler en fazla 9 ya da 18 cm. olmalıdır. Çizimlerin profesyonellerce yapılması faydalı olacaktır. Gri renkler kullanılmamalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda 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 metinlerde virgül İngilizce metinlerde ise nokta ile ayrılmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirmek amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır.

Video Görüntüler

Olgu Sunumları ve Özgün Görüntüler’de yer alan resimlere ek olarak video/hareketli görüntüler ve ekstra imaj/statik görüntüler aşağıdaki teknik özelliklerde gönderildiği takdirde web sayfamızda yayınlanacaktır.

1. İmaj/statik görüntü formatında sunumlar: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video/hareketli görüntü formatında sunumlar: MPEG, VMF.
3. Dosya boyutu maksimum 2 MB olmalıdır.
4. Resimlerde ve özellikle video görüntülerinde doktor, kurum, şehir ve hasta tanımlamaları tümü ile silinerek gönderilmelidir.

Makalenizde yer alan tablolar, şekiller ve resimler için orijinal oldukları ayrıca bildirilmelidir. Orijinali dışında ve başka kaynaktan alındıklarında mutlaka alınan kaynağa atıfta bulunmalı ve alınan kaynağın “hardcopy” veya elektronik formatta versiyonları Telif Hakkı sahibinden (yayınevi, dergi veya yazar) alınan izinler ile birlikte Baş Editör ofisine sunulmalıdır. Kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar tüm makale türleri için geçerlidir.

Özel Bölümler

2. Derlemeler: Editör ofisinin kararıyla davetli yazarlar tarafından hazırlanabilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için son vardığı düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve ileride yapılacak çalışmalara yön belirleyen düzeyde olmalıdır. Yazarının konusunda otorite olması ve atıfta bulunulmuş yazılarının olması gerekir.

Bölümsüz özet: Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

3. Editöryel Yorum: Dergide çıkan bir araştırmanın o konunun otorite veya iyi değerlendirme yapan hakem tarafından kısaca değerlendirilmesi amacı güder. Sonunda; klinik anlam ve kısa özet bulunur.

4. Olgu Sunumları: Otörlerce de çok nadir görülen, tanı ve tedavide güçlü gösteren ya da uygulamada genellikle gözden kaçtığı anlaşılan, yeni bir yöntem öneren, textbook'larda olmayan bilgileri içeren çok ilgi çekici ve öğretici sunular yayınlanabilir. Bu özelliklere sahip olgular sınırlı sayıda basılmaktadır. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Kaynak sayısı 10, içerik ise 700 kelime ile sınırlıdır. Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş 250 kelimeyi geçmeyen özeti ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Olgu sunumu formatı, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç başlıklarından oluşmaktadır. Olgu Sunumu yazılarının yazar sayısı 3 ile sınırlanmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekçesi dergiye gönderilmelidir.

5. Bilimsel Mektup: Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildiri niteliğinde olan yazılar bilimsel mektup olarak yayına kabul edilir. Bilimsel mektuplar içerik olarak alt başlıksız olup toplam 900 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynak sayısı 10, tablo ve resim sayısı ise 2 ile sınırlı olmalıdır.

6. Editöre Mektuplar: Derginin temel yayın amaçlarından birini oluşturmaktadır. Yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir yapısını ya da noksanını tartışır. Yazarlar, yayınlanan makaleler hakkında yorum içeren mektuplar dışında da okurlarımızın ilgi alanlarına giren konular veya özellikle eğitici vakalar hakkında da Editöre Mektup formatında yorumlarını sunabilirler. Kaynak sayısı 5, metin ise 500 kelimeyi geçmemelidir, alt başlıkları bulunmaz.

7. Eğitim: Son yıllarda araştırma sonuçları ile kesinleşen, akademik düzeydeki eğitimde yerini alan ve klinik uygulamada yer bulan bilgiler ayrıntıları ile sunulur.

Bölümsüz özet: Araştırma makalelerindeki kelime sayıları burada da geçerlidir, sadece bölümlü olmayacaktır. NLM MESH terimleri (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresinde bulunabilir) ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özeti altında verilmelidir. Kelime sayısı 5000, kaynak sayısı 50 ile sınırlıdır.

8. Özgün Görüntü: Klinik bilime dayalı önemli bulguları yansıtan, hastalıkların temel mekanizmalarına ışık tutan, anormallikleri vurgulayan veya yeni tedavi yöntemlerini aydınlatan çarpıcı ve nadir görüntüler yayına kabul edilir. Video görüntüsü olanların basılma şansı yüksektir. Başlığı ile beraber tanımlayıcı metin ve resim alt yazıları (kaynaksız) toplam 250 kelimeyi geçmemelidir.

9. Tarihten Notlar: Türkiye için özellikle tıp tarihindeki önemli olayları açıklayan, hastalıkların tanı ve tedavisinin tarihi ile ilgili yeni bilgileri ortaya çıkaran makalelerdir. Yeni tarihsel bulgular konu ile ilgili uygun araştırma çalışmalarının sonucu olmalıdır. Tarihten notların içeriği altbaşlıksız olmalıdır ve metin 900 kelime kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

10. Yayın Etiği: Derginin bu bölümünde yayın etiği ile ilgili aktüel bilgi ve yorumlara yer veren makaleler ve etik ihlali vakaları yayınlanır. Metin 900, kaynak sayısı ise 10 ile sınırlıdır.

Instructions to Authors

Journal of Academic Research in Medicine (JAREM), as an open access journal with double-blind reviewing process, publishes experimental, basic and original researches conducted in the field of medical sciences; post-graduate training reports, case reports, and articles on history of medicine, and publication and research ethics. Reviewers whom opinions are of priority in the decision of approval are selected by the editors among independent local and international individuals that have specialized on their respective fields. The journal is published three times per year; in April, August and December.

An approval of research protocols by an ethical committee in accordance with international agreements (Helsinki Declaration of 1975, revised 2008-<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>, "Guide for the care and use of laboratory animals - www.nap.edu/catalog/5140.html) is required for experimental, clinical and drug studies.

All submissions must be accompanied by a signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors and a statement declaring the absence of conflict of interests. Any institution, organization, pharmaceutical or medical company providing any financial or material support, in whole or in part, must be disclosed in a footnote (ICMJE Disclosure Form for Potential Conflict of Interest(s)).

Manuscript format must comply with the *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2018 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

The presentation of Original Researches and Reviews must be designed in accordance with trial reporting guidelines: randomized study-CONSORT, observational study-STROBE, study on diagnostic accuracy-STAR, systematic reviews and meta-analysis PRISMA, animal experimental studies-ARRIVE, non-randomized behavioural and public health intervention studies-TREND.

An approval of ethic committee or an equivalent acceptance letter prepared by the officials of the institution in accordance with general ethics is mandatory for Original Research and even for some of the Case Reports. The concept and suggestions presented in the manuscript are the sole responsibility of the authors and do not reflect the opinions of Editor and his/her associates.

Manuscripts sent for publication must not have been previously published elsewhere. Abstracts that have been previously presented in scientific congresses and not exceeding 200 words can be accepted providing the explanation of the condition.

Withdrawal requests without a reasonable cause for papers approaching decision process are "rejected". First author of the manuscripts accepted for publication agrees that corrections both in English and Turkish versions are to be made by the Editors on condition that this will not cause a major change in the document.

Citation potential, being original and having high scientific and academic value are prerequisite for the acceptance of manuscripts for publication.

General Terms

Manuscripts can only be submitted through online manuscript submission system at www.jarem.org. Rejected manuscripts are not returned to authors except artistic pictures. All papers are reviewed by Editor being in the first place, Editor Consultant and associates, statistical consultants and by at least two reviewers. It is particularly important for the journal that first author suggests three individuals as reviewers who are reputable on the subject and who are not related to and unaware of the authors and their institutions.

Editor decides whether the paper conforms to the style stated below before sending the manuscript to the reviewers. Corrections must not be made on original text and must be restricted with the sections requested for revision. Any spelling or drawing errors must be corrected before sending the manuscript to the reviewers.

Articles not conforming to the instructions will not be taken into consideration.

Research Articles

1. Original Research: Full text of the paper should not exceed 5000 words and should include tables and graphs in sufficient number and content to allow understanding. Number of references being less than 50 is sufficient for plausibility. Number of authors should be limited to 5 with original articles. When there are more than 5 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

1.1 Title page: It is the first page of the manuscript and prepared separately as MS Word document. It must include full names of the authors; highest academic degrees and the title of the article not exceeding 50 characters. Affiliations of the authors, departments and city names must be stated in order. Studies conducted in more than one centre must be marked with symbols. Full name, postal and e-mail addresses, phone and fax numbers of the author responsible for correspondence and corrections must be stated at the bottom of this page. It must be also explained if the study was previously presented in a scientific congress in accordance with aforementioned terms or if the abstract was published.

1.2 Structured abstract for original research article: The abstracts should contain the objective of the study, its type, the results, in sum, conclusion of the study without exceeding 250 word limit.

Abstracts must be structured as to include subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion.

At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms should be included following abstract (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

1.3 Text: The text must include; Title, Introduction, Methods (with subheadings), Results, Discussion, Limitations of the study, Conclusion, and References. It may be useful to divide methods, results and discussion sections into subheadings. The text must not exceed 5000 words and should be written in Times New Roman, 12 point font. If acknowledgements will be included at the end of the manuscript, those contributed to the conduction of the study or assisted in finalizing the document are mentioned apart from those having substantial scientific contribution. This information must be sent by e-mail or uploaded to the system in a separate MS Word document with the name of "Acknowledgements".

1.4 Statistical Analysis: Analysis must be performed in accordance with statistical data reporting rules in medical journals (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Software used in statistical analysis must be stated. If parametric tests are used for the comparison of continuous variables, data must be presented as mean±standard deviation. For non-parametric tests, Median (Minimum-Maximum) or Median (25th and 75th percentile) values must be indicated. In advanced and complicated statistical analyses, relative risk (RR), odds ratio (OR) and hazard ratio (HR) must be supplemented with confidence intervals (CI) and p values.

1.5 References: References should be numbered consecutively in the order cited in the text and are typed in a separate page. Inaccessible references such as personal information, unpublished data, "in press" are not typed in the references section but cited in parenthesis within the text. Abstracts published two years ago are not included in references; if included, they must be written as (abstr.) in parenthesis. Authors are responsible for the accuracy of the references. While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. Authors should avoid using references that are older than ten years. The limit for the old reference usage is 15% in the journal.

Journals

Journal names must be abbreviated according to the list of Index Medicus/Medline/PubMed (the list of MEDLINE journals and their abbreviations published annually by NLM can be accessed at <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). All author names are listed for articles having less than 6 authors. If the article contains 7 or more authors, names of the first 6 authors are written and followed by "et al.". Names of the authors are followed by the title of the manuscript, year, volume and page numbers.

Example: Müller C, Büttner HJ, Petersen J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.

Books

Section in a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

Book 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.

Article presented at a meeting: 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.

Manuscript 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>.

1.6 Figures, Tables and Pictures: Figures and images must be prepared as not to include names of the patient, doctor and the institution. They must be provided separately from the document and numbered according to their sequence within the text. Legends and footnotes are typed in a separate page. The drawings in the graphs must be in sufficient thickness. Therefore, loss of detail will be minimal while zooming out. The width should be maximum 9 or 18 cm. It may be useful if the drawings are made by professionals. Grey colour should not be used. Abbreviations must be defined below in alphabetical order. Roman numbers should not be used in Tables and Figure Captions and in the citation of the tables within the text. Decimal numbers in the text, Tables and Figures must be given with a point. The tables should be prepared to make the text more explanatory and understandable and should not repeat the text.

Video Images

In addition to images in the Case Reports and Original Images; video images/motion pictures, extra images/static images will be published at our website if they comply with the following technical requirements.

1. Presentations in image/static image format: JPG, GIF, TIFF, BMP
2. Video images/motion pictures: MPEG, VMF.
3. File size must be maximum 2 MB.
4. Names of doctor, institution, city, and patient and descriptions in the images and particularly in video images must be deleted before sending.

Originality of the tables, figures and images in your manuscript must be stated. If a material is used from another source, either the original source or a source citing the original one, the source must be cited; hardcopy or electronic versions must be obtained from Copyright owner (publication house, journal or author) and presented to the Editor in Chief with the permissions. Terms relevant to the references, figures and tables are applicable to all types of articles

Specific Sections

2. Reviews: Can be prepared by the invited authors upon decision of the Editorial Office. An information or a subject must explain, discuss, and evaluate the latest level that has been reached and must be at a particular degree directing the future studies in order to be used in clinic. The author must have a high reputation in his/her field and must have published manuscripts that have been cited.

Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable herein but they will be unstructured. At least 3, at most 6

keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. They are limited to 5000 words and 50 references.

3. Editorial Note: The purpose of editorial note is to make brief evaluation of the published research by reputable authors on that particular field or by reputable reviewers. Clinical significance and short summary is included at the end of the text.

4. Case Reports: Intriguing and informative case reports including very rare conditions even for other authors or those representing challenges in the diagnosis and treatment or overlooked conditions in practice or those offering new therapies, involving information that are not even present in the textbooks can be published in the journal. Such case reports are published in limited numbers. Those containing video images have higher chance of publication. Number of references is limited to 10 and the text is limited to 700 words. 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). Case report contains the subheadings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion. Number of authors should be limited to 3 with case reports. When there are more than 3 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

5. Scientific Letter: Manuscripts that aim to announce scientific discoveries and data or preliminary reports that are of clinical significance are accepted for publication as scientific letter. Scientific letters do not contain subheadings and should not exceed 900 words. Number of references should be limited to 10 and the number of tables and figures should be limited to 2.

6. Letters to the Editor: Are one of the major aims of publication of the journal. The significance of a published manuscript or overlooked or missed aspects are discussed. Apart from letters commenting on the published manuscripts, authors can present their comments on subjects attracting the readers' interest or on educational cases in the form of Letters to the Editor. Number of references should not exceed 5 and the text should be limited to 500 words; the text does not contain subheadings.

7. Education: Scientific knowledge that has been proved with the results latest research, that set out in academic training, and that taken a place in clinical practice is presented in details. Unstructured abstract: Word counts determined for research articles are also applicable for this section; but this will be unstructured. At least 3, at most 6 keywords compatible with NLM MESH terms (available at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) should be included following abstract. The text should be limited to 5000 words and number of references is limited to 50.

8. Original Images: Striking and rare images reflecting important findings in clinical sciences, shedding light on basic mechanisms of the diseases, emphasizing the abnormalities or revealing new treatment methods are accepted for publication. Those containing video images have higher chance of publication. Figure caption, legends, and footnotes (without reference) should not exceed 250 words.

9. Historical Notes: Historical notes are the articles that enlighten important events in the history of medicine and elucidate new information on the historical progress of the diagnosis and treatment of diseases. New historical discoveries must be the results of appropriate researches conducted on the subject. The content of historical notes should not contain subheadings and be limited to 900 words and 10 references.

10. Publication Ethics: Articles providing contemporary information and comments on publication ethics and cases of violation of ethics are published in this section of the journal. The text is limited to 900 words and the number of references is limited to 10.

İçindekiler / Contents

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- S1** Lomber Disk Cerrahisinde Bir Doz Profilaktik Antibiyotik Kullanılmasının Spondilodiskit Gelişimine Etkisi
The Rate of Spondylodiscitis in Patients with Lomber Discectomy Using Single Dose Prophylactic Antibiotics
Furkan Diren, Halil Can, Mehmet Bülent Önal, Atilla Kircelli; İstanbul, Türkiye
- S7** The Association Between Great-Grand Multiparity and the Development of Type 2 Diabetes Mellitus
Great-Grand Multiparite ile Tip 2 Diabetes Mellitus Gelişimi Arasındaki İlişki
Baki Erdem, Nuri Peker; İstanbul, Uşak, Turkey
- S10** Üst Servikal Vertebra Fraktürlerinde Halo Vest Tedavisi
Halo Vest Treatment of Upper Cervical Vertebral Fracture
Serhat Yıldızhan, Mehmet Gazi Boyacı; Afyonkarahisar, Türkiye
- S15** Atipisiz Endometrial Hiperplazide Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Sistem (LS-RİS) Kullanımının Uterin Arter, Uterin Volüm ve Endometrium Üzerine Etkisi
Effect of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on the Uterine Artery, Uterine Volume, and Endometrium in Endometrial Hyperplasia without Atypia
İlkbâl Temel Yüksel, Baki Erdem, Berna Aslan Çetin, Nadiye Duğan Köroğlu, Ramazan Dansuk; İstanbul, Türkiye
- S19** Analysis of Early and Late Cases of Idiopathic Abruptio Placenta in Preterm Patients
Preterm Hastalarda Erken ve Geç İdyopatik Ablasyo Plasenta Vakalarının Analizi
İşıl Uzun Çilingir, Füsün Varol, Havva Sütçü, Cihan İnan, Cem Yener, Cenk Sayın; Edirne, Turkey
- S23** Kardiyak Sendrom X Hastalarında İnterlökin-17 Serum Seviyesi ve IL-17 Geni -152G/A Polimorfizminin Araştırılması
Investigation of Interleukin-17 Gene-152g/A Polymorphism and IL-17 Serum Levels in Patients with Cardiac Syndrome X
Yasemin Gizem Özer, Burak Önal, Deniz Özen, Cemre Kandaz, Bülent Demir, Ahmet Gökhan Akkan; İstanbul, Türkiye
- S29** Dirençli Epilepsili Hastalarda İlk Nöbet Tipi ve Nöbet Çeşitliliğinin Değerlendirilmesi
Evaluating the First Type of Seizure and Variety of Seizures in Resistance Epileptic Patients
Fatma Çetinkaya Çat, Mehmet Sait Okan; İstanbul, Bursa, Türkiye
- S35** Clinical Outcomes Following Implantation of A New Aspheric Monofocal Intraocular Lens
Yeni Asferik Monofokal Göz İçi Lensin Implantasyonun Takiben Klinik Sonuçları
Ulviye Yiğit, Ercan Çavuşoğlu, İ. Umut Onur, F. Selin Kaya; İstanbul, Turkey
- S41** Effects of JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 Variations on Kidney Cancer
JAM-A rs790056 ve LFA-1 rs8058823 Varyasyonlarının Böbrek Kanseri Üzerine Etkisi
Halime Hanım Pençe, Burcu Çaykara, Sadrettin Pençe, Bengü Tokat, Alper Ötünçtemur; İstanbul, Turkey

Lomber Disk Cerrahisinde Bir Doz Profilaktik Antibiyotik Kullanılmasının Spondilodiskit Gelişimine Etkisi

The Rate of Spondylodiscitis in Patients with Lumbar Discectomy Using Single Dose Prophylactic Antibiotics

Furkan Diren¹, Mehmet Bülent Önal², Halil Can³, Atilla Kircelli⁴

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Meslek Yüksek Okulu, İstanbul, Türkiye

³Biruni Üniversitesi Medicine Hospital, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴Başkent Üniversitesi, İstanbul Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Diren F, Can H, Önal MB, Kircelli A. The Rate of Spondylodiscitis in Patients with Lumbar Discectomy Using Single Dose Prophylactic Antibiotics. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S1-6.

ÖZ

Amaç: Lomber diskektomi sonrasında görülen spondilodiskit oldukça nadir olmakla beraber insidansı birçok farklı yazar tarafından %0,1-18,8 civarında bildirilmiştir. En sık görülen patojen *Staphylococcus aureus*'tur.

Yöntemler: Hastanemizde 2007-2015 yılları arasında tek seviye veya iki seviye lomber disk hernisi nedeniyle opere etmiş olduğumuz 1154 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak çıkartıldı. Bu hastaların 554'ü kadın, 600'ü erkek hasta idi. Bu hastaların 1062'üne tek seviye, 91'ine 2 seviye lomber mikrocerrahi ile diskektomi operasyonu uygulandı. Bu hastaların tamamına anestezi esnasında cerrahi antimikrobiyal profilaksi rehberlerinin önerileri doğrultusunda profilaktik tek doz sefazolin sodyum verildi. Hastaların 12'sinde (%1,03) spondilodiskit gelişti. Spondilodiskit gelişmiş hastadaki komorbiditeler, izole edilen patojenler, antibiyotik duyarlılıkları, kullandıkları antibiyotikler ve hastanede kalış süreleri not edildi.

Bulgular: 12 hastanın 7'si kadın, 5'i erkekti. Ortalama yaş 45,7±14,16 yıl idi. Bu hastaların 11'i tek seviye, 1 tanesi 2 seviye lomber mikrodiskektomi operasyonu geçirdi. 5 hasta L4-5 ve 8 hasta L5-S1 seviyelerinden diskektomi operasyonu geçirdi. Bu hastaların 3'ünde *Staphylococcus aureus* (%25), 4'ünde *Staphylococcus epidermidis* (%33), 3'ünde *Escherichia coli* (%25) ve 2 hastada üreme olmadı. Ortalama hastanede kalış süresi 29,45±3,98, spondilodiskit olmamış hastalarda ise 1,99±0,81 olup iki grup birbirinden anlamlı derecede farklıydı (p=0,0001).

Sonuç: Çoğu cerrahin antibiyotik profilaksisini postoperatif dönemde veya hastanın yattığı süre içerisinde devam ettirme eğilimi olmasına rağmen, çalışmamızda sadece anestezi induksiyonu esnasında yapılan tek doz profilaktik antibiyotik spondilodiskit oranını tıbbi literatüre göre arttırmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Spondilodiskit, lomber mikrodiskektomi, *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT

Objective: The incidence of spondylodiscitis following lumbar discectomy has been reported to range between 0.1% and 18.8% by various authors. The most common pathogen is *Staphylococcus aureus*.

Methods: We collected retrospectively the medical records of 1154 patients who had the single-level or two-level disc herniation and were operated for lumbar microdiscectomy between 2007 and 2015 in our hospital. Of them, 554 were female and 600 were male. A total of 1062 patients underwent single-level, 91-level two-level lumbar microdiscectomy. All of these patients were given prophylactic single-dose cefazoline sodium during anesthesia in accordance with the recommendations of the surgical antimicrobial prophylaxis guidelines. Spondylodiscitis developed in 12 patients (1.03%). The comorbidities in patients treated for spondylodiscitis, isolated pathogens, antibiotic susceptibility, antibiotics used, and hospital stay were recorded.

Results: Of the 12 patients, 7 were female and 5 were male. The mean age was 45.75±14.16 years. Eleven patients underwent single-level, and 1 two-level lumbar microdiscectomy procedures. 5 patients underwent discectomy from L4-5 and 8 patients from L5-S1 levels. *Staphylococcus aureus* was present in 3 patients (25%), *Staphylococcus epidermidis* in 4 (33%), *Escherichia coli* in 3 (25%), and 2 patients had no detected pathogens. The mean duration of hospital stay was 29.45±3.98 days, and in patients without spondylodiscitis, it was 1.99±0.81 days, meaning that there was a significant difference between these groups (p=0.0001).

Conclusion: Although most surgeons tend to maintain antibiotic prophylaxis postoperatively or during the hospitalization period, our study found that a single dose prophylactic antibiotic administered during anesthesia induction did not increase the rate of spondylodiscitis, compared to the results found in the medical literature.

Keywords: Spondylodiscitis, lumbar microdiscectomy, *Staphylococcus aureus*

ORCID IDs of the authors: F.D. 0000-0001-6169-9722; M.B.O. 0000-0003-0563-3221; H.C. 0000-0002-6792-9987; A.K. 0000-0003-2109-1274.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Furkan Diren,
E-posta / E-mail: furkandiren@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 24.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 24.07.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2018.2333

GİRİŞ

Lomber disk cerrahisi sonrasında görülen iatrojenik spondilodiskit oldukça nadir olmakla beraber insidansı birçok farklı yazar tarafından %0,1-3 arasında bildirilmiştir (1-15). Bu konudaki çoğu yazı retrospektif vaka serisine dayanmaktadır. Spondilodiskitin gerçek insidansını tayin etmek oldukça zordur. İatrojenik spondilodiskit diskografi, kemonukleosis, intradiskal işlemler (perkutanöz lazer disk dekompresyonu, nukleoplasti vs.), lomber disk hernisi cerrahisi gibi işlemler sonrasında görülebilmektedir. Konvansiyonel diskektomide enfeksiyon oranı %0,7 ile 2,8 arasında olmasına rağmen mikrodiskektomide bu oranın daha fazla olduğunu iddia eden yazarlar vardır (16). Ayrıca lomber ponksiyon, miyelografi ve kimyasal sempatektomi de mesafe kontaminasyonuna yol açarak diskiye sebep olabilir.

Spondilodiskitin gelişimi açısından, disk seviyesinin intra-operatif kontaminasyon, komşu organlardan veya hematogen yayılım ile mi olduğu konusunda tartışılan bir konudur. En sık görülen patojen *Staphylococcus aureus*'tur. Spondilodiskit tanısı klinik laboratuvar ve de manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konmaktadır.

Bazı çalışmalarda postoperatif spondilodiskit için yeterli tedaviye rağmen, eski çalışma koşullarında devam edemeyen hastaların yüzdesi %66,7 ve %87,5 olarak bildirilmiştir (9, 11, 17), ancak geniş bir seride 7493 ameliyat ve 90 spondilodiskiti olan geniş bir seride hastaların sadece %44,6'sı eski mesleklerine dönmüştür (18). Postoperatif spondilodiskitin bu olumsuz sonucu nedeniyle profilaksi açıkça önemlidir. Perioperatif intravenöz antibiyotikler veya disk alanının antiseptik veya antibiyotik solüsyonu ile irrigasyon ile temizlenmesi için kullanıldığı, ancak postoperatif spondilodiskitin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (10, 13). Bu çalışmanın amacı anestezi induksiyonu altında tek doz antibiyotik profilaksisi yapılan, ameliyat sonrası dönemde profilaktik antibiyotik kullanmayan hastalarda spondilodiskit insidansını tanımlamaktır.

YÖNTEMLER

Hasta Popülasyonu ve Cerrahi Teknik

Hastanemizde 2007-2015 yılları arasında tek seviye veya iki seviye lomber disk hernisi nedeniyle opere etmiş olduğumuz 1154 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak çıkartıldı. Bu hastaların 554'ü kadın, 600'ü erkek hasta idi. Bu hastaların 1062'üne tek seviye, 91'ine 2 seviye lomber mikrocerrahi ile diskektomi operasyonu uygulandı (Tablo 1). Tüm hastalar operasyon odasında, genel anestezi altında prone pozisyonlanarak, steril örtüm işlemlerinin ardından opere edildi. Tüm hastalara hemiparsiel laminektomi ve foraminotomi ile flavektomi yapılarak mikroskop altında diskektomi operasyonu yapıldı. Operasyon sahasında hemostaza dikkat edildi ve kartilaj sonplaklara zarar verilmedi, disk mesafesi kürete edilmedi, ancak disk mesafeleri gentamicinli serumla operasyon sonunda irrigate edildi. Tüm hastalarımıza anestezi induksiyonu sırasında, cerrahi antibiyotik profilaksi rehberlerinin önerileri doğrultusunda, tek doz 1 gr intramuskuler sefazolin sodyum antibiyotik profilaksisi yapıldı. 8 yıllık takip süresinde hastaların 12'sinde (%1,03) spondilodiskit gelişti. Spondilodiskit gelişmiş hastadaki komorbiditeler, izole edilen patojenler, antibiyotik duyarlılıkları, kullandıkları antibiyotikler ve hastanede kalış süreleri not edildi.

Çalışma World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak

yapılmıştır ve çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Postoperatif Dönemde Spondilodiskit Tanısı Konulması

Tüm hastalar operasyon öncesi yapılmış olan tetkiklerinden eritrosite sedimentasyon hızı (ESH) ve tam kan sayımı çıkartılarak kaydedildi. Hastaların taburcu olduktan sonraki ilk kontrolleri 15. gün yapıldı. Ameliyat sonrası dönemde bel ağrısı ve/veya bacak ağrısı artan, tekrardan bize başvuran hastalara MRG yapıldı. ESH, tam kan sayımında beyaz küre yüksekliği, C-Reaktif protein (CRP) değer yüksekliği olan hastalarda kontrol amacıyla yapılan lomber MRG'lerinde T1 ağırlıklı incelemelerde opere olmuş diske komşu omurgalarda hipointansite, T2 ağırlıklı kesitler hiperintansite ve kontrastlı kesitlerde her iki son plakta kontrast tutulumunun görülmesi, disk yüksekliğinin azalması gibi durumlarda klinik şikayetlerle beraber laboratuvar bulgularında desteklediği hastalarda spondilodiskit tanısı konarak hastalar yatırıldı (Resim 1). Bu hastalara yatışlarından sonra disk mesafesinden perkutan yolla biyopsi alınarak doku kültürleri çalışıldı ve patojen saptanmaya çalışıldı. Patojen saptanan ve antibiyogramı tespit edilen hastalara duyarlı olan antibiyotik enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonucu verildi.

BULGULAR

Hastanemizde lomber disk hernisi nedeniyle opere olmuş sadece anestezi induksiyonu esnasında antibiyotik profilaksisi yapılan 1154 hastanın 12'sinde (%1,03) spondilodiskit gelişti. Tüm hastaların opere oldukları andaki ortalama yatış süresi $1,99 \pm 0,81$ gün idi. Spondilodiskit tanısı almış 12 hastanın 7'si kadın, 5'i erkekti. Bu hastaların Ortalama yaş $45,75 \pm 14,16$ yıl idi. Bu hastaların 11'i tek seviye, 1 tanesinde 2 seviye lomber mikrodiskektomi operasyonu geçirdi. 5 hasta L4-5 ve 8 hasta L5-S1 seviyelerinden mikrodiskektomi operasyonu geçirdi. Bu hastalar taburcu olduktan ortalama $8,75 \pm 4,18$ hafta sonra polikliniğimize başvurarak spondilodiskit tanısı kondu. Bu hastaların 3'ünde *Staphylococcus aureus* (%25), 4'ünde *Staphylococcus epidermidis* (%33), 3'ünde *Escherichia coli* (%25) ve 2 hastada üreme olmadı (Tablo 2). Hastaların enfeksiyon kliniğince tedavileri düzenlendi, ESH ve CRP'leri antibiyotik tedavisi altında normale dönen hastalar taburcu edildi. Bu hastaların ortalama hastanede kalış süresi $29,45 \pm 3,98$ gün, spondilodiskit olmamış hastalarda ise $1,99 \pm 0,81$ gün olup iki grup birbirinden anlamlı derecede farklıydı ($p=0,0001$).

Kültürlerden elde edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarına bakıldığında 3 hastanın doku kültüründe üreyen *Staphylococcus aureus*'un hiç birisinde metisilin rezistansı tespit edilmemiştir. Bu durumda profilaksi için verilen sefazoline duyarlıdır. 4 hastada üreyen *Staphylococcus epidermidis* suşunun 1 tanesinde metisiline direnç gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Postoperatif spondilodiskit lomber diskektomi sonrası 10 hafta içerisinde gelişen, %0,1-3 oranında görülen beklenmedik bir durumdur (10, 19, 20). Lomber disk cerrahisi dışında diske yapılan perkutan işlemlerde, diskografi, kemonukleosis, ozon terapisi gibi durumlarda da görülebileceği gibi klinik seyri nedeniyle de ağır bir komplikasyondur. Lomber mikrodiskektomiye ilave spinal enstrümantasyon cerrahisi enfeksiyon riskini arttıran etmenlerdendir. Spinal Cerrahilerde spondilodiskit insidansı bazı çalışmalarda %35'lere kadar çıkmaktadır (21, 22).

Tanı koymada klinik ve laboratuvar yöntemlerinin müspetliğinin yanı sıra radyolojik olarak MRG önemli ve değerli bir araçtır. MRG de T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerde azalmış kemik sinyali, T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde artmış kemik sinyali ve diske komşu son plaklarda gadolinium tutulumu, disk alanı enfeksiyonu %93 ile %96 arasında bir duyarlılık ve %92 ile %97 arasında bir özgüllük ile gösterir (17, 23). İlerlemiş olgularda disk mesafesinin yüksekliğinin azalması, komşu kortikal kemikte erozif görünümde de görülebilir (18, 19). Bu görünüm radyolojik çalışmanın değerini bir kere daha değerini göstermekle beraber çalışmamızdaki tüm spondilodiskit gelişen hastalarda bu bulgular gösterilmiştir. MRG kullanımından önce teknesyum 99m difosfonat ve gallium 67 sitrat kemik sintigrafisi taraması disk alanı enfeksiyonlarının erken teşhisini sağlamak için güvenilir bir tetkik olarak kabul edilmekteydi (8). Ancak günümüzde çoğu hastada klinik ile beraber artmış ESH ve CRP değerleriyle beraber lomber MRG tanı koymada yeterli olmaktadır (18, 24, 25). MRG görüntül-

emenin dışında bilgisayarlı tomografide disk alanının daralması ve komşu kortikal kemiğin erozyonu bulunabilir (18, 19).

Manyetik rezonans görüntüleme rutin kullanımından önce spondilodiskit ile alakalı büyük seriler yayınlanmıştır (2, 9, 12, 26). Bu serilerde bildirilen disk alanı enfeksiyonu insidansının çok düşük olması olasıdır, çünkü radyografi ve tomografinin duyarlılığı, özellikle ameliyattan sonraki ilk 6 hafta boyunca postoperatif spondilodiskitin saptanması açısından MRG'ye nazaran daha düşüktür (23). Çoğu çalışmada, takip muayeneleri ile ilgili herhangi bir süre bilgi verilmemiştir (7, 17, 18). Bizim çalışmamızda, tek doz antibiyotik profilaksisi ile postoperatif spondilodiskit insidansı %1,03 idi.

Bazı yazarlar perkütanöz disk biyopsisinin tanı koydurmada etkili olduğunu savunmaktadır (14, 19, 24, 27). Disk mesafesinden alınan biyopsi ile doku kültürü yapılması spondilodiskite neden olan patojenin eradike edilmesinde çok değerlidir. Biyopsi tomografi altında veya floroskopi altında kolayca alınabilmekle beraber bildirilmiş komplikasyon oranları düşüktür, ancak yüksek oranda yanlış negatif oranı da mevcuttur (28-30). Çalışmamızda da spondilodiskit tanısı konarak yatırılmış tüm hastalara diskal biyopsileri yapılarak patojen tespit edilerek uygun antibiyotik tedavisine başlanmıştır.

Postoperatif spondilodiskit disk mesafesinin cilt florası kontaminasyonu sonucu gelişen bir enfeksiyondur. Sıklıkla *Staphylococcus aureus* ve *epidermidis* neden olmaktadır (19, 24, 31) Fraser ve ark. (32), "aseptik" spondilodiskitin, aynı şekilde, disk alanının enfekte edebilecek patojenlerle kontamine olması ile başladığını ileri sürmüşlerdir. Bu durumlarda, bulaşıcı süreç genellikle kendini sınırlar ve şiddetli klinik semptomlara, pozitif kültürlerle, pozitif diskal biyopsilere, ESH ve CRP'nin yükselmesine yol açmaz (24, 30). Literatüre göre, antibiyotik profilaksisi almayan hastalarda postoperatif spondilodiskit insidansı %3,0'e kadar çıkmaktadır (2-4, 9, 11, 33). Makro-cerrahi yaklaşımlar için %0'dan %3,0'a kadar enfeksiyon oranları bildirilmiştir (2, 3, 9, 16, 21, 34). Mikrocerrahi teknikleri uygulanan hastalarda enfeksiyon oranı %0 ile %2,5 arasında değişmiştir (5, 6, 16, 35). Lomber cerrahilerde mikroskop

Tablo 1. Demografik faktörler

Yaş (yıl, ortalama ± SD)	43,05±12,58
Cinsiyet (n, %)	
Erkek	600 (52)
Kadın	554 (48)
Seviye (n, %)	
L2-3	110 (8,8)
L3-4	140 (11,2)
L4-5	444 (35,6)
L5-S1	505 (44,4)
Multiseviye (n, %)	91
Yatış süresi (gün, ortalama ± SD)	1,99±0,81
SD: standart deviasyon	

Tablo 2. Spondilodiskit gelişmiş olan hastaların özeti

Hasta no	Cinsiyet	Yaş	Seviye	Patojen	Başvuru haftası
1	Kadın	65	L5-S1	<i>Stafilokokkus aureus</i>	10
2	Erkek	40	L5-S1	<i>Stafilokokkus epidermitis</i>	6
3	Kadın	39	L4-5,L5-S1	<i>Stafilokokkus epidermitis</i>	6
4	Kadın	23	L5-S1	<i>Escheria Coli</i>	4
5	Erkek	61	L5-S1	üreme olmadı	4
6	Kadın	49	L5-S1	<i>Stafilokokkus aureus</i>	10
7	Erkek	26	L4-5	<i>Escheria Coli</i>	14
8	Kadın	41	L5-S1	<i>Escheria Coli</i>	13
9	Kadın	38	L5-S1	<i>Stafilokokkus aureus</i>	2
10	Erkek	58	L5-S1	üreme olmadı	13
11	Kadın	44	L5-S1	<i>Stafilokokkus epidermitis</i>	13
12	Kadın	65	L5-S1	<i>Stafilokokkus epidermitis</i>	10

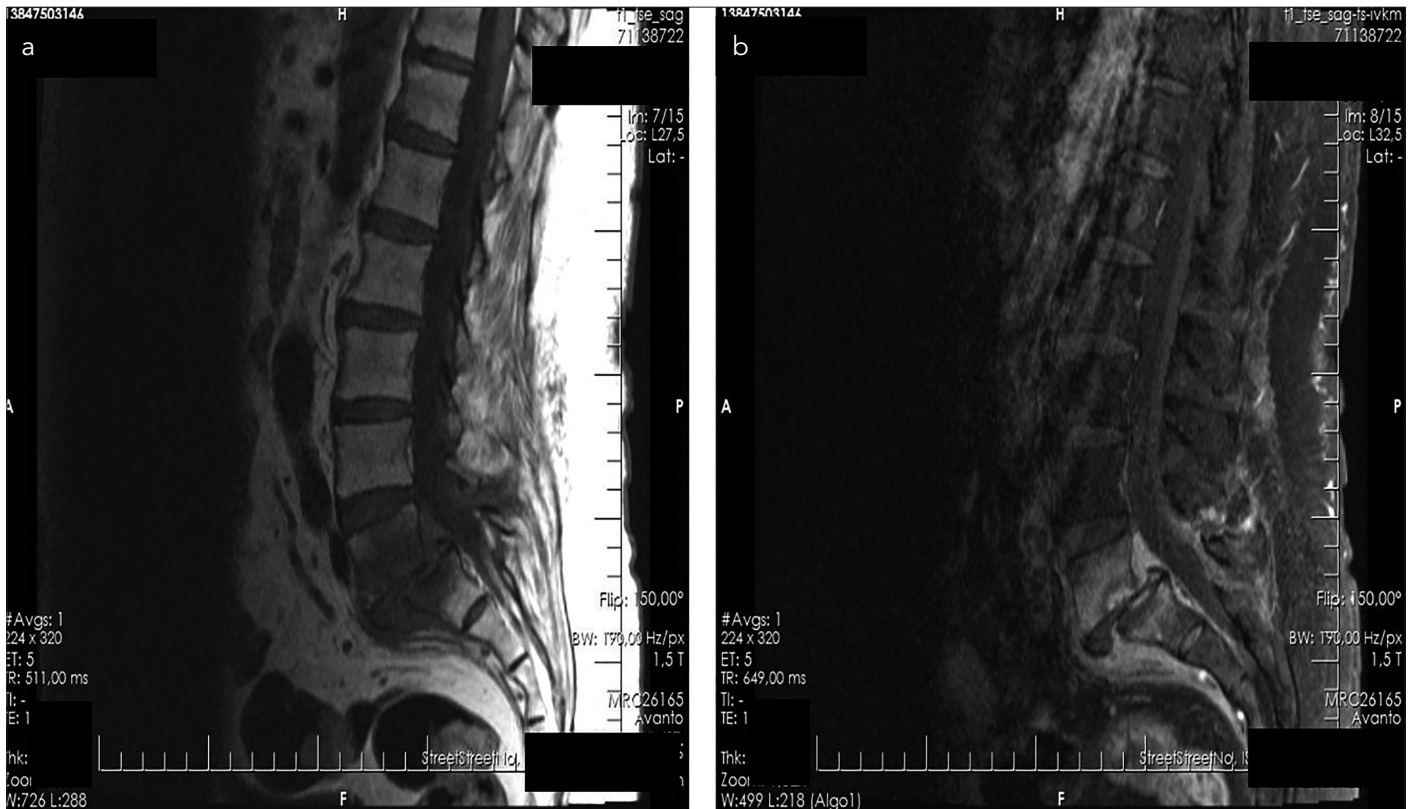
kullanımının insidans üzerindeki etkisi de bir tartışma konusudur. Kho ve ark. (35), mikroskopun kullanılmasından sonra enfeksiyon oranının %0'dan, %2,5'e yükseldiğini bildirirken, Dauch ve ark. (16) enfeksiyon oranının %2,8'den %0,4'e düştüğünü gözlemlemişlerdir.

Lomber diskektomi, spinal enfeksiyonlar sonucu postoperatif spondilodiskit ve profilaktik intravenöz antibiyotik kullanımının etkileriyle ilgili sınırlı sayıda makale mevcuttur. Bazı serilerde gentamisin, birinci veya ikinci kuşak sefalosporinlerin kullanımı ile beraber postoperatif spondilodiskit oranını %0-0,5'lerde bildirilmiştir (3, 10). Horwitz ve Curtin (36) sadece yara yeri enfeksiyonlarına odaklanmıştır ve antibiyotik kullanan hastalarda lomber disk cerrahisi sonrası enfeksiyon oranlarında anlamlı bir düşüş olduğunu bildirmişlerdir. Spinal enfeksiyon profilaksisi için cerrahi rehberlerde belirtilen enstrümantasyonlu veya enstrüman konmamış spinal cerrahi olgularında tek doz sefazolin sodyum antibiyotik kullanımı önerilmektedir (37). Ancak çoğu cerrah, postoperatif dönemde de hastalara antibiyotik kullandırma eğilimi içerisindedir. Postoperatif kullanılan antibiyotikler, kontamine olmuş disk mesafesindeki bakterilerin antibiyotik direncini arttırabilmektedir. Akılcı olmayan antibiyotik kullanımı neticesinde antibiyotik direncinin yanı sıra maliyet, yan etki, ilaç-ilaç etkileşimi gibi istenmeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Opere ettiğimiz hastalar içerisinde spondilodiskit insidansının %1'lerde olması literatürde bildirilen değerler içerisindedir. Bu yüzden de hastalara verilmiş olan tek doz profilaktik antibiyotik ile beraber intervertebral disk mesafesinin gentamisinli serum ile irrigasyonu, verilmiş olan antibiyotiğin spektrum ve süre açısından yetersiz olmasından

kaynaklanmadığı düşündürmüştür. Çalışmamızda tek doz antibiyotik kullanımında antibiyotik direnci açısından metisiline rezistans, sadece 1 hastada gözlenmiştir. Akılcı antibiyotik kullanımı ve antibiyotik rezistansı, spondilodiskitin tedavisinin süresine etkilidir.

Disk mesafesinin antibiyotikli serumlarla yıkanması cerrahlar arasında oldukça sık uygulanır bir durumdur. Ancak bu konuyla ilgili, lomber diskektomi sonrası enfeksiyöz komplikasyonların insidansı üzerine az miktarda yayın mevcuttur (38). Diskektomi sonrasında temizlenmiş disk boşluğunun bacitracin ve / veya neomisin ile irrigate edildiği durumlarda, disk alanı enfeksiyonu insidansı %0,2 ila 1,2 olarak bildirilmiştir (13). Gentamisin, birinci veya ikinci kuşak sefalosporinlerin kullanıldığı durumlarda postoperatif spondilodiskit insidansı %0 ile %0,5 arasında bildirilmiştir. (3, 10, 26) Çalışmamızda irrigasyonu mayisinin içerisine gentamisin kullanılmıştır. Spondilodiskit için sorumlu olan organizmaların duyarlılıklarına baktığımızda 11 (%91,6) hastada gentamisin ve sefalosporin duyarlılığı gözlenmiştir. Gentamisin, gram-pozitif ve gram-negatif bakterileri kapsar, ancak disk alanı enfeksiyonunu önlemedeki etkinliğini açıklayabilir.

Gentamisinin topikal uygulamaları ile alakalı bir çalışmada ortopedik cerrahi sonrasında osteomyelit geçirmiş 72 hastaya, enfekte bölgeye gentamisin içeren kollajenöz bir sünger yerleştirilmiş ve drenaj sıvısındaki gentamisin düzeyleri ölçülmüştür (31). İlk 48 hastada drenaj sıvısında bakterisid gentamisin düzeyleri bulunmuş. Ameliyattan 72 saat sonra, ameliyat mahallinde yüksek antibiyotik seviyelerine ulaşmak olasıdır. Bu bulgulara dayanarak, çalışmamızda disk mesafesinin gentamisinli solüsyonla irrigate



Resim 1. a, b. L5-S1 seviyesindeki diskitisin T1A sagittal MR'daki görüntüsü (a), L5-S1 seviyesindeki diskitisin kontrastlı T1A sagittal MR'daki görüntüsü (b)

edilmesi ile disk alanı enfeksiyonunun %1 civarında olması, tek doz antibiyotik profilaksisinin postoperatif ilk günlerde bakterisidal gentamisin ve sefalosporin seviyelerine ulaşmasını ve postoperatif spondilodiskitin önlenmesinde etkili olmasını sağlayabilmektedir.

Çalışmamızın limitasyonları da mevcuttur. Doğası gereği retrospektif, hasta dosya kayıtlarına dayanan bir çalışmadır. Çalışmamızda klinik olarak gelişmiş spondilodiskit tanısı konmuş hastalar incelenmiş, subklinik veya başka kliniklerde tedavi görmüş olan hastalar bilinmemektedir. Bunlarla beraber antibiyotik rezistansı açısından hasta populasyonu yeterli olmamakla beraber, objektif sonuçlar prospektif çalışmalarla elde edilebilir.

SONUÇ

Çoğu cerrahın antibiyotik profilaksisini postoperatif dönemde veya hastanın yattığı süre içerisinde devam ettirme eğilimi olmasına rağmen, çalışmamızda sadece anestezi induksiyonu esnasında yapılan tek doz profilaktik antibiyotiğin, spondilodiskit oranını tıbbi literatüre göre arttırmadığını göstermektedir.

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: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Tasarım - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Denetleme - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Kaynaklar - A.K.; Malzemeler - A.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Analiz ve/veya Yorum - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Literatür Taraması - M.B.Ö., A.K.; Yazıyı Yazan - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Eleştirel İnceleme - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Design - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Supervision - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Resources - A.K.; Materials - A.K.; Data Collection and/or Processing - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Analysis and/or Interpretation - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Literature Search - M.B.Ö., A.K.; Writing Manuscript - F.D., M.B.Ö., H.C., A.K.; Critical Review - F.D., M.B.Ö., H.C., 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

- Andrews DW, Lavyne MH. Retrospective analysis of microsurgical and standard lumbar discectomy. *Spine* 1990; 15: 329-35. [CrossRef]
- Brussatis F. Osteomyelitis following surgery of the lumbar herniated disk. *Acta Neurochir* 1953; 3: 209-30. [CrossRef]
- Davis RA. A long-term outcome analysis of 984 surgically treated herniated lumbar discs. *J Neurosurg* 1994; 80: 415-21. [CrossRef]
- Ford LT, Key JA. Postoperative infection of intervertebral disc space. *South Med J* 1955; 48: 1295-303. [CrossRef]
- Goald HJ. Microlumbar discectomy: Follow-up of 477 patients. *Microsurgery* 1980; 2: 95-100. [CrossRef]
- Kotilainen E, Valtonen S, Carlson CA. Microsurgical treatment of lumbar disc herniation: follow-up of 237 patients. *Acta Neurochir* 1993; 120: 143-9. [CrossRef]
- Meinig G, Kretschmar K, Samii M, Wallenfang F, Hülse R, Schürmann K. Spondylodiscitis-lumbar disc removal. *Advances in Neurosurg* 2012; 4: 55-8. [CrossRef]
- Nolla-Sole JM, Mateo-Soria L, Rozadilla-Sacanell A, Mora-Salvador J, Valverde-Garcia J, Roig-Escofet D. Role of technetium-99m diphosphonate and gallium-67 citrate bone scanning in the early diagnosis of infectious spondylodiscitis. A comparative study. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 665-7. [CrossRef]
- Pilgaard S. Discitis (closed space infection) following removal of lumbar intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 713-6. [CrossRef]
- Piotrowski WP, Krombholz MA, Mühl B. Spondylodiscitis after lumbar disc surgery. *Neurosurg Rev* 1994; 17: 189-93. [CrossRef]
- Puranen J, Makela J, Lahde S. Postoperative intervertebral discitis. *Acta Orthop Scand* 1984; 55: 461-5. [CrossRef]
- Seifert V, Stolke D, Vogelsang H. Die postoperative discitis intervertebralis lumbalis. *Aktuelle Neurologie* 1983; 10:161-166. [CrossRef]
- Tronnier V, Schneider R, Kunz U, Albert F, Oldenkott P. Postoperative spondylodiscitis: results of a prospective study about the aetiology of spondylodiscitis after operation for lumbar disc herniation. *Acta Neurochir* 1992; 117: 149-52. [CrossRef]
- Thibodeau AA. Closed space infection following removal of lumbar intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Am* 1968; 50: 400-10. [CrossRef]
- Stolke D, Sollmann WP, Seifert V. Intra- and postoperative complications in lumbar disc surgery. *Spine* 1989; 14: 56-9. [CrossRef]
- Dauch WA. Infection of the intervertebral space following conventional and microsurgical operation on the herniated lumbar intervertebral disc: a controlled clinical trial. *Acta Neurochir* 1986; 82: 43-9. [CrossRef]
- Frank AM, Trappe AE. The role of magnetic resonance imaging (MRI) in the diagnosis of spondylodiscitis. *Neurosurg Rev* 1990; 13: 279-83. [CrossRef]
- Stolke D, Seifert V, Kunz U. Postoperative lumbar intervertebral discitis. A review of a 15-year period and 7,493 operations. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1988; 126: 666-70. [CrossRef]
- Rawlings CE 3rd, Wilkins RH, Gallis HA, Goldner JL, Francis R. Postoperative intervertebral disc space infection. *Neurosurgery* 1983; 13: 371-6. [CrossRef]
- Dall BE, Rowe DE, Odette WG, Batts DH. Postoperative discitis. Diagnosis and management. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 138-46. [CrossRef]
- Fernand R, Lee CK. Postlaminectomy disc space infection. A review of the literature and a report of three cases. *Clin Orthop Relat Res* 1986; 215-8. [CrossRef]
- Ebeling U, Reichenberg W, Reulen HJ. Results of microsurgical lumbar discectomy. *Acta Neurochir* 1986; 81: 45-52. [CrossRef]
- Schulitz KP, Assheuer J. Discitis after procedures on the intervertebral disc. *Spine* 1994; 19: 1172-7. [CrossRef]
- Fouquet B, Goupille P, Jattiot F, Cotty P, Lapierre F, Valat JP, et al. Discitis after lumbar disc surgery. Features of "aseptic" and "septic" forms. *Spine* 1992; 17: 356-8. [CrossRef]
- Meyer B, Schaller K, Rohde V, Hassler W. The C-reactive protein for detection of early infections after lumbar microdiscectomy. *Acta Neurochir* 1995; 136: 145-50. [CrossRef]

26. Rohde V, Meyer B, Schaller C, Hassler WE. Spondylodiscitis after lumbar discectomy: incidence and a proposal for prophylaxis. *Spine* 1998; 23: 615-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Scherbel AL, Gardner WJ. Infections involving the intervertebral disks: Diagnosis and management. *JAMA* 1960; 174: 370-4. [\[CrossRef\]](#)
28. Armstrong P, Chalmers A, Green G, Irving JD. Needle aspiration/ biopsy of the spine in suspected disc space infection. *Br J Radiol* 1978; 51: 333-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Babu NV, Titus VT, Chittaranjan S, Abraham G, Prem H, Korula RJ. Computed tomographically guided biopsy of the spine. *Spine* 1994; 19: 2436-42. [\[CrossRef\]](#)
30. Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B. Discitis after discography. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 26-35. [\[CrossRef\]](#)
31. Gruss P, Tannenbaum H, Ott-Tannenbaum B, Megele R, Tasler J, Spohr A, et al. Die Verlaufsformen der Spondylodiszitis nach Bandscheibenoperation-zur Genese, Therapie und Prophylaxe. *Neurochirurgia* 1992; 35: 79-84. [\[CrossRef\]](#)
32. Fraser RD, Osti OL, Vernon-Roberts B. Iatrogenic discitis: the role of intravenous antibiotics in prevention and treatment. An experimental study. *Spine* 1989; 14: 1025-32. [\[CrossRef\]](#)
33. Bongartz E, Ulrich P, Fidler M, Bernucci C. Reoperation in the management of post-operative disc space infection. *Zentralblatt für Neurochirurgie* 1994; 55: 120-4.
34. Savitz M. Minilaminotomy as an alternative to laminectomy or microdiscectomy: ten years' experience. *Mt Sinai J Med, New York* 1991; 58: 165-167.
35. Kho HC, Steudel WI. Comparison of the microsurgical lumbar intervertebral disk operation with the conventional technic in free sequestered intervertebral disk prolapse. A retrospective study based on 267 cases. *Neurochirurgia* 1986; 29: 181-5.
36. Horwitz NH, Curtin JA. Prophylactic antibiotics and wound infections following laminectomy for lumbar disc herniation. *J Neurosurg* 1975; 43: 727-31. [\[CrossRef\]](#)
37. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect* 2013; 14: 73-156. [\[CrossRef\]](#)
38. Hasselbach C. Clinic and Pharmacokinetics of Collagen Gentamicin as Adjuvant Local Therapy for Bony Infections. *Unfallchirurg* 1989; 92: 459-70.

The Association Between Great-Grand Multiparity and the Development of Type 2 Diabetes Mellitus

Great-Grand Multiparite ile Tip 2 Diabetes Mellitus Gelişimi Arasındaki İlişki

Baki Erdem¹ , Nuri Peker² 

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Obstetrics and Gynecology, Uşak Training and Research Hospital, Uşak, Turkey

Cite this article as: Erdem B, Peker N. The Association Between Great-Grand Multiparity and the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S7-9.

ABSTRACT

Objective: We planned to reveal the relationship between great-grand multiparity and type 2 diabetes mellitus development.

Methods: Between April 1, 2011 and April 1, 2012, the information of the patients who applied to the obstetrics and gynecology polyclinic in our hospital with various complaints was collected retrospectively. The patients' age, height, weight, body mass index, number of births, and presence of diabetes mellitus were noted.

Results: The study was conducted in the ethnic Arab-inhabited regions of southern Turkey and included 179 patients. The participants were illiterate women of low socioeconomic stature and who were under 18 years of age and had married before 18 as well. The mean age of the patients was 64.8±6.3 years and 67.7±6.2 years in nulliparous and great-grand multiparous patients, respectively. The median body mass index (BMI) values of the patients were 30.95±7.0 and 30.11±6.1, respectively. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of mean age and BMI (body mass index). Twenty-eight (18.5%) patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus, while 3 (10.7%) patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus in the non-delivery group. There was a statistically significant relationship between the two groups in terms of the development of type 2 diabetes mellitus (p<0.05).

Conclusion: A statistically significant relationship was found between great-grand multiparity and type 2 diabetes mellitus development.

Keywords: Great-grand multiparity, type 2 diabetes mellitus, post menopause

ÖZ

Amaç: Great grand multiparite ile tip 2 diabetes mellitus gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı planladık.

Yöntemler: 1 Nisan 2011- 1 Nisan 2012 yılları arasında kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine çeşitli şikayetler ile başvuran hastaların bilgilerine dosyaları geriye doğru taranarak ulaşıldı. Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, doğum sayısı ve diabetes mellitus varlığı not edildi.

Bulgular: Çalışmaya 179 hasta dahil edildi. Çalışma Türkiye'nin güney sınırında etnik köken olarak arapların yaşadığı bölgede yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalar, sosyo ekonomik düzeyi düşük, okuma yazma bilmeyen, büyük bir kısmı 18 yaş altı evlenen ve ilk doğumunu 18 yaş altı dönemde yapan kadınlardır. Nullipar ve great-grand multipar hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 64,8±6,3 yıl, 67,7±6,2 yıl olarak saptandı. Hastaların ortalama vücut kitle indeksi değerleri sırasıyla 30,95±7,0 ve 30,11±6,1 olarak saptandı. İki grup arasında ortalama yaş ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. On ve üzere doğum yapan grupta 28 (%18,5) hasta da tip 2 diabetes mellitus, saptanırken, doğum yapmayan grupta tip 2 diabetes mellitus saptanan hasta sayısı 3 (%10,7) olarak bulundu. Her iki grup arasında tip 2 diabetes mellitus gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,05).

Sonuç: Great grand multiparite ile tip 2 diabetes mellitus gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Great grand multiparite, tip 2 diabetes mellitus, postmenapoz

INTRODUCTION

Grand multiparity is defined as 5 or more live births and/or stillbirths after 20 weeks of gestation and great-grand multiparity is defined as 10 or more live births and/or stillbirths after 20 weeks of gestation (1). However, different definitions may be used. The prevalence was reported as 2.8% for 5 births, 1.7% for 6 births, 7% for overweight births, and 0.7% for overweight births in the United States (2). The frequency of multiparity is increasing in Af-

rica and mid-east, and more so in south Asia. There is a relationship between birth number and development of antenatal and postnatal complications. In particular, placenta previa, placental abruption, postpartum hemorrhage, macrosomia, and umbilical cord prolapse and grand multiparity have been reported in many publications (3-6). Among long-term complications, the incidence of pelvic organ prolapse development is increased, however, in some studies it has been shown that the increase in parity

ORCID IDs of the authors: B.E. 0000-0002-6407-8718; N.P. 0000-0002-4854-3851.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Nuri Peker,
E-mail / E-posta: dr.ata1980@hotmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 18.07.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 13.09.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2311

is inversely proportional to breast cancer and some gynecologic cancers such as endometrial and ovarian cancer (7-11). On the other hand, the relationship between the number of parities and the development of type 2 diabetes mellitus is controversial.

In our retrospective cohort study, we planned to reveal the relationship between great-grand multiparity and development of type 2 diabetes mellitus.

METHODS

Between April 1, 2011 and April 1, 2012 at Uşak Training and Research Hospital's polyclinic for women's diseases and obstetrics, the data of patients with varied complaints were scanned. Patient consent and ethics committee approval was not obtained because of the retrospective nature of the study. The study was carried out in accordance with the criteria of the Declaration of Helsinki.

The patients' age, height, weight, BMI, number of births, and presence of diabetes mellitus was noted. Demographic information about the marital status (married, widowed, divorced, not married) and education (primary or secondary school, high school, college and above) was collected. The patients who had diabetes according to the American Diabetes Association criteria, those undergoing antidiabetic treatment, and those who had a fasting plasma glucose level of 7.0 mmol/L were diagnosed with type 2 diabetes mellitus and were included in the study.

Patients were divided into two groups according to the number of births: those who had never given birth and those who had given birth to 10 or more children.

Statistical Analysis

When evaluating the findings obtained in this study, Statistical Package for Social Sciences version 22.0 for statistical analysis (IBM Corp.; Armonk, NY, USA) programs were used. When the study data were evaluated, the normal distribution of parameters was evaluated by the Shapiro Wilks test. One-way ANOVA test was used to compare the normal distribution of the parameters with the descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) as well as the quantitative data. Tukey HDS test was used to determine the difference group. The Kruskal-Wallis test was used to compare the groups with no normal distribution and the Mann-Whitney U test was used to determine the group that caused the difference. Chi-square test was used for comparison of qualitative data. Significance was assessed at $p < 0.05$ level.

RESULTS

The study was conducted between April 1, 2011 and April 1, 2012 in the ethnic Arab-inhabited regions of southern Turkey and included 179 patients. The participants were illiterate women of low socioeconomic stature and who were under 18 years of age and had married before 18 as well. The use of alcohol, cigarettes, and other addictive was not detected on detailed questioning. When feeding habits were questioned, it was found that there was widespread daily consumption of meat, milk, and dairy products in regions where agriculture and livestock are the main sources of income.

Table 1 shows the demographic characteristics of the three groups. The mean age of the women was found to be 64.8 ± 6.3 years and 67.7 ± 6.2 years in nulliparous and great-grand multiparous pa-

Table 1. Comparison of those who did not give birth with those who gave birth to 10 or more children

Features	Birth		p
	Ten and/or more (n=151)	Nullipar (n=28)	
Age, mean±SD	67.7±6.2	64.8±6.3	0.024
BMI, mean±SD	30.11±6.1	30.95±7.0	0.558
Menopause age, mean±SD	17.9±7.5	10.6±8.2	0.000
Diabetes mellitus	28 (%18.5)	3 (%10.7)	0.05

SD: standard deviation; BMI: body mass index

tients, respectively. No statistically significant age difference was found between the two groups. The BMI of the nulliparous and great-grand multiparous genders were 30.95 ± 7.0 and 30.11 ± 6.1 , respectively and no statistically significant difference was found.

Twenty-eight (18.5%) patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus in the first group, and 3 (10.7%) patients were found to have type 2 diabetes mellitus in the non-parturition group. There was a statistically significant relationship between type 2 diabetes mellitus development and great-grand multiparity between the two groups ($p < 0.05$).

DISCUSSION

The mechanism underlying the link between birth rate and diabetes development is unclear but there are many publications in the literature that hold a contrary opinion. The possible mechanism explaining the relationship between the occurrence of parity and type 2 diabetes mellitus development is described below.

There are dramatic changes in physiology, metabolism, and lifestyle during pregnancy. Insulin resistance causes an increase in some diabetogenic hormones and changes in cortisol levels, especially in the peripheral tissues. It is manifested by the increase in placental growth hormones including placental lactogen, circulating insulin-like growth factor I, gestational hormones, and tumor necrosis factor-alpha. The B-cell mass expands to accommodate progressive insulin resistance and increases insulin secretion to maintain normal blood sugar levels during pregnancy and postpartum period. This metabolic stress has been suggested to lead to the consumption of B-cells, which in turn causes dysfunction in insulin secretion and subsequent development of diabetes mellitus later in life (12-14).

In our study, we found that the relationship between great-grand multiparity and type 2 diabetes development was statistically significant and that the development of type 2 diabetes was significantly higher in patients with a birth number of 10 and above. Results of a large number of studies that have been published in the literature were similar to our study and a significant part of these studies have shown a statistically significant relationship between the development of multiparity and type 2 diabetes (15-17). Li et al. (18) found a positive correlation between multiparity and type 2 diabetes development in a meta-analysis of 296,923 individuals that included 7 cohort studies, 1 case-control study, and 9 cross-sectional studies. In another study Rosario et

al. revealed that patients who delivered 6 and over children had a significantly higher risk of developing type 2 diabetes independent of family history, level of adiponectin and adipose tissue, and other risk factors (19).

On the other hand, some studies suggest that there is no significant association between multiparity and type 2 diabetes mellitus (20, 21). Gunderson EP and colleagues have suggested that gestational diabetes is the most important risk factor for the development of type 2 diabetes in the elderly and that the risk of type 2 diabetes does not increase in the age range of patients with normal glucose levels during pregnancy (20). In a similar study conducted by Fowler-Brown et al. (21) on elderly women, it was found that grand multiparity and diabetes development were related to one another. Body weight and sociodemographic factors were also found to be influential on this relationship.

The retrospective nature of our work and the smaller number of participants were the limitations we faced. However, the research is important because it is the first study to reveal the relationship between parity and diabetes development in patients with 10 and or more births.

CONCLUSION

The relationship between multiparity and type 2 diabetes mellitus is controversial in the literature but the development of type 2 diabetes was found to be significantly higher in patients with 10 and over maternal births in our study.

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: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.P.; Design - B.E.; Supervision - N.P.; Resources - B.E.; Data Collection and/or Processing - N.P.; Analysis and/or Interpretation - N.P.; Literature Search - B.E.; Writing Manuscript - N.P.; Critical Review - B.E.

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: 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: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.P.; Tasarım - B.E.; Denetleme - N.P.; Kaynaklar - B.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - N.P.; Analiz ve/veya Yorum - N.P.; Literatür Taraması - B.E.; Yazıyı Yazan - N.P.; Eleştirel İnceleme - B.E.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

- Samueloff A, Schimmel MS, Eidelman AI. Grandmultiparity. Is it a perinatal risk? *Clin Perinatol* 1998; 25: 529-38. [CrossRef]
- Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, Curtin SC, Matthews TJ. Births: Final Data for 2014. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64: 1-64.
- Toohey JS, Keegan KA Jr, Morgan MA, Francis J, Task S, deVeciana M. The "dangerous multipara": fact or fiction? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(2 Pt 1): 683-6. [CrossRef]
- Babinszki A, Kerenyi T, Torok O, Grazi V, Lapinski RH, Berkowitz RL. Perinatal outcome in grand and great-grand multiparity: effects of parity on obstetric risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 669-74. [CrossRef]
- Mgaya AH, Massawe SN, Kidanto HL, Mgaya HN. Grand multiparity: is it still a risk in pregnancy? *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 241. [CrossRef]
- Behbehani S, Patenaude V, Abenham HA. Maternal Risk Factors and Outcomes of Umbilical Cord Prolapse: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38: 23-8. [CrossRef]
- Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008; 300: 1311-6. [CrossRef]
- Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 491-500. [CrossRef]
- Högnäs E, Kauppila A, Pukkala E, Tapanainen JS. Cancer risk in women with 10 or more deliveries. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 811-6. [CrossRef]
- Paltiel O, Tajuddin SM, Polanker Y, Yazdgerdi S, Manor O, Friedlander Y, et al. Grand multiparity and reproductive cancer in the Jerusalem Perinatal Study Cohort. *Cancer Causes Control* 2016; 27: 237-47. [CrossRef]
- Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 2002; 98: 912-5. [CrossRef]
- Dahlgren J. Pregnancy and insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord* 2006; 4: 149-52. [CrossRef]
- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, et al. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 2002; 51: 2207-13. [CrossRef]
- Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 2010; 21: 151-8. [CrossRef]
- Tian Y, Shen L, Wu J, Chen W, Yuan J, Yang H, et al. Parity and the risk of diabetes mellitus among Chinese women: a cross-sectional evidence from the Tongji-Dongfeng cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e104810. [CrossRef]
- Cure P, Hoffman HJ, Cure-Cure C. Parity and diabetes risk among hispanic women from Colombia: cross-sectional evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 7. [CrossRef]
- Mueller NT, Mueller NJ, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, et al. Higher parity is associated with an increased risk of type-II diabetes in Chinese women: the Singapore Chinese Health Study. *BJOG* 2013; 120: 1483-9. [CrossRef]
- Li P, Shan Z, Zhou L, Xie M, Bao W, Zhang Y, et al. Mechanism in endocrinology: Parity and risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 231-45. [CrossRef]
- Araneta MR, Barrett-Connor E. Grand multiparity is associated with type 2 diabetes in Filipino American women, independent of visceral fat and adiponectin. *Diabetes Care* 2010; 33: 385-9. [CrossRef]
- Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry CP Jr, et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetes* 2007; 56: 2990-6. [CrossRef]
- Fowler-Brown AG, de Boer IH, Catov JM, Carnethon MR, Kamineni A, Kuller LH, et al. Parity and the association with diabetes in older women. *Diabetes Care*. 2010; 33: 1778-82. [CrossRef]

Üst Servikal Vertebra Fraktürlerinde Halo Vest Tedavisi

Halo Vest Treatment of Upper Cervical Vertebral Fracture

Serhat Yıldızhan , Mehmet Gazi Boyacı 

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye

Cite this article as: Yıldızhan S, Boyacı MG. Halo Vest Treatment of Upper Cervical Vertebral Fracture. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S10-4.

ÖZ

Amaç: Spinal travmalar ve servikal fraktürler ileri yaş hasta popülasyonunda mortalite ve morbiditenin en sık nedenlerinden birisidir. Cerrahi girişimler hastaların yaşı ve ek hastalıklar nedeniyle yüksek oranlarda komplikasyon ile sonuçlanabilir. Çalışmamızda üst servikal C1 ve C2 vertebra fraktürü sonrasında HALO Vest uygulanan hastaların uzun dönem takip sonrası sonuçlarını araştırdık.

Yöntemler: Çalışmamızda 2013-2017 yılları arasında meydana gelen herhangi bir travma sonrası servikal C1 ve C2 vertebra fraktürü nedeniyle kliniğimizde HALO Vest uygulanan 20'si erkek 10'u kadın toplam 30 hasta incelendi. Enfeksiyon, doğumsal anomali veya malignite sonrası fraktür gelişen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar Bilgisayarlı Tomografi ve fleksiyon-ekstansiyon grafi ile radyolojik olarak takip edildi. Füzyon gelişen hastaların cihazı çıkarıldı.

Bulgular: HALO Vest cihazı takılan toplam 30 hastanın 2 tanesinde izole C1 fraktürü, 6 tanesinde C1+ C2 odontoid Tip 2 fraktürü, 16 tanesinde izole odontoid fraktürü, 2 tanesinde C2 massa lateralis fraktürü, 4 tanesinde Hangman fraktürü mevcuttu. Hastalar HALO Vest immobilizasyon cihazı ile ortalama 15 hafta (10-22 hafta) takip edildi. Takipler sonucunda 22 hastada tam füzyon, kalan 8 hastada ise farklı nedenlerden dolayı kısmi füzyon geliştiği saptandı. HALO Vest çıkarılan hastalar Philadelphia servikal collar ile takip edildi. 5 hastada enfeksiyon gelişti. 1 hastanın vida yerleri değiştirildi.

Sonuç: Üst Servikal vertebra fraktürlerinde seçilmiş uygun hastalarda HALO Vest cihazı uygulaması hasta açısından çeşitli zorluklar oluştursada son derece güvenilir ve etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Travma, üst servikal fraktürler, HALO Vest immobilizasyon, füzyon

ABSTRACT

Objective: Spinal trauma and cervical fractures are one of the most common causes of mortality and morbidity in the elderly. Surgical interventions can result in high rates of complications due to age of the patients and additional diseases. In our study, we investigated the long-term follow-up results in patients who applied the HALO Vest following the upper cervical C1 and C2 vertebral fractures.

Methods: A total of 30 patients (20 male, 10 female), who were applied the HALO Vest in our clinic due to fractures of the cervical C1 and C2 vertebrae after any trauma between 2013 and 2017, were studied. Patients who developed infection, congenital anomaly, or post-malignancy fracture were not included in the study. Patients were followed up by computed tomography and flexion-extension radiographies. The HALO Vest of fusion patients was removed.

Results: There were 2 isolated C1 fractures, 6 C1+C2 odontoid Type 2 fractures, 16 isolated odontoid fractures, 2 C2 massa lateralis fractures, and 4 Hangman fractures in a total of 30 patients with the HALO Vest device. Patients were followed for 15 weeks on average (10–22 weeks) with the HALO Vest immobilization device. As a result, a full fusion in 22 patients and partial fusion in 8 remaining patients due to different reasons were found. The HALO Vest patients were followed up using the Philadelphia cervical collar. Infection occurred in 5 patients. Nail positions were changed in 1 patient.

Conclusion: The application of the HALO Vest device in selected patients with the upper cervical vertebra fractures is a very reliable and effective treatment method for various difficulties encountered by the patient.

Keywords: Trauma, upper cervical fractures, HALO vest immobilization, fusion

GİRİŞ

Günümüzde mortalite ve morbitidenin en sık nedenlerinden birisi spinal travmalar ve buna bağlı olarak gelişen servikal fraktürlerdir. Servikal fraktürler spinal travmaların %60'ından fazlasını oluşturmaktadır (1). Akut servikal kırıkların yaklaşık olarak %2-15 arası C1 seviyesinde, %17-25 arası da C2 seviyesinde görülmektedir (2). C1-C2 kombine kırıkları da tüm servikal kırık-

ların %3'ünü oluşturmaktadır (3). Crutchfield 1933 yılında iskelet traksiyon aletini spinal travmalarda kullanarak bu alandaki modern tedaviyi başlatmıştır (1). Servikal fraktürlerin tedavisinde o günden bu yana birçok tedavi önerilmekle birlikte hala tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Günümüzde uygulanan konservatif tedavi yöntemleri; rijid servikal ortez, servikotorasik ortez (Minerva) ve HALO Vest immobilizasyon yöntemidir. Bu yöntemler arasında en sık kullanılan yöntem olan HALO Vest uygulaması,

ORCID IDs of the authors: S.Y. 0000-0001-9394-5828; M.G.B. 0000-0001-7329-2102.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Serhat Yıldızhan,
E-posta / E-mail: serhatyildizhan07@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 18.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 20.09.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2223

ilk kez 1959 yılında Perry ve Nickel tarafından kullanılmıştır (4). HALO Vest cihazının giderek daha yaygın bir şekilde kullanılması nedenleri olarak daha rijid bir immobilizasyon-denge sağlama-sı, kolay uygulanabilir olması, hastanın yatağa bağımlılığının ve hastanede kalış süresinin azaltılması ile boyuna istenilen pozisyonun verilebilmesi sayılabilir.

Atlas (C1) fraktürleri 4 gruba ayrılır. Bunlar; C1 arka arkus fraktürü, C1 massa lateralis fraktürü, C1 ön arkusunun transvers fraktürü (Jefferson fraktürü) ve C1 ön arkusunun horizontal fraktürüdür. İzole C1 fraktürlerinde external immobilizasyon yeterli iken AP grafide massa lateralislerin 7 mm üzerinde yer değiştirdiği olgularda C1-C2 füzyona ihtiyaç vardır.

Servikal odontoid fraktür sınıflandırmasında günümüzde en çok kullanılan yöntem Anderson D'Alonzo yöntemidir. Buna göre odontoid fraktürler 3 gruba ayrılır.

Tip 1: Transvers ligamanın üstünden dens ucunda oluşan oblik avulsiyon kırıklarıdır. Nadir olarak görülür ve genellikle stabil kırıklardır.

Tip 2: Odontoid çıkıntının kaidesinde oluşan kırıklardır. En sık olarak görülen kırık tipidir. Büyük oranda instabil kırıklardır.

Tip 3: Kırık hattının odontoid kaidesinden aksis gövdesine doğru ilerlemesidir. Bazı tip 3 kırıkları densin kaidesinden kırıklar ile birlikte kaideye uzanan kırık parçaları bulunabilir bu tip kırıklar tip 2A kırıkları olarak değerlendirilir. Tipik tip 3 kırıkları ortezler ile tedavi edilebilirler. Kırık hattı aksis üst eklem yüzeyini etkilemiş ise tip 3 kırığı olarak tanımlanırlar.

YÖNTEMLER

Bu çalışmaya 1 Ocak 2013 ile 31 Aralık 2017 yılları arasında kliniğimizde üst servikal fraktür nedeniyle takip edilen ve HALO Vest immobilizasyon cihazı takılan toplam 30 hasta alındı. Çalışma için Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.02.2017 tarih ve 2017/2-40 sayılı karar ile izin alınmıştır. Hastalardan sözlü onam alınmıştır. Hastalarda trafik kazası veya düşme sonrası servikal fraktür gelişmesi kriteri arandı. Bunun dışında malignansi, konjenital anomali veya enfeksiyonlar sonrası gelişen üst servikal vertebra fraktürlü hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Başvuru sonrasında tüm hastalara Direkt Grafi (DG), Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yapıldı. Hastalara ameliyathane şartlarında skopi ile kontrol edilerek Halo Vest cihazı usulüne uygun bir şekilde takıldı. Hastalar HALO Vest cihazı ile ortalama 15 hafta (10-22 hafta) takip edildi. Takipler sırasında 1., 4., 6., 8., 10., 12. haftalarda hastalar klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. Takipler sırasında 10. haftadan itibaren füzyon geliştiğine kanaat getirilen hastaların cihazı sökülerek Philadelphia servikal collar ile 4 hafta daha takip edildi. Philadelphia collar ile takipler esnasında füzyon oluştuğuna karar verilen hastaların boyunlukları çıkarıldı. Füzyon oluştuğuna kanaatine; klinik değerlendirmede hastaların şikayetleri ve servikal bölgede hassasiyet olup olmaması; radyolojik olarak ise fraktür hattı boyunca trabekülasyon olması ve fraktür hattının radyolojik olarak izlenmemesi ile varıldı.

İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) yazılımı

kullanılarak gerçekleştirildi. Normal dağılım gösteren parametrik veriler için ortalama (aralık), normal dağılım gösteremeyen parametrik veriler için ortanca (aralık) ve parametrik olmayan veriler için yüzde değerleri kullanıldı.

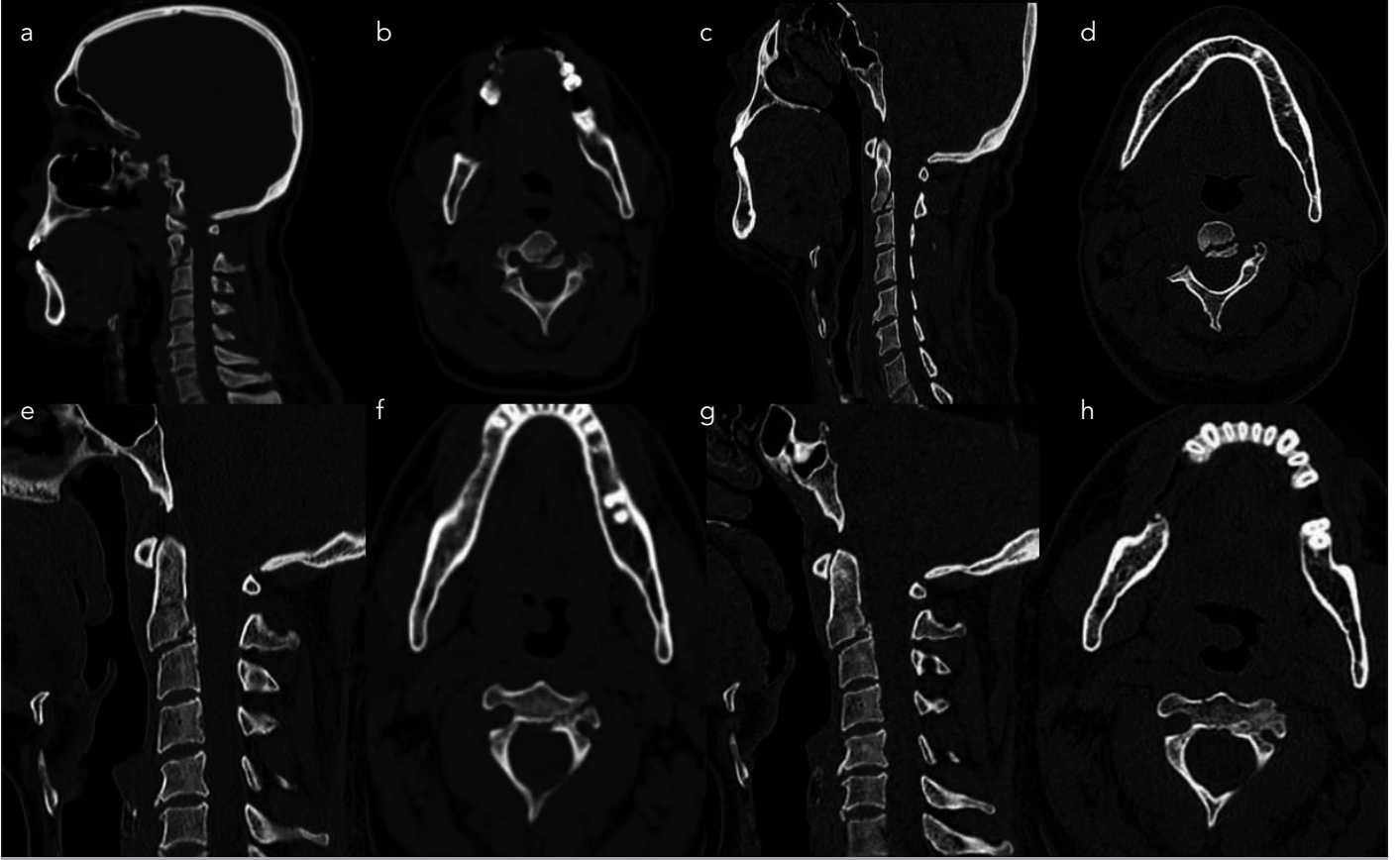
HALO Vest Uygulaması

Hasta ameliyat masasında supin pozisyonuna getirildi. Saçlı deri temizliği povidin iyot ile yapıldıktan sonra HALO Vest'in çivili başlığının vida geleceği yerlere lokal anestezi uygulandı. Ön vidalar, orbital rimin 1 cm üstünde ve orbitanın lateralinin 2/3 üst tarafına gelecek şekilde anterolateral olarak, arka vidalar ise ön vidaların ters tarafına kraniumla temas edecek şekilde yerleştirildi. Skopi ile servikal dizilim kontrol edilerek uygun pozisyonda halo ring kısmı alt ceket ile birleştirildi ve kranial vidalar 6-8 libre olacak şekilde sıkıldı. Skopi ile tekrar kontrol edilerek servikal dizilimin düzeldiği izlendikten sonra işlem sonlandırıldı.

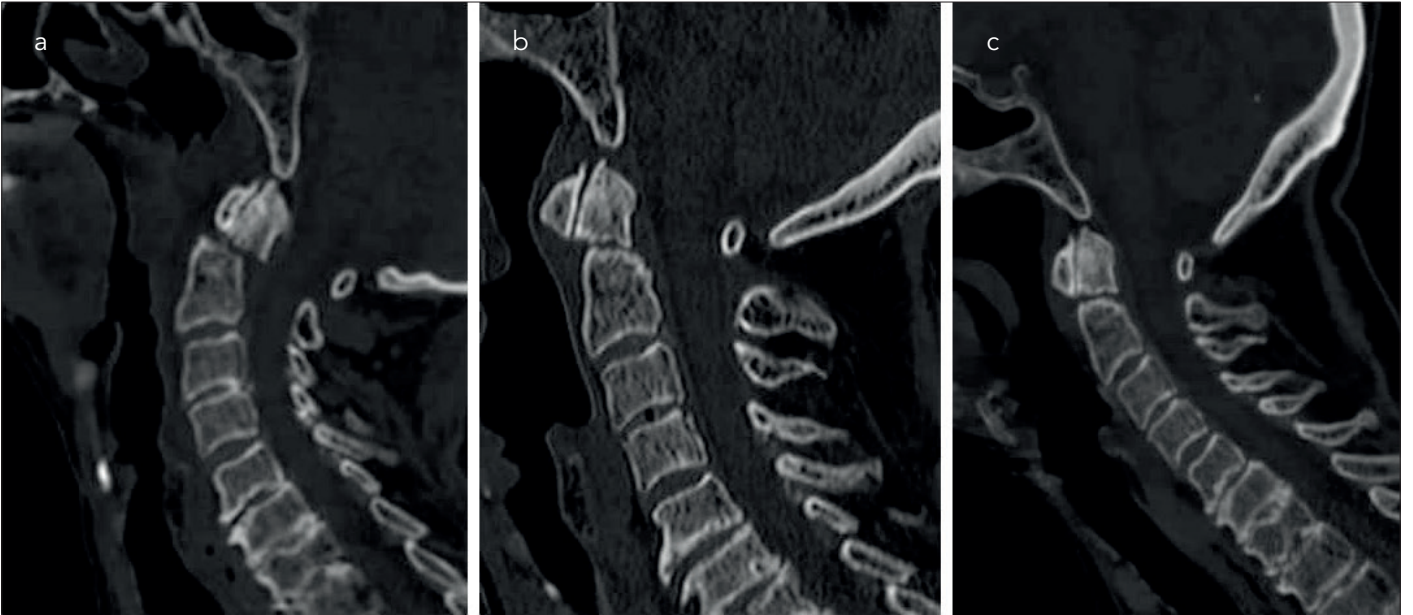
BULGULAR

Kliniğimizde 2013-2017 yılları arasında spinal travma sonrası üst servikal vertebra fraktürü gelişen ve HALO Vest immobilizasyon cihazı takılan 20'si erkek 10'si bayan toplam 30 hasta incelendi. Toplam 30 hastanın 2 tanesinde izole C1 fraktürü, 6 tanesinde C1+C2 odontoid Tip 2 fraktürü, 16 tanesinde izole odontoid fraktürü, 2 tanesinde C2 massa lateralis fraktürü, 4 tanesinde Hangman fraktürü mevcuttu. Çalışmada değerlendirilen hastaların yaşları 29-89 arasında (ortalama 60) idi. Hastaların etyolojisine bakıldığında 16 tanesinde araç içi trafik kazası, 8 tanesinde yüksekten düşme, 4 tanesinde başına sert bir cisim düşmesi (iş kazası), 2 tanesinde ise kendi yüksekliğinden düşme sonucu fraktür geliştiği tespit edildi. Yapılan nörolojik muayene sonucunda 8 hastada kuvvet kaybı olduğu görüldü. Bu kuvvet kaybı; 5 hastada sağ üst ekstremitede hafif parezi, 3 hastada da sol üst ekstremitede hafif parezi şeklinde idi. Halo Vest uygulamasından sonra bu hastalarda kısmi düzelme izlendi. Monoparazisi bulunan bu sekiz hasta taburculuk sonrası Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'ne yönlendirildi. 30 hastanın 6 tanesinde (%20) takipler sırasında vida yerinde enfeksiyon izlenmesi üzerine bu hastalara sistemik ve lokal antibiyotik tedavisi başlandı. 5 hastada uygulanan tedavi ile enfeksiyon düzelderken 1 hastada enfeksiyon bulgularında düzelme olmaması üzerine vida yerleri değiştirildi ve enfeksiyon olan bölge debride edildi.

HALO Vest uygulanan 30 hastanın 22 tanesinde klinik ve radyolojik olarak yeterli miktarda füzyon oluştuğu kabul edildi (Resim 1). Radyolojik olarak füzyon oluştuğunun kabul edilme kriterleri ise fraktür hattının görülmemesi, fleksiyon-ekstansiyon grafilerinde hareket olmaması ve fraktür hattında trabekülasyon oluşmasıdır. Füzyonun meydana gelmesi 10 hastada 12. haftada, 6 hastada 14. haftada, 2 hastada 16. haftada, 2 hastada 18. haftada ve 2 hastada da 20. haftada oldu. Bu hastalarda ortalama füzyon süresi 14,4 haftaydı. Füzyon gerçekleşmeyen 8 hastaya cerrahi önerildi (Resim 2). Cerrahi kabul etmeyen hastalar servikal philadelphia color ile takip edildi. Füzyon gerçekleşmeyen 8 hastanın 6 (%75) tanesi odontoid tip 2 fraktürü idi. Takipler sırasında bu 8 hastada radyolojik olarak füzyon izlenmemiş olmasına rağmen hastaların kliniğinde herhangi bir gerileme görülmedi. Füzyon gelişen hastalardan 16 tanesinde boyun ağrısı tamamen geçerken 4 tanesinde ise ağrıda büyük oranda azalma görüldü.



Resim 1. a-h. 35 yaş erkek hasta, Nörolojik defisit yok. Servikal BT C2 fraktür preop (a, b), Halo sonrası 1. ay kontrol BT (c, d), Halo sonrası 3. ay kontrol BT (e, f), Halo sonrası 4. ay kontrol BT (g, h)



Resim 2. a-c. 65 yaş bayan hasta, Nörolojik defisit yok. Servikal BT C2 fraktür preop (a), Halo sonrası 1. ay kontrol BT (b), Halo sonrası 3. ay kontrol BT (c)

TARTIŞMA

Günümüzde spinal travmalar sonucu oluşan üst servikal vertebra yaralanmaları mortalite ve morbidite açısından hala çok büyük bir sorun teşkil etmektedir. Servikal fraktürler spinal travmaların

%60'ından fazlasını oluşturmaktadır (1). Akut servikal kırıkların yaklaşık olarak %2-15 arası C1 seviyesinde, %17-25 arası da C2 seviyesinde görülmektedir (2). C1-C2 kombine kırıkları da tüm servikal kırıkların %3'ünü oluşturmaktadır (3). Bu travmaya maruz kalan

hastaların büyük çoğunluğunun çok ileri yaş grubunda olması, tedavi sürecinde yatağa bağımlılık ve hastanede kalma süresinin fazlalığı, bunun sonucunda gelişebilecek komplikasyonların (dekübit yaraları, eklem kontraktürleri ve kas atrofileri) varlığı ciddi bir sorundur. Son yıllarda popülerliği artan ve non-invaziv bir tedavi yöntemi olan HALO Vest uygulaması ile bu sıkıntılar büyük oranda ortadan kaldırmıştır.

İzole Atlas fraktürlerinde 12 haftalık external immobilizasyon yeterli iken 7 mm üzerinde ayrılma olan massa lateralis fraktürlerinde C1-C2 füzyon gerekir.

Odontoid fraktürlerinde uygulanan Anderson D'Alonzo sınıflamasına göre tedavi seçenekleri tip 1 ve tip 3 kırıklarında eksternal immobilizasyon iken, tip 2 kırıklarında cerrahi daha ağır basmaktadır. Hastalardan odontoid tip 1 ve tip 3 fraktürü olanlara eksternal immobilizasyon önerildi, tip 2 fraktürde cerrahi önerildi. Cerrahi kabul etmeyen hastalara HALO Vest takıldı.

Üst servikal vertebra fraktürlü hastalarda uygulanan HALO Vest cihazı başarılı sonuçları olan ve güvenilir bir yöntemdir. Tek başına uygulanabileceği gibi cerrahi öncesi veya cerrahi sonrası da uygulanabilen yardımcı bir tedavi yöntemidir. HALO Vest cihazı ile rotasyon ve laterale eğilme çok iyi kontrol edilmekte ve üst servikal spinal bölgede fleksiyon ve ekstansiyon %75'e kadar engellenmektedir (5). Yine de bu cihaza rağmen %25-30 oranında servikal spinal hareketlerin olabileceği unutulmamalıdır.

HALO Vest uygulaması sonrasında füzyon oranı literatür de %67 ile 94 arası bildirilmiştir (6). Bizim hastalarımızda işlem sonrası takiplerde füzyon oranı %73 bulunmuş olup literatürle uyumludur. HALO-Vest uygulaması ile kırık iyileşme süresi ortalama 3 ay olarak bildirilmekle birlikte yaşlı hastalarda bu süre 4 aya kadar uzayabilmektedir.

HALO-Vest uygulamasında başarısızlık oranı literatürde %18 ile 85 arasında değişmektedir (5, 7). Halo Vest uygulamasında uzun dönem takipler sırasında başarısızlığa yol açabilecek temel problem vidaderinde oluşabilecek sorunlardır. Bundan dolayı hastalar belirli zaman aralıklarında kontrol edilmeli; enfeksiyon oluşumu veya vidaderindeki gevşemenin tespit edilmesi ile gerekli müdahalenin vakit kaybedilmeden yapılması tedavinin başarılı olma şansını arttıracaktır. Yine radyolojik görüntülemelerde serbest disk veya kemik fragmanlarının olması, bilateral veya tek taraflı faset kilitletmesinin olması durumunda da HALO Vest uygulaması başarısızlık ile sonuçlanabilir. Ciddi kaşektik ve morbid obez hastalar, skolyoz ve anikilozan spondilit gibi ciddi deformiteleri olan hastalar ile tetraplejik hastalarda da HALO Vest immobilizasyon cihazı uygulanmamalıdır (5).

Literatürde HALO-Vest uygulaması sonrası çeşitli komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar; vida gevşemesi ve yer değiştirmesi, vida yerinde enfeksiyon ve penetresyon, HALO-Vest'in ceketine bağlı bası yarısı, supraorbital ve subtratroklear sinir yaralanması, kafatası kırığı, yutkunma güçlüğü, miyozis, beyin omurilik sıvı fistülü, serebral hematoma ve beyin absesidir (8, 9). En sık görülen komplikasyon ise vida gevşemesi ve vida yerinde enfeksiyondur. Bizim çalışmamızda toplam 6 hastada (%20) çivi yerinde enfeksiyon görüldü ve topikal ve sistemik antibiyotik tedavi ile 5 hasta sorunsuz bir şekilde iyileşti. Bir hastada vida yerleri değiştirilmek zorunda kaldı.

HALO-Vest uygulaması özellikle yaşlı hastalarda cihaza karşı uyumsuzluktan dolayı taşınması çok kolay bir yöntem değildir. Fakat

bu yaş grubunda cerrahinin yol açabileceği sistemik yan etkilerini düşündüğümüzde iyi bir alternatif tedavi seçeneğidir. HALO-Vest tedavisinin başarısı cihazın uygun endikasyonda ve gerekli hastalarda kullanılması ile doğru orantılıdır. Özellikle izole C1 fraktürü ve odontoid Tip 1 fraktürlerde füzyon oranı yüksek iken, odontoid Tip 2 fraktürlerde füzyon oranı düşmektedir. Bizim çalışmamızda da füzyon oluşmayan 8 hastanın 6 tanesini odontoid tip 2 fraktürler oluşturmaktaydı.

SONUÇ

HALO-Vest uygulaması uygun endikasyon ile kullanıldığında üst servikal vertebra fraktürlerinde acil redüksiyon ve immobilizasyon gerektiğinde tek başına güvenle kullanılabilir bir konservatif tedavi metodu olmakla birlikte cerrahiye ek olarak da uygulanabilir. Özellikle odontoid tip 2 fraktürlerde cerrahi seçenek akılda tutulmalıdır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (03.02.2017-2017/2-40).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Clinical Research of Afyon Kocatepe University (03.02.2017-2017/2-40).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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. Shin JJ, Kim SJ, Kim TH, Shin HS, Hwang YS, Park SK. Optimal use of the halo- vest orthosis for upper cervical spine injuries. *Yonsei Med J* 2010; 51: 648-52. [CrossRef]
2. Longo UG, Denaro L, Campi S, Maffulli N, Denaro V. Upper cervical spine injuries: indications and limits of the conservative management in Halo vest. A systematic review of efficacy and safety. *Injury* 2010; 41: 1127-35. [CrossRef]
3. Dickman CA, Hadley MN, Browner C, Sonntag VK. Neurosurgical management of acute atlas-axis combination fractures. A review of 25 cases. *J Neurosurg* 1989; 70: 45-9. [CrossRef]
4. Perry J, Nickel VL. Total cervical fusion for neck paralysis. *J Bone Joint Surg* 1959; 41: 37-60. [CrossRef]

5. Lauweryns P. Role of conservative treatment of cervical spine injuries. *Eur Spine J* 2010; 19(Suppl 1): 523-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Vieweg U, Schultheiss R. A review of halo vest treatment of upper cervical spine injuries. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121: 50-5. [\[CrossRef\]](#)
7. Majercik S, Tashjian RZ, Biffi WL, Harrington D, Cioffi W. Halo Vest Immobilization in the Elderly: A Death Sentence? *J Trauma* 2005; 59: 350-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Garfin SR, Botte MJ, Waters RL, Nickel VL. Complications in the use of the halo fixation device. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 320-5. [\[CrossRef\]](#)
9. Bransford RJ, Stevens DW, Uyeji S, Bellabarba C, Chapman JR. Halo Vest treatment of cervical spine injuries. *Spine* 2009; 34: 1561-6. [\[CrossRef\]](#)

Atipisiz Endometrial Hiperplazide Levonorgestrel Salgılayan Rahim İçi Sistem (LS-RİS) Kullanımının Uterin Arter, Uterin Volüm ve Endometrium Üzerine Etkisi

Effect of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on the Uterine Artery, Uterine Volume, and Endometrium in Endometrial Hyperplasia without Atypia

İlkbal Temel Yüksel¹ , Baki Erdem¹ , Berna Aslan Çetin² , Nadiye Duğan Köroğlu² , Ramazan Dansuk³ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Temel Yüksel İ, Erdem B, Aslan Çetin B, Duğan Köroğlu N, Dansuk R. Effect of the Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System on the Uterine Artery, Uterine Volume, and Endometrium in Endometrial Hyperplasia without Atypia. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S15-8.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı levonorgestrel salgılayan intrauterin sistemin, atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde endometrial kalınlık, hemogram parametreleri ve uterin arter doppler sonuçlarına etkilerini değerlendirmektir.

Yöntemler: Atipisiz endometrial hiperplazi nedeniyle levonorgestrel salgılayan rahim içi sistem uygulanan 54 hastanın tedavi öncesi ve tedaviden 6 ay sonraki uterin arter akımı, uterin volüm, hemoglobin değişiklikleri ve endometrial biyopsileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 50 olgu 6 aylık kontrolü tamamladı. Tüm hastalarda endometrial hiperplazide regresyon izlendi, uterin arter resistans indeksi, pulsatil indeksi ve uterin volümde anlamlı bir değişiklik saptanmazken, endometrial kalınlıkta azalma, hemoglobin ve hematokrit seviyelerinde artış tespit edildi.

Sonuç: LS-RİS atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde oral gestagen tedavisi ve cerrahi tedaviye alternatif, güvenli ve etkin bir yöntemdir.

Anahtar kelimeler: LS-RİS, uterin arter, resistif indeks, pulsatil indeks, power Doppler, endometrial hiperplazi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LR-IUS) on endometrial thickness, hemogram parameters, and uterine artery Doppler results among women who have endometrial hyperplasia without atypia.

Methods: Fifty-four women who admitted to our hospital due to menorrhagia and with a diagnosis of endometrial hyperplasia without atypia treated with the LR-IUS were included in our study. The uterine artery measurements, uterine volume, alterations on hemoglobin concentrations, and follow-up endometrial biopsies after 6 months were analyzed.

Results: Fifty women completed the 6-month period. Among all these women, regression was recorded in endometrial hyperplasia. The uterine artery resistance index, pulsatility index, and uterine volume did not show any significant difference. Reduction in the endometrial thickness and increasing levels of hemoglobin and hematocrit concentrations were also determined.

Conclusion: LR-IUS may be used as an effective procedure and a confident alternative medical approach to oral gestagen therapy and surgery among women with menorrhagia who have simple endometrial hyperplasia without atypia.

Keywords: LR-IUS, uterine artery, resistance index, pulsatility index, power Doppler, endometrial hyperplasia

GİRİŞ

Endometrial hiperplaz (EH) progesteron eksikliğinde, endometriumun uzun süreli östrojenik etki altında kalması sonucu ortaya çıkar. EH histolojik olarak benign-kanser öncülü lezyon arasında bir hastalık spektrumunu tanımlar (1, 2). Endometrial hiperplazilerde tedavi şekilleri medikal ve cerrahi olmak üzere ikiye ayrılır. Medikal tedavide progesteron, kombine oral kontraseptifler, da-

nazol ve GnRH analogları kullanılır. Cerrahi tedavide ise D&C, histerektomi, histeroskopik endometrial ablasyon veya endometrial rezeksiyon uygulanır (3, 4).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS) uterin kaviteye salgılanan günlük düşük doz levonorgestrel (LNG), sadece endometriumu etkileyerek yüksek ve sabit LNG konsantrasyonu-na neden olur (5). LS-RİS'in lokal olarak doğrudan endometriumu

ORCID IDs of the authors: İ.T.Y. 0000-0002-7337-9977; B.E. 0000-0002-6407-8718; B.A.Ç. 0000-0001-6856-1822, N.D.K. 0000-0001-8337-3432, R.D. 0000-0002-5198-0884.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Baki Erdem,
E-posta / E-mail: drberdem@yandex.com

Geleş Tarihi / Received Date: 17.09.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 09.10.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2470

etkileyerek endometriyumda atrofiye neden olur. Bunun sonucunda da menstruasyon kanamasının miktarında belirgin azalma izlenir (6). LS-RİS'in, EH 'li hastaların tedavisinde etkin ve sistemik yan etkisinin daha az olduğunu bildiren birçok çalışma vardır (7-11).

Bu çalışmanın amacı, LS-RİS' in atipisiz endometrial hiperplazi tedavisindeki etkinliğini ve endometrial kalınlık, uterin volüm ve uterin arter doppler parametrelerine etkilerini değerlendirmektir.

YÖNTEMLER

Çalışma hastalardan bilgilendirilmiş onam alınarak Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Anormal uterin kanama nedeniyle başvuran ve endometrial biyopsi sonucu atipisiz endometrial hiperplazi olarak raporlanan premenopozal dönemdeki 54 hasta ile gerçekleştirildi.

Anormal uterin kanama yakınması ile başvuran hastaların jinekolojik muayenelerinden sonra, resimli menstruasyon kartları ile menstruasyon kanama paterni saptandı. Anormal uterin kanama tanısı konulan hastalara lokal anestezi altında endometrial örneklem yapıldı. Patoloji sonuçları atipisiz endometrial hiperplazi olan hastalar çalışmaya alındı. Submüköz myom, endometrial polip veya uterin anomalisi olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların çalışma öncesi bazal hemogram parametreleri kaydedildi. Transvajinal ultrasonografide; longitudinal düzlemde endometrial kalınlık ölçüldü ve uterus volümü üç düzlem kullanılarak elipsoid kitleler için kullanılan $(4/3 \times \pi \times D1 \times D2 \times D3)$ formülü ile hesaplandı. Uterin arter doppler velosimetresi ise ana asendan uterin arterden internal servikal os seviyesinden longitudinal olarak ölçüldü, her iki uterin arterin Pulsalite İndeksi $(PI = [sistol/diyastol]/ortalama)$ ve Rezistans İndeksi $(RI = [sistol-diyastol]/sistol)$ değerleri kaydedildi.

Tablo 1. LS-RİS tedavisi sonrası endometriyumun morfolojik özellikleri

Desidualizasyon	40 (%80)
Sekresyon	3 (%6)
Proliferasyon	3 (%6)
Atrofik glandlar	2 (%4)
Stromal inflamasyon	2 (%4)

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde menstruasyonun ilk 7 gününde aynı kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından uterin kaviteye yerleştirildi. LS-RİS'in doğru yerleşiminin tespiti için işlem öncesinde ve sonrasında transvajinal ultrasonografi yapıldı. Kontrole çağrılana kadar hastalara demir replasmanı verilmedi ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmadı. 6 ay sonra hastalar kontrol muayenesi için çağrıldı. Midluteal fazda; tekrar endometrial örnekleme yapıldı ve uterin arter doppler parametreleri ve uterin volüm ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile çalışmada elde edilen veriler değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler için paired sample t testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya başlangıçta 54 hasta dahil edilmesine rağmen 6 aylık süre içinde 4 hastaya ağır vajinal kanama nedeniyle histerektomi yapıldığından, 50 hasta ile tamamlandı. Hastaların yaş ortalaması $45,31 \pm 4,94$, vücut ağırlığı ortalaması ise $75,69 \pm 14,09$ kg idi. Hastaların hastaneye başvuru şikayeti menometroraji ve menoraji idi.

6. aydaki endometrial biyopsilerin morfolojik özellikleri ise; desidualizasyon 40/50 (%80), sekresyon 3/50 (%6), proliferasyon 3/50 (%6), atrofik glandlar 2/50 (%4), stromal inflamasyon 2/50 (%4) olarak rapor edildi (Tablo 1).

Tedavi sonrasında hemoglobin ve hematokrit değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı artış saptandı ($p=0,002$, $p=0,006$ sırasıyla). Endometrial kalınlık ölçümleri ise tedavi sonrasında anlamlı olarak azaldı ($p=0,001$) (Tablo 2).

Uterin volüm değerleri, sağ ve sol uterin arter RI ölçümleri ve sağ ve sol uterin arter PI ölçümlerinde ise tedavi öncesinde ve sonrasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Endometrial hiperplazi (EH) geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellik gösteren anormal proliferasyonlar grubudur. Bir kısmı

Tablo 2. Hemoglobin ve hematokrit değerlerinin, ultrasonografi parametrelerinin karşılaştırılması

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Hemoglobin (g/dL)	11,47±1,97	12,25±1,88	0,002*
Hematokrit (%)	35,29±5,60	37,36±5,00	0,006*
Endometrial Kalınlık (mm)	9,31±4,07	5,78±1,67	0,001*
Uterin Volüm (mL)	932,12±252,25	933,11±253,27	0,609
Sağ Uterin Arter PI	1,72±0,72	1,70±0,70	0,915
Sağ Uterin Arter RI	0,78±0,09	0,79±0,15	0,514
Sol Uterin Arter PI	1,68±0,59	1,64±0,66	0,733
Sol Uterin Arter RI	0,80±0,09	0,78±0,17	0,397

PI: pulsalite indeks; RI: rezistans indeks, * $p < 0,05$

nin endometrial karsinomun öncül lezyonları olduğu bilinmektedir. Tedavi edilmeyen hiperplazili hastaların bir kısmında karsinom gelişmesi, ayrıca endometrial adenokarsinom tanısı alan bazı histerektomi materyallerinde birçok alanda hiperplazinin saptanması hiperplazi tedavisinin önemini arttırmaktadır (2). Çalışmamızda LS-RİS uygulamasının atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde etkin bir yöntem olduğunu, hemoglobin ve hematokrit parametrelerinde artış ve endometrial kalınlıkta azalma sağladığını saptadık.

Buttini ve ark.(12) 202 atipisiz endometrial hiperplazili hastada LS-RİS uygulamışlar ve regresyon oranını %98 olarak bildirmişlerdir. Varma ve ark. (13) basit endometrial hiperplazi ve kompleks hiperplazide ortalama regresyon zamanını sırasıyla; 6,2 ve 9,4 ay olarak bildirmişlerdir ve basit hiperplazili 16 hastanın 15'inin (%94) 12. ayda regresyona uğradığını saptamışlardır. Maruo ve ark. (14) atipisiz endometrial hiperplazilerin regresyonunda LS-RİS'in etkili olduğunu ve endometrial hiperplazi regresyonunun sadece sistemin etrafında değil tüm endometrial kalınlıkta olduğunu saptamışlardır. Çalışmamızda tedaviyi tamamlayan 50 hastanın tamamında regresyon saptandı.

Uterusta LNG salınımı hızlı ve dramatik değişikliklere yol açar. Bunlar morfolojik olarak stromanın desidualizasyonu, lökosit infiltrasyonu, glandüler yüzey epitelinde atrofi ve vaskülarizasyon değişiklikleridir. Epitelial bezlerin sekresyon fonksiyonları kaybolur ve endometriumdaki proliferasyon etkisi inhibe olur. Bu durum endometriyumun fonksiyonel tabakasındaki incelmeye sebep olur (15). Çalışmamızda da tedavi sonrası endometrial biyopsilerde en sık saptanan değişiklik patoloj tarafından desidualizasyon olarak raporlandı (%80).

Çalışmalarda LS-RİS ile endometrial hiperplazi tedavisinde endometrial kalınlığın tedavinin 6. ayında anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (16-18). LS-RİS lokal olarak doğrudan endometriyumda atrofiye neden olur ve menstrüel kanamayı azaltır. (6). Çalışmamızda da tedavinin 6. ayında endometrial kalınlığın anlamlı olarak azaldığı saptandı.

Sheng ve ark. (19) yaptıkları çalışmada 12. aydaki uterin volümün 6. aydaki uterin volüme göre anlamlı derecede azalmış olduğunu bulmuşlardır. Wildemeersch ve ark. (20) myoma uterisi olan hastalarda yaptıkları çalışmada da benzer şekilde LS-RİS'in uterin volümde azalma sağladığını saptamışlardır. Güneş ve ark. (21) yaptıkları çalışmada ise uterin volüm değişikliğinde anlamlı bir fark izlememişlerdir. Çalışmamızda uterin volüm 6. ayda değişiklik saptanmadı.

Güneş ve ark. (21) 21 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada LS-RİS uygulamasından önce ve LS-RİS uygulandıktan 1 yıl sonraki kan parametrelerini karşılaştırmışlar ve hemoglobin değerlerinde belirgin artış olduğunu bildirmişlerdir. Birçok çalışma LS-RİS'in anormal uterin kanama tedavisinde etkin olduğunu bildirmektedir. LS-RİS uygulanan kadınların uzun süreli takiplerinde hemoglobin düzeylerinde artış gözlemlendiği bildirilmiştir (16-22). Biz de çalışmamızda 6. ayın sonunda hemoglobin düzeylerinde 0.78 g/dl, hematokrit değerlerinde ise 2,07 birim artış saptadık. LS-RİS uygulanan hastalarda 6 ay sonunda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri uygulama öncesine göre anlamlı olarak yükselmiştir ($p=0,006$ ve $p=0,002$).

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS) uygulanan hastalara yapılan Doppler ultrasonografi incelemelerinde subendometrial damarlanmada anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Bu hastaların uterin arter Doppler USGlerinde PI ve RI değerlerinde artış saptanmış olup özellikle PI değerindeki artışın anlamlı olduğu saptanmıştır (23). Pakarinen ve ark. (17) da yaptıkları çalışmada LS-RİS uygulanan hastalarda uterin arter PI değerlerinde değişiklik saptamamışlardır. Jarvela ve ark. (24) yaptıkları çalışmada ise uterin arter PI değerleri midluteal fazda değerlendirilmiş ve artış saptanmıştır. Haberal ve ark. (25) ise yaptıkları çalışmada LS-RİS uygulandıktan bir yıl sonra RI değerlerinde artış saptamışlardır, PI değerlerinde ise değişiklik bulmamışlardır. RI değerlerindeki artışın ise progestasyonal etkiye bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Biz ise çalışmamızda bilateral uterin arterlerdeki PI ve RI değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamadık. LS-RİS uygulamasının uterin arter doppler USG parametreleri üzerine etkisinin olmadığını saptadık.

SONUÇ

Levonorgestrel salgılayan rahim içi sistemde (LS-RİS), anormal uterin kanama ve atipisiz endometrial hiperplazi tedavisinde güvenilir ve etkin bir tedavi yöntemidir.

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: Bu çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.T.Y.; Tasarım - B.E.; Denetleme - B.A.Ç.; Kaynaklar - N.D.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.A.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - N.D.K.; Literatür Taraması - B.E.; Yazıyı Yazan - İ.T.Y.; Eleştirel İnceleme - R.D.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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: Informed consent was obtained from the patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.T.Y.; Design - B.E.; Supervision - B.A.Ç.; Resources - N.D.K.; Data Collection and/or Processing - B.A.Ç.; Analysis and/or Interpretation - N.D.K.; Literature Search - B.E.; Writing Manuscript - İ.T.Y.; Critical Review - R.D.

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. Atasü T, Kaleli S, Gezer A. Endometrial Hiperplaziler: Prekanse-röz Lezyonlar olarak irdelenmesi. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1996;10:195-201.

2. Uslu T. Endometrial Hiperplazi.-Güner H (editör). Jinekolojik Onkoloji Kitabı, 1. Baskı, Ankara, Çağdaş Kitapevi, 2002: 124-8.
3. Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK. The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
4. Marsden DE, Hacker NF. Optimal management of endometrial hyperplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15: 393-405. [\[CrossRef\]](#)
5. Lahteenmaki P, Rauramo I, Backman T. The levonorgestrel intrauterine system in contraception. *Steroids* 2000; 65: 693-7. [\[CrossRef\]](#)
6. Jensen JT. Contraceptive and therapeutic effects of the levonorgestrel intrauterine system: an overview. *Obstet Gynecol Surv* 2005; 60: 604-12. [\[CrossRef\]](#)
7. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, De Wever N, Verbeeck G, Dhont M, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007; 57: 210-3. [\[CrossRef\]](#)
8. Orbo A, Arnes M, Hancke C, Vereide AB, Pettersen I, Larsen K. Treatment results of endometrial hyperplasia after prospective D-score classification: a follow-up study comparing effect of LNG-IUD and oral progestins versus observation only. *Gynecol Oncol* 2008; 111: 68-73. [\[CrossRef\]](#)
9. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 169-75. [\[CrossRef\]](#)
10. Vereide AB, Kaino T, Sager G, Arnes M, Orbo A. Effect of levonorgestrel IUD and oral medroxyprogesterone acetate on glandular and stromal progesterone receptors (PRA and PRB), and estrogen receptors (ER-alpha and ER-beta) in human endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 214-23. [\[CrossRef\]](#)
11. Vereide AB, Arnes M, Straume B, Maltau JM, Orbo A. Nuclear morphometric changes and therapy monitoring in patients with endometrial hyperplasia: a study comparing effects of intrauterine levonorgestrel and systemic medroxyprogesterone. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 526-33. [\[CrossRef\]](#)
12. Buttini MJ, Jordan SJ, Webb PM. The effect of the levonorgestrel releasing intrauterine system on endometrial hyperplasia: an Australian study and systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 316-22. [\[CrossRef\]](#)
13. Varma R, Soneja H, Bhatia K, Ganesan R, Rollason T, Clark TJ, et al. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia-A long-term follow-up study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 139: 169-75. [\[CrossRef\]](#)
14. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johannson E. Effects of levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod* 2001; 16: 2103-8. [\[CrossRef\]](#)
15. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception* 2007; 75: 16-30. [\[CrossRef\]](#)
16. Zalel Y, Shulman A, Lidor A, Achiron R, Mashiach S, Gamzu R. The local progestational effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system: a sonographic and Doppler flow study. *Hum Reprod* 2002; 17: 2878-80. [\[CrossRef\]](#)
17. Pakarinen P, Luukkainen T, Laine H, Lahteenmäki P. The effect of local intrauterine levonorgestrel administration on endometrial thickness and uterine blood circulation. *Hum Reprod* 1995; 10: 2390-4. [\[CrossRef\]](#)
18. Jimenez MF, Arbo E, Vetori D, de Freitas FM, Cunha-Filho JS. The effect of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and the copper intrauterine device on subendometrial microvascularization and uterine artery blood flow. *Fertil Steril* 2008; 90: 1574-8. [\[CrossRef\]](#)
19. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception*. 2009; 79: 189-93. [\[CrossRef\]](#)
20. Wildemeersch D, Schacht E. The effect on menstrual blood loss in women with uterine fibroids of a novel "frameless" intrauterine levonorgestrel-releasing drug delivery system: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 74-9. [\[CrossRef\]](#)
21. Gunes M, Ozdegirmenci O, Kayikcioglu F, Haberal A, Kaplan M. The effect of levonorgestrel intrauterine system on uterine myomas: A 1-year follow-up study. *J Minim Invasive Gynecol* 2008; 15: 735-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Xiao B, Wu SC, Chong J, Zeng T, Han LH, Luukkainen T. Therapeutic effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Fertil Steril* 2003; 79: 963-9 [\[CrossRef\]](#)
23. Stekkinger E, van der Linden PJ. A levonorgestrel-containing IUD for the treatment of endometriosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007; 151: 2372-6.
24. Järvelä I, Tekay A, Jouppila P. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on uterine artery blood flow, hormone concentrations and ovarian cyst formation in fertile women. *Hum Reprod* 1998; 13: 3379-83. [\[CrossRef\]](#)
25. Haberal A, Kayikcioglu F, Gunes M, Kaplan M, Ozdegirmenci O. The effect of the levonorgestrel intrauterine system on uterine artery blood flow 1 year after insertion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 316-9. [\[CrossRef\]](#)

Analysis of Early and Late Cases of Idiopathic Abruptio Placenta in Preterm Patients

Preterm Hastalarda Erken ve Geç İdyopatik Ablasyo Plasenta Vakalarının Analizi

Işıl Uzun Çilingir , Füsün Varol, Havva Sütçü, Cihan İnan, Cem Yener, Cenk Sayın

Department of Perinatology, Trakya University School of Medicine, Edirne, Turkey

Cite this article as: Uzun Çilingir I, Varol F, Sütçü H, İnan C, Yener C, Sayın C. Analysis of Early and Late Cases of Idiopathic Abruptio Placenta in Preterm Patients. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S19-22.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cases of idiopathic abruptio placenta in early and late preterm period.

Methods: Normotansive singleton pregnancies with the diagnosis of abruptio placenta between 23 and 37 weeks of pregnancy were included in the study. The patients with a risk factor for abruptio placenta (preeclampsia, trauma, heavy smoking, polyhydramnios etc) were excluded from the study. The patients were divided into two groups according to the gestational weeks at delivery. Group I was consisted of the pregnant patients between 23 and 32 weeks of gestation and group II was consisted of pregnant patients between 32 and 37 weeks of gestation.

Results: Mean maternal age of the pregnant patients was 28.3 years. The demographic characteristics were similar in the groups. The most common complaint at the admission was bleeding in group I (13/17, 76.4%), whereas pain (5/11, 45.4%) in group II. There were statistically significant difference in breech and transvers position of the fetuses between the early cases and late cases of abruptio placenta ($p < 0.05$).

Conclusion: Abruptio placenta may occur even in the patients without any risk factors. It should be borne in mind that abruptio placenta may have many different clinical presentations. It has different clinical symptoms and prognosis in early and late preterm period.

Keywords: Abruptio placenta, preterm, idiopathic

ÖZ

Amaç: Preterm hastalarda erken ve geç idiyopatik ablasyo vakalarının incelenmesi.

Yöntemler: 23-37 hafta arasında ablasyo plasenta tanısı alan normotansif tekil gebeler çalışmaya dahil edildi. Ablasyo plasenta için herhangi bir risk (preeklampsi, travma, sigara kullanımı, polihidroamnios vs.) taşıyan gebeler çalışmadan çıkarıldı. Hastalar doğumdaki gestasyonel haftaya göre iki gruba ayrıldı. 23-32 hafta arası hastalar grup I olarak sınıflandırılırken 32-37 hafta arası olan vakalar grup II olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmada ortalama anne yaşı 28,3 idi. Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark yoktu. Başvurudaki en sık şikayet Grup I'de kanama (13/17, %76,4), iken Grup II'de (5/11, %45,4 en sık başvuru şikayeti ağrı idi. Erken ablasyo plasenta vakalarında makat ve transvers gelişmiş ablasyo plasenta vakalarına göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Ablasyo plasenta tablosunun hiçbir risk taşımayan gebelerde de gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Ablasyo plasenta değişik klinik prezentasyonlarla olabileceği seyredebilmektedir. Erken ve geç preterm olgularda ablasyo plasenta klinik ve prognoz açısından farklılık gösterir.

Anahtar Kelimeler: Ablasyo plasenta, preterm, idiyopatik

INTRODUCTION

Abruptio placenta is defined as complete or partial separation of placenta before delivery. It occurs in around 1% of all pregnancies and has many risk both for fetus and mother (1). Abruptio placenta may cause massive hemorrhage, disseminated intravascular coagulopathy (DIC) in pregnant women, and may cause preterm birth, neonatal morbidity and perinatal death (2).

The rate of placental abruption varies by gestational age at delivery with the rate being 10-fold higher at very preterm gestations and sharply declining as pregnancy progresses toward term (3, 4).

Some form of hypertension is the most frequent condition associated with placental abruption. This includes gestational hypertension, preeclampsia, chronic hypertension and superimposed preeclampsia (5). However history of abruptio placenta in the previous pregnancy has the highest relative risk for abruptio placenta. A recently published study concluded that abruptio placenta may be associated with DNA variants encoding for genes involved in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation pathways (6).

In this study we have aimed to evaluate the early onset and late onset cases of abruptio placenta in normotansive preterm pregnant patients without a known cause for abruptio placenta.

ORCID ID of the author: I.U.Ç. 0000-0003-3196-770X.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Işıl Uzun Çilingir,
E-mail / E-posta: isiluzu@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 03.08.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 11.10.2018
Available Online Date / Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.10.2018

© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2018.2364

METHODS

After ethical approval, the study sample was drawn from 5102 pregnancies in high risk pregnancy clinic of Trakya University School of Medicine, between January 2012 and June 2018. This was a retrospective cohort study so the patient's consent was not undertaken. Normotensive singleton pregnancies with the diagnosis of abruptio placenta between 23 and 37 weeks of pregnancy were included in the study. Gestational hypertension, preeclampsia, chronic hypertension, superimposed preeclampsia, multiple pregnancy, abdominal trauma, history of abruptio placenta, history of recurrent pregnancy loss, thrombophilia, gestation >37 week, heavy smoking, macrosomia, polyhydramnios, uterine leiomyoma were the exclusion criterias.

The patients were divided into two groups according to the gestational weeks at delivery.

Group I was consisted of the pregnant patients between 23 and 32 weeks of gestation and group II was consisted of pregnant patients between 32 and 37 weeks of gestation.

Abruptio placenta was defined as complete and partial separation of placenta before delivery (Figure 1).

The diagnosis of placental abruption were made by clinical signs and symptoms (bleeding, tense and tender abdomen) and confirmed by local examination of placenta for separation and presence of retroplacental blood clots or hematoma formation.

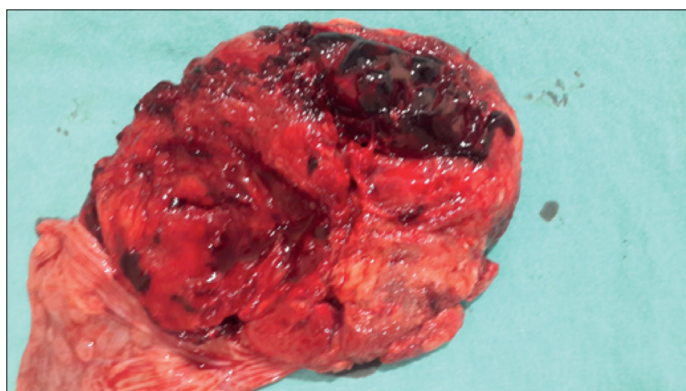


Figure 1. Abruptio placenta

Table 1. The pregnancy results of the groups

	Group I (n:17)	Group II (n:11)	p
PPROM	3/17	0/11	NS
IUGR	2/17	2/11	NS
IUD	0/17	2/11	NS
Malpresentation (transverse, breech)	10/17	1/11	p<0.05
Apgar scores 1 minute<7	7/17	6/9	NS
Apgar scores 5 minute<7	8/17	3/9	NS

NS: non significant; PPRM: preterm premature rupture of membranes; IUGR: intrauterine growth retardation; IUD: intrauterine demise

The clinical findings at the admission, intra uterine growth retardation (IUGR), gravidity, parity, sonographic findings, medical history, obstetric history, apgar score at 1 and 5 minutes, perinatal mortality, weight of the newborn, postpartum hemorrhage and disseminated intravascular coagulation (DIC) were analysed and compared between the groups.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Number Cruncher Statistical System (NCSS 2007) (Kaysville, Utah, USA). Data were analyzed using descriptive statistical procedures (mean, median, frequency, standard deviation, minimum, and maximum). Student's t test was done to compare normally distributed variables, while Mann-Whitney U test was used to compare variables, which were not normally distributed. Fisher's exact test and Yates' continuity correction test were preferred to compare the data. p<0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

During the study period 28 patients were fulfilled the inclusion criteria. 17 patients were between 23 and 32 weeks of gestation (group I) and 11 patients were bigger than 32 weeks of gestation (Group II).

Mean maternal age of the pregnant patients was 28.3 years. The demographic characteristics were similar in the groups.

The most common complaint at the admission was bleeding in group I (13/17, 76.4%), whereas pain (5/11, 45.4%) in group II. Preterm premature rupture of membranes (PPROM) was together with bleeding in three patients (3/17, 1.6%) in group I. None of the patients had PPRM after 32 weeks of gestation (Group II). Intrauterine fetal demise (IUD) was detected at the admission in two patients in group II. IUD was not detected in group I. DIC was developed in the patients with IUD which necessitated long term hospitalization and massive transfusion of the blood products. IUGR was found in two patients in group I (2/17, 11.7%) and two patients in group II (2/11, 18%) (Table 1).

The medical and obstetric history, gravidity, parity were not different in the groups.

Malpresentation was detected in 10 patients (58%) in group I and only in one patient (0.9%) in group II. There was statistically significant difference in breech and transvers position of the fetuses between the early cases and late cases of abruptio placenta (p<0.05) (Table 1).

The mean weight of all newborns was 1637 gr (470-2790). Apgar score at 1 minute was below 7 in 11 patients (64.7%) and Apgar score at 5 minute was below 7 in 8 patients (47%) in group I. After excluding the two patients with IUD, 6 patients (66%) had Apgar scores lower than 7 at 1 minute and 3 patients (33.3%) had Apgar scores lower than 7 at 5 minute. The apgar scores at 1 and 5 minute were similar between the groups.

DISCUSSION

Prior abruption, increased age and parity, preeclampsia, chronic hypertension, choriamnionitis, multiple gestation, low birth-

weight, hydramnios, cigarette smoking, thrombophilias, cocaine use, uterine leiomyoma has been defined as the risk factor for abruptio placenta in many studies (7, 8). Some rare causes of abruptio placenta as acute pancreatitis has also been reported as case reports (9).

In this study we have carefully screened the study sample for the risk factors. The patients without any risk factor were included in the study to evaluate the idiopathic abruptio placenta in early and late preterm pregnancies. We have also classified the patients according to the gestational weeks; because we believe that the patients in early preterm (23-32 weeks) and late preterm period (32-27 weeks) should evaluate in separate sections.

The pregnant patients who have admitted with bleeding in early preterm period with breech and transverse position seems to be strong candidates for idiopathic abruptio placenta.

Malpresentation was significantly increased in early idiopathic abruptio placenta. The association between malpresentation and abruptio placenta has been reported before (7). The ratio of non vertex position has been reported as 19.1% in the patients with abruptio placenta and 5.3% in the patients without abruptio placenta. But in that study, all cases of abruptio placenta up to 42 weeks of pregnancy were included. The ratio of non vertex position was much more higher (58%) in our early preterm patients. We can think that the association between the malpresentation and abruptio placenta seems to be stronger in early preterm period (<32 weeks of gestation). However the cause of increased incidence of abruptio placenta in non vertex position is still an enigma.

The most common complaint at the admission was bleeding in early preterm period (23-32 weeks of gestation) (13/17, 76.4%), whereas pain (5/11, 45.4%) in group II (>32 weeks of gestation).

In a study cases of abruptio placenta were classified according to the primary symptoms as bleeding and pain groups. They have found that primary symptoms of placental abruption were associated with preterm birth and PE and abdominal pain as a primary symptom predicts poorer pregnancy outcomes in both mothers and neonates (10). Conflict results have been reported about the primary symptoms and the maternal and perinatal outcomes (11, 12).

But in these studies all of the cases of abruptio placenta were included. Maternal and neonatal results would also be affected by the presence of preeclampsia and other associated conditions. In our study we have excluded the patients with associated conditions and we have found no significant difference in Apgar scores at 1 and 5 minute between the groups. Gestational week is the main factor of the neonatal prognosis; so it is hard to make a subjective analysis for neonatal results of the cases.

Intra uterine demise was found in two cases in our sample. They have admitted with pain at 34 and 37 weeks of gestation. Ultrasound revealed IUD. Both of the cases were developed DIC after delivery. IUD was not detected in the cases at early preterm period.

CONCLUSION

Abruptio placenta may occur even in the patients without any risk factors. It should be borne in mind that abruptio placenta may have many different clinical presentations. It has different clinical symptoms and prognosis in early and late preterm period.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Trakya University School of Medicine.

Informed Consent: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - I.U.Ç., C.S.; Design - I.U.Ç., F.V.; Supervision - I.U.Ç., F.V., C.İ., C.S.; Resources - I.U.Ç., C.Y., H.S.; Materials - C.Y., H.S.; Data Collection and/or Processing - I.U.Ç., H.S.; Analysis and/or Interpretation - I.U., H.S., F.V.; Literature Search - C.İ., H.S.; Writing Manuscript - I.U., F.V.; Critical Review - F.V., C.S.

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 kurul onayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - I.U.Ç., C.S.; Tasarım - I.U.Ç., F.V.; Denetleme - I.U.Ç., F.V., C.İ., C.S.; Kaynaklar - I.U.Ç., C.Y., H.S.; Malzemeler - C.Y., H.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - I.U.Ç., H.S.; Analiz ve/veya Yorum - I.U., H.S., F.V.; Literatür Taraması - C.İ., H.S.; Yazıyı Yazan - I.U., F.V.; Eleştirel İnceleme - F.V., C.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309-18. [CrossRef]
2. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005-16. [CrossRef]
3. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, Hallak M, Hackmon R, Mazor M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption: a retrospective analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 34-9. [CrossRef]
4. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hadar A, Gortzak-Uzan L, Katz M, et al. Placental abruption in term pregnancies: clinical significance and obstetric risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 45-9. [CrossRef]
5. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. On reducing the frequency of severe abruptio placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1345-51. [CrossRef]
6. Workalemahu T, Enquobahrie DA, Bizu Gelaye B, Thornton TA, Tekola-Ayele F, Sanchez SE, et al. Abruptio placentae risk and genet-

- ic variations in mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation: replication of a candidate gene association study. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 617. [\[CrossRef\]](#)
7. Pariente G, Wiznitzer A, Sergienko R, Mazor M, Holdberg G, Sheiner E. Placental abruption: critical analysis of risk factors and perinatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; 24: 698-702. [\[CrossRef\]](#)
 8. Nath CA, Ananth CV, DeMarco C, Vintzileos AM; New Jersey-Placental Abruption Study Investigators. Low birth weight in relation to placental abruption and maternal thrombophilia status. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 293. [\[CrossRef\]](#)
 9. Yalcin Bahat P, Turan G, Aslan Cetin B. Abruption Placentae Caused by Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis during Pregnancy: Case Report and Literature Review. *Case Report Obstet Gynecol* 2018; 2018: doi: 10.1155/2018/3869695. [\[CrossRef\]](#)
 10. Mei Y, Lin Y. Clinical significance of primary symptoms in women with placental abruption. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 2446-9. [\[CrossRef\]](#)
 11. Chang YL, Chang SD, Cheng PJ. Perinatal outcome in patients with placental abruption with and without antepartum hemorrhage. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 75: 193-4. [\[CrossRef\]](#)
 12. Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption. *J Obstet Gynaecol Res* 2015; 41: 850-6. [\[CrossRef\]](#)

Kardiyak Sendrom X Hastalarında İnterlökin-17 Serum Seviyesi ve IL-17 Geni -152G/A Polimorfizminin Araştırılması

Investigation of Interleukin-17 Gene-152g/A Polymorphism and IL-17 Serum Levels in Patients with Cardiac Syndrome X

Yasemin Gizem Özer¹ , Burak Önal² , Deniz Özen^{1,3} , Cemre Kandaz¹ , Bülent Demir⁴ , Ahmet Gökhan Akkan¹ 

¹İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstinye Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Özer YG, Önal B, Özen D, Kandaz C, Demir B, Akkan AG. Investigation of Interleukin-17 Gene-152g/A Polymorphism and IL-17 Serum Levels in Patients with Cardiac Syndrome X. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S23-8.

ÖZ

Amaç: Kardiyak Sendrom X (KSX), normal koroner arterlere sahip hastalarda anjina ile birlikte göğüs ağrısının görülmesi olarak tanımlanabilir. İnflamatuvar bir hastalık olan KSX'in patofizyolojisinden endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. İnflamasyon, özellikle iskemik kalp hastalıklarının gelişmesinde oldukça etkili olan bir faktördür. İnflamatuvar yanıt sırasında, B ve T lenfositlerin sayısında ve bu hücrelerden salınan çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir. İnterlökin-17 (IL-17), immün yanıtı oluşturan ve inflamasyonda rol alan birçok sinyal molekülünü de indüklediği için; KSX patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda, IL-17 serum seviyeleri ve IL-17 geni üzerindeki -152G/A polimorfizmi ile KSX arasındaki ilişki incelenmiştir.

Yöntemler: 100 KSX hastası ile 101 sağlıklı kontrol bireyden alınan kan örnekleri kullanılarak, ELISA metodu ile serum IL-17 seviyeleri ölçülmüştür. Örneklerden DNA izolasyonu yapıldıktan sonra, PZR-RFLP yöntemi kullanılarak; IL-17 geni -152G/A polimorfizminin belirlenmesi için genotipleme yapılmıştır.

Bulgular: KSX hastaları ve sağlıklı kontrol bireylerin IL-17 geni -152G/A polimorfizmi sonuçları karşılaştırıldığında; genotip ve allelik dağılım açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,218$). IL-17 serum seviyeleri ise; KSX hastalarında sağlıklı kontrol bireylere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Sonuç: KSX patogenezinde endotelial aktivasyona karşı vücutta inflamatuvar yanıt oluşur. T hücrelerinden salınan proinflamatuvar IL-17'nin kardiyovasküler hastalıklardaki rolünü kanıtlayan, bizim çalışmamızı destekler nitelikte çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, anti-inflamatuvar etkiye sahip statin grubu ilaçların da IL-17 gen ekspresyonunu ve sitokin salınımını inhibe ettiği de gösterilmiştir. Bu bağlamda çalışmamızda, IL-17 düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak belirlenen KSX'li hastalarda görülen inflamatuvar yanıtı baskılamak amacı ile hastalığın tedavisinde statinlerin yardımcı etki sağlayabileceğini öngörmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Kardiyak Sendrom X, inflamasyon, endotelial disfonksiyon, IL-17, -152G/A polimorfizmi

ABSTRACT

Objective: Cardiac syndrome X (CSX) can be defined as experiencing chest pain with angina by patients with normal coronary arteries. Endothelial and microvascular dysfunction is responsible for the pathophysiology of the inflammatory CSX disease. Inflammation is especially an important factor in the progression of ischemic heart diseases. It is accepted that both the number of B and T lymphocytes and expression of various proinflammatory cytokines released from those cells increases during inflammatory response. Different proinflammatory cytokines are produced by activated macrophages and T lymphocytes. Since interleukin-17 (IL-17) induces many signaling molecules, which promote immune response and play a role in inflammation, it is assumed that IL-17 can play a role in the CSX pathogenesis. In our study, the relationship between CSX and IL-17 serum levels and the -152G/A polymorphism on IL-17 gene was investigated.

Methods: Serum IL-17 levels of blood samples were analyzed from 100 patients with CSX and 101 healthy control individuals using the Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method. After the DNA isolation was performed from blood samples, the IL-17 gene-152G/A polymorphisms were detected based on the PCR-RFLP method for both patients and healthy individuals. The promoter region of the IL-17 gene was

ORCID IDs of the authors: Y.G.Ö. 0000-0003-1107-8623; B.Ö. 0000-0002-7846-875X; D.Ö. 0000-0002-3095-1208; C.K. 0000-0002-0589-7465; B.D. 0000-0003-3252-5218; A.G.A. 0000-0003-3210-2709.

amplified by the PCR method, and then, genotyping was performed using PCR products for the RFLP step. After that, obtained data for CSX patients and the healthy control group were compared using the statistical analysis.

Results: When the IL-17 gene-152G/A polymorphism genotyping results of patients with CSX and healthy control individuals were compared, no statistically significant difference was observed in both genotypic and allelic distributions ($p=0.218$). The IL-17 serum levels were found to be statistically significantly higher in patients with CSX than in healthy controls ($p<0.001$).

Conclusion: Endothelium plays a significant role in the regulation of vascular functions. Inflammatory response is generated against the endothelial activation in the CSX pathogenesis. An increase in the CRP levels, which is a marker of inflammation, is common for both coronary artery disease and CSX, associated with endothelial dysfunction. Helper T cells play important roles in cardiovascular diseases. IL-17 induces the expression of different proinflammatory cytokines and chemokines, participating in the tissue infiltration and destruction. There are also several studies that prove the significant role of proinflammatory IL-17, which is released from T cells, in cardiovascular diseases, supporting our results. In addition, it has been demonstrated that statins, having anti-inflammatory effects, inhibit the IL-17 gene expression and cytokine release. In this context, we foresee that statins can have a subsidiary effect on the CSX treatment to suppress the inflammatory response in patients in who the IL-17 levels were determined as significantly higher than in healthy controls.

Keywords: Cardiac Syndrome X, inflammation, endothelial dysfunction, IL-17, -152G/A polymorphism

GİRİŞ

Kardiyak Sendrom X (KSX); tipik egzersizle oluşan göğüs ağrısı ve normal koroner arterleri olan hasta grubunu tanımlamak için kullanılmasına rağmen, hastalığın kesin tanısı için kılavuzlarda henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Bunun nedeni ise, sendromun heterojen bir yapıda olması ve birçok farklı patolojik mekanizma içermesidir (1). KSX'in patogenezinde ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. Normal koroner arterlere sahip anjinal hastalarda göğüs ağrısı algısında artış olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir; ancak, bu ağrının kökeninde kardiyak bir problem olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır. KSX'teki mikrovasküler disfonksiyon, tüm hastalarda aynı olması beklenmeyen, birden çok mekanizmaya bağlı olabilir (2).

İskemik kalp hastalıklarının başlamasında ve ilerlemesinde immünopatolojinin ve inflamasyonun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Aterosklerotik fonksiyon bozukluklarında; monosit/makrofajlar ile T hücreleri ve B hücreleri gibi lökositlerin miktarının arttığı belirlenmiştir (3). Normal yapıdaki endotel hücreleri, lökositlerin yapışmasına karşı dirençlidir. Ancak inflamasyon başladığında, endotel hücrelerinin yüzeyinde selektin ailesinden olan moleküllerin ekspresyonu artar. Bu moleküller monositlerin endotel hücrelerine yapışmasına aracı olurlar. Endotel hücre yüzeyine yapışan monositler, intimaya geçerler ve makrofajlara dönüşürler. Böylece aterosklerotik lezyonların erken formu olan lipid yüklü makrofajlar veya köpük hücrelerinden meydana gelen yağlı çizgiler oluşur (4).

Aktive olan makrofajlar ve T lenfositler tarafından çeşitli proinflatuvar sitokinler üretilmekle birlikte, sitokinlerin adipositlerden de salgılandığı bildirilmiştir (5). IL-17; birçok immün sinyal molekülünü indüklemesi sebebi ile belirgin bir proinflatuvar özelliğe sahiptir ve patofizyolojisinde inflamasyonun önemli bir rol oynadığı düşünülen KSX patogenezinde IL-17'nin de görev aldığı düşünülmektedir (6). IL-17; fibroblastlar, endotel hücreleri, epitel hücreleri, keratinositler ve makrofajlar gibi birçok farklı tip hücrede IL-6, G-CSF, GM-CSF, IL-1 β , TGF- β , TNF- α gibi sitokinlerin, IL-8, GRO- α ve MCP-1 gibi kemokinlerin ve PGE2 gibi prostaglandinlerin üretimine neden olur. IL-17 ailesinin her üyesinin ekspresyonu birbirinden farklıdır. IL-17A ve IL-17F'nin ekspresyonu; yalnızca sınırlı sayıdaki küçük bir grup aktive T hücrelerinde görülür ve inflamasyon sırasında regülasyona uğrar (7).

Biz bu çalışmamızda, KSX patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen IL-17 geni -152G/A polimorfizmini ve IL-17 serum seviyelerini

hedefleyerek; inflamasyonun hastalık ile olan ilişkisini genetik temeller üzerinden açıklamayı amaçlamaktayız.K

YÖNTEMLER

Çalışmaya, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalayan hastalar ve kontrol bireyler katıldı. Çalışma; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi bünyesindeki klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylandı (Onay no: 35453) ve Dünya Tıp Birliği'nin yayınladığı Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütüldü. Hastanemizdeki kardiyoloji kliniğinde, tanısı 2013 Avrupa Kardiyoloji Derneği Kararlı Koroner Hastalığı Yönetimi Kılavuzu (8) kriterlerine göre konulmuş, ardışık 100 KSX hastası ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip, Framingham risk skoruna göre 10 yıllık kardiyak olay geçirme olasılığı %10'un altında olan ardışık asemptomatik 101 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Dışlanma kriterleri olarak da; koroner arter hastalığı, geçirilmiş akut koroner sendrom, yavaş koroner akım sendromu, koroner ektazi, vazospastik anjina, koroner anjiyografide miyokardiyal köprü bulgusu, konjestif kalp yetmezliği, valvüler kalp hastalığı, kardiyomyopatiler, konjenital kalp hastalığı, perikardiyal ve miyokardiyal hastalıklar, atriyal fibrilasyon, sol dal bloğu, pulmoner emboli, geçirilmiş sebrovasküler olay, aktif enfeksiyon, neoplazi, otoimmün hastalıklar, hepatik disfonksiyon ve renal disfonksiyon (serum kreatin düzeyi > 1.5 mg/dL) belirlenmiştir.

Kan Örneklerinin Toplanması ve DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol bireylerden 12 saat gece açlığı sonrası antekübital ven yolu ile K₃EDTA'lı tüplere alınan kan örnekleri -20°C'de saklandı. Kan örneklerinden genomik DNA izolasyonu; Invitrogen Pure-Link Genomik DNA kiti (K1820-02) (ThermoFisher, Carlsbad, CA, USA) kullanılarak, kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Ardından, Thermo Scientific Nanodrop 2000 (Carlsbad, CA, ABD) ile 260 ve 280 nm dalga boylarında ölçüm yapılarak, izole edilen DNA'ların A260/A280 Optik Dansite (OD) değerleri belirlendi ve bu değerlerin 1,8 \pm 0,2 arasında; DNA konsantrasyonlarının ise, 75-180 ng/ μ L olduğu belirlendi. Elde edilen genomik DNA örnekleri, genotipleme için kullanılmaya dek -20°C'de muhafaza edildi.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ve Genotipleme

Çalışmada, IL-17 geninin promotör bölgesi üzerindeki -152G/A polimorfizmini belirleyebilmek amacı ile polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi kullanıldı (Applied Biosystems 2720) (Foster City, CA, ABD). PZR döngüsünün ilk denatürasyon aşaması 94°C'de 5 dakika, daha sonra 35 döngü olarak denatürasyon, primer bağlanması ve uzama aşamaları sırasıyla 94°C'de 20 saniye,

60°C'de 40 saniye ve 72°C'de 30 saniye olarak ayarlandı. Onu takip eden 72°C'de 5 dakikalık son uzama aşaması ile de işlem son buldu. IL-17 geninin promotör bölgesindeki hedef polimorfizmi içeren 344 bç'lik bölgeyi çoğaltmak amacı ile kullanılan primer dizileri Tablo 1'de gösterilmektedir. İşlem sonunda elde edilen PZR ürünleri, %1.5'lik agaroz jelde yürütülüp; UV altında gözlemlenerek istenilen ürünlerin oluşup oluşmadığı kontrol edildi.

Ardından elde edilen PZR ürünleri, genotipleme için RFLP (Restriction Fragments Length Polymorphism=Restriksiyon Fragmentleri Uzunluk Polimorfizmi) yöntemi kullanılarak XmnI restriksiyon enzimi ile kesildi. Kesim ürünleri, %2'lik agaroz jelde yürütülerek analizleri yapıldı.

ELISA

Alınan periferik kan örneklerinin 5000 rpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edilmesi ile kan serumları elde edildi. Örneklerdeki IL-17 serum seviyeleri, eBioscience Platinum ELISA kiti (ThermoFisher, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences versiyon 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) istatistik yazılım programı kullanılarak yapıldı. Özet veriler ortalama±SD ve yüzde açısından sunuldu. Grupların kantitatif değerlerini kıyaslarken bağımsız gruplar için t-testi ve kategorik özellikleri kıyaslarken Ki-kare testi uygulandı. İki ayrı özelliğin kantitatif verilerinin ve alt grup kıyaslamaları ise iki yönlü ANOVA ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p<0,05 olarak belirlendi.

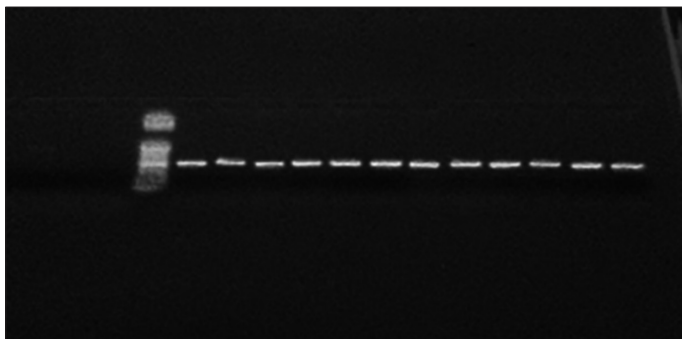
BULGULAR

IL-17 Geni -152G/A Polimorfizminin Belirlenmesi

Çalışmada, KSX hastalarının ve kontrol bireylerin genomik DNA'larından, uygun primerler kullanılarak PZR metodu ile IL-17 geni promotör bölgesinin çoğaltılması sağlandı. PZR işlemi sonucunda elde edilen ürünler, agaroz jel elektroforezi yöntemi ile görüntülenerek, istenilen sonucun alındığı doğrulandı (Resim 1).

Tablo 1. Hedef bölgenin çoğaltılması amacı ile PZR işleminde kullanılan primerler

Gen	Primerler	PZR ürünü
IL-17	5' CAG AAG ACC TAC ATG TTA CT 3'	344 bç
	5' GTA GCG CTA TCG TCT CTC T 3'	



Resim 1. IL-17 geni promotör bölgesi PZR ürünlerinin agaroz jel elektroforezinde gösterilmesi. İlk kuyu, moleküler ağırlık belirteci; diğer 12 kuyu, 344 bç'lik PZR ürünleridir

Promotör bölgede bulunan -152G/A polimorfizminin belirlenmesi amacı ile çoğaltılan 344 bç uzunluğundaki DNA parçaları, XmnI restriksiyon enzimi kullanılarak kesildi. Kesim sonucunda, 213 bç ve 131 bç uzunluğundaki bantların görüldüğü örnekler AA, kesim bölgesi bulunmayan 344 bç uzunluğundaki tek bir bant olarak görülen örnekler GG ve 344, 213 ve 131 bç uzunluklarındaki bantların görüldüğü örnekler ise AG genotipleri olarak belirlendi. Hasta ve kontrol bireylere ait bazı örneklerin XmnI kesim ürünleri Resim 2'de gösterilmektedir.

Belirlenen genotiplerin dağılım oranları, KSX hastalarında AA %20.0, AG %37.0, GG %43.0; kontrol grubunda ise, AA %11.9, AG %35.6 ve GG %52.5 olarak saptandı (Tablo 2). IL-17 geni -152G/A polimorfizminin genotip dağılımı açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,05) (Tablo 2). Aynı zamanda, IL-17 geni -152G/A polimorfizminin allelik dağılımı bakımından da KSX hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05) (Tablo 3).

IL-17 Serum Seviyesi Sonuçları

IL-17 serum seviyeleri, ELISA metodu ile belirlendi. KSX hasta grubunun ortalama IL-17 serum seviyesi 16,39±6,21 pg/mL olarak bulunurken; kontrol grubunda ise bu değer 9,07±3,35 pg/mL olarak ölçüldü (Resim 3). Hasta ve kontrol gruplarına ait serum IL-17 seviyeleri karşılaştırıldığında, hasta grubunun IL-17 seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p<0,001).

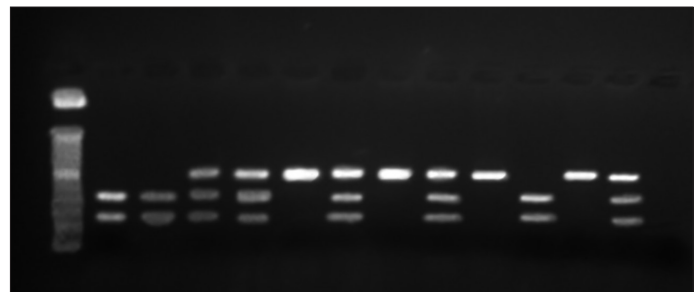
Demografik Veri Sonuçları

Çalışmaya dâhil edilen KSX hastaları ve kontrol bireyler karşılaştırıldıklarında; kadınlarda KSX hastalığının görülme sıklığı, kontrol grubundaki bireylerden anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05).

Tablo 2. KSX hastaları ve kontrol bireylerin IL-17 geni -152G/A polimorfizmi genotip dağılımı

IL-17 promotör	Kontrol [n (%)]	Hasta [n (%)]	Toplam [n (%)]
AA	12 (11,9)	20 (20,0)	32 (15,9)
AG	36 (35,6)	37 (37,0)	73 (36,3)
GG	53 (52,5)	43 (43,0)	96 (47,8)
Toplam	101 (100,0)	100 (100,0)	201 (100,0)

p=0,218; $\chi^2=3,050$ olarak belirlenmiş ve anlamlı bir fark bulunamamıştır



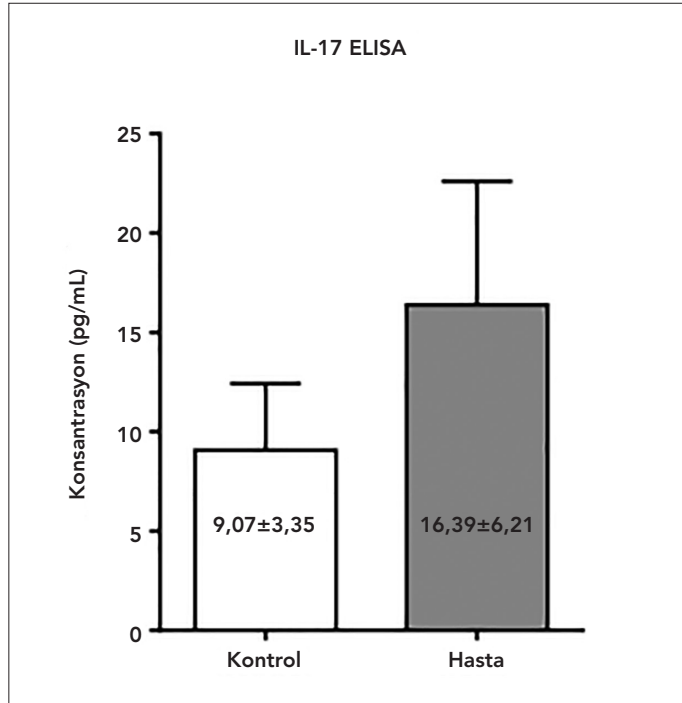
Resim 2. IL-17 geninin XmnI restriksiyon enzimi ile kesimi sonucu oluşan kesim ürünleri. İlk kuyu, moleküler ağırlık belirteci, 2. ve 3. kuyular 131 ve 213 bç'lik bantların görüldüğü AA; 4. ve 5. kuyular 344, 213 ve 131 bç'lik bantların görüldüğü AG ve 6. kuyu 344 bç'lik tek bir bantın görüldüğü GG genotipleridir

Ayrıca, KSX hastalarında sigara kullanımı da anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ve aynı zamanda hastalarda hipertansiyon ve diyabetin varlığı da kontrol bireylere oranla daha fazladır. Anjiyotensin reseptör blokeri/anjiyotensin reseptör inhibitörü kullanımı, kardiyovasküler hastalık veya miyokard enfarktüsü geçirme veya birinci dereceden akrabalarından erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşından önce ani ölümün gerçekleşmesi ile tanımlanan aile öyküsü her iki grup arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

Egzersiz stres testi pozitifliği hasta bireylerde %62 olarak belirlenirken; kontrol bireylerde ise %0 olarak belirlendi. Hemogloblin düzeylerinin KSX hastalarında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük olduğu ortaya çıkmıştır. Bunların yanında, her iki grubun demografik verilerinin kıyaslanmasında; vücut kütle endeksi, kalsiyum kanal blokeri ve statin kullanımı ile platelet, ortalama trombosit hacmi, AST, ALT, TG, GGT, total kolesterol LDL ve HDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Kardiyak Sendrom X (KSX); anjina pektoris ve egzersiz stres testi esnasında miyokard iskemisine işaret eden ST segment depresyonu-



Resim 3. KSX hastaları ve kontrol bireylerinin serum IL-17 seviyeleri
KSX: Kardiyak Sendrom X

Tablo 3. IL-17 geni -152G/A polimorfizmi allelik dağılım tablosu

	Kontrol [n (%)]	Hasta [n (%)]
A n (%)	60 (29,7)	77 (38,5)
G n (%)	142 (70,3)	123 (61,5)
$\chi^2=3,462$; $p=0,063$ olarak belirlenmiş ve anlamlı bir fark bulunmamıştır		

na sahip olmanın yanında; normal koroner anjiyografi ile karakterizedir. KSX, bazı hastalarda görülen mikrodolaşım bozukluklarından dolayı mikrovasküler anjının eşdeğeri olarak düşünülmüştür. KSX hastalarında mikrovasküler düzeydeki vazodilatasyonun bozulmasının; dolayısı ile endotelial disfonksiyonun, miyokard iskemisi ve anjina patogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilmektedir (9, 10). Bir endotelial aktivasyon göstergesi olan endotelial disfonksiyon da proinflatuvar, proliferatif ve prokoagulan ortam yaratır (11). İnflamasyonun bir göstergesi olan C-reaktif protein (CRP) seviyesinin yükselmesi, endotelial disfonksiyon ile ilişkili koroner arter hastalığı ve KSX için ortak bir belirteçtir (12).

Tablo 4. KSX hastaları ve kontrol grubuna ait demografik bilgiler

	KSX hastaları (n=100)	Kontrol Bireyler (n=101)	p
Yaş	54,67	49,23076923	<0,001
Kadın/Erkek	71/29	55/49	0,007
BMI	25,028	24,87980769	0,641
HT n (%)	43 (43)	12 (11,5)	<0,001
DM n (%)	32 (32)	0	
AÖ n (%)	31 (31)	15 (14,4)	0,004
SİGARA n (%)	39 (39)	25 (24)	0,021
İlaç Tedavisi n (%)			
BB	16 (16)	7 (6,7)	0,036
KKB	20 (20)	5 (4,8)	
ACEİ/ARB	24 (24)	8 (7,7)	0,001
STATİN	23 (23)	15 (14,4)	0,115
EFOR	62 (62)	0	
HB	12,45±1,69	13,14±1,63	0,003
PLT	251,69±80,26	249,26±58,84	0,805
MPV	8,66±1,33	8,55±1,02	0,513
AST	20,35±9,50	22,75±13,13	0,138
ALT	21,65±15,71	20,58±10,83	0,569
GGT	23,42±12,96	25,73±11,60	0,181
Biyokimya			
TG (mg/dL)	152,23±88,09	132,72±64,27	0,071
TK (mg/dL)	199,18±37,60	200,60±34,49	0,778
LDL (mg/dL)	119,58±34,08	120,43±29,34	0,848
HDL (mg/dL)	48,15±11,56	46,58±34,21	0,665

BMI: vücut kitle indeksi; HT: hipertansiyon; DM: diabetes mellitus; AÖ: aile öyküsü; BB: beta bloker; KKB: kalsiyum kanal blokeri; ACEİ/ARB: anjiyotensin II reseptör blokeri/anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; HB: hemoglobin; PLT: platelet sayısı; MPV: ortalama platelet hacmi; AST: aspartat aminotransferaz; ALT: alanin aminotransferaz; GGT: gama-glutamil transferaz; TG: trigliserit; TK: total kolesterol; LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein

Yardımcı T hücre yanıtları, kardiyovasküler hastalıklarda büyük öneme sahiptir (3). Herhangi bir uyarın, plazmada bulunan ve hücrelerden serbestleşen bir takım kimyasal mediyatörleri tetikleyerek inflamasyonu başlatır (13). İnflamatuvar yanıt sırasında da; nitrik oksit, trombosit aktive edici faktör ve sitokinler gibi bazı endojen mediyatörler, gerektiğinde membran fosfolipidlerinden sentezlenir (14).

Belirgin proinflamatuvar özelliğe sahip olan IL-17, KSX patogenezinde rol oynuyor olabilir (6, 15). IL-17 esas olarak T hücrelerinden salgılanan bir sitokindir; ancak makrofajlardan, dendritik hücrelerden ve doğal öldürücü hücrelerden de salgılandığı bilinmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, hücre adezyon moleküllerinin ve büyüme faktörlerinin üretimi, IL-17 ile tetiklenebilmektedir (6). Aynı zamanda IL-17, aortik dokularda monosit birikimini ve aktivasyonunu da düzenleyici göreve sahiptir. IL-17A ve IFN- γ karşılıklı etki ile IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve CXCL10 gibi bazı inflamatuvar faktörleri uyarır ve böylece olası inflamatuvar süreci tetikler. Bu sonuçlar, IL-17'nin proinflamatuvar süreçteki rolünü destekler niteliktedir (7).

Kardiyak Sendrom X, erkeklere kıyasla kadınlarda daha sık görülür. Özellikle menopozal ve ovaryum yetmezliği semptomları yaşayan kadınlarda KSX görüldüğü gözlenmiştir. KSX, östrojen eksikliği yaşayan post menopozal kadınlarda daha çok görülmektedir. Östrojen eksikliği, endotel disfonksiyonu ve/veya anormal ağrı algısı olan kadınlarda KSX için bir tetikleyici olabilir. Söz konusu kadın hastalarda östrojen replasman tedavisinin göğüs ağrısını önlemede olumlu sonuçlar doğurabileceği öne sürülmüştür (16). Bizim çalışmamızın demografik bulguları da kadınlarda KSX'in daha sık görüldüğünü destekler niteliktedir.

Çalışmamızda, Türk toplumunda KSX hastalığı ile IL-17 geninin promotör bölgesinde bulunan -152G/A polimorfizmi arasındaki ilişkiyi PZR-RFLP yöntemini kullanarak araştırdık. KSX hastaları ve benzer demografik özelliklere sahip sağlıklı kontrol bireylere ait genomik DNA örnekleri kullanılarak yapılan genotipleme sonucunda, genotip dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,218$). IL-17 geni -152G/A polimorfizmi allel dağılımı bakımından incelendiğinde ise, anlamlı olmasa da anlamlılığa yakın bir sonuç elde edildi ($p=0,063$). Buna bağlı olarak; ileride yapılacak olan çalışmalarda hasta ve kontrol bireylerin sayısının artırılması ile KSX hastalığı ve -152G/A polimorfizmi allelik dağılımı arasındaki ilişki açısından anlamlı sonuç elde edilebileceği öngörülebilir.

Çalışmanın diğer aşamasında, hasta ve kontrollere ait serum örneklerinin IL-17 serum düzeyleri ELISA metodu ile belirlendi. Elde edilen sonuca göre, iki grup arasında yapılan istatistiksel değerlendirmede, hasta bireylere ait IL-17 seviyelerinin, kontrol bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Literatürde KSX hastalarında IL-17 serum seviyelerinin incelendiği bir çalışma henüz bulunmamaktadır. İnflamatuvar hastalığa sahip bireylerde yapılan çalışmalarda, IL-17 serum seviyesinin hasta grubunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir ve bu sonuçlar da bizim çalışmamızı destekler niteliktedir (17). Jafarzadeh ve ark. akut miyokard infarktüsü geçirmiş ve stabil olmayan anjinası olan hastalarda, IL-17 serum düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (18). Yapılan bir çalışmada, hipertansiyonu olan hastalarda IL-17 seviyesinin yükseldiği; ateroskleroz ve koroner arter hastalığı faktörleri çıkarıldığında da, IL-17'nin yine hipertansiyona sahip hastalarda risk faktörü olarak gözlemlendiği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, IL-17 geni çıkarılan farelerde vasküler fonksiyonların korunduğu, süperoksit üretiminin ve aortik T hücre infiltrasyonunun azaldığı gösterilmiştir (19). Çin'de yapılan çalışmalara göre, koroner arter hastalarında IL-17 ve Th17 düzeylerinde de artış olduğu bildirilmiştir (20, 21). Ayrıca, inflamasyon ve dolayısı ile de kardiyovasküler hastalık belirteci olabilecek CRP artışında IL-17'nin etkili olduğu, hepatosit ve koroner arter düz kas hücre kültürlerinde de gösterilmiştir (22). IL-17; doku infiltrasyonu ve yıkımında görev alan IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin, makrofaj kemoatraktan protein-1 gibi kemokinlerin ve matris metalloproteinazların ekspresyonunu tetikleme özelliğine sahiptir. Bu şekilde IL-17'nin proinflamatuvar sitokin olarak görev aldığı, çeşitli *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarda belirtilmiştir (23).

Ayrıca, anti-inflamatuvar etkisi bilinen HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin IL-17 gen ekspresyonunu ve T hücreleri tarafından salınımını inhibe ettiği bilinmektedir (24). Bu bağlamda da serum düzeylerini yüksek olarak belirlediğimiz ve patogenezinde inflamasyonun suçlandığı KSX hastalarında statin kullanımının rutin tedavi seçenekleri arasına girmesi ile inflamasyona bağlı bulguların önlenebileceği ya da azaltılabileceği aşikardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları içerisinde; proje bütçesinin belirli limitler dahilinde olmasından dolayı IL-17 geni üzerindeki farklı polimorfizmlere de bakılamaması bulunmaktadır. Bunun yanı sıra yine kısıtlı bütçeden dolayı, hasta sayısının ve kontrol sayısının artırılmaması da kısıtlama olarak sayılabilir. Ayrıca IL-17'nin yanısıra; KSX patogenezinde rol oynadığı düşünülen diğer sitokinlerin, hs-CRP gibi diğer inflamatuvar belirteçler ile mikrovasküler disfonksiyon, vasküler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gelişmesinde rol oynadığı gösterilen ilave belirteçlerin çalışılmaması da bir diğer kısıtlılık olarak değerlendirilebilir. Bunun yanında başka bir kısıtlılık ise hastalara KSX tanısının koroner anjiyografi ile konulmasıdır. Çünkü bir lümenografi olan koroner anjiyografi; koroner lümeni daraltmayan, dışa doğru büyüyen ekzantrik plakları belirlemede yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla intravasküler ultrasonografi (IVUS) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi intrakoroner görüntüleme yöntemlerinin çalışmamızda kullanılmaması da bir diğer kısıtlılık olarak yorumlanabilir.

SONUÇ

Çalışmamızda, IL-17 -152G/A polimorfizmi ile KSX hastalığı arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunamamasına rağmen; IL-17 serum düzeyi hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Bu nedenle, KSX'in patogenezinde sorumlu endotel disfonksiyonda ve inflamatuvar hastalıklarda rolü olduğu bilinen IL-17 sitokinini kodlayan gen üzerinde görülen çeşitli polimorfizmlerin, KSX hastalığı için bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. IL-17 geni üzerindeki bu polimorfizmler ile KSX hastalığı arasındaki ilişkinin daha iyi aydınlatılması için ise, sitokin konformasyonel değişikliğe sebep olabilecek daha farklı polimorfizmler de çalışmaya dâhil edilerek veya örnek sayıları artırılarak daha kapsamlı araştırmalar yapılabilir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa - Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır. (Onay no. 35453)

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 23172).

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of İstanbul University Cerrahpaşa-Cerrahpaşa School of Medicine (Approval no. 35453).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Financial Disclosure: The study was supported by the Scientific Research Projects of İstanbul University (Project No.: 23172).

KAYNAKLAR

- Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14. [\[CrossRef\]](#)
- Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2627-33. [\[CrossRef\]](#)
- Dierich MP, Erdei A, Huemer H, Petzer A, Stauder R, Schulz TF, et al. Involvement of complement in B-cell, T-cell and monocyte/macrophage activation. *Immunol Lett* 1987; 14: 235-42. [\[CrossRef\]](#)
- Galle J, Quaschnig T, Seibold S, Wanner C. Endothelial dysfunction and inflammation: what is the link? *Kidney Int Suppl* 2003; 45-9. [\[CrossRef\]](#)
- Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-28.
- Yao Z, Painter SL, Fanslow WC, Ulrich D, Macduff BM, Spriggs MK, et al. Human IL-17: a novel cytokine derived from T cells. *J Immunol* 1995; 155: 5483-6.
- Aggarwal S, Gurney AL. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71: 1-8.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003. [\[CrossRef\]](#)
- Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, Pozderac R, Boudoulas H. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: a marker of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993; 126: 1320-5. [\[CrossRef\]](#)
- Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83. [\[CrossRef\]](#)
- Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 631-8. [\[CrossRef\]](#)
- Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 660-7. [\[CrossRef\]](#)
- Lentsch AB, Ward PA. Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 2000; 190: 343-8. [\[CrossRef\]](#)
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454: 428-35. [\[CrossRef\]](#)
- Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. IL-17 cytokine family. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1265-73. [\[CrossRef\]](#)
- Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 620-6. [\[CrossRef\]](#)
- Gullick NJ, Abozaid HS, Jayaraj DM, Evans HG, Scott DL, Choy EH, et al. Enhanced and persistent levels of interleukin (IL)-17⁺ CD4⁺ T cells and serum IL-17 in patients with early inflammatory arthritis. *Clin Exp Immunol* 2013; 174: 292-301. [\[CrossRef\]](#)
- Jafarzadeh A, Esmaeeli-Nadimi A, Nough H, Nemati M, Rezayati MT. Serum levels of interleukin (IL)-13, IL-17 and IL-18 in patients with ischemic heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9: 75-83.
- Madhur MS, Lob HE, McCann LA, Iwakura Y, Blinder Y, Guzik TJ, et al. Interleukin 17 promotes angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *Hypertension* 2010; 55: 500-7. [\[CrossRef\]](#)
- Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 699-706. [\[CrossRef\]](#)
- Cheng X, Yu X, Ding YJ, Fu QQ, Xie JJ, Tang TT, et al. The Th17/Treg imbalance in patients with acute coronary syndrome. *Clin Immunol* 2008; 127: 89-97. [\[CrossRef\]](#)
- Patel DN, King CA, Bailey SR, Holt JW, Venkatachalam K, Agrawal A, et al. Interleukin-17 stimulates C-reactive protein expression in hepatocytes and smooth muscle cells via p38 MAPK and ERK1/2-dependent NF-kappaB and C/EBPbeta activation. *J Biol Chem* 2007; 282: 27229-38. [\[CrossRef\]](#)
- Kolls JK, Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 2004; 21: 467-76. [\[CrossRef\]](#)
- Zhang X, Jin J, Peng X, Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4⁺ lymphocytes. *J Immunol* 2008; 180: 6988-96. [\[CrossRef\]](#)

Dirençli Epilepsili Hastalarda İlk Nöbet Tipi ve Nöbet Çeşitliliğinin Değerlendirilmesi

Evaluating the First Type of Seizure and Variety of Seizures in Resistance Epileptic Patients

Fatma Çetinkaya Çat¹ , Mehmet Sait Okan² 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Kliniği Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Cite this article as: Çetinkaya Çat F, Okan MS. Evaluating the First Type of Seizure and Variety of Seizures in Resistance Epileptic Patients. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S29-34.

ÖZ

Amaç: Epilepsili çocukların çoklu anti-epileptik ilaç kullanılmasına rağmen nöbet kontrolü sağlayamayan kısmı dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı epilepsili hastalarda direnç gelişimi açısından risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği ile direnç gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntemler: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009- 31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları geriye yönelik incelenerek veriler elde edildi.

Bulgular: Vakaların 120'si kız (%49), 125'i erkek (%51) çocuktan oluşmaktaydı. Yaş aralığı 1 ile 18 yaş arasında değişmekte olup median değer 8,3 (1-18) yaş olarak bulundu. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si iyi kontrollü grup olarak bulundu. Dirençli epilepsili hastalarda ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği açısından bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı. En fazla görülen nöbet tipi dirençli grupta myoklonik vasıflı nöbet (%25,6) iken, iyi kontrollü grupta fokal başlangıçlı jeneralize nöbet (%34,2) olarak bulundu. Her iki grup arasında nöbet tipi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$). Nöbet çeşitliliği açısından bakıldığında üç ve daha fazla çeşitte nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla (%60,7) olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada ilk nöbet tipi ve nöbet çeşitliliğinin epilepsili hastalarda direnç gelişimi açısından önemli risk faktörleri olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Epilepsi, dirençli epilepsi, çocuk, nöbet tipi

ABSTRACT

Objective: Despite the fact that children with epilepsy use multiple antiepileptic drugs, the part of the epileptic group without the seizure control constitutes a resistant epilepsy group. This study evaluates the first type of seizure and the variety of seizures and resistance development that we think might be a risk factor for the development of resistance in epileptic patients.

Methods: Data were obtained retrospectively from the files of patients diagnosed with epilepsy who were monitored for at least 2 years between January 1, 2009, and December 31, 2011, at the Uludağ University School of Medicine; Department of Pediatric Neurology.

Results: One hundred twenty patients were girls (49%) and 125 were boys (51%). The age range was 1-18 years and the median value was 8.3 (1-18) years. One hundred and twenty of the 245 patients who met the diagnostic criteria for resistant epilepsy were found to be well controlled. In patients with resistant epilepsy, the first seizure type and the variety of seizures were compared in these two groups of patients. It was observed that the most common type of seizure seen in the refractory group was myoclonic seizures (25.6%), whereas the most common type of seizure was generalized seizure with focal onset (34.2%) in well-controlled group. There was statistically significant difference between groups ($p<0.05$). In terms of seizure types, it was observed that the refractory group included more patients (60.7%) with three or more types of seizure ($p<0.05$).

Conclusion: In this study, we found that the first seizure type and seizure variability were important risk factors for resistance development in epileptic patients.

Keywords: Epilepsy, resistant epilepsy, child, seizure type

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütüncü epilepsi; birçok etyolojik nedenin yol açtığı kronik serebral fonksiyon bozukluğunda görülen tekrarlayan nöbetler şeklinde tanımlanmaktadır. Görülme sıklığı çocuk ve adolesanlarda 50-100/100,000 civarında olmakla birlikte bu popülasyonun %4-10 kadarı adolesan döneme kadar en az bir kez

nöbet geçirmektedir. Tüm dünyada en az 50 milyon insanı etkilemekte olup bunların yaklaşık %80'i gelişmekte olan ülkelerdedir ve bu ülkelerde insanların %80-90'ı ya yetersiz tedavi görmekte ya da hiç tedavi görmemektedir (1, 2-6, 7-9).

Nöbet ve epilepsi terimleri farklı kavramlar olup birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Epilepsi teriminin tam olarak karşılığı "nöbet"

ORCID IDs of the authors: F.Ç.Ç. 0000-0003-2125-5777; M.S.O.0000-0002-7155-6634.

değildir ancak "nöbet hastalığı" denilebilir. Nöbetler bulgudur, fakat epilepsi tekrarlayan nöbetlerle karakterize bir hastalıktır. Nöbetler nöronların anormal, istemsiz, zaman sınırlı ritmik deşarjlarından kaynaklanan paroksizmal semptomlarıdır. Konvülsiyonlar, nöbet esnasında oluşan kas kasılmalarını ifade eder (6, 10-17).

Epilepsili çocukların büyük bir kısmında tek antiepileptik ilaçla, daha az bir kısmında çoklu antiepileptik ilaçla nöbet kontrolü sağlanırken diğerlerinde ise çoklu antiepileptik ilaç kullanılmamasına rağmen nöbet kontrolü sağlanamamaktadır. İşte bu çoklu antiepileptiklere rağmen nöbet kontrolü sağlanamayan vakalar dirençli epilepsi grubunu oluşturmaktadır (18-20).

2011 yılında Sillanpaa ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dirençli epilepsi; etkin düzeyde en az iki antiepileptik ilaç kullanımına rağmen ortalama ayda bir veya daha fazla nöbet geçirme, en az 3 ay boyunca nöbetsiz dönemin olmaması olarak tanımlanmıştır (21). Çalışmamızda en az iki yıl Uludağ Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinden epilepsi tanısı ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epileptik hastalar olarak kabul edildi. Konvülsiyon nedeni ile acilde kullanılan, epileptik status esnasında kullanılan, ilaç düzeyi oluşturulamadan veya ilaç yan etkisi ortaya çıktığından kesilen ilaçlar üç ilaca dahil edilmedi.

Epilepside Sınıflama

Nöbetler temel olarak parsiyel ve jeneralize nöbet olmak üzere iki ana sınıfta incelenirler. Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE-International League Against Epilepsy) epileptik nöbetlerin uluslararası sınıflandırmasını ilk kez 1981 yılında yapmış, epilepsi ve epileptik sendromları ise 2010 yılında tekrar gözden geçirerek sınıflandırmıştır (22). Epileptik nöbetlerin sınıflandırması aşağıda belirtilmiştir.

Epileptik Nöbetlerin Uluslararası (ILAE) Sınıflaması

I. Parsiyel (Lokal, Fokal) Nöbetler:

A. Basit Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bozukluğu yoktur)

1. Motor semptomlu nöbetler
2. Somatosensoriyel veya özel duysal semptomlu nöbetler
3. Otonomik semptom veya bulguları olan nöbetler
4. Psişik semptomlu nöbetler.

B. Kompleks Parsiyel Nöbetler: (Bilinç bulanıklığı vardır)

1. Basit parsiyel başlangıçlı bilinç bulanıklığının izlediği nöbetler
2. Başlangıçtan itibaren bilinç bulanıklığı olan nöbetler

C. Sekonder Generalize Olan Parsiyel Nöbetler:

1. Basit parsiyel şekilde başlayıp generalize olan nöbetler
2. Kompleks parsiyel şekilde başlayıp generalize olan nöbetler
3. Basit parsiyel şekilde başlayıp, kompleks parsiyele dönüşüp generalize olan nöbetler.

II. Generalize Nöbetler: (Konvülsif veya Nonkonvülsif)

- A. Absans nöbetler
- B. Myoklonik nöbetler
- C. Tonik nöbetler
- D. Klonik nöbetler
- E. Atonik nöbetler
- F. Tonik-klonik nöbetler

III. Sınıflandırılmayan Epileptik Nöbetler

Yapılan çalışmalarda dirençli epilepsi gelişimi ile geçirilen ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği arasındaki öneme değinilmiştir. Bu çalışmanın amacı epilepsili hastalarda direnç gelişimi açısından risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği ile arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bu şekilde bir değerlendirme dirençli epilepsi hastalarını takip eden klinisyenlere tedavi ve izlem konusunda yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

YÖNTEMLER

Uludağ Üniversitesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı Polikliniğinde epilepsi tanısı almış, en az iki yıldır izlemde olan 01.01.2009-31.12.2012 tarihleri arasında takip edilen hastaların dosyaları geriye yönelik incelenerek veriler elde edildi. Hastaların dosya kayıtlarından; nöbet tipi ve nöbet çeşidi, hastaların cinsi ve yaşları kayda alındı. Ocak 2009- Aralık 2012 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğine konvülsiyon nedeni ile başvurarak epilepsi tanısı alan 1500 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalar arasından en az iki yıl düzenli takibe gelen ve dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hasta çalışmaya alındı.

Çalışmamızda en az iki yıl Uludağ Üniversitesi Çocuk Nöroloji Polikliniğinden epilepsi tanısı ile takip edilen, üç ve daha fazla antiepileptik ilacı tek tek veya kombinasyonlar halinde ve etkin serum seviyesinde almasına rağmen üç ay nöbetsiz dönemi olmayan, ortalama her ay bir nöbet geçiren hastalar dirençli epileptik hastalar olarak kabul edildi. Konvülsiyon nedeni ile acilde kullanılan, epileptik status esnasında kullanılan, ilaç düzeyi oluşturulamadan veya ilaç yan etkisi ortaya çıktığından kesilen ilaçlar üç ilaca dahil edilmedi. İlk iki yılda en az üç antiepileptik ilaç alan ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyip izlemde klasik antiepileptik ilaçların yanına veya tek başına yeni jenerasyon antiepileptik ilaç eklendikten sonra nöbet kontrolü tam veya kısmi sağlanan hastalar iyi kontrollü grup olarak alındı. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si daha sonra bu gruba dahil edildi. Dirençli epilepsili hastalarda ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği açısından bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı. Çalışma planlandıktan sonra Uludağ Üniversitesi Etik Komite'sinden 30/09/2014 tarih ve 2014-18/3 no'lu kararı ile onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Değişkenler arasındaki ilişkiler Statistical Package for Social Sciences versiyon 21.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) istatistik programı kullanılarak incelendi. Kategorik değişken sıklıkları arasındaki farklar Ki-kare testi ve Fisher's exact testi ile incelendi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerde iki bağımsız grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen verilerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (min-maks) olarak verildi. Anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ ($p<0,05$) alındı.

BULGULAR

Ocak 2009-Aralık 2012 tarihleri arasında Çocuk Nöroloji polikliniğine konvülsiyon nedeni ile başvurarak epilepsi tanısı alan 1500 hastanın dosyası incelendi. Bu hastalar arasından en az iki yıl düzenli takibe gelen ve dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hasta çalışmaya alındı. İlk iki yılda en az üç antiepileptik ilaç

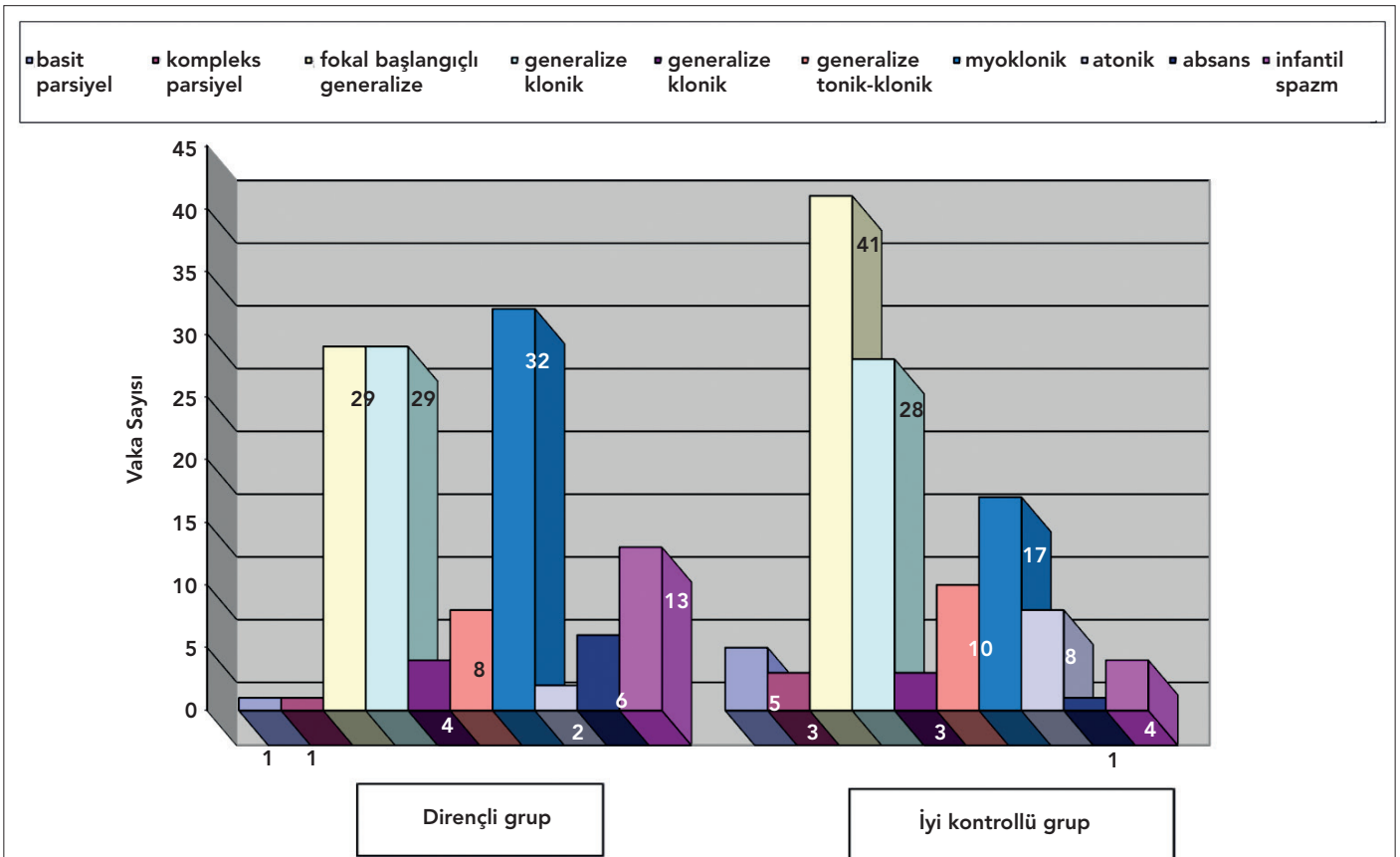
alan ve klasik antiepileptik ilaçlara yanıt vermeyip izlemde klasik antiepileptik ilaçların yanına veya tek başına yeni jenerasyon antiepileptik ilaç eklendikten sonra nöbet kontrolü tam veya kısmi sağlanan hastalar iyi kontrollü grup olarak alındı. Dirençli epilepsi tanı kriterlerine uyan 245 hastadan 120'si daha sonra bu gruba da-

hil edildi. Dirençli epilepsili hastalarda ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliği açısından bu iki grup hastanın bulguları karşılaştırıldı.

Tüm hastaların cinsiyetlerine göre dağılımına bakıldığında, vakaların 120'si kız (%49), 125'i erkek (%51) çocuktan oluşmaktaydı. Değerlendirilen epilepsi hastalarının yaş aralığına baktığımızda

Tablo 1. Hastaların ilk nöbet tiplerine göre dağılımı

Nöbet Tipi	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli		İyi kontrollü	
	n	%	n	%	n	%
Basit Parsiyel	6	2,4	1	0,8	5	4,2
Kompleks Parsiyel	4	1,6	1	0,8	3	2,5
Fokal başlangıçlı generalize	70	28,6	29	23,2	41	34,2
Generalize tonik	57	23,3	29	23,2	28	23,3
Generalize klonik	7	2,9	4	3,2	3	2,5
Generalize tonik-klonik	18	7,3	8	6,4	10	8,3
Myoklonik	49	20	32	25,6	17	14,2
Atonik	10	4,1	2	1,6	8	6,7
Absans	7	2,9	6	4,8	1	0,8
İnfantil spazm	17	6,9	13	10,4	4	3,3
Toplam	245	100	125	100	120	100



Şekil 1. Hastaların ilk nöbet tiplerine göre dağılımı

bu dağılım 1 ile 18 yaş arasında değişmekte olup median değer 8,3 (1-18) yaş olarak bulundu. Dirençli grubun yaş ortalaması 7,8 yaş ($\pm 4,7$), iyi kontrollü grubun yaş ortalaması 9 yaş ($\pm 4,8$) olarak değerlendirildi. Hastaların izlem sürelerine bakıldığında 3,5-14,8 yıl (ortalama $7,4 \pm 2,1$) arasındaydı.

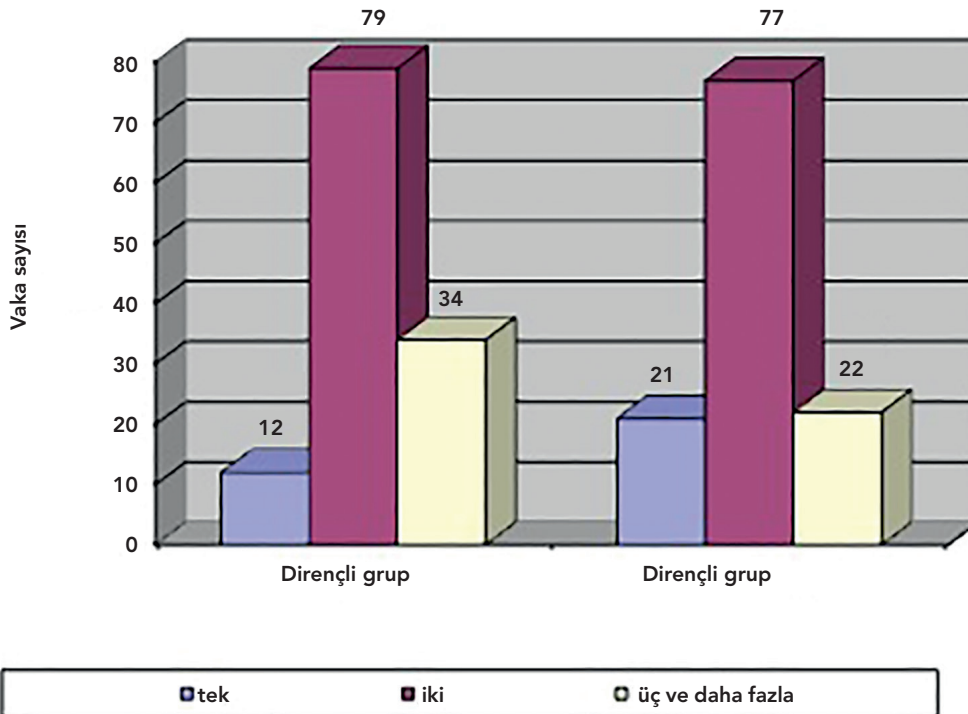
Hastaların ilk nöbet tipine göre dağılımına bakıldığında; basit parsiyel nöbeti olan grupta 6 vaka (%2,4) yer alıyordu. Bunların 5'i (%83,3) iyi kontrollü grupta yer almaktayken, 1'i (%16,7) dirençli gruptaydı. Parsiyel kompleks nöbeti olan vaka sayısı 4 (%1,6) olup, bunların 1'i (%25) dirençli, 3'ü (%75) iyi kontrollü gruptaydı. Fokal başlangıçlı generalize nöbeti olan vaka sayısı 70 (%28,6) olup, bunlardan 29'u (%41,4) dirençli, 41'i (%58,6) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik nöbeti olan vaka sayısı 57 (%23,3) olup, bunların 29'su (%50,9) dirençli, 28'si (%49,1) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize klonik nöbeti olan vaka sayısı 7 (%2,9) olup, bunların 4'ü (%57,1) dirençli, 3'ü (%42,9) iyi kontrollü gruptaydı. Generalize tonik-klonik nöbeti olan vaka sayısı 18 (%7,3) olup, bunların 8'i (%44,4) dirençli, 10'u (%55,6) iyi kontrollü gruptaydı. Myoklo-

nik nöbeti olan vaka sayısı 49 (%20) olup, bunların 32'si (%65,3) dirençli, 17'si (%34,7) iyi kontrollü gruptaydı. Atonik nöbeti olan vaka sayısı 10 (%4,1) olup, bunların 2'si (%20) dirençli, 8'i (%80) iyi kontrollü gruptaydı. Absans nöbet olan vaka sayısı 7 (%2,9) olup, bunların 6'sı (%85,7) dirençli, 1'i (%14,3) iyi kontrollü gruptaydı. İnfantil spazmı olan vaka sayısı 17 (%6,9) olup, bunların 13'ü (%76,5) dirençli, 4'ü (%23,5) iyi kontrollü gruptaydı. Tablo 1 ve Şekil 1'de hastaların ilk nöbet tiplerine göre dağılımları görülmektedir. En fazla görülen nöbet tipi dirençli grupta myoklonik vasıflı nöbet (%25,6) iken, iyi kontrollü grupta fokal başlangıçlı jeneralize nöbet (%34,2) olarak bulundu. Her iki grup arasında nöbet tipi istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,001$).

Hastalar nöbet çeşitliliği (tipi, sayısı) açısından değerlendirildiğinde; tek çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 33 (%13,4) olup bunların 12'si (%36,4) dirençli, 21'i (%63,6) iyi kontrollü grupta yer aldı. İki çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 156 (%63,7) olup bunların 79'u (%50,6) dirençli, 77'si (%49,4) iyi kontrollü grupta yer aldı. Üç ve daha fazla çeşit nöbet geçiren vaka sayısı 56 (%22,9) olup bunların

Tablo 2. Hastaların nöbet çeşitliliğine göre dağılımları

Nöbet Çeşitliliği	Hasta sayısı/yüzde		Dirençli grup		İyi kontrollü grup	
	n	%	n	%	n	%
Tek	33	13,4	12	9,6	21	17,5
İki	156	63,7	79	63,2	77	64,2
Üç ve daha fazla	56	22,9	34	27,2	22	18,3
Toplam	245	100	125	100	120	100



Şekil 2. Hastaların nöbet çeşitliliğine göre dağılımları

34'ü (%60,7) dirençli, 22'si (%39,3) iyi kontrollü grupta yer aldı. Nöbet çeşitliliği (tipi, sayısı) açısından bakıldığında üç ve daha fazla çeşitte nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla (%60,7) olduğu görüldü ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,05$). İyi kontrollü grupta tek nöbet geçirme oranının (%63,6) daha yüksek olduğu görülürken, her iki grupta da iki nöbet geçirme oranının en fazla olduğu görüldü. (Anlam karmaşası nedeniyle değiştirildi). Tek nöbet geçirme oranının iyi kontrollü grupta (%63,6) daha yüksek olduğu görülürken, her iki grupta da iki nöbet geçirme oranının en fazla olduğu görüldü. Nöbet çeşitliliği açısından hastaların dağılımları Tablo 2 ve Şekil 2'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi anlamda bozulmaya neden olan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı, davranışsal bozukluklar gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir. Bu durum pek çok ebeveynde duygusal olarak etkilenmeye neden olmaktadır (23). Buna ek olarak dirençli epilepsi; kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, açıklanamayan ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi bir kısmı potansiyel hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar (24). Bu açıdan epilepsi tanılı hastalarda direnç gelişiminde rol oynayabilecek faktörler arasında olan ilk nöbet tipi ve nöbetlerin çeşitliliğinin değerlendirilmesi takip ve tedavi eden klinisyen için büyük öneme sahiptir.

Daha önce yapılan çalışmalarda üzerinde durulan önemli bir ölçüt olan ilk nöbet tiplerini literatürle birlikte değerlendirdiğimizde, yapılan bir çalışmada dirençli epilepsi grubunda en sık görülen nöbet tipi myoklonik nöbet iken (25), diğer bir grup çalışmada fokal başlangıçlı nöbet (26, 27), başka bir çalışmada ise generalize tonik nöbet en sık görülen nöbet tipi olarak bulunmuştur (24, 28, 29). Udani ve ark. (30) ve Huttenlocher ve ark. (31) yaptıkları çalışmalarda başlangıç nöbet tipi ile direnç gelişimi arasında ilişki saptanamamıştır. Singhvi ve ark. (32) erişkinler üzerinde yaptıkları çalışmada odak ilişkili nöbetlerin direnç gelişiminde kötü prognostik etmen olduğu sonucu çıkmıştır. Burada çalışmalar arasında görüş birliği sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da bazı çalışmalar destekler nitelikte dirençli epilepsili hastalarda başlangıçta en sık görülen nöbet tipi myoklonik vasıflı nöbet iken, ikinci sırada eşit oranda fokal başlangıçlı generalize ve generalize tonik nöbet yer aldı. Literatürler arasındaki bu farklılıkların nedeni nöbeti tanıyan kişinin nöbet hakkındaki tecrübe ve bilgisidir. Çünkü bu nöbetlerin büyük bir kısmı hekim tarafından görülmemekte, aile tarafından tarif edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda nöbet çeşitliliği ile direnç gelişimi arasında anlamlı ilişki olduğu vurgulanmaktadır. Eriksson ve ark. (2)'nin yaptıkları çalışmada ve diğer bir takım çalışmalarda birden fazla nöbet tipi birlikteliğinde nöbet kontrolünün en zayıf olduğuna dikkat çekilmiştir (30, 31). Steffenburg ve ark. (33)'lerinin yaptıkları çalışmada nöbet tipi sayısının (aynı hastadaki nöbet çeşitliliği) tek başına dirençli epilepsi riskini artırdığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde üç ve daha fazla sayıda değişik nöbet geçiren hastaların dirençli grupta daha fazla olduğu, nöbet çeşitliliği ile dirençli epilepsi arasında anlamlı ilişki olduğu ($p<0,05$) bulundu.

Sonuç olarak dirençli epilepsi yaşam kalitesinde ciddi anlamda bozulmaya neden olan önemli bir bozukluk olmasının yanı sıra, depresyon ve düşük okul başarısı, davranışsal bozukluklar gibi psikiyatrik problemleri beraberinde getirmektedir. Bu durum pek çok ebeveynde duygusal olarak etkilenmeye neden olmaktadır (23). Buna ek olarak dirençli epilepsi; kontrol edilemeyen nöbetlere bağlı aspirasyon, kardiyak aritmiler, elektrolit dengesizliği, beyin ödemi, böbrek yetmezliği, açıklanamayan ani ölüm ve dirençli status epileptikus gibi bir kısmı potansiyel hayatı tehdit edici tıbbi sorunlara yol açar (24).

Tüm bu olumsuz durumlar göz önünde bulundurulduğunda dirençli epilepsi gelişme riski yüksek olan çocukların erken belirlenmesi, ebeveyn desteği ve bakımına yardımcı olabileceği gibi farklı tedavî yöntemlerinin dikkate alınması konusunda yol gösterici olacaktır. Aynı zamanda dirençli gruptaki hastalar uzun süre nöbet geçirmeye devam ettiklerinden ve çok sayıda ilaç kullandıklarından, bunların sonucunda tıbbi, sosyal ve ekonomik boyutlarının ağır olduğu görülmektedir. Ayrıca ilaç yan etkilerinin ve sık nöbet geçirmeye bağlı davranış ve psikolojik problemlerin görülme riski yüksektir. Bu nedenle hangi hasta grubunun tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyeceği hastalığın erken dönemde tahmin edilebilirse diğer hastalardan farklı olarak bu hasta grubuna erken yeni kuşak antiepileptik kullanımı, vagal sinir uyarımı, ketojenik diyet, uygun vakalara epilepsi cerrahisi gibi değişik tedavi yöntemleri uygulanabilir (34, 35-37). Direnç gelişimi için risk faktörü olabilecek ölçütler iyi belirlenirse klinisyenlere gelecekte yol gösterici olacaktır.

SONUÇ

Klinisyenlerin epilepsi tanısı alan hastaların ilk nöbet tipi ve nöbet çeşitliliğini değerlendirmesi, hastaların takip ve tedavisi için önem taşımaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır (Tarih: 30/09/2014 - Numara: 2014-18/3).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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 Bursa Uludağ University School of Medicine (Date: 30/09/2014 - Number: 2014-18/3).

Informed Consent: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.Ç.Ç.; Design - F.Ç.Ç.; Supervision - M.S.O.; Resources - F.Ç.Ç.; Data Collection and/or Processing - F.Ç.Ç.;

Analysis and/or Interpretation - M.S.O.; Literature Search - F.Ç.Ç.; Writing Manuscript - F.Ç.Ç.; Critical Review - M.S.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.

KAYNAKLAR

1. Naderi S, Acar F, Mertol T, Arda MN. Functional anatomy of the spine by Avicenna in his eleventh century treatise "Al-Qanun fial-Tibb" (The Canons of Medicine). *Neurosurgery* 2003; 52: 1449-53. [\[CrossRef\]](#)
2. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38: 1275-82. [\[CrossRef\]](#)
3. Basagaoglu I, Karaca S, Salihoglu Z. Anesthesia techniques in the fifteenth century by Serafeddin Sabuncuoglu. *Anesth Analg* 2006; 102: 28-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Asadi-Pooya AA, Ghaffari A. Do patients with epilepsy believe they need specific dietary restrictions? *Epilepsy Behav* 2004; 5: 945-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Majumdar SK. Corpus Hippocraticum 'on the sacred disease' *Bull Indian Inst Hist Med Hyderabad* 1998; 28: 111-8.
6. Cerić I, Mehić-Basara N. Ibn Sina--psychology and psychological disorders. *Med Arh* 1997; 51: 21-3.
7. Durá TT, Yoldi ME, Gallinas VF. Incidence of epilepsy in 0-15 year-olds. *An Pediatr* 2007; 67: 37-43. [\[CrossRef\]](#)
8. Engel J, Jr. Seizures and Epilepsy. In: Plum F (ed). *Contemporary neurology series*, vol 31. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1989; 536.
9. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol* 2001; 24: 276-82. [\[CrossRef\]](#)
10. Silverstein FS, Jensen FE. Neonatal seizures. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-20. [\[CrossRef\]](#)
11. Raspall-Chaure M, Chin RFM, Neville BG, Bedford H, Scott RC. The epidemiology of convulsive status epilepticus in children: a critical review. *Epilepsia* 2007; 48: 1652-63. [\[CrossRef\]](#)
12. Rodriguez AJ. Pediatric sleep and epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 342-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007; 6: 533-43. [\[CrossRef\]](#)
14. DiMario FJ Jr. Paroxysmal nonepileptic events of childhood. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13: 208-21. [\[CrossRef\]](#)
15. Wirrell E, Farrell K, Whiting S. The epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Can J Neurol Sci* 2005; 32: 409-18. [\[CrossRef\]](#)
16. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46: 15-20. [\[CrossRef\]](#)
17. Hirsch E. Childhood epilepsy syndromes with both focal and generalized seizures. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005; 181: 52-6. [\[CrossRef\]](#)
18. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol* 2006; 97: 5-10.
19. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-6. [\[CrossRef\]](#)
20. French JA. Refractory epilepsy: one size does not fit all. *Epilepsy Curr* 2006; 6: 177-80. [\[CrossRef\]](#)
21. Sillanpää M, Schmidt D. Predicting antiepileptic drug response in children with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2011; 11: 877-85. [\[CrossRef\]](#)
22. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*. 2010; 51: 676-85. [\[CrossRef\]](#)
23. Alving J. What is intractable epilepsy? In: Johannessen SI (ed). *Intractable epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 1995: 1-12.
24. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia* 1996; 37: 24-30. [\[CrossRef\]](#)
25. Johnston MV. Seizures in Childhood. In: Berhrman RE, Kielgman RM and Jenson HB (eds.) *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Saunders: 2004 .p 1993-2005.
26. Karen L, Wai K. Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Ped Neurology* 2003; 29: 46-52. [\[CrossRef\]](#)
27. Yoko O, Harumi Y. Predictors and Underlying Causes of Medically Intractable Localization-Related Epilepsy in Childhood. *Ped Neurology* 2000; 24: 209-13. [\[CrossRef\]](#)
28. Gururaj A, Sztriha L, Hertecant J, Eapen V. Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res* 2006; 61: 343-7. [\[CrossRef\]](#)
29. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol* 2002; 27:86-91. [\[CrossRef\]](#)
30. Udani VP, Dharnidharka V, Nair A, Oka M. Difficult to control epilepsy in childhood: A long term study of 123 cases. *Indian Pediatr* 1993; 30: 1199-206.
31. Huttenlocher PR, Hapke RJ. A follow-up study of intractable seizures in childhood. *Ann Neurol* 1990; 28: 699-705. [\[CrossRef\]](#)
32. Singhvi JP, Sawhney IM, Lal V, Pathak A, Prabhakar S. Profile of intractable epilepsy in a tertiary referral center. *Neurol India* 2000; 48: 351-6.
33. Steffenburg U, Anders H. Intractable Epilepsy in a Population-Based Series of Mentally Retarded Children. *Epilepsia* 1998; 39: 767-75. [\[CrossRef\]](#)
34. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, DiMario F, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73-9. [\[CrossRef\]](#)
35. Kossoff EH, McGrogan JR, Bluml RM, Pillas DJ, Rubenstein JE, Vining EP. Modified Atkins Diet Is Effective for the Treatment of Intractable Pediatric Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 421-4. [\[CrossRef\]](#)
36. Sarah I, Janet R. Parents caregiving approaches facing a new treatment alternative in severe intractable childhood epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 1-10. [\[CrossRef\]](#)
37. Holmes GL, Engel J Jr. Predicting medical intractability of epilepsy in children: How certain can we be? *Neurology* 2001; 56: 1430-1. [\[CrossRef\]](#)

Clinical Outcomes Following Implantation of A New Aspheric Monofocal Intraocular Lens

Yeni Asferik Monofokal Göz İçi Lensin İmplantasyonun Takiben Klinik Sonuçları

Ulviye Yiğit , Ercan Çavuşoğlu , İ. Umut Onur , F. Selin Kaya 

Department of Eye Diseases, University of Health Sciences Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Yiğit U, Çavuşoğlu E, Onur İU, Kaya FS. Clinical Outcomes Following Implantation of A New Aspheric Monofocal Intraocular Lens. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S35-40.

ABSTRACT

Objective: This study aims to know if patients implanted with the OPTIFLEX Natural Yellow Hydrophilic Aspheric IOL (Moss Vision Inc. Ltd, London, UK) achieved the desired refractive outcome, with reduced reliance on spectacle correction and no significant decline in contrast or inducement/change in spherical aberrations.

Methods: This study is a single-center retrospective study in patients with cataract. Medical records of patients who were followed up for 6 months were reviewed. Data on distance, intermediate and near visual acuity, refractive error (sphere, cylinder, and manifest spherical equivalent [MSE]), contrast sensitivity, and adverse events were collected and analyzed.

Results: A total of 48 eyes of 48 patients, with mean age of 66.84±9.72 years (range, 43–88 years) and equal distribution of both genders, were included in the present study. Mean preoperative uncorrected distance visual acuity (UDVA) was 0.81±0.30 LogMAR, and mean UDVA was improved to 0.17±0.15 LogMAR at 6 months follow-up ($p<0.001$). Mean corrected distance visual acuity (CDVA) was improved to 0.06±0.12 LogMAR at 6 months follow-up ($p<0.001$). Mean uncorrected intermediate visual acuity (UIVA) and mean uncorrected near visual acuity (UNVA) at 6 months follow-up were 0.30±0.15 LogMAR and 0.31±0.16 LogMAR, respectively. There was statistically no significant change from the preoperative values ($p>0.05$) in mean refractive spherical equivalent at follow-up visits. An adverse event of diabetic retinopathy, which was nonserious, mild in nature, and unrelated to the study device and index procedure, was reported in one patient.

Conclusion: The OPTIFLEX Natural Yellow Hydrophilic Aspheric IOL improved visual acuity outcomes in patients who underwent cataract surgery, without any complications, while preserving visual quality.

Keywords: Aspheric monofocal intraocular lens, aberration-free aspheric monofocal intraocular lens, cataract surgery, intraocular lens, monofocal intraocular lens

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aberasyon oluşturmayan "OPTIFLEX Natural Yellow Hydrophilic Aspheric IOL (Moss Vision Inc Ltd, London, UK)" implante edilen hastalarda arzu edilen refraktif sonuçlara ne ölçüde ulaşıldığını, gözlük kullanımına gereksinim miktarını, kontrast duyarlılıkta veya sferik aberasyonlarda değişiklik olup olmadığını değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışma, kataraktlı hastalarda yapılmış tek merkezli retrospektif bir çalışmadır. 6 aylık takip süresini tamamlayan hastaların kayıtları değerlendirildi. Uzak, orta ve yakın görme keskinliği, refraktif hata (sferik, silindirik ve sferik eşdeğer), kontrast duyarlılık ve yan etki verileri toplandı ve analiz edildi.

Bulgular: 48 hastanın 48 gözünü kapsayan çalışmamızda ortalama yaş 66,84±9,72 (43-88 aralığında) ve cinsiyet bakımından kadın-erkek oranı eşitti. Ameliyat öncesi 0,81±0,30 LogMAR olarak saptanan ortalama düzeltilmemiş uzak görme keskinliği (UDVA); 6.ayda 0,17±0,15 LogMAR olarak bulundu ($p<0,001$). Ortalama düzeltilmiş uzak görme keskinliği (CDVA) ise 6 aylık takipte 0,06±0,12 LogMAR artış gösterdi ($p<0,001$). Ortalama düzeltilmemiş ara mesafe görme keskinliği (UIVA), ortalama düzeltilmemiş yakın görme keskinliği (UNVA) 6 aylık takiplerde sırasıyla 0,30±0,15 LogMAR ve 0,31±0,16 LogMAR dı. Ortalama refraktif sferik eşdeğer açısından, takip vizitlerde ameliyat öncesi değerlere göre anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Olumsuz olarak bir hastada ciddi olmayan, hafif ve çalışma malzemelerine bağlı olmayan diabetik retinopati gözlemlendi.

Sonuç: Katarakt ameliyatlı hastalarda "OPTIFLEX Natural Yellow Hydrophilic Aspheric IOL" e bağlı hiçbir komplikasyon görülmezsizin, görme kalitesi korunarak görme keskinliği artırılmıştır.

Anahtar kelimeler: Asferik monofokal göz içi lense, aberasyon oluşturmayan asferik monofokal göz içi lense, göz içi lense, monofokal göz içi lense, katarakt cerrahisi



INTRODUCTION

Visual quality and acuity outcomes following cataract surgery have greatly improved over the past few decades, owing primarily to the advancements in intraocular lens (IOL) designs (1). The development of new technologies that better identify the likelihood of a patient experiencing annoying visual obscurations due to higher-order aberrations (HOAs) has been significant in shaping this shift in IOL technology (2). Indeed, while IOLs with spherical optics were initially preferred for cataract surgery, increased awareness about their ability to contribute to postoperative degradation of visual quality has led to the creation of aspheric IOLs. As the first aspheric IOL introduced onto the market, the Tecnis Aspheric IOL (Abbott Medical Optics, Santa Ana, CA) paved the way for this shift in IOL technology. Contrary to spherical IOLs that added more positive spherical aberration to the lens, thus worsening visual quality after IOL implantation, aspheric IOLs focus on either adding negative spherical aberration to cancel out the positive or not adding any spherical aberration to the lens at all. The existing literature shows that IOL implantation is considered a safe, effective, and predictable procedure for replacing a cataractous lens, regardless of the type of IOL optics – spherical or aspheric. However, analysis of the visual outcomes achievable with both IOL types suggests that although there is a slight difference between spherical and aspheric IOLs in terms of visual acuity, the latter appears to deliver better contrast sensitivity results, especially under low light (1). Published studies by Denoyer et al. and Trueb et al. among others, have provided results that support the claims that aspheric IOLs can significantly improve the quality of vision and increase contrast sensitivity (3-8).

This study aims to know if patients implanted with the OPTIFLEX Natural Yellow Hydrophilic Aspheric IOL achieved the desired refractive outcome, with reduced reliance on spectacle correction and no significant decline in contrast or inducement/change in spherical aberrations.

METHODS

This study is a single-center retrospective study which investigates the visual outcomes of eyes implanted with the Optiflex MOFNA01 (Figure 1), which is performed by a single surgeon (U.Y.). This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practices, and International Organization for Standardization 14155: 2011. The study protocol was approved by the Ethical Committee of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital, and patients' consents were not

obtained as this is a retrospective analysis; however, all patients who underwent surgery in our clinic were informed that their medical records may be used for scientific purposes.

Data from preoperative and postoperative assessments of patients implanted with the study IOL were collected from electronic medical records and analyzed. All included patients were followed up for 6 months at regular intervals (at 1 week; 1, 3, and 6 months).

Data collected from preoperative assessments included uncorrected distance visual acuity (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA) tested with ETDRS chart at 4 m, refractive status as sphere, cylinder, and manifest spherical equivalent (MSE; value of the sphere plus one-half of the value of the cylinder), optical biometry, and corneal topography measurements. Biometry was performed using IOLMaster (Carl Zeiss, Germany). Manual immersion biometry (Nidek, Japan) was performed in eyes in which IOLMaster could not be used due to the presence of a dense cataract. The IOL power was calculated using the SRK-T formula (A-constant: 118.5) in eyes with an axial length (AL) of 22 mm to 24 mm. The Hoffer Q formula (pACD=5.61) was used in eyes with a shorter AL (<22 mm) and the Holladay 2 formula (ACD constant=5.607) in eyes with a longer AL (>24 mm).

Postoperative data collected at 1-week and 1-, 3-, and 6-month visits included UDVA and CDVA with ETDRS chart at 4 m, uncorrected near visual acuity (UNVA) and corrected near visual acuity



Figure 1. Optiflex MOFNA01 IOL

Table 1. Uncorrected and corrected visual acuity results (LogMAR) (n=48) for the cohort

	UDVA	CDVA	UIVA	CIVA	UNVA	CNVA
Preoperative	0.81±0.33	0.61±0.34				
Postoperative 1 week	0.20±0.22	0.08±0.11	0.42±0.23	0.19±0.19	0.38±0.24	0.04±0.11
Postoperative 1 month	0.18±0.17	0.06±0.08	0.33±0.14	0.12±0.13	0.34±0.16	0.04±0.08
Postoperative 3 months	0.18±0.17	0.07±0.09	0.34±0.13	0.12±0.10	0.35±0.13	0.04±0.07
Postoperative 6 months	0.17±0.17	0.06±0.12	0.30±0.15	0.07±0.10	0.31±0.16	0.03±0.06

UDVA: Uncorrected distance visual acuity; CDVA: corrected distance visual acuity; UNVA: uncorrected near visual acuity; CNVA: distance corrected near visual acuity; UIVA: Uncorrected intermediate visual acuity; CIVA: distance corrected intermediate visual acuity

(CNVA) with the ETDRS Format Near Vision card at 40 cm, and uncorrected intermediate visual acuity (UIVA) and corrected intermediate visual acuity (CIVA) with the ETDRS card at 80 cm. Refractive status was recorded as in preoperative assessment. High-contrast (100%) and low-contrast (10%) visual acuities measured using ETDRS chart at 100 cm under 85 cd/m² luminance at 1-, 3-, and 6-month visits were also recorded. Any adverse experiences or complications observed by the investigator or reported by the patients were noted. Exclusion criteria were preexisting retinal disease or ocular pathology and previous ocular surgery. Patients with incomplete data were also excluded.

Study IOL

The Optiflex MOFNYA01 IOL (Figure 1) is a single-piece, 360° square-edge hydrophilic acrylic IOL with aberration-free aspheric optics. The IOL has an overall size of 12.5 mm and an optical size of 6 mm. The IOL is supplied in diopters of +5.0 to +30.0 D (with 0.5 D steps from +15.0 D to +25.0 D). It contains a unique covalently bonded patented natural chromophore, which contains the same UV-A blocking and violet-light filtering chromophore found in the human crystalline lens.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences version 21.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) software. Frequency (N), mean (SD), and minimum and maximum values were reported for continuous variables. Frequency and percentage were displayed for categorical variables. All continuous variables were assessed by appropriate statistical tests for normality distribu-

tion. Statistical significance for efficacy variables following normal distribution was evaluated by paired t-test between preoperative mean value and mean value at postoperative 1-week and 1-, 3-, and 6-month follow-up. Statistical significance for efficacy variables not following normal distribution was evaluated by Wilcoxon signed-rank test between preoperative mean value and mean value at postoperative 1 week and 1-, 3-, and 6-month follow-up.

RESULTS

A total of 48 eyes of 48 patients with mean age of 66.84±9.72 years (range, 43–88 years) and equal distribution of both genders were included in this study.

Visual Acuity

Visual acuity results of the study group are summarized in Table 1.

Uncorrected Distance Visual Acuity (UDVA)

There is a statistically significant improvement (p<0.001) in UDVA in all postoperative visits compared with the preoperative visits (Figure 2).

Corrected Distance Visual Acuity (CDVA)

A statistically significant improvement (p<0.001) in CDVA was observed at every postoperative visit (Figure 2). At the 6-month visit, mean CDVA was 0.06±012 LogMAR, and there was a significant improvement of four lines on average from the preoperative visit.

Uncorrected Intermediate Visual Acuity (UIVA) and Corrected Intermediate Visual Acuity (CIVA)

There is a statistically significant improvement in UIVA (p<0.003) and CIVA (p<0.000) at 6-month follow-up visit compared with the 1-week follow-up visit (Figure 3).

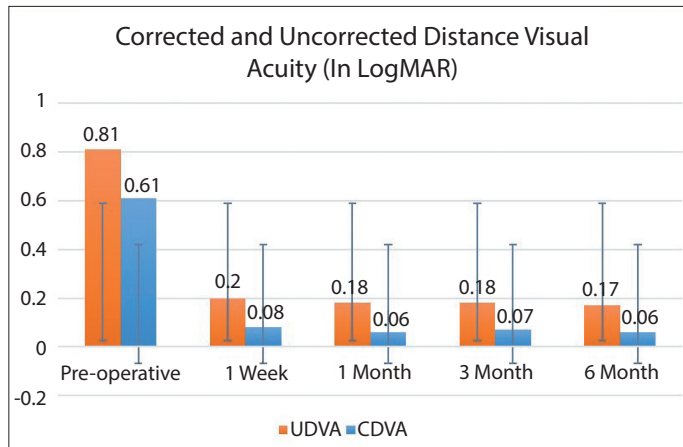


Figure 2. Re-ANOVA graph for uncorrected distance visual acuity (UDVA) and corrected distance visual acuity (CDVA), within group analysis n=48 eyes

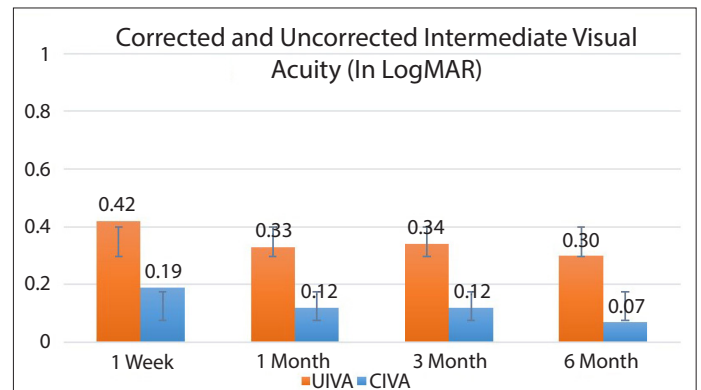


Figure 3. Re-ANOVA graph for uncorrected intermediate visual acuity (UIVA) and corrected intermediate visual acuity (CIVA), within group analysis n=48 eyes

Table 2. Mean spherical equivalent (diopters) (n=48) for the cohort

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	p
Preoperative	-0.33	2.49	-5.13	4.00	
Postoperative 1 week	-0.11	0.68	-2.13	1.25	0.599
Postoperative 1 month	-0.19	0.60	-2.13	1.13	0.660
Postoperative 3 months	-0.12	0.61	-1.25	1.13	0.945
Postoperative 6 months	-0.15	0.64	-2.25	1.25	0.637

Uncorrected Near Visual Acuity (UNCA) and Corrected Near Visual Acuity (CNVA)

There was no statistically significant change from the 1-week follow-up ($p>0.05$) in UNCA and CNVA mean at 1-, 3-, and 6-month follow-up compared with the 1-week follow-up visit (Figure 4).

Refraction

Mean Refractive Spherical Equivalent (MRSE)

There was no statistically significant change from the preoperative values ($p>0.05$) in mean refractive spherical equivalent at 1-week and 1-, 3-, and 6-month follow-up.

Descriptive statistics of mean spherical equivalent preoperative and postoperative follow-up are presented in Table 2.

Contrast Sensitivity

Contrast sensitivity outcomes are shown in Table 3. High-contrast (100%) and low-contrast (10%) visual acuity were improved during follow-up visits ($p<0.01$ and $p<0.01$, respectively) through the follow-up period with a mean high-contrast score of 0.06 ± 0.08 LogMAR and low-contrast score of 0.29 ± 0.12 at the 6-month visit (Figure 5).

Safety Evaluation

There were no reported adverse events and intraoperative or postoperative complications associated with the study IOL that required additional intervention or treatment. We only observed diabetic retinopathy development in one of the patients 4 months after surgery.

DISCUSSION

Factors affecting the light path in the pseudophakic eyes are pupil diameter (natural/dilated papilla), optical material (hydrophilic/hydrophobic IOL), and IOL surface curvature (spherical/aspheric IOL) (9). It is obvious that perfection in visual functions can be achieved by changes in optical material and optical surface.

Patients implanted with hydrophilic IOL have been reported to be more susceptible to early onset of PCO (posterior capsular opacification), and increased rates have been observed, but PCO formation can be reduced and prevented by 360° square-edge optical design of the IOL (10-13). In contrast, hydrophilic IOLs have been reported to have superior visual function (or optical quality) due to the smaller size of chromatic aberrations (14). The parameters used to evaluate optical quality are visual acuity, contrast sensitivity, glare disability, night vision, HOAs and subjective surveys. Hydrophobic surface coating on hydrophilic optical material and square-edge design are selected in this study because of high optical quality. Published studies suggest that aspheric IOLs with a monofocal aberration-free design similar to that of the study IOL improve postoperative visual acuity measured simply as best-corrected visual acuity (BCVA). For example, in a study by von Sonnleithner C et al. (15), 157 eyes of 106 patients were included in the study. Twenty six eyes were implanted with aspheric Incise® IOL MJ14T (Bausch & Lomb, Rochester, N.Y., USA), and the control groups consisted of patients operated with 1.8-mm (coaxial MICS, Akreos MI60, 41 eyes), 2.2-mm (small-inci-

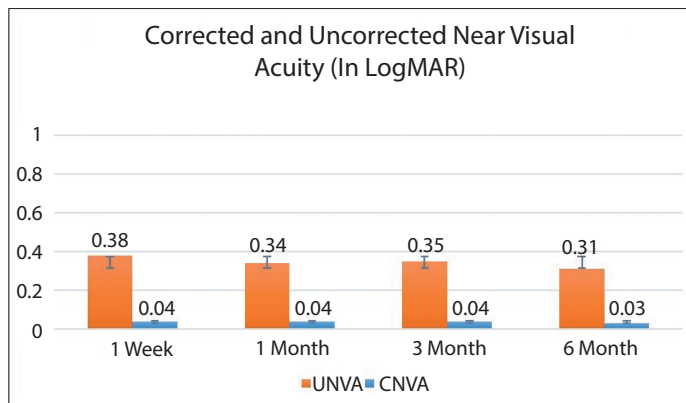


Figure 4. Re-ANOVA graph for uncorrected near visual acuity (UNVA) and corrected near visual acuity (CNVA), within group analysis n=48 eyes

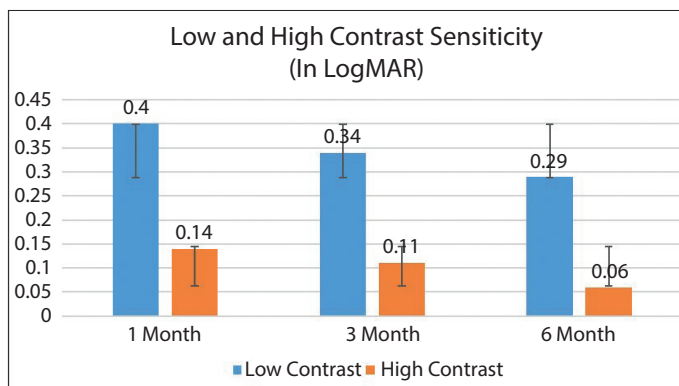


Figure 5. Re-ANOVA for postoperative high contrast (100%) visual acuity and low contrast (10%) visual acuity, within groups analysis n=48 eyes

Table 2. Mean spherical equivalent (diopters) (n=48) for the cohort

		Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Postoperative 1 month contrast sensitivity	Low*	0.40	0.10	0.2	0.6
	High*	0.14	0.09	0	0.3
Postoperative 3 months contrast sensitivity	Low*	0.34	0.12	0.1	0.5
	High*	0.11	0.09	0	0.3
Postoperative 6 months contrast sensitivity	Low*	0.29	0.12	0	0.5
	High*	0.06	0.08	0	0.3

*with ETDRS chart at 100 cm, under 85 cd/m2 luminance

sion cataract surgery, Tecnis ZCB00, 44 eyes), and 2.2-mm (small-incision cataract surgery, CT Asphina, 46 eyes) coaxial phacoemulsification with implantation of an aspheric IOL. At 6 months postoperative, BCVA in all groups had significantly improved from baseline (no intragroup difference). More specifically, the new aspheric Incise IOL group achieved a mean BCVA of 0.05 LogMAR at 6 months postoperative – a result similar to the CDVA of 0.06 achieved in the current study. However, the aspheric construction of the optical surface curvature is perhaps as important as the material in increasing the optical quality. Because spherical aberration of the natural lens changes in life from negative to positive values and hence impairs optical quality, implanting an aspheric IOL based on the young natural lenses' asphericity parameters, inducing negative, neutral, or individual spherical aberration, should improve the optical quality (16).

It has been shown that the well-focused aspheric IOL has been shown to increase the optical quality compared with the spherical IOL in the simulated eye model (17). Aspheric monofocal IOL implantation resulted in less ocular spherical aberration and fewer ocular HOAs than spherical IOLs (18, 19). This might explain the better contrast sensitivity in patients with aspheric IOLs. As a matter of fact, very good contrast sensitivity results were obtained with the IOL used in the study. In the current study, contrast sensitivity outcome was considered satisfactory, as low-contrast (10%) visual acuity remained stable across the postoperative period with a mean of 0.29 ± 0.12 LogMAR at the last visit.

Additionally, in cases of aspheric IOL implantation, ocular vertical coma may be a major HOA associated with better near visual acuity (20). It has long been recognized that the pseudophakic eye implanted with a monofocal IOL has better near acuity than expected. This better-than-expected outcome has been attributed to the depth of field associated with the pseudophakic eye. Factors affecting the depth of field are pupil size, anterior chamber depth, and corneal power (21). We also reported that UNVA was better than expected with MOFYNA 01 IOL in this study. Yamauchi et al. (22) published a paper retrospectively comparing the visual performance of multifocal IOLs (Tecnis® ZMA00: 32 patients; ZMB00: 14 patients) and monofocal IOLs (Tecnis® ZA9003: 47 patients; ZCB00: 38 patients) made of the same material. In this study, at 14 weeks postoperatively, UNVA was 0.54 LogMAR and CNVA was 0.00 LogMAR with monofocal aspheric IOLs, similar to our study, 0.31 and 0.03 LogMAR, respectively. Yamauchi et al. (22) also reported NVA was significantly better in the multifocal group, whereas CIVA and CNVA were better in the monofocal group.

Another feature of the IOL that we used in the study is natural yellow chromophore. At the beginning, theories that blue light could be related to the pathogenesis of age-related macular degeneration (AMD) have led to the use of yellow-tinted IOLs in cataract surgery to filter short wavelength light. In spite of the potential benefits, some concerns have been raised. The potential advantages of the blue-light filtering IOLs are that they could better mimic the conditions of phakia and therefore be more protective for the retina in decreasing the incidence of AMD. However, the potential disadvantages are that blue-light filtering could negatively affect scotopic vision and circadian rhythms in older patients (23). Subsequent studies and information have not proven that blue-light-blocking lenses provide protection to AMD, visual impairment, or

significant harmful effects in the circadian rhythm (24). There is also no evidence that blue-light filtering IOLs are superior to UV filtered ones (25, 26). Since the study period was limited to 6 months and there were no control groups, no comments were made on the positive or negative effects of blue filter.

Apart from visual quality, visual side effects, such as glare, halo, and chromatic aberrations, are also important as the second component of visual function. Materials with high refractive index, especially in the hydrophilic acrylic lens group, are considered to have low Abbe ratio or significant chromatic aberrations (27). In other words, a thin IOL with a high refractive index does not only have a high reflectance property but also exhibits poor chromatic aberration properties. Since the IOL used in our study had a low refractive index, no visual adverse effects were observed in any patient. This is probably related to the IOL design as well as the low refractive index.

CONCLUSION

The Optiflex MO/FNYA01 IOL was safely implanted without any complications and allowed for improved visual acuity outcomes in patients who underwent cataract surgery while preserving contrast sensitivity over a 6-month follow-up period. With Optiflex MO/FNYA01 IOL, surgical performance and early visual and predictability outcomes were satisfactory; however, further studies with longer follow-up and larger case series are needed.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Bakırköy Dr. Sadi Konuk Research and Training Hospital (2015/17/05).

Informed Consent: Informed consent was not taken from patients due to the retrospective nature of the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - U.Y., E.Ç.; Design - U.Y., E.Ç.; Supervision - U.Y., E.Ç., U.O., S.K.; Resources - U.Y., E.Ç.; Materials - U.Y., E.Ç.; Data Collection and/or Processing - U.Y., E.Ç.; Analysis and/or Interpretation - U.Y., E.Ç., U.O.; Literature Search - E.Ç., S.K.; Writing Manuscript - U.Y., U.O.; Critical Review - U.O., S.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.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - U.Y., E.Ç.; Tasarım - U.Y., E.Ç.; Denetleme - U.Y., E.Ç., U.O., S.K.; Kaynaklar - U.Y., E.Ç.; Malzemeler - U.Y., E.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - U.Y., E.Ç.; Analiz ve/veya Yorum - U.Y., E.Ç., U.O.; Literatür Taraması - E.Ç., S.K.; Yazıyı Yazan - U.Y., U.O.; Eleştirel İnceleme - U.O., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

1. Schuster AK, Tesarz J, Vossmerbaeumer U. The impact on vision of aspheric to spherical monofocal intraocular lenses in cataract surgery: a systematic review with metaanalysis. *Ophthalmology* 2013; 120: 2166-75. [\[CrossRef\]](#)
2. Kretz F, Tandogan T, Khoramnia R, Auffarth GU. High order aberration and straylight evaluation after cataract surgery with implantation of an aspheric, aberration correcting monofocal intraocular lens. *Int J Ophthalmol* 2015; 8: 736-41.
3. Sandoval HP, Fernández de Castro LE, Vroman DT, Solomon KD. Comparison of visual outcomes, photopic contrast sensitivity, wavefront analysis, and patient satisfaction following cataract extraction and IOL implantation: aspheric vs spherical acrylic lenses. *Eye (Lond)* 2008; 22: 1469-75. [\[CrossRef\]](#)
4. Denoyer A, Denoyer L, Halfon J, Majzoub S, Pisella PJ. Comparative study of aspheric intraocular lenses with negative spherical aberration or no aberration. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 496-503. [\[CrossRef\]](#)
5. Trueb PR, Albach C, Montés-Micó R, Ferrer-Blasco T. Visual acuity and contrast sensitivity in eyes implanted with aspheric and spherical intraocular lenses. *Ophthalmology* 2009; 116: 890-5. [\[CrossRef\]](#)
6. Alió JL, Pi-ero DP, Ortiz D, Montalbán R. Clinical outcomes and postoperative intraocular 'optical quality with a microincision aberration-free aspheric intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 1548-54. [\[CrossRef\]](#)
7. Lee KM, Park SH, Joo CK. Comparison of clinical outcomes with three different aspheric intraocular lenses. *Acta Ophthalmol* 2011; 89: 40-6. [\[CrossRef\]](#)
8. Nochez Y, Majzoub S, Pisella PJ. Effect of interaction of macroaberrations and scattered light on objective quality of vision in pseudophakic eyes with aspheric monofocal intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 633-40. [\[CrossRef\]](#)
9. Tang Y, Song H, Chen J, Tang X. Comparison of pseudophakic retinal straylight in spherical/aspherical and hydrophobic/hydrophilic intraocular lens. *Int J Ophthalmol* 2015; 8: 1146-50.
10. Kugelberg M, Wejde G, Jayaram H, Zetterström C. Two-year follow-up of posterior capsule opacification after implantation of a hydrophilic or hydrophobic acrylic intraocular lens. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 533-6. [\[CrossRef\]](#)
11. Cullin F, Busch T, Lundström M. Economic considerations related to choice of intraocular lens (IOL) and posterior capsule opacification frequency - a comparison of three different IOLs. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 179-83. [\[CrossRef\]](#)
12. Sharon Y, Livny E, Mimouni M, Weinberger D, Bahar I. Laser capsulotomy following cataract surgery: Comparing time to capsulotomy with implantation of two broadly used intraocular lenses. *Indian J Ophthalmol* 2017; 65: 144-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Findl O, Buehl W, Bauer P, Sycha T. Interventions for preventing posterior capsule opacification. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 17: CD003738. [\[CrossRef\]](#)
14. Vinas M, Dorronsoro C, Garzon N, Poyales F, Marcos S. In vivo subjective and objective longitudinal chromatic aberration after bilateral implantation of the same design of hydrophobic and hydrophilic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 2115-24. [\[CrossRef\]](#)
15. von Sonnleithner C, Bergholz R, Gonnermann J, Klamann MK, Torun N, Bertelmann E. Clinical Results and Higher-Order Aberrations after 1.4-mm Biaxial Cataract Surgery and Implantation of a New Aspheric Intraocular Lens. *Ophthalmic Res* 2015; 53: 8-14. [\[CrossRef\]](#)
16. Kohnen T, Klaproth OK. Aspheric intraocular lenses. *Ophthalmologie* 2008; 105: 234-40. [\[CrossRef\]](#)
17. Nan L, Tang X, Liu YJ. Depth of focus in spherical and aspheric intraocular lenses. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2012; 48: 137-41.
18. Schuster AK, Tesarz J, Vossmerbaeumer U. Ocular wavefront analysis of aspheric compared with spherical monofocal intraocular lenses in cataract surgery: Systematic review with metaanalysis. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41: 1088-97. [\[CrossRef\]](#)
19. Schuster AK, Tesarz J, Vossmerbaeumer U. The impact on vision of aspheric to spherical monofocal intraocular lenses in cataract surgery: a systematic review with meta-analysis. *Ophthalmology* 2013; 120: 2166-75. [\[CrossRef\]](#)
20. Song IS, Kim MJ, Yoon SY, Kim JY, Tchah H. Higher-order aberrations associated with better near visual acuity in eyes with aspheric monofocal IOLs. *J Refract Surg* 2014; 30: 442-6. [\[CrossRef\]](#)
21. Barišić A, Patel S, Gabric N, Feinbaum CG. The clinical depth of field achievable with trifocal and monofocal intraocular lenses: theoretical considerations and proof of concept clinical results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 367-73. [\[CrossRef\]](#)
22. Yamauchi T, Tabuchi H, Takase K, Ohsugi H, Ohara Z, Kiuchi Y. Comparison of Visual Performance of Multifocal Intraocular Lenses with Same Material Monofocal Intraocular Lenses. *PLoS One* 2013 28; 8: e68236. [\[CrossRef\]](#)
23. Yang H, Afshari NA. The yellow intraocular lens and the natural ageing lens. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 40-3. [\[CrossRef\]](#)
24. Lai E, Levine B, Ciralsky J. Ultraviolet-blocking intraocular lenses: fact or fiction. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 35-9. [\[CrossRef\]](#)
25. Li X, Kelly D, Nolan JM, Dennison JL, Beatty S. The evidence informing the surgeon's selection of intraocular lens on the basis of light transmittance properties. *Eye* 2017; 31: 258-72. [\[CrossRef\]](#)
26. Downes SM. Ultraviolet or blue-filtering intraocular lenses: what is the evidence? *Eye* 2016; 30: 215-21. [\[CrossRef\]](#)
27. Chang DH, Rocha KM. Intraocular lens optics and aberrations. *Curr Opin Ophthalmol* 2016; 27: 298-303. [\[CrossRef\]](#)

Effects of JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 Variations on Kidney Cancer

JAM-A rs790056 ve LFA-1 rs8058823 Varyasyonlarının Böbrek Kanseri Üzerine Etkileri

Halime Hanım Pençe¹ , Burcu Çaykara² , Sadrettin Pençe² , Bengü Tokat² , Alper Ötünçtemur³ 

¹Department of Medical Biochemistry, University of Health Sciences School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Molecular Medicine, İstanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine (ASDETAE), İstanbul, Turkey

³Department of Urology, University of Health Sciences Okmeydanı Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Pençe HH, Çaykara B, Pençe S, Tokat B, Ötünçtemur A. Effects of JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 Variations on Kidney Cancer. JAREM 2019; 9(Supplement 1): S41-4.

ABSTRACT

Objective: Kidney cancer is a type of cancer that includes different histology subgroups, and the number of kidney cancer cases is expected to increase. It has been found that the junctional adhesion molecule A (JAM-A) as a transmembrane glycoprotein is associated with cancer characteristics such as invasion, metastasis, and poor prognosis. Therefore, we aimed to investigate the effect of gene variations in JAM-A and its ligand lymphocyte function-related antigen-1 (LFA-1) on kidney cancer.

Methods: DNA was isolated from 50 renal tumors and 50 healthy peripheral tissues. Gene variants of DNA samples were analyzed using the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism methods. The Statistical Package for Social Sciences version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis, and $p < 0.05$ was accepted as statistically significant.

Results: Genotype and allele distributions of JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 were similar in tumor and healthy peripheral tissues ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, it was observed that JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 had no effect on kidney cancer.

Keywords: JAM-A, rs790056, LFA-1, rs8058823, kidney cancer

ÖZ

Amaç: Böbrek kanseri farklı tipte histolojilere sahip alt grupları içeren bir kanser türüdür ve gelecekte böbrek kanseri vakalarının artması beklenmektedir. Bağlantı adezyon molekülü A (JAM-A) transmembran bir glikoprotein olarak invazyon, metastaz ve zayıf prognoz gibi kanser özellikleriyle ilişkilendirilmiştir. Bu sebeple çalışmamızda JAM-A ve ligandi lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'de yer alan gen varyasyonlarının böbrek kanseri üzerine etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: 50 böbrek tümörü ve 50 sağlıklı çevre dokudan DNA izolasyonu yapıldı. DNA örneklerinden gen varyasyonları polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizimi yöntemleriyle incelendi. İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences, versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: JAM-A rs790056 ve LFA-1 rs8058823 varyasyonlarının genotip ve allel dağılımları tümör ve sağlıklı çevre dokularında benzer bulundu ($p > 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda JAM-A rs790056 ve LFA-1 rs8058823 varyasyonlarının böbrek kanseri üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: JAM-A, rs790056, LFA-1, rs8058823, böbrek kanseri

INTRODUCTION

Kidney cancer includes types of cancer with a different histology and different response to treatment. Mutations in known kidney cancer genes, such as the VHL, MET, and FH, cause irregularities in the metabolic pathways involved in oxygen, iron, energy, or nutrient sensing (1). The incidence of kidney cancer is observed at higher rates in well-developed countries such as Europe and

North America. Kidney cancer is the 12th most common cancer in the world and 9th in Europe. It has been predicted that by 2020, kidney cancer will increase by 22%, compared to 2015 (2).

A study by Gutwein et al. (3) published in 2009 reported that the downregulation of junctional adhesion molecule A (JAM-A or F11R) is an early stage in the development of kidney cancer and that it increases the migration of these cells. It was found

ORCID IDs of the authors: H.H.P. 0000-0002-8346-1018; B.Ç. 0000-0001-7063-2140; S.P. 0000-0001-9453-4166; B.T. 0000-0001-7925-6364; A.Ö. 0000-0002-0553-3012.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Sadrettin Pençe,
E-mail / E-posta: sadrettin.pence@istanbul.edu.tr

Received Date / Geliş Tarihi: 18.03.2019 Accepted Date / Kabul Tarihi: 17.04.2019
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2891

that the JAM-A expression in mononuclear cells was positively correlated with high-grade glioma, and it was suggested that JAM-A can act as a biomarker in glioblastoma for patient survival (4). Circulating soluble JAM-A (sJAM-A) levels were also found to be significantly increased in multiple myeloma patients (5). JAM-A, a Type I transmembrane glycoprotein, was found to be associated with cell-cell adhesion, platelet activation, leukocyte migration, invasion, metastasis, and poor prognosis (5). Furthermore, since JAM-A is normally expressed in kidney tissue, it was suggested that JAM-A may be necessary to maintain the physiological concentrations of ions, solutes, and water (6). JAM-A is the ligand of the beta 2 ($\beta 2$) integrin lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1 or ITGB2) to guide and control transmigration during leukocyte recruitment (7). In a recent study, signal pathway analyses were performed to identify potential genes and pathways associated with carcinogenesis in clear cell renal cell cancer (ccRCC). The LFA-1 gene was found upregulated in the ccRCC samples, and the protein-protein interaction showed that the LFA-1 gene could contribute to the carcinogenesis of kidney cancer (8). Furthermore, LFA-1 was found to be correlated with poor survival in renal cell cancer (9).

Thus, we aimed to reveal the effects of JAM-A (rs790056) and LFA-1 (rs8058823) variations on kidney cancer.

METHODS

We studied 50 patients diagnosed with kidney cancer, a total of 100 matched tumor, and healthy peripheral kidney tissues samples. We excluded other urological cancer types and the non-matched tumor-control tissues. The Ethical Committee of the İstanbul University School of Medicine approved our study protocol (No: 2016/535), and informed consent was obtained from the patients. DNA was isolated from 50 renal tumors and 50 healthy peripheral tissues with the QIAzol Lysis Reagent (QIAGEN). The variations of JAM-A gene rs790056 (in intron 6, T>C) and LFA-1 gene rs8058823 (in 3'-untranslated region, A>G) were

obtained with the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) methods described by Tokat et al. (10).

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences software for Windows, version 22.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, USA), was used for statistical analysis. A Chi-square test was used to detect the genotypes and Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) in the groups. The Kolmogorov-Smirnov test was used for the distribution of data. Pearson's correlation and Spearman's rho test were performed to show the relation between genotypes and other values. A $p < 0.05$ was considered to be statistically significant.

RESULTS

The mean age and tumor diameter were 59.3 ± 13.436 and 6.04 ± 2.51 in patients with kidney cancer, respectively. The variations of JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 were in Hardy-Weinberg equilibrium ($p > 0.05$) (Table 1).

The allele and genotype distributions of the JAM-A rs790056 T>C variation were similar in the tumor and control group ($p > 0.05$). No risk was found for the CC and TC+CC genotype carriers compared to the carriers of TT (0.931 and 0.85, respectively) ($p > 0.05$) (Table 2). The LFA-1 rs8058823 A>G variation distributions of allele and genotypes were found to be similar in tumor and control group ($p > 0.05$). The carriers of GG and AG+GG genotypes were compared to TT carriers, and no statistical risk was found between them (0.938 and 0.844, respectively) ($p > 0.05$) (Table 3).

The Kolmogorov-Smirnov test showed that age was normally distributed, while the tumor diameter was non-normally distributed. Thus, the correlation for age was tested using Pearson's correlation test, and Spearman's rho test was used for the tumor diameter in the JAM-A gene rs790056 and LFA-1 gene rs8058823 variations. There was no correlation found between the genotypes and these values (data not shown).

Table 1. The Hardy-Weinberg equilibrium for the variations of the JAM-A gene rs790056 (in Intron 6, T>C) and LFA-1 gene rs8058823 (in 3'-untranslated region, A>G)

JAM-A Gene rs790056 Variation					
Groups	Genotypes	Observed (n)	Expected (n)	Chi-squared	p
Tumor	TT	29	28	0.162	0.687
	TC+CC	21	22		
Control	TT	27	28		
	TC+CC	23	22		
LFA-1 Gene rs8058823 Variation					
Groups	Genotypes	Observed (n)	Expected (n)	Chi-squared	p
Tumor	AA	32	31	0.17	0.68
	AG+GG	18	19		
Control	AA	30	31		
	AG+GG	20	19		

n: number

Table 2. Relative risk, allele, and genotype distributions of JAM-A rs790056

JAM-A rs790056	Tumor (n) (%)	Control (n) (%)	OR (95%CI)	p
T	73 (73)	71 (71)	reference	
C	27 (27)	29 (29)	0.906 (0.488–1.679)	0.753
TT	29 (58)	27 (54)	reference	
TC	15 (30)	17 (34)	0.822 (0.344–1.961)	0.658
CC	6 (12)	6 (12)	0.931 (0.268–3.240)	0.911
TC+CC	21 (42)	23 (46)	0.85 (0.386–1.874)	0.687

n: number

Table 3. Relative risk, allele, and genotype distributions of LFA-1 rs8058823

LFA-1 rs8058823	Tumor (n) (%)	Control (n) (%)	OR (95%CI)	p
A	79 (79)	77 (77)	reference	
G	21 (21)	23 (23)	0.89 (0.456–1.739)	0.733
AA	32 (64)	30 (60)	reference	
AG	15 (30)	17 (34)	0.827 (0.352–1.944)	0.663
GG	3 (6)	3 (6)	0.938 (0.175–5.01)	0.94
AG+GG	18 (36)	20 (40)	0.844 (0.376–1.894)	0.68

n: number

DISCUSSION

We conducted a case control study including 50 patients diagnosed with kidney cancer, a total of 100 matched tumor and healthy kidney tissue samples. The allele and genotype distributions for the JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 variation were found to be similar in the tumor and control groups ($p>0.05$). There was no risk found between the normal and mutant genotypes ($p>0.05$) for kidney cancer.

JAM-A, a transmembrane protein of the immunoglobulin (Ig) superfamily, has been reported to be involved in carcinogenesis via signaling pathways such as the TGF- β 1 signaling in various cancers (11). Furthermore, the upregulation of JAM-A was found to be associated with the TNM stage, lymph node metastasis, and decreased overall survival in non-small cell lung cancer (12). JAM-A interacts with LFA-1, a heterodimeric transmembrane glycoprotein, in the transendothelial migration of neutrophils and mononuclear cells (10). Tomita et al. (13) found that the number of ICAM-1, an LFA-1 receptor, -positive cells was significantly correlated with the degree of mononuclear cell infiltration involving T lymphocytes and macrophage carrying the LFA-1 molecule in renal cell cancer. Because these genes play a role in carcinogenesis, and limited study data involving variations of these genes for cancer were found in the literature, we aimed to show the effects of these gene variations on kidney cancer.

Tokat et al. (10) showed that the frequency of JAM-A rs790056 major allele and genotype were higher in coronary heart disease (CHD), and the major TT genotype was identified as the CHD risk factor. The frequencies of the major TT genotype and allele were

not found to be statistically different in breast cancer. Furthermore, the heterozygote TC genotype and minor CC genotype were also found similar in patients with breast cancer and control groups ($p>0.05$) (14). In our study, we did not observe any differences between the study group for the frequencies of genotypes and alleles.

The frequency of the AA genotype of LFA-1 rs8058823 was found to be higher, while for the AG genotype, it was found to be lower in CHD, and the major AA genotype was identified as the risk factor for CHD (10). Tokat et al. (14) showed that the frequencies of the AA genotype and A allele were statistically higher in patients with breast cancer ($p<0.05$). They suggested that the A allele may be associated with the risk of breast cancer by affecting leukocyte diapedesis. Opposite to the results by Tokat et al. (14), Fu et al. (15) found that the frequencies of the AA genotype and A allele were lower in sporadic infiltrative duct breast cancer ($p<0.0001$). Moreover, the heterozygote AG genotype was observed to be higher ($p<0.0001$). On the other hand, Park et al. (16) did not find a statistical difference between Behçet's disease and controls for rs8058823. Similarly to the results by Park et al. (16), we did not observe a statistically difference between the tumor and healthy kidney tissues. However, other studies obtained genomic DNA from the blood, while in our study, somatic DNA from the tumor and healthy kidney tissue was used. In addition, since the current studies in the literature included different diseases or different races, this may explain why our results are different from other studies. The limitations to our study are the small number of samples and the lack of clinical data of patients and the analysis of genes and proteins.

CONCLUSION

To the best of our knowledge, this is the first study showing JAM-A rs790056 and LFA-1 rs8058823 in kidney cancer tissues. We did not find any relation between these variation and kidney cancer.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Clinical Research of İstanbul University School of Medicine (Number: 2016/535).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Design - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Supervision - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Resources - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Data Collection and/or Processing - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Analysis and/or Interpretation - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Literature Search - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Writing Manuscript - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Critical Review - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.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 etik komite onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik kurulu'ndan alınmıştır (No: 2016/535).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Tasarım - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Denetleme - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Kaynaklar - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Literatür Taraması - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Yazıyı Yazan - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.; Eleştirel İnceleme - H.H.P., B.Ç., S.P., B.T., A.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

- Linehan WM, Srinivasan R, Schmidt LS. The genetic basis of kidney cancer: a metabolic disease. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 277-85. [\[CrossRef\]](#)
- Tahbaz R, Schmid M, Merseburger AS. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol* 2018; 28: 62-79. [\[CrossRef\]](#)
- Gutwein P, Schramme A, Voss B, Abdel-Bakky MS, Doberstein K, Ludwig A, et al. Downregulation of junctional adhesion molecule-A is involved in the progression of clear cell renal cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380: 387-91. [\[CrossRef\]](#)
- Pong WW, Walker J, Wylie T, Magrini V, Luo J, Emmett RJ, et al. F11R is a novel monocyte prognostic biomarker for malignant glioma. *PLoS One* 2013; 8: doi: 10.1371/journal.pone.0077571. [\[CrossRef\]](#)
- Solimando AG, Brandl A, Mattenheimer K, Graf C, Ritz M, Ruckdeschel A, et al. JAM-A as a prognostic factor and new therapeutic target in multiple myeloma. *Leukemia* 2018; 32: 736-43. [\[CrossRef\]](#)
- Hwang I, An BS, Yang H, Kang HS, Jung EM, Jeung EB. Tissue-specific expression of occludin, zona occludens-1, and junction adhesion molecule A in the duodenum, ileum, colon, kidney, liver, lung, brain, and skeletal muscle of C57BL mice. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64: 11-8.
- Ostermann G, Weber KS, Zerneck A, Schröder A, Weber C. JAM-1 is a ligand of the beta(2) integrin LFA-1 involved in transendothelial migration of leukocytes. *Nat Immunol* 2002; 3: 151-8. [\[CrossRef\]](#)
- Song E, Song W, Ren M, Xing L, Ni W, Li Y, et al. Identification of potential crucial genes associated with carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma. *J Cell Biochem* 2018; 119: 5163-74. [\[CrossRef\]](#)
- Boguslawska J, Kedzierska H, Poplawski P, Rybicka B, Tanski Z, Piekliko-Witkowska A. Expression of Genes Involved in Cellular Adhesion and Extracellular Matrix Remodeling Correlates with Poor Survival of Patients with Renal Cancer. *J Urol* 2016; 195: 1892-902. [\[CrossRef\]](#)
- Tokat B, Kurt O, Bugra Z, Ozturk O, Yilmaz-Aydogan H. Investigation of the monocyte diapedesis-related LFA-1 and JAM-A gene variants in Turkish coronary heart disease patients. *Meta Gene* 2013; 2: 1-10. [\[CrossRef\]](#)
- Zhao C, Lu F, Chen H, Zhao X, Sun J, Chen H. Dysregulation of JAM-A plays an important role in human tumor progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 7242-8.
- Zhang M, Luo W, Huang B, Liu Z, Sun L, Zhang Q, et al. Overexpression of JAM-A in non-small cell lung cancer correlates with tumor progression. *PLoS One* 2013; 8: doi: 10.1371/journal.pone.0079173. [\[CrossRef\]](#)
- Tomita Y, Nishiyama T, Watanabe H, Fujiwara M, Sato S. Expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) on renal-cell cancer: possible significance in host immune responses. *Int J Cancer* 1990; 46: 1001-6. [\[CrossRef\]](#)
- Tokat B, Öztürk T, Seyhan MF, Calay Z, Ilvan S, Tüzüner MB, et al. Interactive Effects of Common Haplotypes of Two Leukocyte Diapedesis-Related Genes, LFA-1 and JAM-A on Breast Cancer Risk. *Int J Hematol* 2018; 1: 45-52. [\[CrossRef\]](#)
- Fu Z, Jiao M, Zhang M, Xu F, Yuan W, Pang D, et al. LFA-1 gene polymorphisms are associated with the sporadic infiltrative duct breast carcinoma in Chinese Han women of Heilongjiang Province. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127: 265-71. [\[CrossRef\]](#)
- Park SR, Park KS, Park YJ, Bang D, Lee ES. CD11a, CD11c, and CD18 gene polymorphisms and susceptibility to Behçet's disease in Koreans. *Tissue Antigens* 2014; 84: 398-404. [\[CrossRef\]](#)