



Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Subacromial Impingement Syndrome and Vitamin D
Subakromial Sıkışma Sendromu ve D Vitamini
Betül Yavuz Keleş et al.; İstanbul, Turkey

Akciğer Kanseri ALK Geninin Belirlenmesi
Determination of ALK Gene in Lung Carcinoma
Pelin Nimet Seymen ve Esen Gümüşlü.; Kocaeli, Türkiye

Radius Alt Uç Kırıklarında Artroskopik Tespit
Arthroscopic Fixation of Distal Radius
Erdem Özden ve ark.; İstanbul, Hatay, Türkiye

Vestibüler Şvannom Mikrocerrahi Sonuçları
Vestibular Schwannoma Microsurgery Results
Halil Can et al.; İstanbul, Türkiye

NGS ile CFTR Mutasyonlarının İncelenmesi
Investigation of CFTR Gene Mutations with NGS
Evren Gümüş; Şanlıurfa, Türkiye

Alerjik Hastalıklar için Risk Faktörleri
Risk Factors Associated with Allergy
Selma Aktaş ve Aysu Say.; İstanbul, Türkiye

Olanzapin ve Klozapin, Depresyon ve Anksiyete
Olanzapine and Clozapine, Depression and Anxiety
Esen Gümüşlü ve Oğuz Mutlu.; Kocaeli, Türkiye

Risk Factors of Enuresis
Enürezisin Risk Faktörleri
Fatih Yanaral et al.; İstanbul, Turkey

VOLUME:9 ISSUE:2 AUGUST 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 Celkan

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

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: Ağustos 2019 / August 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, Izmir, Turkey

İbrahim Özkan Akıncı

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

Esen K. Akpek

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

Ali Akyüz

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

M. Derya Balbay

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

M.B. Can Balci

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, İstanbul, 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, İstanbul, 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, İstanbul, Türkiye

Günseli Bozdoğan

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Pediatrics, Acıbadem University School of Medicine, İstanbul, 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, Turkey
Department of General Surgery, Private American Hospital, İstanbul, 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, İstanbul University İstanbul School of Medicine, İstanbul, 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, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Ferda Çiftçi

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

Abdulaziz 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

Feruh 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 of 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, İstanbul University İstanbul School of
Medicine, İstanbul, Turkey

Perihan Ergin Özcan

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

Türker Özkan

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

Cengiz Pata

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

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

Birol Özkan

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

Gürsel Soybir

Memorial Etiler Tıp Merkezi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Memorial Etiler Medical Centre, İstanbul,
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 yayınlar. 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 Çatışmalarını Bildirim Formu)

Makalelerin formatı *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Orijinal Araştırmalar ve Derlemeler'in sunumu çalışma bildirimi 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 nedenden 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 en önde gelen otorite 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 gerekçesi 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 bulguları 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 bölümlü özeti 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 araştırmanın 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 ortalamaya±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 sırasında 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.

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: Bengtsson S. Sotheman 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 gözükmecek 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 varlığı 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: Otoriteler 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 sınırlandırılmıştır. İstisnai durumlarda bu sayı artırılabilir ancak sorumlu yazar tarafından gerekmesi derye gönderilmelidir.

5. Bilimsel Mektup: Yeni bilimsel buluş ve verileri duyurmayı amaçlayan, klinik açıdan önemli ancak ön bildirisi 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 (kaynaklı) 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 2017 - <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: Are 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.

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](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](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

- 61** The Effects of Vitamin D in Patients with Subacromial Impingement Syndrome
Subakromial Sıkışma Sendromlu Hastalarda D Vitamininin Etkileri
Betül Yavuz Keleş, Meltem Vural, Sedef Ersoy, Burcu Önder, Ayşe Nur Bardak; İstanbul, Turkey
- 66** Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseriinde ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesinin FISH Yöntemi İle Belirlenmesi
Determination of ALK Gene Rearrangement with FISH Method in Non Small Cell Lung Carcinoma
Pelin Nimet Seymen, Esen Gümüşlü; Kocaeli, Türkiye
- 71** Radius Alt Uç Eklem İçi Kırıklarında Artroskopik Yardımlı Osteosentez
Arthroscopically Assisted Osteosynthesis of Distal Radius Intra-articular Fractures
Erdem Özden, Hakan Gürbüz, Kahraman Öztürk, Ali Tufan Pehlivan, Süleyman Semih Dedeoğlu; İstanbul, Hatay, Türkiye
- 80** Vestibüler Şvannom Hastalarında Mikrocerrahi Sonuçları: Retrospektif Klinik Çalışma
Microsurgery Results in Vestibular Schwannoma Patients: Retrospective Clinical Study
Halil Can, Müge Dolgun, Utku Özgen, Cengiz Gömleksiz, Furkan Diren, Aydın Aydoseli, Yavuz Aras, Altay Sencer; İstanbul, Türkiye
- 86** Şanlıurfa İlindeki Ter Testi Sonucu Şüpheli Olan ve Klinik Ön Tanısı Kistik Fibrozis Olan Hasta Gruplarındaki CFTR Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile İncelenmesi
Examination of CFTR Gene Mutations in Patient Groups with Borderline Sweat Test and Clinical Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis by Next Generation Sequencing Method in Şanlıurfa Province
Evren Gümüş; Şanlıurfa, Türkiye
- 91** Perinatal ve Süt Çocukluğu Döneminde Alerjik Hastalıklara Eğilim Yarattığı Düşünülen Olası Risk Faktörleri
Possible Risk Factors Associated with Allergic Diseases Among Perinatal and Infancy Period
Selma Aktaş, Aysu Say; İstanbul, Türkiye
- 97** Olanzapin ve Klozapinin Farelerde Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkileri: Beyin Nörotrofik Faktörlerin Ekspresyon Seviyesindeki Değişiklikler
Effects of Olanzapine and Clozapine on Depression and Anxiety in Mic: Alterations in Brain Neurotrophic Factor Expression Levels
Esen Gümüşlü, Oğuz Mutlu; Kocaeli, Türkiye
- 102** Evaluation of Etiological Risk Factors of Primary Monosymptomatic Enuresis
Primer Monosemptomatik Enürezisin Etiyolojik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi
Fatih Yanaral, Ali Eroğlu, Nusret Can Çilesiz, Cem Tuğrul Gezmiş, Zafer Tandoğdu, Mustafa Bahadır Can Balci, Banş Nuhoglu; Ankara, İstanbul, Turkey
- Olgu Sunumu / Case Report**
- 107** A Rare and Unusual Complication of Kyphoplasty: A Case Report of Spinal Subdural Hemotoma
Kifoplasti Sonrası Gelişen Nadir ve Beklenmeyen Bir Komplikasyon: Spinal Subdural Kanamaya Ait Bir Olgu Sunumu
Necati Kaplan, Yener Akyuva, Göksel Güven; İstanbul, Turkey
- 111** Akut İnfantil Hemorajik Ödem Kliniğinin Seyri: İki Olgu Sunumu
Acute Infantile Hemorrhagic Edema Clinic: Two Case Reports
Önder Kılıçaslan, Refika Yıldız, Muhammet Mesut Nezir Engin, Nursel Büyük, Ramazan Cahit Temizkan, Emin Özlü, Kenan Kocabay; Düzce, Türkiye



The Effects of Vitamin D in Patients with Subacromial Impingement Syndrome

Subakromial Sıkışma Sendromlu Hastalarda D Vitaminin Etkileri

Betül Yavuz Keleş¹ , Meltem Vural² , Sedef Ersoy² , Burcu Önder¹ , Ayşe Nur Bardak¹

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Health Sciences İstanbul Physical Medicine Rehabilitation Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Health Sciences İstanbul Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Yavuz Keleş B, Vural M, Ersoy S, Önder B, Bardak AN. The Effects of Vitamin D in Patients with Subacromial Impingement Syndrome. JAREM 2019; 9(2): 61-5.

ABSTRACT

Objective: Vitamin D deficiency can cause pain and disability in many diseases. Subacromial impingement syndrome (SAIS) is a common reason for shoulder pain. In this study, we aimed to assess the relationship between vitamin D and the clinical features in patients with SAIS.

Methods: Patients with SAIS were evaluated, and age, gender, affected side, disease duration, 25-OH vitamin D, and other laboratory tests were recorded from patients' files. Also, patients' data on shoulder visual analog scale (VAS), shoulder range of motions (ROMs), and scores of Disabilities of the Arm, Shoulder, and Hand (DASH) were obtained. The patients were grouped according to their 25-OH vitamin D levels. (Group 1: <10 ng/mL, Group 2: 10-20 ng/mL, and Group 3: >20 ng/mL). Demographic and clinical features were compared between groups, and the relation of vitamin D with VAS, DASH scores, and ROMs were investigated.

Results: Eighty patients with SAIS were included in the study. The mean age of patients was 51.99±11.14 years. There were 35 female and 25 male patients. The mean disease duration was 6.32 months. VAS was statistically higher in Group 1 compared to Group 3. Also, shoulder pain was negatively correlated with 25-OH vitamin D level. There was no statistically significant relation between the 25-OH vitamin D level and DASH score or the 25-OH vitamin D level and shoulder ROMs.

Conclusion: Severe deficiency of vitamin D increases shoulder pain in patients with SAIS. Vitamin D deficiency should be taken into consideration in patients with severe shoulder pain in SAIS.

Keywords: Subacromial impingement syndrome, vitamin D, pain, disability, shoulder

ÖZ

Amaç: Subakromial sıkışma sendromu, klinikte omuz ağrısının en sık nedenlerinden biridir. Vitamin D eksikliği, birçok hastalıkta ağrı ve fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, subakromial sıkışma sendromu tanısı olan hastalarda, D vitaminin klinik özellikler, ağrı ve dizabilite ile ilişkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Subakromial sıkışma sendromu tanısı ile başvurmış olan hastaların yaş, cinsiyet, etkilenen taraf, hastalık süresi, 25-OH vitamin D ve diğer laboratuvar bulguları ile omuz hareket açıklıkları, omuz ağrıları için Vizuel Analog Skala (VAS) ve Kol-omuz-el dizabilite (DASH) anketinden aldıkları skorları hasta dosyalarından kaydedildi. Hastalar, 25-OH vitamin D düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı (Grup 1: <10ng/mlt, Grup 2: 10-20 ng/mlt, Grup 3: >20ng/mL). Hastaların 25-OH vitamin D düzeyleri ile demografik ve klinik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya seksen hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 51,99±11,14 yılıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların elli beşi kadın, yirmi beşi erkekti. Ortalama semptom süresi 6,32 aydır. Grup 1'de VAS, Grup 3'e göre anlamlı şekilde yüksekti. DASH skorları ve eklem hareket açıklıkları incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi. Ayrıca VAS ile 25-OH vitamin D arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Bu çalışma ile, subakromial sıkışma sendromu olan hastalarda vitamin D'nin ciddi eksikliğinin omuz ağrısı ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Bu yüzden şiddetli ağrısı olan subakromial sıkışma sendromu olan hastalarda D vitamini düzeyi de akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Subakromial sıkışma sendromu, D vitamini, ağrı, dizabilite

ORCID IDs of the authors: B.Y.K. 0000-0003-3370-3696; M.V. 0000-0003-4360-8318; S.E. 0000-0001-9018-7937; B.Ö. 0000-0002-3170-345X; A.B. 0000-0001-7800-4982.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Betül Yavuz Keleş,
E-mail / E-posta: drbetulyavuz@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 29.04.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 10.07.2018
© 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.2019.2126

INTRODUCTION

Subacromial impingement syndrome (SAIS) is a common reason for shoulder pain (1). SAIS is a spectrum of pathologies, including subacromial bursitis, rotator cuff tendinopathy, and rotator cuff tears (2, 3). SAIS has a progressive pathology in general (4). Bone disorders, muscle weakness, deterioration of the scapula humeral rhythm, poor posture, and inflammation in the bursa are the possible mechanisms of SAIS (2-5). Furthermore, it has been shown that inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases (MMPs), and cyclo-oxygenases increased in the subacromial bursa of patients with SAIS and rotator cuff disease (6, 7). Therefore, mechanical factors as well as inflammatory processes are involved in the pathophysiology of SAIS (8).

Vitamin D has an important role in the muscle metabolism and functions. It supports protein synthesis and muscle cell growth. The relation of vitamin D with muscle mass, strength, and functions has been shown in many studies (9-11). Vitamin D deficiency results in degenerative changes in type II muscle fibers, including rotator cuff muscles, and hence muscles tend to tear (12). Vitamin D has an important role in muscle performance. Oh et al. (10) found that vitamin D decreased the fatty degeneration of the supraspinatus and infraspinatus while increasing muscle performance in patients with shoulder problems. It can also have a role in tendon remodeling through MMPs, and low vitamin D level may delay the recovery of rotator cuff tendon repair by up-regulating MMP-9 (13-15).

The mechanical factors arising from the musculoskeletal system and various inflammatory mechanisms are responsible for SAIS, as mentioned above. Also, vitamin D has important roles in the musculoskeletal system and inflammatory processes (16). Therefore, it would be beneficial to investigate the clinical effects of vitamin D on SAIS. We aimed to investigate the effects of vitamin D on pain, disability, and shoulder range of motion (ROM) in patients with SAIS.

METHODS

Subjects

Patients who were admitted to the physical medicine and rehabilitation outpatient clinic between January 01, 2014 and June 30, 2014 and had shoulder pain due to SAIS were retrospectively assessed in this study. The diagnosis of SAIS was based on the clinical findings and magnetic resonance imaging (MRI). SAIS was defined as positive shoulder tests for painful arc, Neer, and Hawkins tests and subacromial bursitis and/or rotator cuff tendon pathology in MRI. Patients who had a detailed physical examination (shoulder ROMs and positive for painful arc, Neer, and Hawkins shoulder tests), clinic evaluation (shoulder visual analog scale [VAS] disease arm shoulder hand [DASH] score), laboratory tests (liver and renal function tests, calcium, phosphorous, 25-OH vitamin D, and parathyroid hormone [PTH]), and subacromial bursitis and/or rotator cuff tendon pathology in MRI were included in the study.

Patients who had infectious shoulder arthritis, liver and renal function disorders, any rheumatologic (rheumatoid arthritis or spondyloarthropathy) and neurologic disorders, intraarticular fracture, a history of shoulder operation, adhesive capsulitis, cal-

cific tendinitis, tip 3 acromion, bilateral shoulder lesion, full thickness rupture of rotator cuff tendons, and incomplete documentation were excluded.

Procedure

Age, gender, the affected shoulder side, duration of shoulder pain, shoulder ROMs for abduction, flexion, external rotation and internal rotation, blood level of 25-OH vitamin D, shoulder pain VAS, and DASH scores were recorded. The blood level of 25-OH vitamin D was used to determine the vitamin D level in patients.

Shoulder pain was assessed using VAS (0–10 cm scale; 0 means no pain, 10 means severe pain). DASH is a 30-item questionnaire. It evaluates pain, tingling, stiffness, weakness, social function, work, sleep, and self-confidence in patients (17).

The immunechemiluminometric assay was used to determine the vitamin D level in patients. The serum concentration of PTH was determined using an electrogenerated chemiluminescence immunoassay technology.

Patients were divided into three groups according to previous literature (18, 19): Group 1: 25-OH vitamin D <10 ng/mL, Group 2: 25-OH vitamin D 10-20 ng/mL, Group 3: 25-OH vitamin D >20 ng/mL. The demographic features, ROMs, VAS, and DASH scores were compared. Furthermore, the correlations of 25-OH vitamin D with ROMs, VAS, and DASH scores were analyzed.

This study was approved by the local ethics committee of Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital and was conducted in accordance with the ethical standards in the Declaration of Helsinki.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the Number Cruncher Statistical System 2007 &PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA). When data of the study were assessed, descriptive statistics (mean, standard deviation, median, frequency, ratio and minimum and maximum) were reported. In comparison to quantitative data, non-normally distributed variables were compared between the two groups using the Mann-Whitney U test and between two or more groups using the Kruskal-Wallis test. The Spearman's Correlation analysis was performed to assess the relationship of non-normally distributed variables. Results were evaluated at a significance level of a $p < 0.05$.

RESULTS

Eighty patients who met the study criteria were included in this study. The patients' mean age was 51.99 ± 11.14 years, and the symptom duration was 6.32 ± 5.89 months. There were 55 (68.8%) female and 25 (31.3%) male patients. There were 22 patients in Group 1, 43 patients in Group 2, and 15 patients in Group 3.

Table 1 shows the comparison of demographic features, shoulder ROMs, VAS, and DASH scores of the three groups. There was a significant difference in VAS between the groups. The shoulder VAS was significantly higher in Group 1 compared to Group 3 ($p = 0.01$). No significant difference was observed for shoulder VAS between Groups 1 and 2 or between Groups 2 and 3. In addition, there was a statistically significant difference in the PTH levels between the groups ($p = 0.024$). According to binary comparisons, PTH in Group 1 was significantly higher than that

Table 1. Demographic and clinical characteristics of groups

	Group 1	Group 2	Group 3	p
Age, years	47 (34-75)	53 (24-73)	50 (24-69)	0.183
Duration of disease, months	5 (2-24)	4.5 (1-36)	6 (2-24)	0.417
Affected side, right/left	14/8	23/20	9/6	0.722
Flexion, degrees	150 (90-180)	140 (20-180)	160 (90-180)	0,138
Abduction, degrees	140 (60-180)	120 (30-180)	150 (80-180)	0.157
IR, degrees	70 (40-90)	60 (10-90)	70 (30-90)	0.084
ER, degrees	60 (30-90)	60 (15-90)	50 (10-90)	0.939
VAS (0-10)	8 (3-10)	7 (0-10)	6 (0-10)	0.022*
DASH	66 (25-102)	78 (38-126)	67 (41-119)	0.270
PTH (pg/mL)	50.1(17.9-114)	35.59 (18.2-198)	30 (22.7-44.1)	0,024*

Values are expressed as median (minimum–maximum) or number of patients; Group 1: 25-OH vitamin D <10 ng/mL, Group 2: 25-OH vitamin D 10-20 ng/mL, Group 3: 25-OH vitamin D >20 ng/mL; VAS: visual analog scale; DASH: disease arm shoulder hand score; PTH: parathyroid hormone; IR: internal rotation; ER: external rotation; *p<0.05

Table 2. Correlation analysis of shoulder roms, vas, and dash with 25-oh vitamin D

	25-OH vitamin D	
	r	P
Flexion, degrees	–0.014	0.904
Abduction, degrees	0.099	0.404
IR, degrees	–0.113	0.344
ER, degrees	–0.086	0.468
VAS	–0.308	0.006*
DASH	0.065	0.574
PTH (pg/mL)	–0.483	0.001*

ROMs: range of motions; VAS: visual analog scale; DASH: disease arm shoulder hand score; PTH: parathyroid hormone; IR: internal rotation; ER: external rotation; * p<0.05

in Group 3 (p=0.005). No statistically significant differences were detected for PTH between Groups 1 and 2 or Groups 2 and 3 (p>0.05). There was no significant difference in the DASH score and shoulder ROMs between the groups. The correlation analyses of 25-OH vitamin D with shoulder ROMs, shoulder VAS, and DASH scores are shown in Table 2. A significant negative correlation was detected between 25-OH vitamin D and VAS.

DISCUSSION

The results of this study demonstrated that severe deficiency of vitamin D (25-OH vitamin D <10 ng/mL) increases shoulder pain in SAIS. In addition, it was observed that shoulder pain increases in SAIS as the level of vitamin D decreases. However, according to our results, there was no relation between vitamin D and disability or vitamin D and shoulder ROM in SAIS. To the best of our knowledge, this is one of the first studies which investigated the clinical relations between SAIS and vitamin D.

Subacromial impingement syndrome (SAIS) is often accompanied by subacromial bursitis, rotator cuff tendinosis, and tendon tears (2). Subacromial bursitis is the major reason of pain and disability in SAIS (8). It has been shown that inflammatory cytokines (interleukin [IL]-1, IL-6, tumor necrosis factor [TNF-α]), MMPs, and cyclo-oxygenases increase in the subacromial bursa of patients with SAIS (6, 7, 20). SAIS and rotator cuff pathologies can be painful and associated with inflammation (6, 16). Particularly, substance P and IL-1 in the subacromial bursa were correlated with pain (8, 20). The suppression effect of vitamin D on inflammatory mediators (IL-1 and TNF-α) and MMPs has been reported in previous studies (13, 21-24). According to the results of this study, vitamin D is negatively correlated with shoulder pain in SAIS. One of the possible mechanisms may be the suppressive effect of vitamin D on inflammatory cytokines and enzymes. In addition, it was shown that vitamin D promoted the proliferation of tendon-derived cells that were obtained from the supraspinatus muscle (25). Hence, vitamin D has crucial effects on the tendons in the subacromial space. The reduction of vitamin D level in the blood may cause PTH to rise. In this study, PTH is significantly higher in Group 1 than in Group 3. PTH causes weakness of the bone-tendon junction by inducing general osteoporosis with subperiosteal bone resorption (26). Increased PTH in severe vitamin D deficiency may also negatively affect the tendons passing from subacromial space.

Pain due to vitamin D deficiency is usually seen in the low back, pelvis, hip, back, and rib bones (27). The relationship between low vitamin D levels and pain in patients with non-specific musculoskeletal pain has been shown in previous studies (28-31). Also, replacement therapy for vitamin D deficiency improves pain and other musculoskeletal symptoms in patients with widespread pain (31). Vitamin D has important roles in the inflammatory process and musculoskeletal system; therefore, the deficiency of vitamin D may also play role in SAIS, which is closely related with both the systems.

Vitamin D is also one of the most common nutritional deficiencies in the world (32). In this study, vitamin D levels were defi-

cient in 81% of patients with SAIS. Therefore, low vitamin D levels should be considered for patients who have severe shoulder pain in SAIS.

According to our results, no significant relation was observed between ROMs and vitamin D levels or between disabilities of patients and vitamin D levels. Similar to our results, it has been shown in another study (33) that vitamin D level was not related to the functional status in patients who had undergone an arthroscopic rotator cuff repair. In contrast, Oh et al. (10) reported that there was a negative association between vitamin D level and fatty degeneration of rotator cuff muscles in patients with full-thickness rotator cuff tears versus those with other shoulder lesions without a tear, and they concluded that low serum vitamin D level might have more severe rotator cuff tear. There are conflicting results of studies that have investigated the effects of vitamin D on shoulder pathologies in literature.

To the best of our knowledge, the effects of vitamin D on disability, ROMs, and pain in SAIS have not been investigated previously. This was the primary aim of our study. The study has few limitations. First, this is a retrospective study and data were obtained from patient records. Secondly, when patients were divided into three groups according to the vitamin D status, the number in Group 3 was less than other groups. The ratio of female and male patient was 68.8% and 31.2%, respectively, and this difference was similar to a study that investigated the demographic features in SAIS (34). Further studies that investigate the clinical features of SAIS after vitamin D supplements are given will provide more detailed information. Also, it will be useful to investigate the local effects of vitamin D on soft tissues of the subacromial space.

CONCLUSION

According to our findings, severe deficiency of vitamin D may increase shoulder pain in patients with SAIS. Also, vitamin D level is inversely correlated with shoulder pain in SAIS. Therefore, vitamin D level may be monitored in patients with severe pain due to SAIS.

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 - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Design - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Supervision - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Resources - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Data Collection and/or Processing - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Analysis and/or Interpretation - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Literature Search - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Writing Manuscript - B.Y.K., M.V., B.Ö.; Critical Review - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.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: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Hu-

man Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Tasarım - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Denetleme - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Kaynaklar - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Analiz ve /veya yorum - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Literatür Taraması - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.; Yazıyı Yazan - B.Y.K., M.V., B.Ö.; Eleştirel İnceleme - B.Y.K., M.V., S.E., A.N.B., B.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

1. Tangtrakulwanich B, Kapkird A. Analyses of possible risk factors for subacromial impingement syndrome. *World J Orthop* 2012; 3: 5-9.
2. Harrison AK, Flatow EL. Subacromial impingement syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2011; 19: 701-8.
3. Matsen FA III AC. Subacromial impingement. In: Rockwood CA MFI, editors. *The Shoulder*. Philadelphia: Saunders; 1990; 623-46.
4. Escamilla RF, Hooks TR, Wilk KE. Optimal management of shoulder impingement syndrome. *Open Access J Sports Med* 2014; 5: 13-24.
5. Roddy E, Zwierska I, Hay EM, Jowett S, Lewis M, Stevenson K, et al. Subacromial impingement syndrome and pain: protocol for a randomised controlled trial of exercise and corticosteroid injection (the SUPPORT trial). *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 81.
6. Voloshin I, Gelinas J, Maloney MD, O'Keefe RJ, Bigliani LU, Blaine TA. Proinflammatory cytokines and metalloproteinases are expressed in the subacromial bursa in patients with rotator cuff disease. *Arthroscopy* 2005; 21: 1076.
7. Ertan S, Ayhan E, Guven MF, Kesmezacar H, Akgun K, Babacan M. Medium-term natural history of subacromial impingement syndrome. *J Shoulder Elbow Surg* 2015; 24: 1512-8.
8. Kim YS, Bigliani LU, Fujisawa M, Murakami K, Chang SS, Lee HJ, et al. Stromal cell-derived factor 1 (SDF-1, CXCL12) is increased in subacromial bursitis and downregulated by steroid and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J Orthop Res* 2006; 24: 1756-64.
9. Birge SJ, Haddad JG. 25-hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 1975; 56: 1100-7.
10. Oh JH, Kim SH, Kim JH, Shin YH, Yoon JP and Oh CH. The level of vitamin D in the serum correlates with fatty degeneration of the muscles of the rotator cuff. *J Bone Joint Surg Br* 2009; 91: 1587-93.
11. Visser M, Deeg DJ, Lips P. Longitudinal Aging Study A. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5766-72.
12. Angeline ME, Gee AO, Shindle M, Warren RF, Rodeo SA. The effects of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med* 2013; 41: 461-4.
13. Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. *J Cell Physiol* 2010; 222: 729-37.
14. Angeline ME, Ma R, Pascual-Garrido C, Voigt C, Deng XH, Warren RF, et al. Effect of diet-induced vitamin D deficiency on rotator cuff healing in a rat model. *Am J Sports Med* 2014; 42: 27-34.
15. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, Noonan K, Mills PG, Syndercombe-Court D, et al. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM* 2002; 95: 787-96.

16. Dougherty KA, Dilisio MF, Agrawal DK. Vitamin D and the immunomodulation of rotator cuff injury. *J Inflamm Res* 2016; 9: 123-31.
17. Duger T, Yakut E, Oksuz C, Yorukan S, Bilgutay B, Ayhan Ç, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) Questionnaire. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2006; 17: 99.
18. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-73.
19. Malas FU, Kara M, Aktekin L, Ersoz M, Ozcakar L. Does vitamin D affect femoral cartilage thickness? An ultrasonographic study. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 1331-4.
20. Gotoh M, Hamada K, Yamakawa H, Yanagisawa K, Nakamura M, Yamazaki H, et al. Interleukin-1-induced subacromial synovitis and shoulder pain in rotator cuff diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 995-1001.
21. Laird E, McNulty H, Ward M, Hoey L, McSorley E, Wallace JM, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1807-15.
22. Balato A, Schiattarella M, Lembo S, Mattii M, Prevete N, Balato N, et al. Interleukin-1 family members are enhanced in psoriasis and suppressed by vitamin D and retinoic acid. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 255-62.
23. Mao L, Ji F, Liu Y, Zhang W, Ma X. Calcitriol plays a protective role in diabetic nephropathy through anti-inflammatory effects. *Int J Clin Exp Med* 2014; 7: 5437-44.
24. Peterson CA, Heffernan ME. Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25 (OH) D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)* 2008; 5: 10.
25. Maman E, Somjen D, Maman E, Katzburg S, Sharfman ZT, Stern N, et al. The response of cells derived from the supraspinatus tendon to estrogen and calciotropic hormone stimulations: in vitro study. *Connect Tissue Res* 2016; 57: 124-30.
26. Abate M, Guelfi M, Pantalone A, Vanni D, Schiavone C, Andia I, et al. Therapeutic use of hormones on tendinopathies: a narrative review. *Muscles Ligaments Tendons J* 2016; 6: 445-452.
27. Heath KM, Elovic EP. Vitamin D deficiency: implications in the rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85: 916-23.
28. Plotnikoff GA, Quigley JM. Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1463-70.
29. Lotfi A, Abdel-Nasser AM, Hamdy A, Omran AA, El-Rehany MA. Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1895-901.
30. Azizieh FY, Alyahya KO, Dingle K. Association of self-reported symptoms with serum levels of vitamin D and multivariate cytokine profile in healthy women. *J Inflamm Res* 2017; 10: 19-28.
31. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 1255-62.
32. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 720-55.
33. Ryu KJ, Kim BH, Lee Y, Dan J, Kim JH. Low Serum Vitamin D Is Not Correlated With the Severity of a Rotator Cuff Tear or Retear After Arthroscopic Repair. *Am J Sports Med* 2015; 43: 1743-50.



Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanserinde ALK Geninin Yeniden Düzenlenmesinin FISH Yöntemi ile Belirlenmesi

Determination of ALK Gene Rearrangment with FISH Method in Non Small Cell Lung Carcinoma

Pelin Nimet Seymen, Esen Gümüşlü

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Cite this article as: Seymen PN, Gümüşlü E. *Determination of ALK Gene Rearrangment with FISH Method in Non Small Cell Lung Carcinoma. JAREM 2019; 9(2): 66-70.*

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri, günümüzde mortalitesi ve insidansı en yüksek kanser türü olup neden olan genetik faktörler, karsinogenezin temelinde yatan onkogenler ve tümör süpresör genlerdir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) geni, tirozin kinaz aktivitesine sahip bir transmembran proteinidir. Bu genin aynı gende yerleşik EML4 geni ile inversiyonu sonucunda, sürekli aktif halde bulunarak hücre proliferasyonuna neden olan EML4-ALK yeniden düzenlenmesi oluşmaktadır. Adenokarsinom alt tipinde daha sık görülen EML4-ALK füzyon genini saptamada kullanılan altın standart yöntem FISH'dir. Çalışmamızda adenokarsinom vakalarında EML4-ALK geninin yeniden düzenlenmesinin saptanmasının kliniğe etkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: 2014-2016 yılları arasında patolojik inceleme sonucu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) tanısı almış 50 olguya (48 erkek, 2 kadın) FISH analizi yapıldı. Testin denatürasyon ve hibridizasyonu Euro-Lone Hychrome cihazı ile yapılırken, sonuçlar Olympus BX-51 mikroskopuyla analiz edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması 61.3 olan 50 olgunun %80'inin teşhisi ileri evrede konulmuştur. Olguların %96'sı sigara içerken %28'inin soygeçmişinde kanser öyküsü bulunmaktadır. 8 olguda (%16) EML4-ALK yeniden düzenlenmesi saptanmıştır. Olgular arasında EML4-ALK pozitiflik, 40 yıldır sigara içenlerde %50, 20-30 yıldır sigara içenlerde %12.5 ve hiç sigara içmeyenlerde %25 oranında görülmüştür. Pozitif olguların %75'inde metastaz gözlenirken, %50'sinin aile öyküsünde kanser vakası bulunmuştur. Pozitif sonuçları onaylanan olguların tedavilerinde ALK inhibitörleri kullanılmaya başlanmıştır.

Sonuç: Günümüzde altın teknik olan FISH yöntemi ile sonuçlanan ALK füzyon geni, akciğer adenokarsinomlarının tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Bazı araştırmalarda ALK pozitifliğine genç erkek hastalarda daha sık rastlandığı bildirilirken, bazılarında cinsiyet ve yaş ile ALK pozitifliği arasında bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir. Araştırmamızda akciğer kanseri ile ALK pozitifliği arasında yaş, cinsiyet, evre ve sigara alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Anahtar kelimeler: Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, adenokarsinom, ALK, EML4-ALK, FISH

ABSTRACT

Objective: Lung cancer is the carcinoma with the highest mortality and incidence. Genetic factors that cause lung cancer are the oncogenes and tumor suppressor genes underlying carcinogenesis. ALK gene is a transmembrane protein with tyrosine kinase activity. Because of inversion of ALK gene with EML4 gene, the EML4-ALK complex occurs. The EML4-ALK complex is continuously active, resulting in continuous cell proliferation. FISH is known as the "gold standard" method to detect the EML4-ALK fusion gene, which is mostly seen in adenocarcinoma. In our study, we aimed to underlie the outcomes of detection of EML4-ALK gene rearrangement in clinics.

Methods: We selected and analyzed 50 cases (48 men, 2 women) with the FISH method, which are diagnosed as NSCLC after pathologic evaluation in years 2014-2016. The denaturation and hybridization of the test were performed with the Euro-Lone Hychrome instrument, and the results were analyzed with the Olympus BX-51 microscope.

Results: The average age of 50 cases was 61.3 years, and 80% of these cases were diagnosed in the advanced stage. A total of 96% of cases were cigarette smokers, while 28% had familial cancer histories. The EML4-ALK rearrangement positive cases were detected in eight cases (16%). The positivity among the cases was seen in 50% of the smokers for 40 years, in 12.5% of the smokers for 20-30 years, and in 25% of the cases in non-smokers. A total of 75% of positive cases have metastasis, while 50% have positive familial history. The ALK inhibitor treatment began after the approval of positive results.

Conclusion: The ALK fusion gene, detected by the gold standard FISH method, plays an important role in the treatment of lung adenocarcinomas. Although some investigations suggest higher ALK positivity in young men, other studies show no relation between sex, age, and ALK positivity. Our study found no relationship between age, sex, cigarette smoking, stage, and ALK positivity.

Keywords: Non-small cell lung cancer, adenocarcinoma, ALK, EML4-ALK, FISH

ORCID ID of the author: ME.G. 0000-0002-8990-342X.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Pelin Nimet Seymen,
E-posta / E-mail: plnnmstym@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 08.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 30.07.2018
© 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.2019.2211

GİRİŞ

Günümüzde kanser, ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almakta olup en çok tanı konulan kanser türlerinin başında %13 oranıyla akciğer kanseri gelmektedir. Akciğer kanseri daha çok erkeklerde görülürken, son 50 yılda kadınlarda, sigara kullanımının artmasına bağlı olarak, dramatik bir artış vardır (1). Akciğer kanserinin %80-85'ini küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) oluşturmaktadır. Bu alt tipte adenokarsinom, %35-40 oranıyla en sık rastlanan kanser tipidir. Anaplastik lenfoma kinaz (ALK), akciğer adenokarsinomlarında tümör odaklı tedavide çalışılan terapötik hedef moleküldür. Bir tirozin kinaz inhibitörü olan ALK, ilk olarak büyük hücreli lenfomada kimerik bir protein (nukleofosmin-anaplastik lenfoma kinaz/ NPM-ALK) şeklinde görülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda ise Echinoderm microtubule-associated protein-like4-anaplastik lenfoma kinaz (EML4-ALK) füzyon geni saptanmıştır (2).

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) yeniden düzenlenmesi (EML4-ALK) akciğer adenokarsinomlarında %3-7 oranında görülmektedir. Normal koşullarda ALK geni hücre zarında yerleşiktir ve aktif hale gelebilmesi için bir liganda ihtiyacı vardır. EML4-ALK'nin akciğer-spesifik ekspresyonu ise herhangi bir liganda ihtiyaç duymadan aktive olmaktadır. Bu yeni oluşan proteinin kontrolsüz aktivasyonu sonucunda hücre proliferasyonu, yaşam süresi ve apoptozis üzerine hücre lehine sürekli bir impulsa neden olarak karsinogeneze katkıda bulunmaktadır (2, 3). ALK inhibitörleri ile gerçekleştirilen tümör hedefli tedavilerde, progresyonsuz sağ kalım ve kaliteli yaşam süreci elde edilmiştir. Bu terapötik hedefli mutasyonu saptamada kullanılan en önemli yöntem FISH (Floresan In Situ Hybridization)'dir (4, 5). Teorik olarak bu test ALK'yı içeren interkromozomal veya intrakromozomal lezyonları saptamak için kullanılmaktadır (6). Sonucun ALK pozitif çıkması durumunda saptanan ALK rearanjmanı için uygun tirozin kinaz inhibitörleri ile (krizotinib) hedef tedaviye başlanmaktadır.

YÖNTEMLER

Gruplar

2014-2016 yılları arasında patolojiden "küçük hücreli dışı akciğer kanseri" tanısı almış, cinsiyet farkı gözetmeksizin 50 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalara ait parafin bloklara gömülü doku örneklerinden, tümör dokusu içeren 5 mikronluk kesitler kullanılmış ve FISH yöntemi kullanılarak incelemeye alınmıştır. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara alışkanlıkları, aile öyküleri, evreleri ve histopatolojik bulguları hasta dosyalarından temin edilmiştir. Bu çalışma için etik komite onayı 27.01.2017 tarihinde alınmıştır.

ALK yeniden düzenlenmesini (EML4-ALK) saptamak için uygun prob ve kitlerle FISH testi çalışılmış ve BX51 floresan mikroskobuyla (Olympus BX51) analiz edilmiştir. FISH tekniği, tek zincirli DNA parçası olan prob ile genomun herhangi bir yerinde lokalize olmuş, onun komplementeri hedef DNA veya RNA dizisinin hibridizasyonu ile gerçekleşmektedir. Araştırmada Cytocell FISH Protokolü uygulanmıştır.

Cytocell Protokolü ile FISH Yöntemi

Prehibridizasyon İşlemleri: Deparafinizasyon işlemi sonrası, çizilen slaytlar alkol (Merck), ve distile su şalelerinden geçirilir ve su banyosuna (Hybex ve GFL) bırakılır. Kuruduktan sonra etüde

(Thermo-Heraeus) nemli kaplarda enzimle muamele edilir ve alkol serilerinden geçirilir. Slaytlar kuruduktan sonra oda sıcaklığına getirilmiş prob, dokuya göre 5-10 µl arası eklenir, dokunun büyüklüğüne göre de lamel kapatılır.

Denatürasyon ve Hibridizasyon: Slaytlar karanlık ortamda hibridizasyon cihazında (Hychrome)/etüde denatüre edilir ve 16 saat hibridizasyona bırakılır.

Posthibridizasyon: Hibridizasyondan çıkan slaytların üzerinden lameller alınıp yıkama solüsyonu (SSC) ile yıkanıp kurutulur ve analiz için +4°C' de bekletilir.

Preparatların Mikroskopta İncelenmesi: Preparatlar Olympus BX-51 Floresan mikroskobunda uygun filtreler kullanılarak incelenmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde proba uygun protokol göz önüne alınmıştır. Her olgu için en az 50 sinyal alan hücre sayılmıştır. Hücreler sinyal almış ve çalışma başarıyla sonuçlanmış ise üç şekilde raporlandırılmıştır:

- FISH Pozitif; %15 (50 hücrede en az 8) oranında pozitif sinyal görüldüğünde;
- Füzyon dışında kırmızı ve yeşil sinyalin ayrı ayrı görülmesi (aralarındaki mesafe en az 2 sinyal çapı kadar olmalı)
- Füzyon dışında sadece kırmızı sinyal görülmesi
- FISH Negatif; %15'ten az (50 hücrede 8'den az) negatif sinyal görüldüğünde;
- Sadece füzyon görülmesi
- Füzyon dışında sadece yeşil sinyalin de görülmesi
- FISH İnvaid; Çalışma sonucunda hücreler sinyal almamış ise yetersiz tümör hücresi içermesi veya uygun olmayan fiksasyon sebebi şeklinde sonuçlandırılır.

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Ki-kare uygunluk testi uygulanmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızın temelini oluşturan FISH yönteminde, sinyal kalitesinin analiz başarı oranını arttırdığını gözlemledik. Sinyal kalitesini etkileyen etmenlerin başında doğru fiksasyon tekniği gelmektedir. Günümüzde hala altın teknik olan FISH yöntemi ile belirlenen ALK füzyon geni, akciğer adenokarsinomlarının tedavisinde büyük rol oynamaktadır. Akciğer kanserinde klasik kemoterapinin yerini hedefe yönelik tedaviler almaktadır. ALK kinaz inhibitörleri (krizotinib) ile yapılan tedavilerde kontrolsüz hücre proliferasyonu ve apoptozis inhibasyonu önlenerek, tümör popülasyonunda büyük oranda azalma gözlenmiştir. Bu tedavi boyunca progresyonsuz sağ kalım ve kaliteli yaşam süreci, ilgili sürücü mutasyonların hızlı ve doğru tekniklerle saptanmasının önemini ortaya koymaktadır.

Çalışmaya alınan 50 hastanın 2'si kadın (%4), 48'i erkek (%96)'dır. Olguların yaş aralıkları 48-79 iken yaş ortalamaları 61.36'dır. Hastaların 2'si (%4) hiç sigara içmemiştir. Sigara alışkanlığı olan grubun 3'ünde (%6) 5-10 yıl, 8'inde (%16) 10-20 yıl, 10'unda (%20) 21-30 yıl, 21'sinde (%43) 31-40 yıl, 6'sında (%12) 40 yıldan fazla sigara içme alışkanlığı saptanmıştır.

Hastaların tamamında saptanan ortak semptomlar; öksürük, halsizlik ve göğüs ağrısıdır. 35 hastada (%70) kanser öncesi dönemde kalp ve göğüs rahatsızlığı bulunmaktadır. Hastaların 14'ünün

(%28) soygeçmişinde kanser öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların 1'i (%7,1) kadın, 13'ü (%92,9) erkektir. Olguların 40'ı (%80) son evrededir. Hastaların 10'unda metastaz saptanmazken, 15'inde (%30) beyinde, 12'sinde (%24) kemik dokusunda, 8'inde (%16) lenf bezlerinde, 3'ünde (%6) böbrekte, 1'inde (%2) karaciğerde ve 1'inde (%2) pankreasta metastaz vardır (Tablo 1).

FISH analizi ile değerlendirilen 50 olgunun 8'inde (%16) ALK re-aranjmanı (EML4-ALK) saptanmıştır. Pozitif vakalarda 50 tümör hücresi sayılmış olup %15'den fazla füzyon ve kırmızı sinyal saptanmıştır. Pozitif hastaların 1'i kadın (%12,5), 7'si erkektir (%87,5). İstatiksel analiz sonucunda ALK pozitifliği ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur; ancak hasta dağılımında cinsiyet eşitsizliği olduğundan istatistik sonuçların yanıltıcı olduğu düşünülmüştür.

Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) pozitif olguların yaşları 48 ile 74 arasında seyrederken yaş ortalaması 58,8 olup olguların yaşları ve ALK pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Pozitif hastaların 2'si (%25) erken evre olup metastaz saptanmazken, 6'sı (%75) ileri evredir. Olguların 3'ünde (%37,5) böbrek metastazı, 2'sinde (%25) beyin metastazı ve 1'inde (%12,5) lenf metastazı saptanmıştır.

Tablo 1. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olgularının klinik özellikleri

		Olgu sayısı	Yüzde
Yaş	< 61	21	%42
	> 61	29	%58
Cinsiyet	Erkek	48	%96
	Kadın	2	%4
Sigara	(-)	2	%4
	5-10 yıl	3	%6
	11-20 yıl	8	%16
	21-30 yıl	10	%20
	31-40 yıl	21	%42
	> 40 yıl	6	%12
Metastaz	(-)	10	%20
	Beyin	15	%30
	Kemik	12	%24
	Lenf	8	%16
	Böbrek	3	%6
	Karaciğer	1	%2
	Pankreas	1	%2
Soygeçmiş	Ailesinde kanser öyküsü olan	14	%28
	Ailesinde kanser öyküsü olmayan	36	%72
ALK yeniden düzenlenmesi	Pozitif	8	%16
	Negatif	42	%84

Pozitif olguların 2'si (%25) hiç sigara içmezken 1'i (%12,5) 20 yıl, 1'i (%12,5) 30 yıl, 4'ü (%50) 40 yıldan uzun süre sigara içmişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre ALK pozitifliği ve sigara alışkanlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

ALK yeniden düzenlenmesi pozitif olan 8 hastanın 4'ünün (%50) aile öyküsünde kanser bulgusu saptanmış olup ALK pozitifliği ve aile öyküsü arasında bir ilişki belirlenmemiştir (Tablo 2, 3).

TARTIŞMA

Akciğer kanseri, dünyada 8,8 milyon ölüm sayısı ile kanser nedenli ölümlerin başında gelmektedir. Kontrolsüz hücre proliferasyonu ile karakterize olan kanserlerin %13'ünü, 1,8 milyon yeni vaka ile akciğer kanseri oluşturmaktadır. Multifaktöriyel bir hastalık olan akciğer kanseri, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlere maruziyetle ilişkili olmasına rağmen, karsinojenlere karşı hassasiyet bireysel farklılık gösterebilmektedir.

Temelde iki alt gruba ayrılan akciğer kanserinin %15-20'sini Küçük Hücreli Akciğer Kanseri (KHAK) ve %80-85'ini KHDAK oluşturmaktadır. Kendi içinde de tedaviye yönelik alt gruplara ayrılan KHDAK'inde en sık rastlanan alt tip adenokarsinomdur. Diğer alt tiplere göre sigara ile ilişkisi daha az olan adenokarsinom, daha çok genç yaş grubunda, kadınlarda, sigara içmeyen ve sigarayı bırakan kişilerde görülmektedir (7).

Akciğer adenokarsinomlarında en sık rastlanan onkogenik mutasyonlardan biri de ALK'dır. ALK, 2. Kromozomda yer alan hücre büyümesi ve bölünmesinde rol alan önemli bir tirozin kinaz reseptörüdür. ALK ile aynı gende yerleşik EML4 arasında meydana gelen inversiyon sonucunda yeni bir füzyon geni oluşmaktadır. EML4-ALK olarak adlandırılan bu anormal ALK füzyon geni, KHDAK adenokarsinom alt tipinde %3-7 oranında görülen bir onkoproteindir. ALK-pozitif tümörler hedef tedaviye son derece duyarlı olduğundan KHDAK'inde bu füzyon geninin taranması oldukça önemlidir. ALK yeniden düzenlenmelerini saptamada kullanılan üç yöntem bulunmaktadır; RT-PCR, IHC ve FISH. Günümüzde klinik tedaviyi planlamada ALK pozitifliğini saptayan altın yöntem FISH tekniğidir (5,8). Bu nedenle biz de çalışmamızda 50 olguda ALK füzyon genini saptamak için FISH yöntemini kullanmayı uygun bulduk.

Li ve ark. (9) ALK yeniden düzenlenmesi olan 44 olguda, akciğer adenokarsinomlarında klinik patolojiyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada RT-PCR, IHC ve FISH tekniği uygulamış ve FISH yönteminin en anlamlı standart test olduğunu bildirmişlerdir. ALK yeniden düzenlenmesi saptanan tümörleri solid ve asiner patern ile karakterize etmişlerdir. ALK pozitifliğinin genç yaşlarda saptandığını belirtirken, sigara, cinsiyet, tümör boyutu, tümör evresi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda ALK pozitifliği ile bildirilen parametrelerle arasında anlamlı bir ilişki olmadığını saptadık.

Nishino ve ark. (10) çalışmalarında ALK pozitifliği ile sitolojik ve histolojik özellikler arasındaki ilişkiyi kıyaslamışlardır. 319 akciğer adenokarsinom olgusunda cinsiyet, yaş, sigara ve evre verilerini dikkate almışlardır. Yapılan FISH testi sonucunda, 104 olgu ALK pozitif (+), 215 olgu ALK negatif (-) çıkmıştır. Olguların çoğunda diğer tümör tipleri de saptanmıştır. Metastatik tümörler arasında ALK yeniden düzenlenmeleri ile ring hücre yapısını, solid ve mikropapiller paternini ilişkili bulmuşlardır. ALK pozitif olguların daha

Tablo 2. KHDAK olguların yaş, evre, tedavi bilgilerine göre dağılımı

	Olgu sayısı	Yaş	Evre		Tedavi
			Erken	Geç	
Pozitif erkek	7	50-74	2	5	Kemoterapi Radyoterapi TKI ile tedavi
Negatif erkek	41	51-79	8	33	Kemoterapi
Pozitif kadın	1	48	-	+	Kemoterapi Radyoterapi TKI ile tedavi
Negatif kadın	1	56	-	+	Kemoterapi

Tablo 3. ALK pozitif olguların klinik özellikleri

	Cinsiyet	Yaş	Sigara	Metastaz	Aile öyküsü	Önceden geçirilmiş hastalık
1	Erkek	56	20 yıl	Lenf	Baba akciğer ca	Dispne
2	Erkek	65	40 yıl	Beyin	2 kardeş meme ca	-
3	Erkek	50	40 yıl	Böbrek	-	-
4	Erkek	74	40 yıl	-	Baba akciğer ca	Kalp yetmezliği
5	Erkek	55	30 yıl	Beyin	-	-
6	Erkek	63	-	Böbrek	-	-
7	Erkek	60	40 yıl	-	-	Fe eksikliği
8	Kadın	48	-	Böbrek	Baba akciğer ca	-

genç yaşlarda olduğunu saptarlarken, cinsiyet, sigara ve tümör evresi açısından bir ilişki kuramamışlardır. Ancak yaptığımız çalışmada hasta dağılımında cinsiyet eşitsizliği olduğundan istatistik sonuçların yanıltıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Incharoen ve ark. (11) adenokarsinom tanısı almış hastalara IHK, RT-PCR ve FISH testlerini uygulayarak hastaları yaş, cinsiyet, sigara öyküsü ve bulundukları evre açısından değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, FISH yönteminin ALK rearanjmanlarını saptamada standart yöntem olduğu, bunun yanısıra maliyetinin yüksek, özel bir teknik ve yorum gerektirdiğini bildirmişlerdir. ALK pozitifliğinin sigara içmeyen genç kadın hastalarda daha belirgin olduğunu saptarlarken, hastalık evresi ile pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir.

2116 akciğer adenokarsinom hasta numunesine FISH tekniğini uygulanan bir diğer çalışmada (12), hastaların 72'sinde (%4) ALK pozitif bulunmuştur. Çalışmalarında ALK pozitifliği ile yaş, cinsiyet, sigara ve tümör evresi açısından bir ilişki bulunmamıştır. ALK gen düzenlenmesini saptamada FISH yönteminin günümüzde standartlara uygun altın yöntem olduğu ancak FISH ile paralel olarak eş zamanlı IHK ve NGS yöntemlerinin kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir. KHDAK tanısı almış ve ALK yeniden düzenlenmesi saptanmış hastalarda yapılan bir başka çalışmada ALK pozitifliğinin hiç sigara içmeyen genç erkeklerde de görülmesi sonucu, ALK pozitifliği ile yaş, cinsiyet, sigara ve evrenin anlamlı bir ilişkide olmadığını savunmuşlardır (13).

Inamura ve ark. (14) yaptıkları çalışmada RT-PCR yöntemiyle EML4-ALK füzyonunu araştırmışlardır. Çalışılan 149 adenokarsinom olgusunun 5'inde (%3,4) füzyon proteini (EML4-ALK) saptanmıştır. Pozitif olguların 2'si (%2,3) mikst adenokarsinoma iken, 3'ü (%17) asiner adenokarsinoma alt tipindedir. Çalışmanın sonucunda, RT-PCR ile

pozitifliği saptanan ALK rearanjmanlarının immünohistokimyasal olarak kullanılan ALK1 antikoru ile de teyit edilmesi üzerine, klinik uygulamaları işaret ederek füzyon proteininin İHK yolu ile tespit edilebileceğini ortaya koymuşlardır. Bunun yanısıra ALK pozitifliğinin genç yaş ve asiner alt tip paterni ile anlamlı ilişki içinde olduğunu bildirmişlerdir. Inamura ve ark. (15)'nin yaptığı başka bir çalışmada EML4-ALK füzyonunun saptanması için RT-PCR ve FISH yöntemini kullanmışlar ve 363 akciğer kanseri hastanın 11'inde EML4-ALK füzyon geni saptamışlardır. Pozitif olguların 5'i (%45) papiller adenokarsinoma alt tipinde, 6'sı (%55) asiner adenokarsinoma alt tipindedir. Yaş ortalaması 50 olan olguların 5'i (%45) erkek, 6'sı (%55) kadındır. Hastaların 5'i (%45) sigara kullanırken, 6'sı (%55) hiç sigara içmemiştir. 10 (%80) hastanın tümör boyutu 30 mm'den küçükken, 1 (%20) hastanın tümör boyutu 30 mm'den büyüktür. ALK rearanjmanı gözlenen olgulardan 6'sı (%55) I. evrede, 5'i (%45) II-IV. evrede teşhis edilmiştir. Bu çalışma sonucunda, asiner paterninin EML4-ALK yapısıyla karakteristik bir ilişkisi olduğunu ve daha çok genç yaşta görüldüğünü belirtmişlerdir.

Bütün bu çalışmalar değerlendirildiğinde, araştırmacıların bir kısmı ALK rearanjmanının daha çok genç yaşta ve asiner tipte görüldüğünü ileri sürerken, diğerleri ALK gen düzenlenmesi ile yaş, cinsiyet, evre sigara öyküsü arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamız sonucunda, akciğer kanseri ile ALK pozitifliği arasında yaş, cinsiyet, aile öyküsü, evre ve sigara öyküsü açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu sonuç yapılan çalışmaların bir kısmını desteklemektedir. Ancak hasta sayısının ve bakılan parametrelerin artırılması ile daha anlamlı sonuçların elde edileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

Moleküler hedefleri saptamak ve bunlara yönelik ilaçları geliştirmek tümöre özel tedavinin temelini oluşturmaktadır. Akciğer

kanserinin %85'ini KHDAK oluşturmaktadır. KHDAK'ının en sık görülen alt tipi olan adenokarsinomlarda incelenen moleküler ajanların başında EML4-ALK füzyon geni bulunmaktadır. Çalışmamızda adenokarsinom vakalarında EML4-ALK geninin yeniden düzenlenmesinin saptanmasının kliniğe etkisini belirlemeyi amaçladık.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi "Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar" Etik Kurulu'ndan alınmıştır (KÜ GOKAEK 2017/1,27).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.G.; Tasarım - E.G.; Denetleme - E.G.; Kaynaklar - E.G., P.N.S.; Malzemeler - P.N.S., E.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - P.N.S.; Analiz ve /veya yorum - E.G., P.N.S.; Literatür Taraması - P.N.S.; Yazıyı Yazan - P.N.S.; Eleştirel İnceleme - E.G.

Çıkar Çatışması: Yazarın 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 Kocaeli University 'Non-Invasive Clinical Studies Committee' (KU NICSC 2017/1.27).

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 - E.G.; Design - E.G.; Supervision - E.G.; Resources - E.G., P.N.S.; Materials - P.N.S., E.G.; Data Collection and/or Processing - P.N.S.; Analysis and/or Interpretation - E.G., P.N.S.; Literature Search - P.N.S.; Writing Manuscript - P.N.S.; Critical Review - E.G.

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

- Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 23: 137-45.

- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-6.
- Soda M, Takada S, Takeuchi K, Choi YL, Enomoto M, Ueno T, et al. A Mouse model for EML4-ALK positive lung cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 19893-7.
- Shackelford RE, Vora M, Mayhall K, Cotelingham J. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. *Genes Cancer* 2014; 5: 1-14.
- Mino-Kenudson M, Mark EJ. Reflux testing for EGFR mutation and ALK FISH in NSCLC. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 655-64.
- Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, Jänne PA. The biology and treatment of EML-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1773-80.
- Akkoçlu A, Savaş G. Akciğer Kanseri tanı ve Tedavi Rehberi, cilt 7, ek 2, Ankara: Miki matbaacılık, 2006.
- Mino-Kenudson M, Chirieac LR, Law K, Hornick JL, Lindeman N, Mark EJ, et al. A novel highly sensitive antibody allows for the routine detection of ALK-rearranged lung adenocarcinomas by standard immunohistochemistry. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1561-71.
- Li Y, Pan Y, Wang R, Sun Y, Hu H, Shen X, et al. ALK-rearranged lung cancer in Chinese: a comprehensive assessment of clinicopathology, IHC, FISH and RT-PCR. *PLoS One* 2013; 8: e69016.
- Nishino M, Klepeis VE, Yeap BY, Bergethson K, Morales-Oyarvide V, Dias-Santagata D, et al. Histologic and cytomorphic features of ALK-rearranged lung adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2012; 25: 1462-72.
- Incharoen P, Reungwetwattana T, Saowapa S, Kamprerasart K, Pangpunyakulchai D, Arsa L, et al. ALK-rearranged pulmonary adenocarcinoma in Thai patients: From diagnosis to treatment efficacy. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 1439.
- Dacic S, Villaruz C L, Abberbock S, Mahaffey A, Incharoen P, Niki-forova MN. ALK FISH patterns and the detection of ALK fusions by next generation sequencing in lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016; 7: 82943-52.
- Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Lee HJ, Lee CT, et al. Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement by Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer Correlation with Fluorescence In Situ Hybridization. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 466-72.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Nomura K, Ninomiya H, Okui M, et al. EML4-ALK fusion is linked to histological characteristics in a subset of lung cancers. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 13-7.
- Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009; 22: 508-15.



Radius Alt Uç Eklem İçi Kırıklarında Artroskopik Yardımlı Osteosentez

Arthroscopically Assisted Osteosynthesis of Distal Radius Intra-articular Fractures

Erdem Özden¹ , Hakan Gürbüz² , Kahraman Öztürk³ , Ali Tufan Pehlivan⁴ , Süleyman Semih Dedeoğlu²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Kırıkhan Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Hatay, Türkiye

Cite this article as: Özden E, Gürbüz H, Öztürk K, Pehlivan AT, Dedeoğlu SS. Arthroscopically Assisted Osteosynthesis of Distal Radius Intra-articular Fractures. JAREM 2019; 9(2): 71-9.

ÖZ

Amaç: Radius alt uç eklem içi kırıklarında, anatomik eklem restorasyonu amacıyla, kırık redüksiyonu artroskopi yardımıyla fluoroskopi kontrolünde yapılarak, eşlik eden eklem içi patolojilerinin sıklığı ve şiddeti araştırılıp, prospektif olarak olguların sonuçları değerlendirildi.

Yöntemler: Distal radius eklem içi kırığı olup, redüksiyon sağlanamayan veya instabil kırığı olan on iki erişkin hasta çalışmaya alındı. Eksternal fiksator ile distraksiyon sağlandı. Eklem yüzeyi artroskopik gözlem altında restore edildikten sonra fluoroskopi kontrolünde K-telleri ile stabilize edildi ve eksternal fiksator kilitlendi. Klinik değerlendirmelerde DASH (disability arm shoulder hand) anketi, Gartland&Werley skorunun Sarmiento modifikasyonu (GWSM) ve Mayo modifiye el bileği skoru (MWSM) kullanıldı.

Bulgular: Altı hastada TFCC (triangular fibrokartilaj kompleksi) yırtığı (%50), beşinde SLIL (skafolunat interosseöz ligament) lezyonu (%41,6) saptandı. TFCC yırtığı olan hastaların dördünde (%66) skafolunat bağ lezyonunda vardı. Takip süresi ortalama 1,5 yıl (16-23 ay) olan hastaların son radyografilerinde radiusta dorsal açılma, uzunluk veya radial açılma kaybı olmadığı saptandı. DASH skoru ortalama 6,1 (0-15,4) bulundu. GWSM'na göre üç hastada iyi sonuç, dokuz hastada mükemmel sonuç saptandı. MWSM'na göre dört hastada iyi, sekiz hastada mükemmel sonuç alındı.

Sonuç: Distal radius eklem içi kırıklarında osteosentez fluoroskopi kontrolünde artroskopi yardımı ile yapıldığında, radiusun eklem yüzeyinin anatomik restorasyonu sağlanabilir. Aynı zamanda eklem içi bağ yaralanmalarının ve kondral lezyonların tespit edilip, gereğinde debridman veya tamiriyle ileride oluşabilecek komplikasyonlardan artroskopisi yardımıyla cerrahi ile kaçınılabilir.

Anahtar kelimeler: Eklem içi, distal radius, kırık, artroskopi yardımıyla fiksasyon, eksternal fiksator

ABSTRACT

Objective: Arthroscopically assisted reduction of distal radius fractures was accomplished with fluoroscopic control to obtain precise reduction. The frequency and severity of accompanying intra-articular pathologies were investigated, and functional outcomes were prospectively evaluated.

Methods: Twelve adult patients with irreducible or unstable intra-articular distal radius fractures were included. Wrist joints were distracted by bridging external fixators. Articular surfaces restored arthroscopically and stabilized with K-wires under fluoroscopic controls fixators were locked. Clinical evaluations were performed with disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) questionnaire, Sarmiento modification of the Gartland and Werley score (GWSM) and modified Mayo wrist score (MWSM).

Results: Triangular fibrocartilage complex (TFCC) tears in six (50%) patients and scapholunate interosseous ligament (SLIL) lesions in five patients (41.6%) were observed. Four TFCC tears accompanied the SLIL lesions. The follow-up period was 1.5 years (16-23 months). No dorsal angulation, loss of radial inclination, and loss of radial length were found at the final radiographs. The DASH scores were approximately 6.1 (0-15.4). The GWSM results were excellent in nine and good in three patients, and the MWSM results were excellent in eight and good in four patients.

Conclusion: Anatomical articular surface restoration of the distal radius can be achieved by arthroscopically assisted osteosynthesis under fluoroscopic control. Arthroscopy can be used to determine the intra-articular ligamentous and chondral lesions, and debridement or repair can also be performed when needed to avoid long-term complications.

Keywords: Intra-articular, distal radius, fracture, arthroscopically assisted fixation, external fixator

ORCID IDs of the authors: E.Ö. 0000-0003-0765-5635; K.Ö. 0000-0002-7644-659x; A.T.P. 0000-0002-4488-574X; S.S.D. 0000-0002-7441-5028.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erdem Özden,
E-posta / E-mail: ozdenerdem@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 20.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 26.07.2018
© 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.2019.2319

GİRİŞ

Radius alt uç kırıkları, acil servislerde en sık karşılaşılan kırıklardandır (1). Eklem içi kırıkların tedavisi, eklem-dışı kırıkların tedavisinden daha zordur ve halen ideal tedavi yöntemi ile ilgili bir fikir birliği oluşmamıştır (2-4). Eklem içi kırıkların prognozu, artroz gelişme oranı, eşlik eden bağ yaralanmaları ve instabilite nedeniyle daha kötüdür. Kırığın tipinin sonuca doğrudan etkisi kanıtlanmıştır. Uygulanan tedavi ile kırığın, özellikle de eklem yüzlerinin anatomik redüksiyonunun sağlanmasının gerekliliği vurgulanmıştır (5-7). Knirk ve Jupiter, distal radius eklem yüzünde 2mm kadar yer değiştirmenin travmatik osteoartrite sebep olacağını saptamışlardır (8).

Yalnızca radyolojik olarak, eklem içi kırıklarda eklem restorasyonunun anatomik olduğunu anlamak ve yumuşak doku yaralanmalarını saptamak zordur. El bileği eklem yüzünü görebilmek ve basamaklaşma olmadığını teyit edebilmek ve aynı zamanda kırığa eşlik eden eklem içi patolojileri saptamak, artroskopik olarak mümkündür ancak bu konuda çalışma sayısı azdır (4, 7, 9-11).

Tablo 1. Lafontaine'in bildirdiği instabilite kriterleri

- 20 dereceden fazla dorsal açılma
- Lateral grafide dorsal parçalanmanın radiusun eninin 1/3'ünden fazla olması
- Eklem içi kırık
- Eşlik eden ulna kırığı
- Hastanın 60 yaşından büyük olmasıdır.

Bu çalışmada radius alt uç eklem içi deplase kırıklarında, redüksiyon artroskopi yardımıyla fluoroskopi eşliğinde yapıldı. Eşlik eden diğer eklem içi patolojilerin sıklığı ve şiddeti araştırılıp, prospektif olarak olguların sonuçları değerlendirildi.

YÖNTEMLER

Hastanemiz acil servisine başvuran distal radius eklem içi kırığı olan erişkin hastalardan kapalı redüksiyon ve alçı ile tespit sonucunda redüksiyon sağlanamayan veya instabil kırığı olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

İnstabilite kriterleri olarak Lafontaine'in bildirdiği redüksiyonun sürekliliğini etkileyen negatif faktörler (Tablo 1) kullanıldı (12). Bu bulgulardan üç tanesi varsa kırık instabil kabul edilmektedir.

Kırıkta metafizer uzanımı olanlar, kırık oluştuktan bir hafta sonra görülenler, açık kırığı olanlar, nörovasküler veya tendon yaralanması olanlar, kompartman sendromu düşünülenler ve travma öncesi el bileği hareket kısıtlılığı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Acil servise ilk geldiğinde yapılan redüksiyonda uygun dizilim elde edilen, stabil kırığı olan ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya katılan hastalardan takiplerine düzenli olarak gelmeyen üç hasta çalışmadan çıkarıldı.

Dokuzu erkek toplam on iki hasta çalışmamıza katıldı. Beş sol, yedi sağ distal radius kırığı artroskopi yardımı ile tedavi edildi. Üç hasta araç dışı trafik kazası (ADTK), üç hasta yüksekte düşme, altı hasta evde veya yolda düşme sonucu baş vurmuştu. Hastaların yaş ortalaması 42,6 (28-62) idi. AO sınıflamasına göre bütün kırıklar AO-23-Tip C idi. Frykman sınıflamasına göre dört hasta tip 3, altı hasta tip 7, iki hasta ise tip sekiz olarak sınıflan-

Tablo 2. Yaş, cinsiyet, travma oluş mekanizması, kırık tipi, Palmer sınıflamasına göre TFCC yırtığı ve Geissler sınıflamasına göre skafolunat interosseöz bağ yaralanması tipi, takip süresi ile klinik değerlendirme sonuçları

	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Mekanizma	AO tip	Frykman tip	TFCC hasarı Palmer tip	SLIL hasarı Geissler tip	Takip Süresi ay	Dash skoru	G&W Sarmiento Skoru	MAYO El bileği Skoru
Hasta 1	35	E	L	Düşme	C3.1	Tip 7	1A	0	23	0	0	95
Hasta 2	32	E	R	ADTK	C2.3	Tip 3	0	0	22	5	0	90
Hasta 3	44	E	R	Yüksekten düşme	C2.3	Tip 7	1D	0	19	4,8	1	90
Hasta 4	42	E	R	Düşme	C1.2	Tip 7	1A	1	19	6,2	2	90
Hasta 5	50	E	L	Düşme	C1.2	Tip 3	0	0	18	5	0	90
Hasta 6	46	K	R	ADTK	C1.2	Tip 7	0	1	18	0	0	95
Hasta 7	55	K	L	Düşme	C1.2	Tip 3	1A	1	18	0	1	90
Hasta 8	46	K	L	ADTK	C3.2	Tip 7	0	0	18	5	2	90
Hasta 9	62	E	L	Düşme	C1.2	Tip 3	0	0	18	12,5	3	80
Hasta 10	28	E	R	Yüksekten düşme	C3.1	Tip 8	1A	2	18	6,7	4	80
Hasta 11	28	E	R	Yüksekten düşme	C2.2	Tip 8	0	0	17	13,3	2	85
Hasta 12	43	E	R	Düşme	C1.2	Tip 7	1B	1	16	15,4	3	80

dırıldı. Bu sınıflandırma sistemlerine göre tüm kırıklar radiusun karpal eklem yüzüne uzanım gösteriyordu (Tablo 2).

Tüm hastalara el bileğini köprüleyen eksternal fiksator uygulandıktan sonra gerekli traksiyon fiksator üzerinden yapıldı. Artroskopi sırasında artropump kullanılmadı. Sıvı ekstrevasyona

nuna bağlı kompartman sendromunu önlemek için, fiksatorün çivileri yerleştirildikten hemen sonra portalların proksimalinde kalacak şekilde el bileğinden ön kola uzanan elastik bandaj sarıldı. Artroskopik olarak radiusun eklem yüzeyi görüntülenirken redüksiyon el ile ve K-telleri ile manipüle edilerek sağlandı. Özellikle lunat fossada ileri derece çökme saptanan hastalarda el bilek proksimalinden dorsal taraftan yapılan mini insizyon ile metafizer bölgeden bir rujin ile girilerek çökme giderildi. Eksternal fiksator ile aksiyel yüklenme engellendiği için bu hastalara grefonaj uygulamaya gerek duyulmadı. K-telleri ile kırık tespiti tamamlandıktan sonra rutin olarak radiokarpal bağlarının muayenesi yapıldı. İnterosseoz bağlarda yaralanma saptanan hastalarda midkarpal portallerden de muayene yapıldı.

Tablo 3. Gartland & Werley Demerit değerlendirme skalası Sarmiento modifikasyonu

Rezidüel Deformite (0-3 puan arası)	
Ulnar styloidin belirginleşmesi	1
Rezidüel dorsal tilt	2
Elde radial deviasyon	2 veya 3
Subjektif Değerlendirme (0-6 puan arası)	
Mükemmel: (Ağrı yok, hareket sınırlaması yok)	0
İyi: (Bazen ağrı, hafif derece hareket sınırlaması var)	2
Orta: (Bazen ağrı, orta derece hareket kısıtlanması, el bileği güçsüzlüğü)	4
Kötü: (Ağrı, hareketlerde ileri derecede kısıtlanma)	6
Objektif Değerlendirme (0-5 puan arası)	
Dorsofleksiyon kaybı (<45 o)	5
Ulnar deviasyon kaybı (<15 o)	3
Supinasyon kaybı (<50 o)	2
Pronasyon kaybı (<50 o)	2
Palmar fleksiyon kaybı (<30 o)	1
Radial deviasyon kaybı (<15 o)	1
Sirkümdiksiyon kaybı	1
Distal radioulnar eklemden ağrı	1
Kavrama gücü diğer tarafınınin %60'ı veya daha az ise	1
Komplikasyonlar (0-5 puan arası)	
Osteoartritlik değişiklikler	
Minimal derecede	1
Ağrılı ve minimal	3
Orta derecede	2
Ağrılı ve orta	4
Ciddi derecede	3
Ciddi ve ağrılı	5
Sinir komplikasyonları (median) hafif-orta-ağır	1-3
Alçı sebebi ile zayıf parmak hareketleri	1-2
Sonuç (Toplam puana göre)	
Mükemmel	0-2
İyi	3-8
Orta	9-20
Kötü	>20

Tablo 4. Mayo Klinik modifiye el bileği değerlendirme kriterleri: Green ve O'Brein değerlendirme kriterlerinin Cooney ve ark. tarafından modifikasyonudur

Mayo Klinik Modifiye El Bileği Değerlendirme Kriterleri		
Kategori	Puan	Bulgular
Ağrı (25 Puan)	25	Ağrı yok
	20	Zorlayıcı aktivitelerde hafif ağrı
	20	Sadece hava değişikliklerinde ağrı
	15	Zorlayıcı aktivitelerde orta derecede ağrı
	10	Günlük aktivitelerde hafif ağrı
	5	Günlük aktivitelerde orta derecede ağrı
	0	İstirahatta ağrı
Memnuniyet (25 Puan)	25	Çok memnun
	20	Orta derecede memnun
	10	Memnun değil fakat çalışabiliyor
	0	Memnun değil ve çalışamıyor
Hareket Genişliği (25 Puan)	25	Normal hareketin %100'ünü yapabiliyor
	15	%75-90
	10	%50-74
	5	%25-49
	0	% 0-24
Kavrama Gücü	25	Normal kavramanın %100'ünü yapabiliyor
	15	%75-99
	10	%50-74
	5	%25-49
	0	%0-24
Sonuç Değerlendirme		
Mükemmel	90-100 Puan	
İyi	80-89	
Orta	65-79	
Kötü	<65	

Hastalar ameliyattan sonra birinci, üçüncü, beşinci haftaların sonunda kontrole çağırıldı. Birinci haftada kontrol grafileri ile redüksiyonda kayıp olup olmadığına bakıldı. Üçüncü haftanın sonunda el bileğine hareket başlandı. Beşinci haftanın sonunda fiksator uygulanan hastaların fiksatorleri ve K-telleri çıkarıldı. Son kontrollerinde el bilek grafileri tekrarlandı. Fonksiyonel sonuçlar hastalar tarafından bildirilen sonuçlardan DASH (Kol omuz el sorunları) Anketi, Gartland&Werley Demerit değerlendirme skalası Sarmiento modifikasyonu (Tablo 3) ve Mayo modifiye el bileği değerlendirme kriterleri (Tablo 4) ile değerlendirildi (13-16).

Artroskopik olarak yapılan değerlendirmelerde, travmatik interosseöz bağ yaralanmaları için Geissler ve arkadaşlarının bildirdiği sınıflama sistemi (Tablo 5), TFCC (triangular fibrokartilaj kompleksi) yaralanmaları için Palmer ve ark. (17) bildirdiği sınıflama sistemi (Tablo 6) kullanıldı (7).

Çalışma için hastanemizin yerel etik kurulundan onay alındı ve çalışmaya katılan hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı ve çalışmamız Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak hazırlandı.

BULGULAR

On iki hastanın altısında TFCC yırtığı (%50), beşinde SLIL (skafolunat interosseöz ligament) lezyonu (%41,6) saptandı. TFCC

yırtığı olan altı hastanın dördünde (%66) skafolunat bağ lezyonu da vardı. Bu çoklu bağ yaralanması olanlar toplam hastaların %33,3'ünü oluşturuyordu (Tablo 2). SLIL yırtıkları dört olguda Geissler Tip 1, bir olguda ise Tip 2 olarak saptandı ve artroskopik olarak shaver yardımıyla tıraşlandı.

Triangular fibrokartilaj kompleksi (TFCC) yırtığı bir hastada ulnar taraftaydı (Tip 1B). Bir hastada ise dorsal radioulnar ligament radial yapışma yerinde parsiyel yırtık vardı. Beş hastada (%41,6) herhangi bir bağ lezyonu saptanmadı.

Hastaların takip süresi ortalama 1,5 yıl (16-23 ay) idi. Hastaların son el bileği röntgenleri üzerinde yapılan ölçümlerde hiçbir hastada radiusun dorsal açılanması olmadığı, uzunluk kaybı veya radial açılanma kaybı saptanmadı. Tüm hastalarda kaynama elde edildi.

Hastaların son kontrollerinde el bilek ve önkol hareket açıklık değerleri ölçüldü. Buna göre; dorsifleksiyon 75°(60°-85° arası), palmar fleksiyon 72° (65°-85° arası), ulnar deviasyon 32° (25°-45° arası), radial deviasyon 12°(10°-15° arası), pronasyon 78° (60°-85° arası), supinasyon 83° (75°-90° arası) olarak tespit edildi

Klinik değerlendirmelerde DASH skoru ortalama 6,1 (0-15,4) olarak hesaplandı. Gartland&Werley değerlendirme cetvelinin

Tablo 5. Geissler ve ark.'nın Travmatik interosseöz bağ yaralanmaları için artroskopik sınıflaması

Evre 0- Yaralanma yok.
Evre 1- Radiokarpal eklemden interosseöz bağın zayıf veya hemorajik görünümü. Interosseöz ligamentlerde bulging vardır, normal düzgün konkaviteyi konveksiteye dönmüştür. Midkarpal boşluktan bakılınca karpal kemikler arasında herhangi bir uyumsuzluk görülmez.
Evre 2- Radiokarpal eklemden interosseöz bağın zayıf veya hemorajik görünümü yine vardır. Ancak midkarpal boşluktan bakılınca karpal kemikler arasında basamaklaşma, uyumsuzluk görülür. Bu kemikler arasında bir prob genişliğinden daha az bir açıklık vardır, prob geçemez.
Evre 3- El bilek kemikleri arasındaki ayrışma hem radiokarpal aralıktan hem de midkarpal aralıktan görülür. Küçük eklem probu el bilek kemikleri arasındaki açıklıktan geçebilir ancak 2.7 mm artroskop geçemez.
Evre 4- Kemikler arasındaki açıklık daha geniştir. Manipülasyonla belirgin instabilite vardır. 2.7 mm. artroskop el bilek kemikleri arasındaki açıklıktan rahatlıkla geçebilir.

Tablo 6. Triangular Fibrokartilaj Kompleks yaralanmaları için Palmer sınıflaması

Sınıf 1: Travmatik
1A: Travmatik santral perforasyon
1B: Travmatik ulnar avülsiyon- distal ulna kırığı var veya yok
1C: Travmatik distal avülsiyon (Karpal yapışma yerinden)
1D: Travmatik radial avülsiyon- sigmoid çentik kırığı var veya yok
Sınıf 2: Dejeneratif (Ulnakarpal İmpingement Sendromu)
Evre 1: TFCC aşınmış
Evre 2: TFCC aşınmış + lunat ve/ veya ulnar kondromalazi
Evre 3: TFCC perforasyonu + lunat ve/ veya ulnar kondromalazi
Evre 4: TFCC perforasyonu + lunat ve/ veya ulnar kondromalazi + L-T ligament perforasyonu
Evre 5: TFCC perforasyonu + lunat ve/ veya ulnar kondromalazi + L-T ligament perforasyonu + ulnakarpal artriti

Sarmiento modifikasyonuna göre yapılan hesaplamalarda üç hastada iyi sonuç, dokuz hastada mükemmel sonuç saptandı. Mayo Klinik modifiye el bileği değerlendirme sistemine göre dört hastada iyi, sekiz hastada mükemmel sonuç alındı (Tablo 2).

Hiçbir hastada çivi veya tel dibi enfeksiyonu dahil olmak üzere enfeksiyon gelişmedi. İki hastada refleks sempatik distrofi gelişti, bu hastalar fizik tedavi, sıcak-soğuk banyo ile tedavi edildi. Tendon rüptürü, damar, sinir hasarı, kaynamama, gecikmiş kaynama gibi komplikasyonlarla karşılaşılmadı. Artrit bulgusu saptanmadı.

46 yaşında bayan hasta, araç dışı trafik kazası sonrasında sağ el bileği üzerine düşme sonucunda sağ distal radius kapalı, AO C1,2, Frykman Tip 7 kırık gelişmiş (Resim 1, 2). Travmadan üç gün sonra artroskopik asiste kırık redüksiyonu yapıp, K-telleri ve eksternal fiksatör ile tespit edildi (Resim 3, 4).

Son kontrolde ön-arka ve yan grafipler çekildi (Resim 5, 6). Eklem hareket açıklıkları değerlendirildi (Resim 7-10).

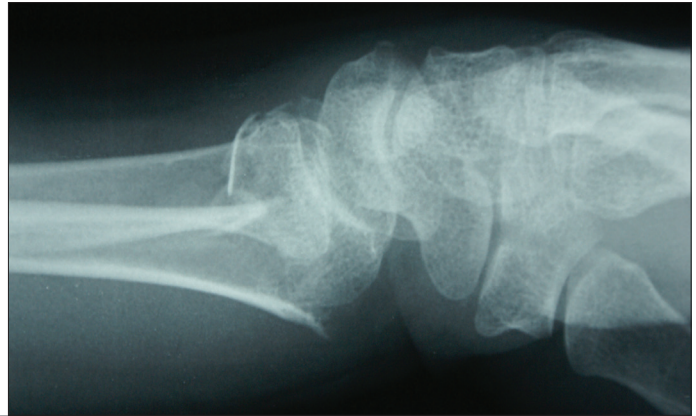
TARTIŞMA

Eklem içi kırıkların dejeneratif eklem bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (8, 18). Fernandez ve Geissler ile Francisco del

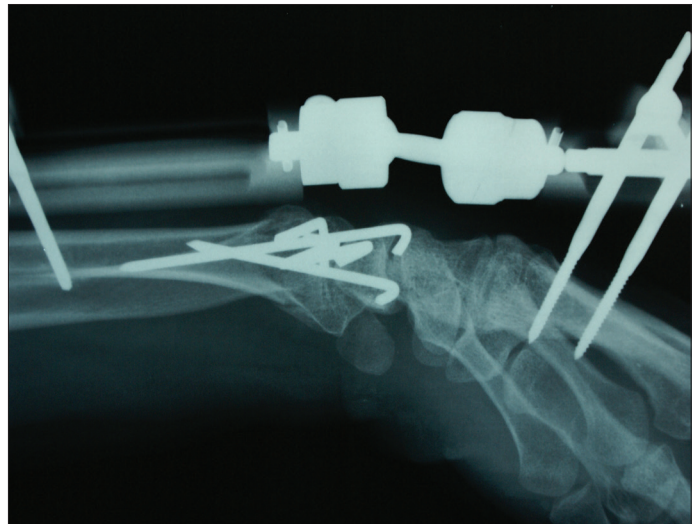
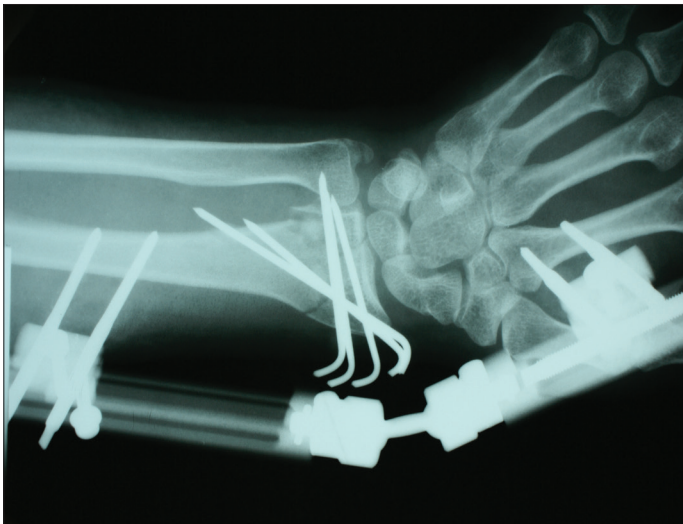
Piñal ve arkadaşları radiokarpal eklemden 1mm basamaklanmanın dahi artroza sebep olacağını göstermişlerdir (19, 20). Eklem yüzündeki bu derece az basamaklanmayı ameliyat esnasında eklemi açmadan görebilmenin şu an için en uygun yolunun el bilek artroskopisi olduğunu düşünüyoruz.

Artroskopik olarak kırık redüksiyonu sırasında Doi ve ark. (21) fluoroskopi kullanmadıklarını bildirmişlerdir. Ancak birçok çalışmada C-kollu fluoroskopi ile birlikte redüksiyonun sağlanmasının, uygulanan tespit materyalinin konumunun fluoroskopi ile teyit edilmesi gerektiğinin, hatta bazen artroskopik olarak girilen yerin fluoroskopi ile kontrolünün gerekli olabileceği vurgulanmıştır (10, 11, 22, 23). Biz radial styloidin traksiyonla uzunluğu sağlandıktan sonra radius shaftına K-telleri ile tespitinin yapıp daha sonra artroskopik olarak redüksiyonun teyit edilmesi gerektiğini, diğer parçaların ise artroskopik olarak eklem yüzü görülürken tespit edilmesi gerektiğini düşünüyoruz. Bu yüzden çalışmamızda artroskopi ve C-kollu fluoroskopi birlikte kullandık.

Traksiyonla kırık fragmanların bağlar tarafından redükte edilmesine "ligamentotaksis" adı verilir. Eksternal fiksatör ile ligamentotaksisin yanında, radius eklem yüzündeki kompresif



Resim 1, 2. Ameliyat öncesi arka-ön ve yan el bilek grafipleri



Resim 3, 4. Ameliyat sonrası yirminci günde arka-ön ve yan el bilek grafipleri



Resim 5, 6. Son arka-ön ve yan el bilek grafileri



Resim 7, 10. Olgunun fonksiyonlarını gösteren son resimleri

güç azaltılır ve redüksiyondan sonra longitudinal aksta kırık hattında çökme engellenir. Ancak eklem içi çökme kırıklarını ve eklem içinde bağ yapışmayan fragmanları ligamentotaksis tek başına redükte edemez. Bunun için radiokarpal eklem minimal invazif yaklaşımlar tarif edilmiş olsa da, bikonkav yapısından dolayı eklem yüzeyini tam olarak görebilmek mümkün değildir. El bileği artroskopisi sayesinde çeşitli portaller aracılığıyla eklem içi tam olarak değerlendirilebilir, çökmüş olan

fragmanlar eleve edilirken artroskopik olarak görülebilir, basamaklanmalar giderilip tespiti sağlanabilir.

Geissler ve ark. (7) distal radius kırıklarına artroskopi ve floroskopi yardımı ile manipülatif redüksiyondan sonra internal tespit uygulamışlar ve eşlik eden yumuşak doku yaralanmalarını araştırmışlardır. Buna göre hastaların %68'inde (41 hasta) yumuşak doku hasarı saptamışlardır. Bunların 26'sı TFCC yaralanması, 19'u SLIL yaralanması, dokuzu LTIL (luno-triquetral

interosseöz ligaman) yaralanmasıdır. İntrakarpal yumuşak doku yaralanmalarının radiusun distal eklem yüzünü ilgilendiren kırıklarında ve lunat faseti ilgilendiren kırıklarda daha sık olduğunu saptamışlardır.

Özkan ve ark. (10), radiusdistal uç eklem içi kırığı olan otuz dört hastanın altı el bileğinde (%17,6) eklem içi yumuşak doku lezyonu bulamazken; beş el bileğinde (%14,7) bir, 23 el bileğinde ise (%67,7) iki veya daha fazla eklem içi yumuşak doku lezyonu saptandığını bildirmiştir (10).

Mehta ve ark. (24) 2000 yılında yayınladıkları bir çalışmada 31 eklem içi distal radius kırığını artroskopi yardımıyla K-telleri ile tespit ettiklerini bildirmişler, %58 TFCC yırtığı, %85 SLIL yırtığı, %61 LTIL yırtığı ve %19 osteokondral lezyon saptamışlardır.

Ogawa ve ark. (25) çalışmalarında %59 TFCC yaralanması, %54,5 SLIL yırtığı, %34,5 LTIL yırtığı saptamışlardır. Bu çalışmada distal radius eklem içi kırığı olan hastaların sadece % 17,1'inde bağ yaralanması olmadığı tespit edilmiştir.

Mrkonjic ve ark. (26) 13 ila 15 sene takip ettikleri radius alt uç kırığı olup TFCC yaralanması olan ve bu yaralanması tedavi edilmeyen 38 hastanın bir tanesi daha sonra ağırlı instabilite nedeniyle opere olmuş, 17 tanesinde ise distal radio-ulnar eklemde laksite saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda on iki hastanın altısında TFCC yırtığı (%50), beşinde SLIL lezyonu (%41,6) saptandı. TFCC yırtığı olan altı hastanın dördünde (%66) skafolunat bağ lezyonu da vardı. Bu çoklu bağ yaralanması olanlar toplam hastaların %33,3'ünü oluşturuyordu. Bir hastada saptanan Tip1B TFCC yırtığında tramboline testi pozitif ve distal radioulnar instabilite mevcuttu. Bu hastada artroskopik olarak TFCC tamiri yapıldı. Diğer bağ yaralanmalarında artroskopik tıraşlama yeterli bulundu.

Distal radius kırıklarının %50 ila %60'unda ulna styloidi de kırıktır (27). TFCC yaralanmaları ise ulna styloid kırığı ile birlikte veya kırılmadan da olabilir (7). Distal radius kırığının stabil tespitinden sonra ulna styloid kırığının tespit edilmemesinin fonksiyonel sonuçları etkilemediğini gösteren çalışmalar vardır (28-30). Artroskopik olarak muayenede tramboline efekti alamıyorsa, TFCC laksitesi varsa veya DRUJ instabilitesi varsa ulna styloidi tamir edilmelidir (7, 9, 31). Bizim çalışmamızda iki hastada (%16,6) ulna styloidi kırıktı. Her iki hastada da tramboline testi negatif çıktığı ve DRUJ stabil olduğu için tespite gerek duyulmadı.

Distal radius kırıklarının cerrahi tedavisinde plak vida ile tespit en sık uygulanan cerrahi tedavi metodudur ve sonuçları genellikle iyidir. El bilek artroskopisinin birlikte uygulanması birçok yazar tarafından önerilmiştir. Forward ve ark. (32) çalışmasında distal radius kırığı olan genç erişkin hastalara, cerrahi tedaviye ek olarak el bileği artroskopisi yapılmış ve inter karpal yumuşak doku hasarı araştırılmıştır. SLIL yırtıkları için herhangi bir tedavi yapılmamış ve hastalar takibe alınmıştır. Kırık oluştuğunda unlar varyans 2 mm'den daha fazla artıyorsa, bu hastalarda SLIL yırtığı saptanma oranının da arttığını saptamışlardır. Elli bir hastanın yalnızca onunda Geissler Tip 3 yırtık saptanmış ve kalan kırık bir hasta ile bir yıl sonra karşılaştırılmıştır. Tip 3 yırtık

olanlarda bir yıl sonra sübjektif ağrının daha fazla olduğunu ve skafo-lunat açılarının daha fazla olduğunu saptamışlardır. Y Abe ve ark. (33) da 2013 yılında yayınladıkları çalışmalarında deplase olmamış distal radius kırıklarında bile TFCC yırtığı veya bir karpal ligament yırtığı mevcut ise, ulnar taraflı el bilek ağrısına veya karpal instabiliteye sebep olmaması için uygun bir şekilde tedavi edilmesi gerektiğinden bahsetmişlerdir. Doi ve ark. (21)'nin yaptıkları ortalama takip süresi 31 ay olan bir çalışmada ise, bir grup hastaya artroskopi eşliğinde eksternal fiksasyon, diğer gruba açık redüksiyon sonrası çeşitli tespit metotları uygulanmış ve iki grup hasta fonksiyonel olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada fleksiyon-ekstansiyon, radial-ulnar deviasyon hareket açıklıklarının ve kavrama güçlerinin artroskopi eşliğinde fluoroskopi kullanılmadan tespit edilen grupta daha iyi olduğunu saptamışlardır. Bu bilgiler ışığında artroskopi eşliğinde yapılan distal radius kırıklarının tedavilerinde sonuç olarak daha fazla eklem hareketi ve daha az ağrı elde edilebileceği için artroskopik girişimin ekstra bir yük getireceğini düşünmüyoruz. Ancak bu konunun da ayrı bir araştırma konusu olarak incelenmesi gerekmektedir.

Randomize olarak seçilmiş bir kontrol grubunun olmaması, vaka sayısının görece az olmasını çalışmamızın eksik yanları olarak görüyoruz. Distal radius kırıklarında artroskopi yardımcı osteosentezin klasik cerrahiye üstünlüğünü daha ileri bir şekilde belgeleyebilmek için uzun takip süreli karşılaştırmalı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Distal radius kırıklarının anatomik olarak redükte edilebilmesi için kapalı redüksiyonla K-telleri ve/veya eksternal fiksator ile tespit esnasında 2,7 mm'lik skop kullanılarak eklem içi basamaklaşmaların giderilip giderilmediğini saptamak mümkündür. Bu teknoloji sayesinde artroz gelişme riskini en aza indirmek elimizdedir. Aynı zamanda eklem içi bağ yaralanmalarının, kondral lezyonların tespiti, gerektiğinde debridmanı veya tamiri de mümkündür. Bu da, ileride ortaya çıkabilecek artroz ve instabilite gibi komplikasyonların önlenmesinde avantaj sağlayacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Onay tarihi: 24/06/2009 - Numara: 7/18).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.Ö., H.G.; Tasarım - E.Ö., K.Ö.; Denetleme - E.Ö., H.G.; Kaynaklar - A.T.P., S.S.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - K.Ö., E.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - S.S.D., E.Ö.; Literatür Taraması - A.T.P., E.Ö.; Yazıyı Yazan - E.Ö., K.Ö.; Eleştirel İnceleme - H.G., A.T.P., S.S.D.

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 Ethic Committee of Bezmialem Valide Sultan Vakıf Gureba Training and Research Hospital (Approval date: 24/06/2009 - Number: 7/18).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - K.Ö., H.G.; Design - E.Ö., K.Ö.; Supervision - E.Ö., H.G.; Resources - A.T.P., S.S.D.; Data Collection and/or Processing - K.Ö., E.Ö.; Analysis and/or Interpretation - S.S.D., E.Ö.; Literature Search - A.T.P., E.Ö.; Writing Manuscript - E.Ö., K.Ö.; Critical Review - H.G., A.T.P., S.S.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

- Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nakamura T, Kishimoto H, Nose T. Changing incidence of hip, distal radius, and proximal humerus fractures in Tottori prefecture, Japan. *Bone* 1999; 24: 265-70.
- Chen NC, Jupiter JB. Management of Distal Radial Fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 2051-62.
- Schneppendahl J, Windolf J, Kaufmann RA. Distal radius fractures: current concepts. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 1718-25.
- Carlsen BT, Rizzo M, Moran SL. Soft-Tissue Injuries Associated With distal radius fractures. *Oper Tech Orthop* 2009; 19: 107-18.
- Ring D. Intra-articular Fractures of the Distal Radius. *J Hand Surg Am* 2002; 2: 60-77.
- Catalano LW, Cole RJ, Gelberman RH, Evanoff BA, Gilula LA, Borrelli J. Displaced intra-articular fractures of the distal aspect of the radius - Long-term results in young adults after open reduction and internal fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1290-302.
- Geissler WB, Freeland AE, Savoie FH, Mississippi J, McIntyre LW, Whipple TL. Intracarpal soft-tissue lesions associated with an intra-articular fracture of the distal end of the radius. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 357-65.
- Knirk JL, Jupiter JB. Intra-articular fractures of the distal end of the radius in young adults. *J Bone Joint Surg Am* 1986; 68: 647-59.
- Geissler WB. Intra-articular distal radius fractures: the role of arthroscopy? *Hand Clin* 2005; 21: 407-16.
- Özkan M, Yaldız K, Bacakoğlu AK, Ekin A, Özcan C. Radius distal uç eklem içi kırıklarında yumuşak doku yaralanmaları ve bunların el bileği fonksiyonlarına etkileri. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001; 35: 21-7.
- Ogawa T, Tanaka T, Yanai T, Kumagai H, Ochiai N. Analysis of soft tissue injuries associated with distal radius fractures. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2013; 5: 19.
- Lafontaine M, Hardy D, Delince P. Stability assessment of distal radius fractures. *Injury* 1989; 20: 208-10.
- Gummeson C, Atroshi I, Ekdahl C. The disabilities of the arm, shoulder and hand (DASH) outcome questionnaire: longitudinal construct validity and measuring self-rated health change after surgery. *BMC Musculoskelet Disord* 2003; 4: 11.
- Gartland JJ, Werley CW. Evaluation of healed Colles' fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1951; 33: 895-907.
- Sarmiento A, Pratt GW, Berry NC, Sinclair WF. Colles' fractures. Functional bracing in supination. *J Bone Joint Surg Am* 1975; 57: 311-7.
- Cooney WP, Bussey R, Dobyns JH, Linscheid RL. Difficult wrist fractures. Perilunate fracture-dislocations of the wrist. *Clin Orthop Relat Res* 1987; 136-47.
- Palmer AK. Triangular fibrocartilage complex lesions: a classification. *J Hand Surg Am* 1989; 14: 594-606.
- Lutz M, Arora R, Krappinger D, Wambacher M, Rieger M, Pechlaner S. Arthritis predicting factors in distal intraarticular radius fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 2011; 131: 1121-6.
- Fernandez DL, Geissler WB. Treatment of displaced articular fractures of the radius. *J Hand Surg Am* 1991; 16: 375-84.
- del PF, Cagigal L, Garcia-Bernal FJ, Studer A, Regalado J, Thams C. Arthroscopically guided osteotomy for management of intra-articular distal radius malunions. *J Hand Surg Am* 2010; 35: 392-7.
- Doi K, Hattori Y, Otsuka K, Abe Y, Yamamoto H. Intra-articular fractures of the distal aspect of the radius: arthroscopically assisted reduction compared with open reduction and internal fixation. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 1093-110.
- Wiesler ER, Chloros GD, Mahirogullari M, Kuzma GR. Arthroscopic management of distal radius fractures. *J Hand Surg Am* 2006; 31: 1516-26.
- Abe Y, Tsubone T, Tominaga Y. Plate presetting arthroscopic reduction technique for the distal radius fractures. *Tech Hand Up Extrem Surg* 2008; 12: 136-43.
- Mehta JA, Bain GI, Heptinstall RJ. Anatomical reduction of intra-articular fractures of the distal radius - An arthroscopically-assisted approach. *J Bone Joint Surg Am* 2000; 82: 79-86.
- Ogawa T, Tanaka T, Yanai T, Kumagai H, Ochiai N. Analysis of soft tissue injuries associated with distal radius fractures. *BMC Sports Sci Med Rehabil* 2013; 5: 19.
- Mrkonjic A, Geijer M, Lindau T, Tägil M. The natural course of traumatic triangular fibrocartilage complex tears in distal radial fractures: a 13-15 year follow-up of arthroscopically diagnosed but untreated injuries. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 1555-60.
- Sherman GM, Seitz WH. Fractures and dislocations of the wrist. *Current Opinion in Orthopedics* 1999; 10: 237-51.
- Kim JK, Koh YD, Do NH. Should an ulnar styloid fracture be fixed following volar plate fixation of a distal radial fracture? *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1-6.
- Souer JS, Ring D, Matschke S, Audige L, Marent-Huber M, Jupiter JB; AOCID Prospective ORIF Distal Radius Study Group. Effect of an unrepaired fracture of the ulnar styloid base on outcome after plate-and-screw fixation of a distal radial fracture. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91: 830-8.
- Zenke Y, Sakai A, Oshige T, Moritani S, Nakamura T. Treatment with or without internal fixation for ulnar styloid base fractures accompanied by distal radius fractures fixed with volar locking plate. *Hand Surg* 2012; 17: 181-90.
- Badia A, Jimenez A. Arthroscopic repair of peripheral triangular fibrocartilage complex tears with suture welding: a technical report. *J Hand Surg Am* 2006; 31: 1303-7.

32. Forward DP, Lindau TR, Melsom DS. Intercarpal ligament injuries associated with fractures of the distal part of the radius. J Bone Joint Surg Am 2007; 89: 2334-40.
33. Abe Y, Yoshida K, Tominaga Y. Less invasive surgery with wrist arthroscopy for distal radius fracture. J Orthop Sci 2013; 18: 398-404.



Vestibüler Şvannom Hastalarında Mikrocerrahi Sonuçları: Retrospektif Klinik Çalışma

Microsurgery Results in Vestibular Schwannoma Patients: Retrospective Clinical Study

Halil Can¹ , Müge Dolgun² , Utku Özgen³ , Cengiz Gömleksiz⁴ , Furkan Diren⁵ , Aydın Aydoseli³ , Yavuz Aras³ , Altay Sencer³

¹Biruni Üniversite Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Erzincan Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Özel Şişli Kolan Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Can H, Dolgun M, Özgen U, Gömleksiz C, Diren F, Aydoseli A, et al. Microsurgery Results in Vestibular Schwannoma Patients: Retrospective Clinical Study. JAREM 2019; 9(2): 80-5.

ÖZ

Amaç: Vestibüler şvannoma vakaları, gelişen görüntüleme teknikleri sebebiyle günümüzde daha sık izlenmektedir. Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda retrosigmoid kranyektomi tekniğiyle ameliyat edilen hastaların sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Yöntemler: Kliniğimizde 2012-2017 tarihleri arasında opere edilen vestibüler şvannoma tanılı 18 hastanın radyolojik ve klinik bulguları değerlendirildi. Hastalara olası tedavi yöntemleri detaylı olarak anlatıldıktan sonra hepsinden oral ve yazılı aydınlatılmış onam alındı.

Bulgular: Çalışmamızda, 13 kadın ve 5 erkekten oluşan toplam 18 hasta incelendi. Kitle çapı 3cm'nin altında olan 11 hasta; 3cm'nin üstünde olan 7 hasta saptandı. Tüm hastalara retrosigmoid kranyektomi ile kitle rezeksiyonu yapıldı. Hastaların 11'inde total rezeksiyon, 7'sinde subtotal rezeksiyon yapıldı. Total rezeksiyon yapılan hastaların yedisinde (%63,6) yeni gelişen fasial parezi izlendi. Üçer hastada (%27,2) yeni gelişen glossofarengeal ve abduzens sinir parezi izlendi. 3cm'den büyük çaplı tümörlerde %42 oranında fasial sinir korundu. Tüm hastaların içerisinde bir hastada (%5,5) BOS fistülü; bir hastada (%5,5) da hidrosefali gelişti.

Sonuç: Vestibüler şvannom olgularında, mikrocerrahi, radyocerrahi ve 'bekle/takip et' olmak üzere üç yaklaşım izlenmektedir. Her ne kadar 3cm'nin üstündeki tümörlerde altın standart mikrocerrahi olsa da, 3cm'nin altındaki tümörlerde tedavi planı tartışmalıdır. Yaptığımız bu çalışmada, kitle boyutu 3cm'nin altında olan ve total rezeksiyon yapılan hastaların hepsinde postoperatif fasial parezi gelişmiştir. Total rezeksiyon yapılan hastalarda gelişen 6. ve 9. kafa çifti parezilerinin, subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda daha az sıklıkla görülmüş olması, total-subtotal rezeksiyon kararını etkileyebilecek bir faktördür. Bu nedenle 3cm'den büyük çaplı tümörlerde mevcut nöromonitörizasyon imkanları da göz önünde bulundurularak (total rezeksiyon/subtotal rezeksiyon + radyocerrahi) tedavi planı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Vestibüler şvannom, serebellopontin köşe tümörü, kranial sinir parezi, radyocerrahi

ABSTRACT

Objective: Nowadays due to developing imaging techniques, vestibular schwannoma cases are monitored more frequently. In this study, the results of the patients who underwent surgery in the Department of Neurosurgery, İstanbul University İstanbul School of Medicine were retrospectively evaluated.

Methods: Radiological and clinical findings of 18 patients with vestibular schwannoma diagnosed in our clinic from 2012 to 2017 were evaluated. After describing the possible treatment methods of the disease in detail, oral and written informed consent was obtained from all of them.

Results: In our study, 18 patients, consisting of 13 women and 5 males, were examined. Eleven patients were found with a mass diameter below 3 cm, and seven patients were found with mass diameter above 3 cm. All patients underwent mass resection with retrosigmoid craniotomy. Total resection was performed in 11 patients, and subtotal resection was done in 7 patients. In seven patients with total resection (63.6%), a newly developed facial paresis was observed. The newly developed glossopharyngeal nerve paresis was observed in three patients (27.2%), and also abduzens nerve paresis in three patients (27.2%). The facial nerve was preserved at a rate of 42% in tumors larger than 3 cm in size. The CSF fistula developed in one patient (5.5%); hydrocephalus developed in one patient (5.5%).

Conclusion: In cases of vestibular schwannoma, microsurgery, radiosurgery, and "wait/follow" approaches are monitored. Although gold is standard microsurgery in tumors sized above 3 cm, the treatment plan for tumors under 3 cm in size is controversial. In this study, postoperative facial paresis was developed in all patients with total resection, which were below the mass size of 3 cm. The fact that the abduzens and glossopharyngeal nerve paresis in patients with total resection have been seen less frequently in patients with subtotal resection is a factor that can affect the decision of total-subtotal resection. Therefore, the treatment plan should be taken into consideration (total resection/subtotal resection + radiosurgery) considering the existing neuromonitoring facilities in tumors larger than 3 cm in size.

Keywords: Vestibular schwannoma, cerebellopontine angle tumor, cranial nerve paresis, radiosurgery

ORCID IDs of the authors: H.C. 0000-0002-6792-9987; M.D. 0000-0002-7945-6902; U.Ö. 0000-0001-8381-0700; C.G. 0000-0002-7884-4639; F.D. 0000-0001-6169-9722; A.A. 0000-0002-4695-8295; Y.A. 0000-0001-8418-2291; A.S. 0000-0001-9925-5422.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Utku Özgen,
E-posta / E-mail: utkuozgen3661@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 18.06.2018 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.2019.2226

GİRİŞ

Vestibüler şvannomalar (VS), gelişen görüntüleme yöntemleriyle daha sık tanı almaktadırlar. Superior vestibüler sinirin Schwann hücrelerinden kaynaklanan bu tümörlerin yıllık insidansı, yapılan çalışmalarda bir milyonda 11,5 olarak izlenmiştir (1). “Akustik nöroma” ya da yanlış bir ifade ile “akustik nörinom” olarak da bilinen vestibüler şvannomaların yerleşim yerleri, kanal içi, kanal dışı ve pontoserebellar köşe olmak üzere değişkenlik gösterebilir. Genellikle yavaş büyüme eğilimindedirler (yılda 1-2mm) (2).

VS tedavisinde üç ana başlık öne çıkmaktadır; bekle/takip et, radyocerrahi ve mikrocerrahi. Ayrıca bunların kombinasyonları da (subtotal rezeksiyon sonrası radyocerrahi, radyocerrahi sonrası nüksün ameliyatı gibi) uygulanmaktadır. Takip ve tedavide başlıca amaç, varsa beyin sapı üzerindeki baskıyı kaldırmak ve bu sırada hastayı, kranyal sinir fonksiyon kayıplarından, özellikle de hastanın yaşam konforunu ileri derecede bozan fasyal sinir felcinden korumaktır. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler ve cerrahi tecrübe artışı, işitmenin korunmasını da geçerli bir hedef haline getirmiştir. Üç santimetreden büyük çaplı tümörlerde, altın standart tedavinin mikrocerrahi olmasının yanı sıra günümüze değin yapılan çalışmalar, çapı üç santimetreden küçük olan tümörlerde, radyocerrahi ve bekle/takip et yöntemlerinin, olası kranyal sinir komplikasyonlarını önlemek açısından daha etkili olduğunu göstermektedir (3-5). Buna karşılık, işitmenin korunması açısından, küçük tümörlere, erken müdahale etmenin (mikrocerrahi veya radyocerrahi) daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (6, 7). Görüntüleme yöntemleriyle periyodik olarak takip edilen hastaların uzun dönem takip sonuçlarında daha sık işitme kaybı görülmesinin, kitle boyutundan bağımsız olarak, kitle büyüme hızına bağlı olduğu düşünülmektedir (8).

Yaptığımız bu çalışmada, kliniğimizde retrosigmoid kranyektomi yöntemiyle ameliyat edilen vestibüler şvannoma vakalarını literatürle karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

YÖNTEMLER

2012-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı'nda ameliyat edilen, patoloji raporu sonucu vestibüler şvannoma olarak gelen 18 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların klinik muayeneleri, preoperatif ve postoperatif kranyal Manyetik Rezonans (MR) görüntülemeleri, işitme test sonuçları incelendi. Çalışmaya katılan hastalardan yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam alındı. Hastalara olası tedavi yöntemleri detaylı olarak anlatıldıktan sonra tedavi planı oluşturuldu, hepsinden aydınlatılmış onam alındı. Çalışmaya katılan hastalar; benimsenen amaçlar, yöntemler, finansman kaynakları, bütün olası çıkar çatışmaları, araştırmacının kurumsal bağları, araştırmadan beklenen yararlar, olası tehlikeler, araştırmanın vereceği rahatsızlıklar ve çalışmanın diğer ilgili yönleri hakkında Helsinki Bildirgesine uygun olarak bilgilendirildi.

Tüm hastalara, retrosigmoid kranyektomi yaklaşımıyla mikrocerrahi uygulandı. Hastaların klinik ve radyolojik bulgularına göre, hastayla yapılan tedavi planına göre ya da cerrahın ameliyat sırasındaki tercihinin göre, total veya subtotal rezeksiyon uygulandı. Hastaların mevcut kitle çapları hesaplanarak, postoperatif gelişen yeni kranyal sinir parezi bulgularıyla karşılaştırıldı. Ortalama takip süresi 2,7 yıl olarak hesaplandı.

Cerrahi Teknik: Hastalar, supin olarak, tümörün olduğu taraftaki omuz alttan destekli, baş 90 derece karşı tarafa çevrili, hafif fleksiyonda ve üç çivili başlıkla tespit edilmiş olarak konumlandırıldı. Retroauriküler bölgede, mastoid tipin iki parmak medialine yapılan cilt-ciltaltı insizyonu sonrası transvers-sigmoid sinüs köşesinin inferomedialine yapılan 3x3 cm'lik kranyektomi ile pontoserebellar köşeye ulaşım sağlandı. Ameliyat sahasını rahatlatmak amacıyla lateral serebellomedüller sisternadan BOS boşaltıldı. İnternal dekompresyon yardımı ile araknoid plan kullanılarak tümörün çevresi döndü. Bu sırada, nöromonitörizasyonun da yardımı ile kranyal sinirlerin korunmasına ve tümörün beyin sapından diseksiyonuna azami dikkat gösterildi. Ameliyat öncesi planlama ya da cerrahın ameliyat sırasındaki kararı doğrultusunda, tümör gross-total ya da subtotal çıkartıldı (Resim 1. a, b).

BULGULAR

Hastaların 13'ü kadın (%72,2), 5'i erkekti (%27,8). Hastaların yaşı 28 ile 65 arasında değişmekteydi (ortalama yaş: 47,9). Dokuz hastada tümör solda; dokuz hastada sağda yerleşim göstermekteydi. Beş hastada kitle yerleşimi ekstrakranialiküler, bir hastada intrakranialiküler, 12 hastada ise pontoserebellar bölgedeydi. Hastaların 7'sinde kitle boyutu 3 cm'den büyük, 11'inde 3cm'den küçüktü. Hastaların preoperatif muayenelerinde %77,7 oranında hastada (n=14) çeşitli düzeylerde işitme kaybı izlendi. Bu hastaların %85,7'sinin (n=12) kitle çaplarının 2cm'den büyük olduğu izlendi. Aynı zamanda bu 14 hastanın içerisinde, tümör çapı 3cm'den küçük olan üç hastada, eşzamanlı trigeminal sinir parezisinin olduğu görüldü. Buna ek olarak, preoperatif fasyal parezisi olan üç hasta (%16,6); glossofarengeal parezisi olan iki hasta (%11,1) izlendi.

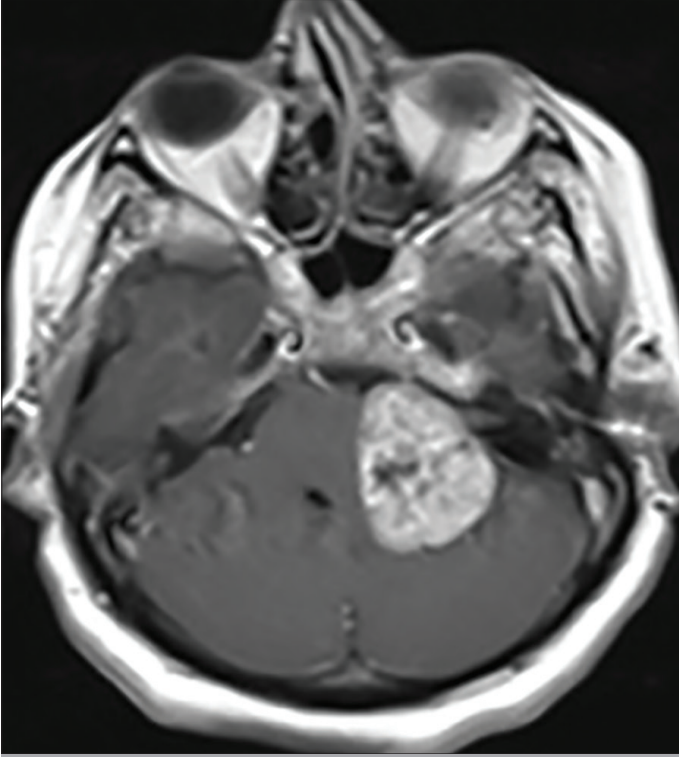
Toplamda 11 hastaya total rezeksiyon yapılırken yedi hastaya subtotal rezeksiyon yapıldı. Kitle çaplarına göre gruplandırılan hastaların yedisinde kitle çapı üç santimetrenin üstünde; 11 hastada üç santimetrenin altında bulundu. Total rezeksiyon yapılan hastaların %45,4'ünde; subtotal rezeksiyon yapılan hastaların %85,7'sinde, kitle çapının üç santimetrenin altında olduğu izlendi. Bunun yanı sıra kitle çapı üç santimetreden büyük olanların %85,7'sinde total rezeksiyon; üç santimetreden küçük olanların %45,4'ünde subtotal rezeksiyon yapıldı (Şekil 1).

Ameliyat sonrası dönemde, total rezeksiyon yapılan, kitle çapı 3cm'den büyük olan iki hastada (%11,1) yeni gelişen işitme kaybı izlendi (Şekil 2). Tüm hastalar içerisinde ise toplam 9 hastada ameliyat öncesi olmayan fasyal parezi gelişti. Bu hastaların yedisinde (%77,8) total rezeksiyon yapıldığı; ikisinde (%22,2) subtotal rezeksiyon yapıldığı not edildi. Kitle çapından bağımsız olarak, total rezeksiyon uygulanan olguların %63,6'sında postoperatif fasyal parezi izlendi.

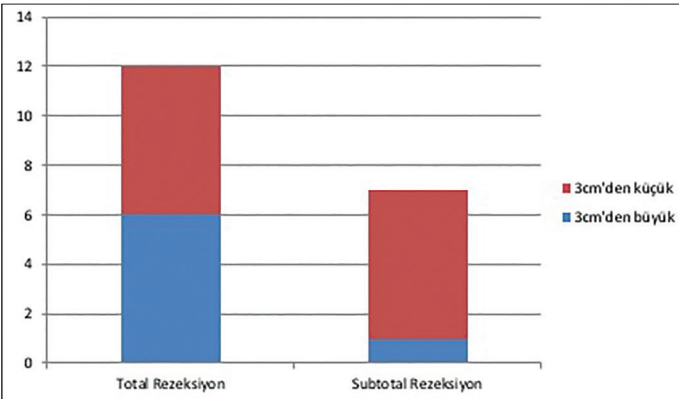
Yeni gelişen fasyal parezili hasta grubundaki iki hastada ise fasyal parezi ile eşzamanlı gelişen abduzens parezisi olduğu izlendi. Bu hastaların kitle çaplarının 3cm'den büyük olduğu saptandı.

Tüm hastalar içerisinde toplam üç hastada (%16,6) yeni gelişen abduzens parezisi saptandı. Bu hastaların da kitle çaplarının 3cm'den büyük olduğu ve hepsinin total rezeksiyon geçirdiği görüldü.

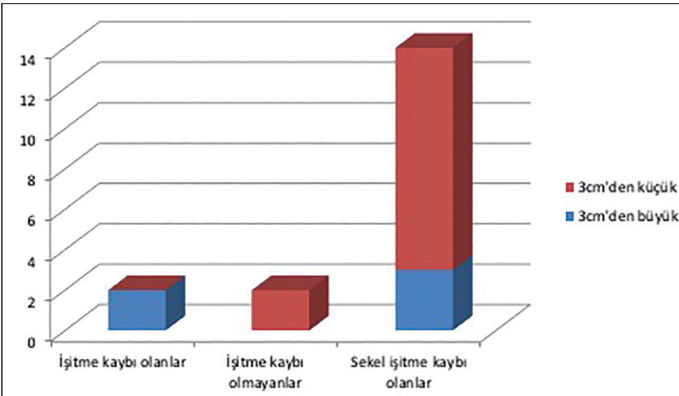
Yeni gelişen glossofarengeal sinir parezisi olan toplam üç hastanın (%16,6) ikisinde yeni gelişen fasyal parezi de mevcuttu. Bu hastaların biri dışında hepsinin kitle çapı üç santimetreden küçüktü ve hepsine total rezeksiyon yapılmıştı.



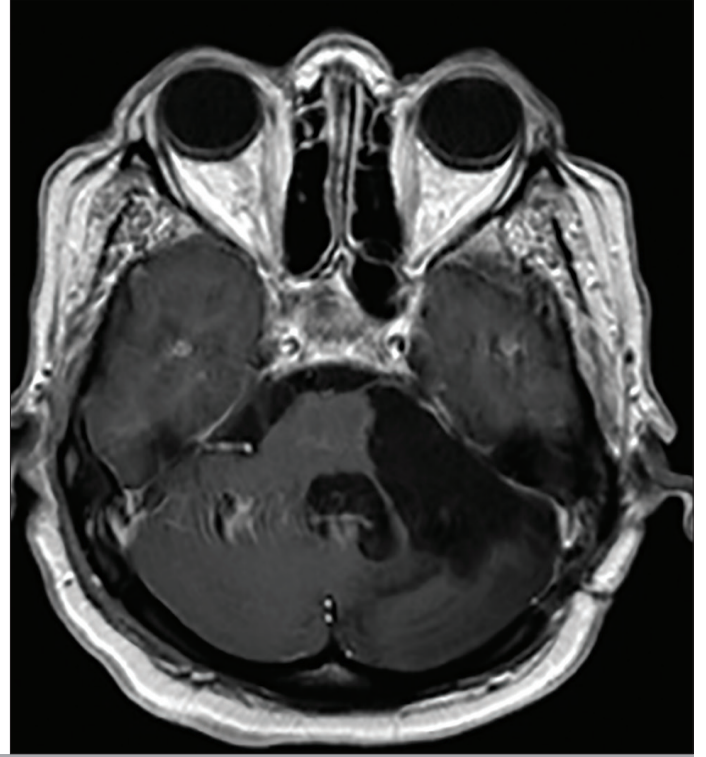
Resim 1. a. ol serebellopontin köşe tümörü preop MR görüntüsü (a), Sol serebellopontin köşe tümörü postop MR görüntüsü (b)



Şekil 1. Toplam 18 hastanın, rezeksiyon tipleriyle kitle çapları arasındaki ilişkiyi gösteren grafik



Şekil 2. Ameliyat sonrası gelişen işitme kaybının kitle çapıyla olan ilişkisini gösteren grafik



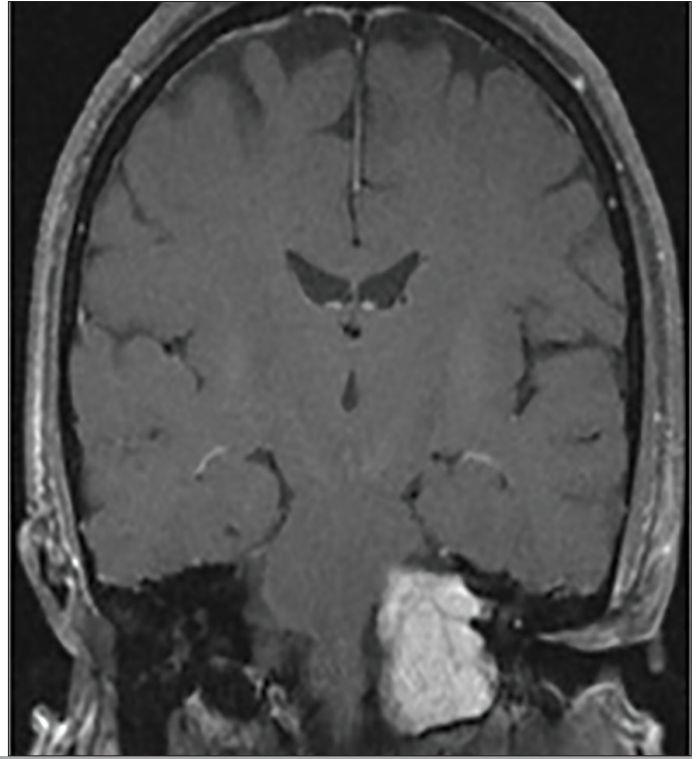
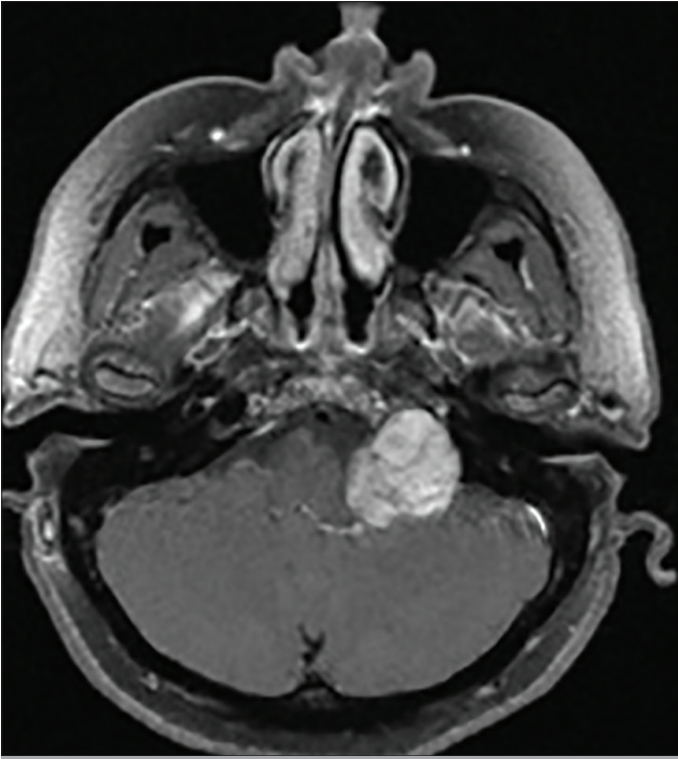
Postoperatif dönemde bir hastada rinore gelişti ve lomber spinal drenaj ile kontrol altına alındı. Diğer bir hastada gelişen hidrosefali ise ventrikuloperitoneal şant ile tedavi edildi. Mortalite izlenmedi.

Ortalama 2,7 yıllık takip süresinde kitle çapından bağımsız olarak total rezeksiyon yapılan hastalarda nüks izlenmedi. Üç santimetreden büyük ve subtotal rezeksiyon yapılan bir hastada nüks izlendi ve reoperasyon planlandı. Kitle çapı üç santimetreden küçük ve subtotal rezeksiyon yapılan 1 hastada Gamma-Knife ile tümör kontrolü sağlandı (Resim 2, 3).

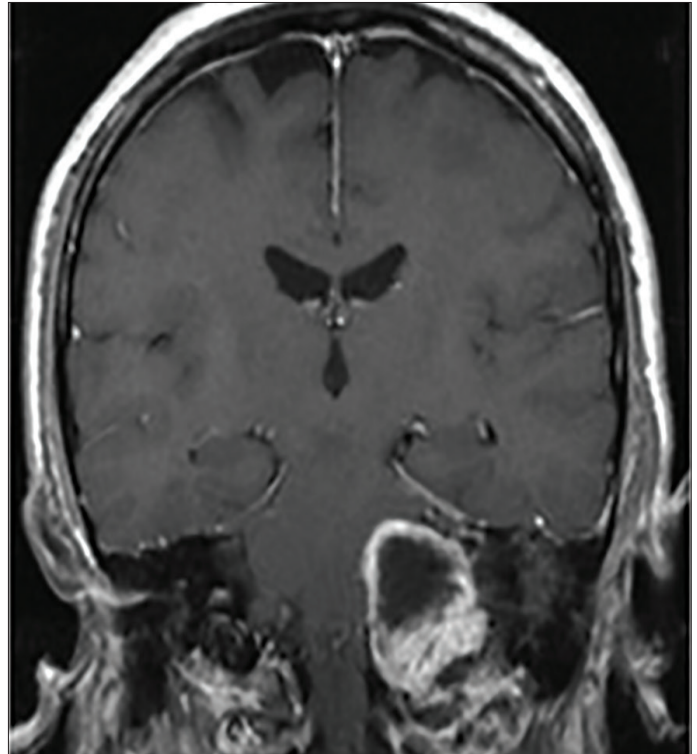
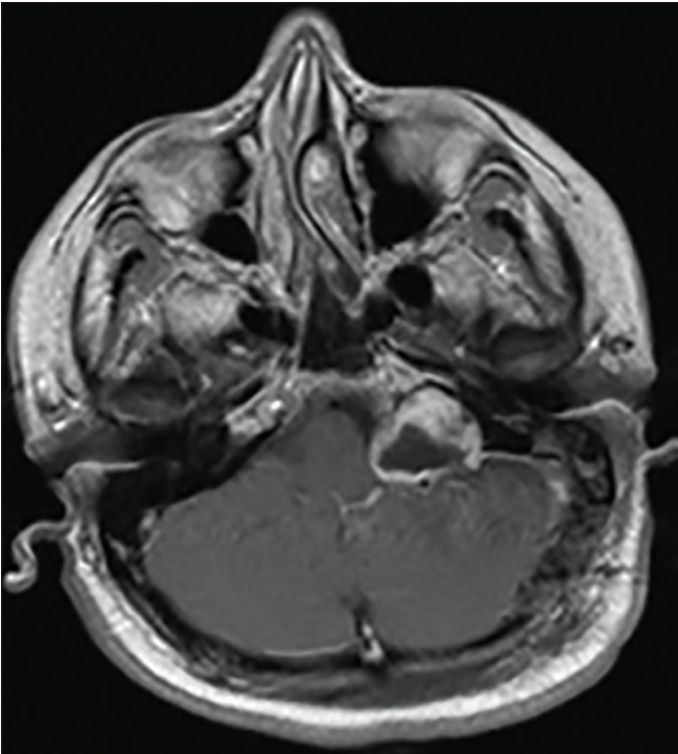
TARTIŞMA

Vestibüler şvannomlar, köşe tümörleri içerisinde sıklıkla karşılaştığımız olgulardır (9). Bilindiği gibi vestibüler şvannomlar iyi huylu agresif olmayan tümörlerdir ve bu tümörlerin tedavisinde hastaların yaşam kaliteleri göz önünde bulundurulmalıdır (10). Hastalarda oluşabilecek kranyal sinir hasarlarının, hastaların yaşam kalitelerini ciddi anlamda etkileyeceği göz önünde bulundurulduğunda, her hasta için en uygun tedaviyi seçmek büyük önem kazanmaktadır. Genelde tedavinin planlanmasında, tümörün boyutu, yerleşimi, beyin sapı basısına neden olup olmaması, işitmenin durumu ve hastanın beklenti ve tercihi gibi kriterler göz önüne alınmaktadır.

Boyut açısından bakıldığında, çapı üç santimetrenin üstündeki, özellikle beyin sapı basısına neden olan tümörler genel olarak mikroşirürjikal rezeksiyon adayı olarak kabul edilirler. Daha küçük, ciddi beyin sapı basısı göstermeyen tümörlerin ise radyocerrahi ile tedavi edilmesi ise giderek yaygınlık kazanmaktadır. Mikroşirürjikal rezeksiyonun önemli dezavantajlarından fasyal sinir hasarı, radyocerrahide oldukça seyrek görülmektedir. Ancak bazı ekipler küçük tümörlerde cerrahi eksizyonun da düşük fasyal



Resim 2. a, b. 3 cm'den küçük sol serebellopontin köşe tümörü preop MR görüntüsü aksiyel kesit (a), 3 cm'den küçük sol serebellopontin köşe tümörü preop MR görüntüsü koronal kesit (b)



Resim 3. a, b. 3 cm'den küçük sol serebellopontin köşe tümörü radyocerrahi öncesi postop MR görüntüsü aksiyel kesit (a), 3 cm'den küçük sol serebellopontin köşe tümörü radyocerrahi öncesi postop MR görüntüsü koronal kesit (b)

sinir komplikasyonları ile yapılabilmesi nedeni ile bu yöntemi tercih etmeye devam etmektedirler. (11) Ayrıca, radyocerrahinin çapı üç veya üç buçuk santimetrenin üzerinde olan tümörlerde etkili

olmadığının, temel hedefinin de tümörü biraz küçültmek ya da en azından tümörün büyümesini durdurarak, tümörü kontrol altına almak olduğunun tedavi planlanmasında göz önüne alınması

gerekmektedir (2, 3, 12-1200 patients with VSs underwent GKS, which was performed using the Leksell Gamma Knife model B. More than 10 years of follow-up is available in these patients. One hundred ninety patients (88 male and 102 female patients4).

Radyocerrahi yapılan hastalarda, mikrocerrahi ile karşılaştırıldığında nüks sonuçlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (15, 16). Bunun yanı sıra, radyocerrahi yapılan hastalarda gelişebilecek beyin ödemi ve beyin sapı basısı açısından dikkatli olmak gerekmektedir (17).

Her iki temel tedavi yaklaşımının avantaj ve dezavantajları, bunları kombine ederek daha başarılı sonuçlara ulaşma arayışını doğurmuştur. Bugün birçok cerrah, büyük ve semptomatik tümörleri ameliyata alırken subtotal rezeksiyonu önemli bir seçenek olarak değerlendirmekte, bu şekilde fasyal sinirde işlev kaybı riskini minimize edip, kalıntı tümörü radyocerrahi ile kontrol altına almayı hedeflemektedir (18-20). Bu şekilde, hem hastada ciddi kozmetik problemler oluşturan fasyal sinir hasarının önüne geçilebilmekte, hem de başarılı bir tümör kontrolü sağlanabilmektedir.

Tümörün büyüme hızının düşük olması, tedavi planlanmasında göz önüne alınması gereken başka bir faktördür. Özellikle, rastlantısal olarak saptanmış, asemptomatik, küçük tümörlerde birçok cerrah "bekle/takip et" olarak tanımlanan izlem seçeneğini tercih etmektedir. Bazı durumlarda, hastada işitme kaybının başlamış olmasına rağmen bu seçenek tercih edilebilmektedir.

Tümöröl kitlenin büyüme hızıyla, işitme kaybının gelişmesi arasında yakın ilişki ortaya konmuştur. Tümör boyutları ne kadar hızlı artarsa işitme kaybı da o kadar hızlı gelişmektedir (21-23). Sughrue ve ark. (8), 982 hastalık serilerinde, 2,5cm'nin altındaki VS olgularında, tümör büyüme hızının 2,5mm/yıl'dan fazla olmasının, olası işitme kaybının habercisi olabileceğini belirtmiştir. Bu nedenle, 'bekle/takip et' seçeneğinde, tümörün büyüme hızıyla doğru orantılı olarak fasyal ve koklear sinir hasarı yaptığını ileri süren yazarlar vardır (24). Yine küçük ama sadece kanal içi yerleşimli tümörlerde, muhtemelen küçük hacimde daha fazla sinir basısı oluşması nedeniyle, işitme kaybının daha erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmektedir.

Özellikle Kuzey Avrupa'da yapılan ve hastaların yaşam kalitesini inceleyen çalışmalar, tedavi edilen (ameliyat veya radyocerrahi) hastalar ile takip edilen hastalar arasında yaşam kalitesi açısından belirgin bir fark olmadığını göstermiştir. Bu çalışmaların şaşırtıcı sonuçlarından biri, işitme kaybının hayat konforunu etkilemediğinin ortaya çıkmış olmasıdır. Bunda, kaybın yavaş gelişmesinin ve hastanın buna adapte olabildiğinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, bekleyip takip etmenin, nöral hasar ve genel sağkalım açısından daha olumlu olduğunu öne süren yazarlar vardır (24, 25).

Bizim çalışmamızda, mikrocerrahi ile opere edilmiş hastaların klinik sonuçları ele alınmıştır. Bu hastaların kitle çaplarının postoperatif kranyal sinir hasarıyla olan ilişkisi araştırılmış olup, total rezeksiyon ile subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda, kitle çapları da göz önünde bulundurularak, klinik sonuçlar değerlendirilmiştir.

Olgularımızda, ameliyat öncesi işitme kaybının, sıklıkla büyük çaplı kitlelerle beraber olması, literatürde de sıklıkla bahsedildiği gibi, kitle çapının büyümesiyle beraber işitme kaybının gelişebileceği destekler niteliktedir (8).

Bu çalışmada, kitle çapı fark etmeksizin total rezeksiyon uygulanan olguların %63,6'sında postoperatif fasyal parezi gelişmesi, total rezeksiyonun, olası nöral hasar ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir. Subtotal rezeksiyon yapılan hastalarda ise %28,5 oranında fasyal parezinin olması, rezeksiyon derecesinin kranyal sinir hasarı ile ilişkisini kanıtlar niteliktedir. Bu hastalarda, rezidüel kitlede büyüme olursa, özellikle kalıcı defisiti olan hastalarda, tekrar mikrocerrahi yapılması düşünülebilir (26). Ancak ikinci operasyonun getirdiği zorluklar ve olası komplikasyonlar göz önünde bulundurulduğunda, radyocerrahinin de bir seçenek olarak karşımıza çıktığı görülmektedir (27).

SONUÇ

Vestibüler şvannoma olgularında, hasta için en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesi, kranyal sinir hasarını en düşük düzeye indirmek açısından çok önemlidir. Günümüzde uygulanan mikrocerrahi, radyocerrahi ve bekle/takip et yöntemlerinin her hasta için ayrı ayrı değerlendirilmesi; kitlenin boyutu ve büyüme hızı göz önünde bulundurularak bir karara varılması gerekmektedir. Son zamanlarda daha da gelişen intraoperatif nörostimülasyon teknikleri ve artan tecrübeyle beraber mikrocerrahi yönteminin uygun hastalarda uygulanması ve gerekli durumlarda postoperatif radyocerrahi yapılması, olası kranyal sinir hasarını azaltarak hastanın yaşam kalitesini arttırabilir.

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 sözlü ve yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.C., A.S., C.G., U.Ö.; Tasarım - M.D., F.D., A.A., U.Ö.; Denetleme - A.A., C.G., F.D., Y.A.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - H.C., F.D., M.D., U.Ö., Y.A.; Analiz ve/veya Yorum - H.C., M.D., H.C., A.A.; Literatür Taraması - M.D., U.Ö., A.S., F.D.; Yazıyı Yazan - U.Ö., M.D., H.C., A.S., C.G.; Eleştirel İnceleme - A.S., Y.A., A.A.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.C., A.S., C.G., U.Ö.; Design - M.D., F.D., A.A., U.Ö.; Supervision - A.A., C.G., F.D., Y.A.; Data Collection and/or Processing - H.C., F.D., M.D., U.Ö., Y.A.; Analysis and/or Interpretation - H.C., M.D., H.C., A.A.; Literature Search - M.D., U.Ö., A.S., F.D.; Writing Manuscript - U.Ö., M.D., H.C., A.S., C.G.; Critical Review - A.S., Y.A., A.A.

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

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

KAYNAKLAR

1. Tos M, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P, Tos T, Thomsen J. What Is the Real Incidence of Vestibular Schwannoma? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 130: 216-20.
2. Thomas C, Di Maio S, Ma R, Vollans E, Chu C, Clark B, et al. Hearing preservation following fractionated stereotactic radiotherapy for vestibular şvannomas: prognostic implications of cochlear dose. J Neurosurg 2007; 107: 917-26.
3. Karpinos M, Teh BS, Zeck O, Carpenter LS, Phan C, Mai WY, et al. Treatment of acoustic neuroma: Stereotactic radiosurgery vs. micro-surgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 1410-21.
4. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Kelsey SF, et al. Outcome analysis of acoustic neuroma management: A comparison of microsurgery and stereotactic radiosurgery. Neurosurgery 1995; 36: 215-29.
5. Régis J, Pellet W, Delsanti C, Dufour H, Roche PH, Thomassin JM, et al. Functional outcome after gamma knife surgery or microsurgery for vestibular schwannomas. J Neurosurg 2002; 97: 1091-100.
6. Régis J, Carron R, Park MC, Outouma Soumare, Christine Delsanti, Jean Marc Thomassin, et al. Wait-and-see strategy compared with proactive Gamma Knife surgery in patients with intracanalicular vestibular schwannomas. J Neurosurg 2010; 113 Suppl(December): 105-11.
7. Shirato H, Sakamoto T, Takeichi N, Aoyama H, Suzuki K, Kagei K, et al. Comparison between observation policy and fractionated stereotactic radiotherapy (SRT) as an initial management for vestibular schwannoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 545-50.
8. Sughrue ME, Yang I, Aranda D, Lobo K, Pitts LH, Cheung SW, et al. The natural history of untreated sporadic vestibular schwannomas: a comprehensive review of hearing outcomes. J Neurosurg 2010; 112: 163-7.
9. Lalwani AK. Meningiomas, epidermoids, and other nonacoustic tumors of the cerebellopontine angle. Otolaryngol Clin North Am 1992; 25: 707-28.
10. González-Orús Álvarez-Morujó RJ, Alvarez-Palacios I, Martin-Oviedo C, Scola-Yurrita B, Aristegui-Ruiz MÁ. Conservative management of vestibular schwannoma. Acta Otorrinolaringol Esp 2014; 65: 275-82.
11. Kunert P, Dziedzic T, Nowak A, Czernicki T, Marchel A. Surgery for sporadic vestibular schwannoma. Part I: General outcome and risk of tumor recurrence. Neurol Neurochir Pol 2016; 50: 83-9.
12. Sun S, Liu A. Long-term follow-up studies of Gamma Knife surgery with a low margin dose for vestibular schwannoma. J Neurosurg 2012; 117 Suppl(December): 57-62.
13. Kondziolka D, Mousavi SH, Kano H, Flickinger JC, Lunsford LD. The newly diagnosed vestibular schwannoma: radiosurgery, resection, or observation? Neurosurg Focus 2012; 33: E8.
14. Myrseth E, Møller P, Pedersen PH, Vassbotn FS, Wentzel-Larsen T, Lund-Johansen M. Vestibular schwannomas: Clinical results and quality of life after microsurgery or gamma knife radiosurgery. Neurosurgery 2005; 56: 927-34.
15. Whitmore RG, Urban C, Church E, Ruckenstein M, Stein SC, Lee JYK. Decision analysis of treatment options for vestibular schwannoma. J Neurosurg 2011; 114: 400-13.
16. Maniakas A, Saliba I. Microsurgery versus stereotactic radiation for small vestibular schwannomas: A meta-analysis of patients with more than 5 years' follow-up. Otol Neurotol 2012; 33: 1611-20.
17. Chung W-Y, Pan DH-C, Lee C-C, Wu HM, Liu KD, Yen YS, et al. Large vestibular şvannomas treated by Gamma Knife surgery: long-term outcomes. J Neurosurg 2010; 113 Suppl(December): 112-21.
18. Starnoni D, Daniel RT, Tuleasca C, George M, Levivier M, Messerer M. Systematic review and meta-analysis of the technique of subtotal resection and stereotactic radiosurgery for large vestibular schwannomas: a "nerve-centered" approach. Neurosurg Focus 2018; 44: E4.
19. Daniel RT, Tuleasca C, George M, Pralong E, Schiappacasse L, Zevelino M, et al. Preserving normal facial nerve function and improving hearing outcome in large vestibular schwannomas with a combined approach: planned subtotal resection followed by gamma knife radiosurgery. Acta Neurochir (Wien) 2017; 159: 1197-211.
20. van de Langenberg R, Hanssens PE, van Overbeeke JJ, Verheul JB, Nelenmans PJ, de Bondt BJ, et al. Management of large vestibular schwannoma. Part I. Planned subtotal resection followed by Gamma Knife surgery: radiological and clinical aspects. J Neurosurg 2011; 115: 875-84.
21. van Linge A, Borsboom GJ, Wieringa MH, Goedegebure A. Hearing Loss Progresses Faster in Patients With Growing Intracanalicular Vestibular Schwannomas. Otol Neurotol 2016; 37: 1442-8.
22. Ikonomidis C, Pica A, Bloch J, Maire R. Vestibular Schwannoma: The Evolution of Hearing and Tumor Size in Natural Course and after Treatment by LINAC Stereotactic Radiosurgery. Audiol Neurotol 2015; 20: 406-15.
23. Joo JD, Oh SJ, Kim YH, Han JH, Choi BY, Koo JW, et al. Prognostic Factors of Hearing Outcome in Untreated Vestibular Schwannomas: Implication of Subdivision of Their Growth by Volumetric Analysis. World Neurosurg 2017; 106: 768-74.
24. Bakkouri W El, Kania RE, Guichard J-P, Lot G, Herman P, Huy PTB. Conservative management of 386 cases of unilateral vestibular schwannoma: tumor growth and consequences for treatment. J Neurosurg 2009; 110: 662-9.
25. Pennings RJE, Morris DP, Clarke L, Allen S, Walling S, Bance ML. Natural history of hearing deterioration in intracanalicular vestibular schwannoma. Neurosurgery 2011; 68: 68-77.
26. Ramina R, Neto MC, Bordignon KC, Mattei T, Clemente R, Pires Aguiar PH. Treatment of large and giant residual and recurrent vestibular schwannomas. Skull Base 2007; 17: 109-18.
27. Pai I, Bowman J, Thomas N, Kitchen N, Strong A, Obholzer R, et al. Management of large and giant vestibular schwannomas. Skull Base 2011; 21: 379-83.



Şanlıurfa İlindeki Ter Testi Sonucu Şüpheli Olan ve Klinik Ön Tanısı Kistik Fibrozis Olan Hasta Gruplarındaki CFTR Gen Mutasyonlarının Yeni Nesil Dizileme Yöntemi ile İncelenmesi

Examination of CFTR Gene Mutations in Patient Groups with Borderline Sweat Test and Clinical Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis by Next-Generation Sequencing Method in Şanlıurfa Province

Evren Gümüş

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

Cite this article as: Gümüş E. Examination of CFTR Gene Mutations in Patient Groups with Borderline Sweat Test and Clinical Preliminary Diagnosis of Cystic Fibrosis by Next-Generation Sequencing Method in Şanlıurfa Province. JAREM 2019; 9(2): 86-90.

ÖZ

Amaç: Kistik Fibrozis (KF) günümüzde 1/20-25 taşıyıcı frekansı ve 1/2500-3300 görülme oranı ile, beyaz ırktaki otozomal resif geçiş gösteren ölümcül hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. KF, klor geçirgen transmembran kanal olarak da bilinen kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu açığa çıkmaktadır. Mutasyonların dağılım oranları hasta grupları arasında ve bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde ter testi şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan bireyler mutasyon dağılımları açısından incelenmiştir.

Yöntemler: Ter testi sonucu şüpheli olan 40 hasta ve klinik ön tanısı KF olan 62 hasta yeni nesil sekanslama yöntemi ile CFTR gen mutasyonları açısından değerlendirilmiştir.

Bulgular: 40 bireyin yer aldığı ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda; 11 birey heterozigot (%27,5), 1 birey compound-heterozigot (%2,5) ve 28 birey de homozigot (%70) mutasyona sahip olarak değerlendirildi. 62 bireyin yer aldığı klinik ön tanısı KF olan grupta; 16 birey heterozigot (%25,8), 3 birey compound heterozigot (%4,8) ve 13 birey homozigot (%21) mutasyona sahip olarak değerlendirildi. En sık gözlenen mutasyonlar ise I148T ve ΔF508 olarak bulundu.

Sonuç: Çalışmamız hem ter testinin tanısıl değerinin klinik değerlendirmeden daha önemli olduğunu hem de ter testi sonucu şüpheli olan bireylerin zaman kaybetmeden araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Kistik fibrozis, yeni nesil sekanslama, ter testi, mutasyon

ABSTRACT

Objective: Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive mortal disease in the Caucasians. Its prevalence is 1/2500-3300, and its carrier frequency is 1/20-25. A mutation at the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, which is also known as chlorine permeable transmembrane channel, results in CF. There is a difference in the distribution of patients between patient groups and regions. This paper aimed to investigate the mutation dispersion in the state of Şanlıurfa in patients who have borderline sweat test results or a clinic suspicion of CF.

Methods: A total of 40 patients with borderline sweat test results (first group) and 62 patients with clinically suspected CF (second group) were investigated by next-generation sequencing for CFTR gene mutations.

Results: In the first group, 11 heterozygous (27.5%), 1 compound heterozygous (2.5%), and 28 homozygous (70%) mutations were determined. In the second group, 16 heterozygous (25.8%), 3 compound heterozygous (4.8%), and 13 homozygous (21%) mutations were determined. The most frequent mutations were I148T and ΔF508.

Conclusion: Our research concludes that the sweat test is more important than clinical suspicion, and every patient with borderline sweat test should be immediately investigated.

Keywords: Cystic fibrosis, next-generation sequencing, sweat test, mutation

ORCID ID of the author: E.G. 0000-0001-9932-0730.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Evren Gümüş,
E-posta / E-mail: evreng@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 25.05.2018 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.2019.2176

GİRİŞ

Yaklaşık 80 yıl önce, New York şehrindeki 49 hastada Dorothy Andersen tarafından tanımlanan Kistik Fibrozis (KF; MIM# 219700), günümüzde 1/20-25 taşıyıcı frekansı ve 1/2500-3300 görülme oranı ile, beyaz ırktaki otozomal resif geçiş gösteren ölümcül hastalıklar içerisinde ilk sırada yer almaktadır. Hastalıkta cinsiyet baskınlığı gözlenmez. KF, birçok organ ve sistemi etkileyerek mortalite ve morbiditeye neden olur. Moratlitenin en önemli nedeni bronşektazi, küçük havayolu obstrüksiyonları ve enfeksiyonlara bağlı progresif akciğer hasarıdır. En önemli morbidite nedenleri ise; epitelyal hücre disfonksiyonuna bağlı ekzokrin pankreas yetmezliği, bilier siroz ve vas deferens yokluğuna bağlı infertilite-dir. KF, klor geçirgen transmembran kanal olarak da bilinen an-yon transportunda ve mukosiliyer klirensde görevli kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu açığa çıkmaktadır (1-5). CFTR yaklaşık 190 kb'lık genomik DNA dizisi içeren, 27 ekzondan oluşan, 7. kromozomun uzun kolunda yer alan bir gen-dir (6). CFTR geninde 2000'in üzerinde mutasyon tanımlanmıştır, bu mutasyonlar içerisinde en sık missense ve nonsense mutasyonlar gözlenirken, tek başına en sık gözlenen mutasyon ise Phe508del mutasyonudur (1). CFTR mutasyonları protein fonksiyonuna olan etkilerine göre altı ayrı grupta incelenir (7). Sınıf I mutasyonlarda (Gly542X, Trp1282X ve Arg553X) protein yapımı gözlenmez. En sık gözlenen mutasyon olan Phe508del mutasyonunun da yer aldığı sınıf II mutasyonlarda ise (Asn1303Lys ve Arg560Thr), endoplazmik retikulumda yanlış katlanan proteinlerin, proteozomlarda degradasyonu gözlenir. Sınıf III mutasyonlarda ise (Gly551Asp, Gly178Arg ve Gly551Ser) kanal regülasyonu bozulmuştur. Sınıf I, II, III mutasyonlarda CFTR fonksiyonu rezidüel düzeyde bile olmadığından, bu sınıflardaki mutasyonlara sahip bireyler ağır fenotipik etkilene gösterir. Sınıf IV mutasyonlarda (Arg117His, Arg347Pro ve Arg117Cys) ise patojenite, azalmış iyon akışı sonucu oluşur. Sınıf V (2789+5G→A, 3120+1G→A ve 3849+10kbC→T) ve VI (4326delTC, Gln1412X ve 4279insA) mutasyonlarda ise sırasıyla; azalmış mRNA miktarı ve plazma membran instabilitesi patojeniteden sorumludur (8). Sınıf IV, V, VI mutasyonlarda ise fonksiyonel CFTR proteini bulunması nedeniyle fenotipik olarak daha ılımlı bir tablo olduğunu söylemek mümkündür (1). Bu nedenle KF hastasında gözlenen mutasyona göre, hastalığın şiddeti, kliniğe yansıyan özellikleri ve progresyonu tahmin edilebilir.

Hastalığın erken dönemde tanımlanması çok önemlidir. Bu nedenle 01.01.2015 tarihinden itibaren ülkemizde de yenidoğan tarama programına dahil edilmiştir. Doğumdan sonra topuktan alınan kan örneğinde immün reaktif tripsinojen (IRT) ölçümü yapılır. Sonucun referans değer aralığından yüksek çıkması durumunda test tekrarlanır. Tekrarlanan test sonucunun da yüksek bulunması halinde, hastalık şüphesi olan bebek, ülkemizdeki ter testi yapılan merkezlerden birine yönlendirilir. Ter testi sonucunun >60 mmol/L olması durumunda hasta CFTR gen analizine yönlendirilir (9). Ter testi sonucunun 30-60 mmol/L olması durumunda ise birey dikkatlice değerlendirilmeli ve uzun süreli bir takip programına dahil edilmeli ya da CFTR gen mutasyon analizi ile araştırılmalıdır, çünkü yaşamın erken yıllarında asemptomatik olarak seyreden klinik, ilerleyen yıllarda KF fenotipine dönüşebilir. Bu bireyler genellikle sınıf IV, V, VI mutasyonlara sahip olan rezidüel CFTR aktivitesi gözlenen bireylerdir. Bu durum bazı kaynak-

larda kistik fibrozis-metabolik sendrom olarak ifade edilmektedir (10). Kistik fibrozis mutasyonlarının sıklık dağılımları ülkeden ülkeye hatta aynı ülke içinde bile büyük farklılıklar göstermektedir, bu nedenle bölgesel veriler ışığında 19, 23, 36, 97 ve 188 adet farklı mutasyonu tarayan çeşitli ticari kitler geliştirilmiştir (11). Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) ile Amerikan Tıbbi Genetik Derneği (ACMG) üreme çağına gelmiş bireylerin 23 mutasyon içeren panel test ile taranmasını önermektedir (12). Bu panel testin mutasyon tespit etme oranı Avrupa halkları üzerinde yapılan bir araştırmada %49-94 oranında bulunmuştur (13). Ülkemizde yapılan 36 farklı mutasyonu araştıran panel testte bu oran %75 olarak tespit edilmiştir (14). Taranan mutasyonların farklılığına ek olarak farklı moleküler yöntemler de mutasyon analizi için kullanılmaktadır; en sık kullanılanlar: allel spesifik oligonükleotid (ASO), reverse dot-blot hibridizasyon (RDB), amplifikasyon refraktör mutasyon sistem (ARMS), oligonükleotid ligasyon assay (OLA) ve yeni nesil sekanslama (NGS)'dir (5). Bu çalışmada Şanlıurfa ilinde ter testi sonucu şüpheli (30-60 mmol/L) olan ve ya klinik olarak KF ön tanısı alan hastaların yeni nesil sekanslama yöntemi ile yapılan CFTR tüm gen analizleri retrospektif olarak incelenmiş, bölgemizdeki, ülkemizdeki ve dünyadaki sıklıkları literatür verileri ışığında karşılaştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na Ekim 2016- Mayıs 2018 tarihleri arasında başvurup, ter testi sonucu şüpheli olan ya da klinik olarak KF ön tanısı alan 102 birey (farklı zamanlarda yapılmış iki ter testi sonucundan en az biri şüpheli olan 40 birey ve klinik olarak KF ön tanısı alan 62 birey) retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya aile ya da taşıyıcılık taraması yapılan bireyler dâhil edilmemiştir. Hastaların demografik bilgileri elektronik dosyalarından öğrenilmiş ve not edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 102 hastadan 3 mL'lik ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA) içeren tüplere alınan venöz kan örneklerinden Magpurix Blood DNA Extraction Kit 200 ile DNA izole edildi. Elde edilen DNA örneklerinin Nanodrop SMA1000 spektrofotometre cihazında safılık ve miktar analizleri yapıldıktan sonra Qubit 3 fluorometer (Invitrogen , Türkiye) cihazında da floresimetrik tayin yapıldı ve DNA örnekleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) işlemi yapılana kadar uygun koşullarda saklandı. PZR işlemi BIORAD T100TM Thermal Cyclers (Türkiye) termal döngü cihazında NEXTflex Cystic Fibrosis Amplicon Panel (Bioo Scientific, Austin, USA) ile hedef KF amplifikasyonu (PZR 1), temizlik, adaptör ligasyonu, temizlik ve forward dizisi 5'AATGATACGG-CGACCACCGAGATCTACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCT'3 olan barkodlu primer mix dizisi ile PZR 2 aşamaları yapıldıktan sonra NGS yöntemi kullanılarak üreticinin öngördüğü protokol uyarınca Miniseq (Illumina GmbH, Almanya) cihazı ile sekanslama yapıldı. Herhangi bir patojenik varyantın saptanmadığı ya da sadece bir patojenik varyantın saptandığı durumda CFTR geni delesyon/duplikasyon analizi Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemi ile araştırıldı.

Çalışmamız Harran Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 2018 Ocak ayında 01 numaralı oturumda onay almıştır.

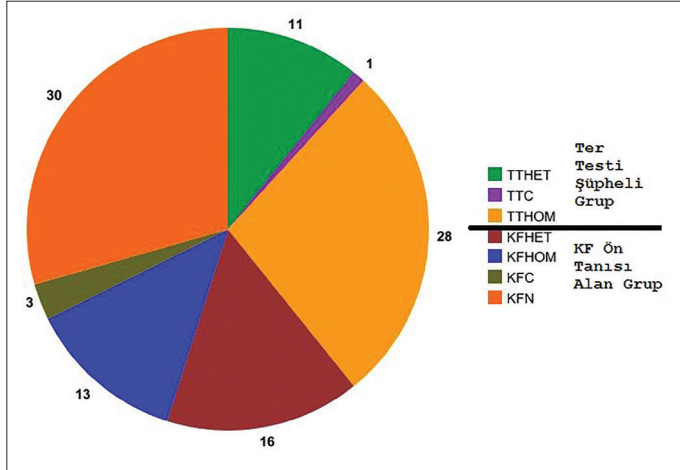
İstatistiksel Analiz

Veriler Microsoft Excel programına girilerek SPSS versiyon 25.0 (IBM Corp.; Armonk, NY, ABD) programı ile incelendi. Sürekli

değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanılarak veriler ortalama±standart sapma olarak bildirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan bireylerin ortalama yaşı 5,71 olarak değerlendirildi. Ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda ortalama yaş $0,68 \pm 0,24$ iken KF ön tanısı alan birey grubunda ise ortalama yaş $8,96 \pm 1,47$ olarak bulundu. Çalışmaya katılan 102 bireyden 50'si kadın 52'si erkekti. 40 bireyin yer aldığı ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubunda; 11 birey heterozigot (%27,5), 1 birey compound-heterozigot (%2,5) ve 28 birey de homozigot (%70) mutas-



Şekil 1. Her iki gruptaki bireylerin tüm gen analizi sonuçlarının grafiksel gösterimi

TTHET: Ter testi şüpheli gruptaki heterozigot bireyler; TTC: Ter testi şüpheli gruptaki compound heterozigot bireyler; TTHOM: Ter testi şüpheli gruptaki homozigot bireyler; KFHET: KF ön tanılı gruptaki heterozigot bireyler; KFHOM: KF ön tanılı gruptaki homozigot bireyler; KFC: KF ön tanılı gruptaki compound heterozigot bireyler; KFN: KF ön tanılı gruptaki mutasyon saptanmamış (normal) bireyler

Tablo 1. Ter testi pozitif sonuçlanan bireylerdeki CFTR allel sıklıkları

Mutasyon	Allel Frekansları (%)
I148T	20
ΔF508	11,25
I1000Lfs*2	11,25
I1234V	8,75
I807M	8,75
M348K	6,25
S1426P	6,25
E1044G	5
P5L	3,75
A120T	2,5
A399V	1,25
L997F	1,25
Tanımlanamayan	13,75
Toplam	100

yonu sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). Bu gruptaki bireylerde allel frekansı değerlendirildiğinde en sık gözlenenler; I148T (%20), ΔF508 (%11,25), I1000Lfs*2 (%11,25), I1234V (%8,75) ve I807M (%8,75) şeklinde gözlemlendi (Tablo 1.). 62 bireyin yer aldığı klinik ön tanısı KF olan grupta; 16 birey heterozigot (%25,8), 3 birey compound heterozigot (%4,8) ve 13 birey homozigot (%21) mutasyona sahip olarak değerlendirildi (Şekil 1). 30 bireyde ise (%48,4) herhangi bir değişiklik gözlenmedi. Bu gruptaki allel frekanslarına bakıldığında ΔF508 (%7,2) en sık gözlenen allel olarak görüldü (Tablo 2). İki gruptaki bireyler beraber değerlendirildiğinde 27 birey heterozigot (%26,5), 4 birey compound heterozigot (%3,9), 41 birey homozigot (%40,2) genotipte gözlenirken, 30 bireyde ise (%29,4) herhangi patolojik bir varyanta rastlanmadı. İki grup beraber değerlendirildiğinde en sık gözlenen alleller; I148T (%9,8) ve ΔF508 (%8,8) olarak tespit edildi. Toplam 102 hastada 22 farklı mutasyon gözlemlendi. Toplam 204 allelde 117 mutant allel tespit edildi (tanısal etkinlik %57,3). Mutasyonların büyük çoğunluğu missense mutasyon olarak gözlemlendi. En sık sınıf II ve IV mutasyonları gözlemlendi. Delesyon-duplikasyon analizi çalışılan hastalarda patojenik bir durum tespit edilmedi. Çalışma öncesi katılımcılardan yazılı onam alınmıştır.

Tablo 2. Klinik ön tanısı KF olan bireylerdeki CFTR allel sıklıkları

Mutasyon	Allel Frekansları (%)
ΔF508	7,2
I1000Lfs*2	5,6
I148T	3,2
K684R	3,2
I1234V	2,5
I807M	2,5
P1013L	2,5
W1282X	1,6
E1044G	1,6
c.489+1G>T	1,6
G542X	0,8
R117H	0,8
M348K	0,8
R553X	0,8
G551D	0,8
c.1585-1G>A	0,8
S1426P	0,8
c.2052delA	0,8
R3W	0,8
Tanımlanamayan	61,3
Toplam	100

TARTIŞMA

Bu çalışmada Şanlıurfa ilindeki ter testi sonucu şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan toplam 102 hasta yeni nesil sekanslama yöntemi ile CFTR gen mutasyonları açısından incelenmiştir. Avrupa ülkelerinde ciddi bir sorun olarak gösterilen ve moleküler tedavi yöntemleri üzerinde çalışmaların sürdüğü KF ile ilgili beklentiler ve tahminler 2025 yılına kadar KF'li erişkin sayısının %70 oranında artacağı ve hastalığın daha da önem kazanacağı yönündedir (15). Hastalık ilk dekada bronşektazi, ekzokrin pankreas yetmezliği, anormal karaciğer fonksiyon testleri ve mekonyum ileusu ile prezente olurken, ikinci dekad sonrası hemoptizi, pnömotoraks, ilerleyici akciğer yetmezliği, diyabet, siroz, portal hipertansiyon ve osteoporoz gözlenebilmektedir (1, 9, 15, 16). Hastalığın birçok sistemi etkilemesi ve bu etkinin yaşla birlikte değişmesi nedeniyle KF'li hastalarda multidisipliner yaklaşım ve yaşa özgü bakım hizmetleri önem kazanmaktadır. Bu değişimler göz önüne alındığında, hastalığın erken tanısının konulması en önemli parametre olarak öne çıkmaktadır. Tanı genellikle yaşamın ilk yılı içerisinde konulur. Özellikle 2015 yılından itibaren KF'in ulusal yenidoğan tarama programına dahil edilmesi ile beraber ülkemizde de erken dönemde tanı konulma oranları zaman içerisinde artacaktır. Ancak bazı hastalarda tanı alma yaşı 50'li yaşları bulabilmektedir. Bu nedenle KF'li hastaların herhangi bir yaşta, herhangi bir polikliniğe, farklı semptomlarla başvurabileceği unutulmamalıdır (3,9,10). Bu duruma etki eden faktörlerden en önemlisi şüphesiz mutasyon tipi ve mutasyonun protein fonksiyonuna olan etkisidir.

Dünya genelinde ve Avrupa'da CFTR geninde en sık gözlenen mutasyon $\Delta F508$ 'dir (1, 13). $\Delta F508$ mutasyonu Avrupa ve Asya'da kuzeybatıdan güneydoğuya doğru kademeli olarak azalan bir oran göstermektedir (17). Danimarka gibi kuzey Avrupa ülkelerinde bu oran %100'e yakinken ülkemizde %14-28,5 olarak gözlenmektedir (2, 3, 18). Şanlıurfa iline coğrafi olarak yakın konumda bulunan Adana bölgesinde yapılan bir çalışmada bu oran %11,9 olarak bulunmuş olup çalışmamız verileri ile yakınlık göstermektedir (3). Bu oran ülkemizde %4-4,7 oranı ile en düşük İzmir'de bulunmuştur (19, 20). Çalışmamızdaki oranlara en yakın oranlar ise Ürdün ve Bahrein'de yapılan çalışmalarda elde edilmiştir (21, 22). Çalışmamızdaki en dikkat çekici veri $\Delta F508$ mutasyon oranında gözlenen düşüklükten ziyade, Türk toplumunda hiçbir çalışmada en sık gözlenen ilk üç mutasyon içinde yer almayan I148T mutasyonunun çalışmamızdaki en sık mutasyon olarak gözlenmesidir. Bu mutasyon bir çok toplumda KF'li hastalar içinde %3'den az gözlenmesine rağmen Mısır'da %4 ve Suriye'de %6 olarak gözlenmiştir (23, 24). Şanlıurfa'nın Suriye'ye komşu olması ve birçok Suriyeli göçmene ev sahipliği yapmasının bu veriler ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Düşük bir ihtimal olsa da I148T değişikliği bölgede geçmiş dönemlerde 'kurucu etki' göstermiş olabilir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalar I148T'nin hastalık etkeni olarak değerlendirilmeyip fenotip modifiye edici olarak değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Yine son dönemde yapılan çalışmalarda I148T'nin klasik KF semptomlarına değil, atipik ve hafif semptomlara yol açtığı gösterilmiştir (25-27). İlgili mutasyonun insilico veritabanlarında patojenik olarak değerlendirilmesi ve çalışmamızdaki ter testi şüpheli birey grubunda yüksek oranda gözlenmesi nedeniyle, tipik KF semptomlarını göstermese bile hafif KF formları ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz. Her iki bakış açısının da daha fazla örnekleme prospektif olarak dizayn edilmesi

bir çalışma ile doğrulanmaya ihtiyacı olduğunu düşünmekteyiz. ACOG ve ACMG tarafından önerilen 23 mutasyonlu panelde bu mutasyon 2004 yılından bu yana yer almamaktadır, bunun nedeni ilgili mutasyonun Amerika kıtasında gözlenme oranının %0,5'den daha az olmasıdır (12, 25). Çalışmamızdaki mutasyonlar genel olarak değerlendirildiğinde ise ACOG ve ACMG tarafından önerilen 23 mutasyonluk panel çalışmamızdaki bireylerin sahip olduğu mutasyonların birinci ve ikinci frupta %11,25-%15,2'ini tespit edebilmektedir. Bu durum bölgemizdeki mutasyon çeşitliliğinin oldukça fazla olması ve çalışmamızın NGS yöntemi ile yapılması ile açıklanabilir. Bölgemize yakın bir bölge olan Adana'da farklı kliniklerde KF tanısı alan 63 hasta 19 farklı mutasyon için taranmış ve analiz sonucunda tanısız etkinlik %22,3 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bu oranın %57,3 olarak bulunması, kullanılan yöntem, ter testi sonucu şüpheli olan hasta grubu içermesi ve konulan klinik tanı başarısı ile açıklanabilir.

Kistik fibrozis klinik olarak; immün yetmezlik sendromları, astım, primer bilier atrezi, primer silier diskinezi ve Shwachman-Diamond sendromu ile karışabilir. Ter testi sonuçları bronşektazi ilişkili sendromlar başta olmak üzere izole hiperklorhidrozis, sürrenal yetmezlik, glikojen depo hastalıkları, nefrojenik diyabet insipidus ve glukoz-6 fosfat dehidrojenaz eksikliğinde de pozitif olarak gözlenebilir (28, 29). Bu durum da tanısız etkinlik oranını etkileyen önemli bir parametredir.

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışmamız, iki hasta grubu içermesi, şüpheli ter testi sonucuna sahip bireylere odaklanması ve çalışmanın NGS yöntemi ile yapılması nedeniyle değerli olup, en önemli dezavantajı çalışmanın retrospektif olarak yapılması ve bireylerin mutasyon analiz sonuçları ile klinik ve ter testinin rakamsal düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelememesidir.

SONUÇ

Ter testi sonucu şüpheli olan gruptaki hastaların analiz sonucu ile KF tanısı %72,5 (29/40) oranında desteklenirken, bu oran klinik ön tanısı KF olan hasta grubunda %25,8 (16/62) olarak bulunmuştur. Bu durumun hem ter testinin tanısız değerinin klinik değerlendirilmeden daha önemli olduğunu hem de ter testi sonucu şüpheli olan bireylerin zaman kaybetmeden araştırılması gerektiğini göstermesi nedeniyle oldukça önemli olduğu kanaatindeyiz. Sonuç olarak ter test sonucu şüpheli olan ve klinik ön tanısı KF olan 102 birey NGS yöntemi ile retrospektif olarak incelenmiş; güncel bilgiler ışığında bölgesel ve ülkesel veriler eşliğinde tartışılmıştır.

Etik Kurul: Bu çalışma için etik komite onayı Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' alınmıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

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

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: The author has no conflict of interest to declare.

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

KAYNAKLAR

1. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* 2016; 388: 2519-31.
2. Tug E, Tug T. Kistik Fibrozis ve Moleküler-Genetik Yaklaşımlar. *Toraks Derg* 2003; 4: 198-204.
3. Öztürk ÖG, Kibar F, Karaçor EDZ, Çetiner S, Şahin G, Yaman A. Adana ilinde CFTR Gen Mutasyonlarının Değerlendirilmesi. *Cukurova Med J* 2014; 38: 202-8.
4. Oskoui M, Gazzellone MJ, Thiruvahindrapuram B, Zarrei M, Andersen J, Wei J, et al. Clinically relevant copy number variations detected in cerebral palsy. *Nat Commun* 2015; 6: 7949.
5. Richards CS, Bradley LA, Amos J, Allitto B, Grody WW, Maddalena A, et al. Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing. *Genet Med* 2002; 4: 379-91.
6. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem BS, Grzelczak Z, Riordan JR, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991; 10: 214-28.
7. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-10.
8. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013; 1: 158-63.
9. Üstü Y, Uğurlu M. Ulusal Erken Tanı ve Tarama Programı: Kistik Fibrozis National Early Diagnosis and Screening Program: Cystic Fibrosis. *Ankara Med J* 2016; 16: 239-41.
10. McCloskey M, Redmond AOB, Hill A, Elborn JS. Clinical Features Associated with a Delayed Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Respiration* 2000; 67: 402-7.
11. Lucarelli M, Porcaro L, Biffignandi A, Costantino L, Giannone V, Alberti L, et al. A New Targeted CFTR Mutation Panel Based on Next-Generation Sequencing Technology. *J Mol Diagn* 2017; 19: 788-800.
12. Loukas YL, Thodi G, Molou E, Georgiou V, Dotsikas Y, Schulpis KH. Clinical diagnostic Next-Generation sequencing: The case of CFTR carrier screening. *Scand J Clin Lab Invest* 2015; 75: 374-81.
13. Lao O, Andrés AM, Mateu E, Bertranpetit J, Calafell F. Spatial patterns of cystic fibrosis mutation spectra in European populations. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 385-94.
14. Kiliç MO, Ninis VN, Dağlı E, Demirkol M, Ozkinay F, Arıkan Z, et al. Highest heterogeneity for cystic fibrosis: 36 mutations account for 75% of all CF chromosomes in Turkish patients. *Am J Med Genet* 2002; 113: 250-7.
15. Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 133-41.
16. Gokdemir Y, Erdem E, Akpınar IN, Ersu R, Karadağ B KF. Orta ve ağır akciğer tutulumu olan kistik fibrozis hastalarında ölüme etki eden diğer risk etmenleri. *Turk J Pediatr* 2012; 47: 267-71.
17. De Boeck K, Zolin A, Cuppens H, Olesen HV, Viviani L. The relative frequency of CFTR mutation classes in European patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2014; 13: 403-9.
18. Bonyadi M, Omrani O, Rafeey M, Bilan N. Spectrum of CFTR Gene Mutations in Iranian Azeri Turkish Patients with Cystic Fibrosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 89-92.
19. Kosova B, Eroglu Z, Yılmaz B, Gündüz C, Özel R, Sayın E, et al. $\Delta F508$, $\Delta I507$ ve $F508C$ kistik fibrozis mutasyonlarının gerçek-zamanlı multiplex PCR ile hızlı analizleri. *Ege Tıp Derg* 2008; 47: 103-9.
20. Ülgenalp A. Strip Assay Metodu Kullanılarak "Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)" Geni Mutasyonlarının Analizi, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2009; 23: 47-51.
21. Rawashdeh M, Manal H. Cystic fibrosis in Arabs: a prototype from Jordan. *Ann Trop Paediatr* 2000; 20: 283-6.
22. Eskandarani HA. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations in Bahrain. *J Trop Pediatr* 2002; 48: 348-50.
23. Shahin WA, Mehaney DA, El-Falaki MM. Mutation spectrum of Egyptian children with cystic fibrosis. *Springerplus* 2016; 5: 686.
24. Jarjour RA, Al-Berrawi S, Ammar S, Majdalawi R. Spectrum of cystic fibrosis mutations in Syrian patients. *Minerva Pediatr* 2018; 70: 159-64.
25. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6: 387-91.
26. Brennan M-L, Schrijver I. A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas. *J Mol Diagn* 2016; 18: 3-14.
27. Monaghan KG, Highsmith WE, Amos J, Pratt VM, Roa B, Friez M, et al. Genotype-phenotype correlation and frequency of the 3199del6 cystic fibrosis mutation among 1148T carriers: Results from a collaborative study. *Genet Med* 2004; 6: 421-5.
28. Feldshtein M, Elkrinawi S, Yerushalmi B, Marcus B, Vullo D, Romi H, et al. Hyperchlorhidrosis Caused by Homozygous Mutation in CA12, Encoding Carbonic Anhydrase XII. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 713-20.
29. Sheridan MB, Fong P, Groman JD, Conrad C, Flume P, Diaz R, et al. Mutations in the beta-subunit of the epithelial Na^+ channel in patients with a cystic fibrosis-like syndrome. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3493-8.



Perinatal ve Süt Çocukluğu Döneminde Alerjik Hastalıklara Eğilim Yarattığı Düşünülen Olası Risk Faktörleri

Possible Risk Factors Associated with Allergic Diseases Among Perinatal and Infancy Period

Selma Aktaş¹ , Aysu Say²

¹Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Aktaş S, Say A. Possible Risk Factors Associated with Allergic Diseases Among Perinatal and Infancy Period. JAREM 2019; 9(2): 91-6.

ÖZ

Amaç: Perinatal ve erken çocukluk döneminde alerjik hastalık gelişimine zemin hazırladığı düşünülen risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Bu çalışma 2009-2010 tarihleri arasında Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne gelen 1-16 yaş arası alerjik hastalık tanısı alan çocuklarda (n=188) yapıldı. Kontrol grubu çalışan sağlık personelinin sağlıklı çocuklarından ve polikliniğe gelen 1-16 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan (n=72) oluşturuldu. Çalışmada astım, alerjik rinit, atopik dermatit/ekzema ve ürtiker-anjioödemle ilişkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin sorgulandığı bir anket formu kullanıldı.

Bulgular: Vaka ve kontrol grubunda erkek çocukların sayısı sırasıyla 106 (%56,4) ve 37 (%48,6) idi. Vaka ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla $7,73 \pm 3,31$ ve $7,06 \pm 2,86$ yıl idi. Atopik dermatit, astım/reaktif hava yolu hastalığı ve alerjik rinit hastalarında ortalama semptom yaşı sırasıyla $1,77 \pm 1,30$ yıl, $3,62 \pm 2,80$ yıl ve $4,51 \pm 2,63$ yıl idi. Vaka ve kontrol grubu ankette sorgulanan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında annede alerji öyküsü (doktor tanılı astım/alerjik rinit/ekzema varlığı) ($p < 0,01$), annede sigara kullanımı ($p = 0,002$), prenatal ($p = 0,000$) ve postnatal ($p = 0,000$) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme ($p = 0,01$) ve 4. aydan önce formül süt başlama ($p = 0,038$) vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç: Çalışmamızda maternal alerji öyküsü ve sigara kullanımının, prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin, 4 aydan daha kısa süre anne sütü ile beslenmenin ve hayatın 4. ayından önce formül süt başlanmasıyla alerjik hastalık riskini artırdığını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Alerji, perinatal dönem, süt çocuğu, risk faktörleri

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate perinatal and early-childhood risk factors which facilitate development of allergic diseases.

Methods: This study was held between the years 2009-2010 among allergic children (n=188) aged 1-16 years, followed in the Allergy Immunology outpatient clinic. The control group was composed of healthy children of healthcare personnel and healthy children followed in the outpatient clinic (n=72). A survey which examined the risk factors associated with asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and urticaria-angioedema was used.

Results: The number of male children in the case and control group was 106 (56.4%) and 37 (48.6%), respectively. The mean age of case and control group was 7.73 ± 3.31 and 7.06 ± 2.86 years, respectively. The mean age of patients diagnosed atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis was 1.77 ± 1.30 ; 3.62 ± 2.80 and 4.51 ± 2.63 years, respectively. When comparing the case and control group according to risk factors; maternal allergy history ($p < 0.01$), maternal tobacco smoking ($p = 0.002$), prenatal and postnatal tobacco exposure ($p = 0.000$), breastfeeding less than 4 months ($p = 0.01$) and feeding with formula before 4th month of life ($p = 0.038$) was significantly higher among allergic group.

Conclusion: Maternal allergy history and tobacco smoking, prenatal and postnatal tobacco exposure, breastfeeding less than 4 months and feeding with formula before 4th month of life were associated risk factors for developing allergic diseases.

Keywords: Allergy, perinatal period, infant, risk factors

GİRİŞ

Atopi, sık rastlanan çevresel antijenlerle karşılaşma sonucunda alerjik yanıt gelişimine eğilim olmasıdır. Atopik kişiler astım, alerjik rinit, atopik dermatit/ekzema gibi alerjik hastalık geliştirme eğilimindedir. Aile öyküsü bulunan çocuklarda atopi gelişme riski %25 iken, her 2 ebeveyn etkilenmişse risk %50 üzerindedir (1, 2). Ancak atopi tek başına alerjik hastalıkların patogenezi açıklama yetmez. Alerjik hastalıklar poligeniktir ve bu genlerin çev-

resel faktörlerle etkileşimi neticesinde ortaya çıkar. Bu nedenle atopik kişilerin içinde bulunduğu çevresel etkenleri düzenlemek, diğer bir deyişle atopik bireylerin kendilerinde tespit edilen alerjenlere (polen, ev tozu, küf gibi) maruziyetini azaltmak alerjik hastalık görülme sıklığını ve/veya tekrarlayan atakları azaltabilir ya da engelleyebilir (3, 4).

Alerjik hastalıklar gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde değişen yaşam tarzı ve koşullarına paralel olarak artmaktadır. Çevresel fak-

ORCID IDs of the authors: S.A. 0000-0001-7858-7292; A.S. 0000-0001-7858-7292.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Selma Aktaş,
E-posta / E-mail: selmaktas@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 24.05.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 05.09.2018
© 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.2019.2173

törlerle astım ve alerjinin artan prevalansı arasındaki ilişkiyi açıklamak için öne sürülen görüşlerden biri olan hijyen hipotezi ile değişen yaşam tarzı, mikroplarla karşılaşmadaki değişiklikler, barsak florasında oluşan farklılıkların astım ve diğer alerjik hastalıklardaki artışta önemli olduğu vurgulanmaktadır (5, 6).

Alerjik hastalıkların artışıını açıklamak için öne sürülen diğer risk faktörleri arasında prematürite, yenidoğan döneminde sepsis öyküsü, diyet, çevre kirliliği, vücut kitle indeksinde artış, ailenin büyüklüğü, kreşe giden kardeş varlığı, sigara maruziyeti, erken çocuklukta geçirilen enfeksiyonlar gibi birçok faktör sayılmaktadır (7-10).

Alerjinin gelişiminde rol oynayan çevresel risk faktörlerini belirlemek ve azaltmak alerjik hastalık sıklığını azaltacağından bu çalışmada prenatal, neonatal ve erken süt çocukluğu döneminde alerjik hastalıklar için risk oluşturduğu düşünülen faktörleri sorguladık.

YÖNTEMLER

Bu çalışma 2009-2010 tarihleri arasında prospektif olarak yapıldı. Vaka grubu Alerji ve İmmünoloji Polikliniği'ne gelen 1-16 yaş arası çocuklardan (n=188) oluşturuldu. Çalışma grubuna dahil edilen çocuklarda alerjik hastalık (atopik dermatid, alerjik rinit, astım, ürtiker) tanısı aynı alerji immunoloji uzmanı tarafından hastalık ile uyumlu klinik semptomlar varlığında pozitif deri prik testi (DPT) ya da serum spesifik IgE düzeyi ile konuldu. DPT için Stallergenes S.A- France firmasının aktivite konsantrasyonundaki alerjen çözeltileri kullanıldı. Test sağ ya da sol ön kol iç yüzüne uygulandı. Testte pozitif kontrol olarak histamin hidroklorid ve negatif kontrol olarak gliserin salin kullanıldı. DPT uygulandıktan 20 dakika sonra uzman hekim tarafından değerlendirildi. Endurasyon çapı negatif ve pozitif kontrollerle karşılaştırıldı. Negatif kontrole göre 3 mm veya daha fazla endurasyon pozitif kabul edildi. Spesifik IgE; FEIA (Fluoroenzyme immuno assay) yöntemi ile Pharmacia (Phadia AB, Uppsala, Sweden) Firmasının tam otomatik UNICAP 100 adlı cihazı ile İmmünoCAP kitleri kullanılarak çalışıldı ve cut-off değeri <0,35 kUa/L olarak kabul edildi. Alerjik semptomları olmasına rağmen DPT ve/veya serum spesifik IgE düzeyi ile alerjen gösterilemeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu çalışan sağlık personelinin tamamen sağlıklı ve alerji öyküsü olmayan çocukları ile sağlam çocuk polikliniğinden takipli 1-16 yaş aralığındaki hiç alerji öyküsü olmayan çocuklardan (n=72) oluşturuldu. Çalışmada astım, alerjik rinit, atopik dermatid, ekzema ve ürtiker-anjioödemle ilişkili olduğu düşünülen risk faktörlerinin [cinsiyet, yaş, doğum şekli, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı (SGA, AGA, LGA), prematür doğum öyküsü, akrabalık, ailede alerjik hastalık varlığı, anne sigara kullanımı, prenatal (doğuma kadar olan intrauterin dönem) / postnatal (doğum sonrası dönem) sigara maruziyeti, yenidoğan döneminde hastanede yatış öyküsü ve hangi tanı ile yattığı, yenidoğan döneminde oksijen ihtiyacı, yenidoğan döneminde sarılık öyküsü, anne sütü ile beslenme süresi- 4 aydan kısa veya 4 aydan uzun, formül süt ile beslenme öyküsü ve zamanı (yaşamın 4. ayından önce veya sonra), inek sütü ile karşılaşma zamanı (yaşamın ilk 1 yılında/ilk 1 yılından sonra), alerjik semptomların başlangıç yaşı] sorgulandığı bir anket formu kullanıldı. Prenatal sigara maruziyeti, anneye gebeliği süresince sigara kullanıp kullanmadığı, kullandı ise günde kaç adet kullandığı, ne kadar süre ile kullandığı sorularak sorgulandı. Postnatal sigara maruziyeti

anne, baba ve/veya bebeğin bakımını üstlenen kişinin sigara kullanıp kullanmadığı sorularak sorgulandı. Hastalar doğum ağırlığına göre SGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 10. persantil altında olan bebekler), AGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 10-90. persantil arasında olan bebekler) ve LGA (Ağırlığı gebelik yaşına göre 90. persantil üzerinde olan bebekler) olarak değerlendirildi. Prematüre doğum, doğumun 37 gebelik haftasından önce sonlanması olarak tanımlandı.

Çalışma için etik onay hastanemiz etik kurulundan (11/05/2009 tarihli ve 45 No'lu Etik Kurul Onayı) alınmıştır. Anket çalışma ve kontrol grubundaki çocukların ebeveynleri ile yüz yüze doldurulmuş ve yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analizler için SPSS paket programı 11,5 versiyonu kullanıldı. Veriler değerlendirilirken Student t test, Mann-Whitney U, Ki-kare ve Fischer Exact test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık p<0,05 düzeyi kabul edilerek değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 188 çocuk vaka grubunda, 72 çocuk kontrol grubundaydı. Vaka grubundaki hastaların tanı dağılımı Tablo 1 de özetlendi. Vaka grubunda ve kontrol grubunda erkek çocukların sayısı sırasıyla 106 (%56,4) ve 37 (%48,6) idi. Vaka grubunun yaş ortalaması 7,73±3,31; kontrol grubunun yaş ortalaması 7,06±2,86 yıl idi. Vaka ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Vaka ve kontrol grubu arasında doğum şekli, gestasyon yaşına göre doğum ağırlığı, prematüre doğum hikayesi, baba ve kardeşlerde alerjik hastalık öyküsü, yenidoğan döneminde sarılık öyküsü, doğum şekli, ve inek sütü ile 1. yaştan önce ya da sonra karşılaşmak arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2).

Vaka ve kontrol grubu ankette sorgulanan risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü (p<0,01), annede sigara kullanımı (p=0,002), prenatal (p=0,000) ve postnatal (p=0,000) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme (p=0,01) ve yaşamın 4. ayından önce formül sütün diyet girmesi (p=0,038) vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo 1. Vaka grubunun tanılara göre dağılımı

	n (%)
Sadece astım	111 (59)
Sadece AR	37 (19,7)
Sadece AD	6 (3,2)
Sadece ürtiker-anjioödem	5 (2,7)
Astım ve AR	17 (9)
Astım ve AD	4 (2,1)
Astım ve ürtiker-anjioödem	4 (2,1)
AR ve AD	2 (1,1)
AR ve alerjik konjunktivit	1 (0,5)
AD ve ürtiker-anjioödem	1 (0,5)
AR: alerjik rinit; AD: Atopik atopik	

Tablo 2. Vaka ve kontrol grubunun risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Vaka n (%)	Kontrol n (%)	p
Cinsiyet			
Erkek	106 (56,4)	37 (51,4)	0,47
Kız	82 (43,6)	35 (48,6)	
Akrabalık			
Var	33 (17,6)	14 (19,4)	0,72
Yok	155 (82,4)	58 (80,6)	
Doğum şekli			
NSVD	108 (57,4)	38 (52,8)	0,50
C/S	80 (42,6)	34 (47,2)	
Doğum ağırlığı			
SGA	21 (11,2)	5 (6,9)	0,30
AGA	153 (81,4)	58 (80,6)	
LGA	14 (7,4)	9 (12,5)	
Prematürite			
Var	14 (7,4)	2 (2,8)	0,25
Yok	174 (92,6)	70 (97,2)	
Annede alerji öyküsü			
Var	45 (23,9)	7 (9,7)	0,01
Yok	143 (76,1)	65 (90,3)	
Babada alerji öyküsü			
Var	14 (7,4)	2 (2,8)	0,25
Yok	174 (92,6)	70 (97,2)	
Kardeşlerde alerji öyküsü			
Var	23 (12,5)	4 (5,6)	0,10
Yok	161 (87,5)	68 (94,4)	
Annede sigara kullanımı			
Var	60 (68,1)	63 (87,5)	0,002
Yok	128 (31,9)	9 (12,5)	

Prenatal sigara maruziyeti			
Var	65 (34,6)	8 (11,1)	0,000
Yok	123 (65,4)	64 (88,9)	
Postnatal sigara maruziyeti			
Var	137 (72,9)	20 (27,8)	0,000
Yok	51 (27,1)	52 (72,2)	
Yenidoğan döneminde hospitalizasyon			
Var	31 (16,5)	5 (6,9)	0,046
Yok	157 (83,5)	67 (93,1)	
Yenidoğan döneminde oksijen tedavisi			
Var	14 (7,5)	1 (1,4)	0,06
Yok	173 (92,5)	71 (98,6)	
Gebelik şekli			
Spontan	186 (98,9)	70 (97,2)	0,31
Yardımcı üreme tekniği ile	2 (1,1)	2 (2,8)	
Anne sütü alma süresi			
4 aydan kısa	49 (26,1)	8 (11,3)	0,01
4 aydan uzun	139 (73,9)	63 (88,7)	
Formül süt ile beslenme			
Var	105 (44,1)	36 (50,7)	0,46
Yok	83 (55,9)	35 (49,3)	
Formül süt başlama zamanı			
4. aydan önce	59 (56,2)	13 (36,1)	0,038
4. aydan sonra	46 (43,8)	23 (63,9)	
İnek sütü ile karşılaşma zamanı			
1 yaşından önce	45 (23,9)	21 (29,6)	0,35
1 yaşından sonra	143 (76,1)	50 (70,4)	
NSVD: normal spontan vajinal doğum; C/S: sezaryen doğum; SGA: gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı; AGA: gestasyon yaşına uygun doğum ağırlığı; LGA: gestasyon yaşına göre yüksek doğum ağırlığı			

Astım vaka grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü ($p=0,015$), annede sigara kullanımı ($p=0,001$), prenatal ($p=0,001$) ve postnatal ($p=0,000$) sigara maruziyeti, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme ($p=0,015$) vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Alerjik rinit vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında annede alerjik hastalık öyküsü ($p=0,007$), annede sigara kullanımı ($p=0,002$), prenatal ($p=0,025$) ve postnatal ($p=0,006$) sigara maruziyeti vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Atopik dermatit vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında prenatal ($p=0,001$) ve postnatal ($p=0,000$) sigara maruziyeti, yenidoğan döneminde hastanede yatışı ($p=0,28$), anne sütü ile 4 ay-

dan daha kısa süreli beslenme ($p=0,001$) vaka grubunda anlamlı daha yüksekti.

Vaka grubunda astım tanısı almış hastalar ile astım tanısı olmayan diğer alerjik hastalar karşılaştırıldığında astımlı hastalarda formül süt kullanımı %61; astımı olmayan hasta grubunda formül süt kullanımı %42,3 olup istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p<0,05$). Atopik dermatitli hastalar atopik dermatiti olmayan diğer vaka grubu ile karşılaştırıldığında 4 aydan daha kısa süreli anne sütü ile beslenme atopik dermatitli grupta %53,8; atopik dermatiti olmayan vaka grubunda ise %24 olup oran atopik dermatitli grupta anlamlı yüksek bulundu ($p<0,05$). Astımlı hastalar alerjik rinitli hastalar ile karşılaştırıldığında formül süt ile beslenme astım grubunda %61, astımı olmayan hasta

grubunda %42,3 olup astımlı grupta anlamlı daha yüksek tespit edildi ($p<0,05$). Atopik dermatitli hastalarda astımlı hastalara göre anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

Alerjik rinitli hastaların semptom yaşı ortalaması $4,51\pm2,63$ yıl; alerjik riniti olmayan vaka grubunun yaş ortalaması $3,23\pm2,80$ yıl olup semptom yaşı alerjik rinit grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p<0,01$).

Atopik dermatitli hastaların semptom yaşı ortalaması $1,77\pm1,30$ yıl; atopik dermatiti olmayan vaka grubunun semptom yaşı ortalaması $3,75\pm2,84$ yıl olup atopik dermatitli hastaların semptom yaşı istatistiksel olarak anlamlı daha düşüktü ($p<0,05$).

Astım vaka grubunda semptomların başlama yaş ortalaması $3,62\pm2,80$ yıl; Astımlı hastalarda semptom yaşı alerjik rinitli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,01$). Atopik dermatitli hastalarda semptom yaşı ortalaması astımlı hastalara göre anlamlı düşüktü ($p<0,05$). Atopik dermatitli hastalarda alerjik rinitli hastalara göre semptom yaşı anlamlı daha düşüktü ($p<0,001$).

TARTIŞMA

Alerjik hastalıkların prevalansı tüm dünyada, özellikle kentsel yaşamın benimsendiği bölgelerde artış göstermektedir (11). Bu artış sadece genetik faktörler ya da tanı yöntemlerindeki ilerlemeler ile açıklanamamaktadır. Sosyoekonomik durum, ailenin büyüklüğü, erken çocukluk yaşlarında geçirilen enfeksiyon öyküsü, alerjenlerle temas, diyet, obezite, prenatal risk faktörleri ve çevre kirliliği gibi bir çok çevresel faktörün bu artışta rolü olduğu düşünülmektedir (12). Biz de bu durumdan yola çıkarak Alerji İmmünoloji polikliniğinde alerjik rinit (AR), atopik dermatid (AD), astım ve ürtiker tanılarını ile takip edilen hastalarımızda alerjik hastalıklara eğilim yaratabileceğini düşündüğümüz risk faktörlerini araştırdık.

Birinci derece aile yakınlarında alerjik hastalık öyküsü; atopi, bronş hiperreaktivitesi ve astım için en güçlü risk faktörüdür ve bu risk 18 yaşına kadar devam eder (13). Martinez ve ark (14)'nın yaptığı çalışmada hayatın erken döneminde hisiltisi başlayan ve 6 yaşına kadar devam eden çocukların annelerinde, hiç hisiltisi olmayan çocukların annelerine göre astım öyküsü anlamlı yüksektir. Astım ile ilişkili prenatal ve perinatal risk faktörlerinin araştırıldığı bir başka çalışmada astım gelişmesinde en etkili faktörün anne-de astım öyküsü olduğu ileri sürülmektedir (15). Türkiye'den bir çalışmada maternal atopi öyküsünün prenatal enfeksiyon varlığı ve besin alerjisi ile birlikte AD gelişimi için risk faktörü olduğunu göstermektedir (16). Benzer olarak çalışmamızda da annelerinde alerjik hastalık (astım, alerjik rinit, egzema) öyküsü olanlarda astım ve AR kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti.

Literatürde atopik hastalıkların ve astımla ilişkili semptomların erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmektedir (17). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmedi, ancak vaka grubunda erkeklerin sayısı kızlardan fazla idi. Anlamlı fark tespit edilememesi vaka sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Sigara maruziyeti ve atopik duyarlanma arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir (17, 18). Özellikle genetik yatkınlığı olan ve ebeveynleri sigara içen çocuklarda hem deri prick testinin pozitif hem de aeroalerjenlere artmış hava yolu cevabının olduğu bil-

dirilmektedir; ebeveynleri sigara içmeyen çocuklara göre atopik hastalıklardan daha sık ve daha erken yaşta etkilendikleri görülmektedir (18, 19). Astım gelişimi ile anne sigara kullanımı arasında güçlü bir ilişki olduğu, riskin sigara içen anne çocuklarında bazı çalışmalara göre 2 kat (20, 21) bazı çalışmalara göre 4 kat arttığı raporlandı (22). Jaakkola ve ark. (23)'ları tarafından yapılan 58841 çocuğun doğumdan 7 yaşına kadar izlendiği çalışmada, gebelik boyunca sigara kullanımının hayatın ilk 7 yılında astım gelişme riskini arttırdığı tespit edilmektedir. 2017'de yayınlanan bir meta-analizde sigara maruziyetinin erkek cinsiyet, atopik dermatit, ailede astım öyküsü, ailede wheezing öyküsü, ≥ 60 kU/l serum Ig E düzeyi veya spesifik Ig E pozitifliği ile birlikte okul öncesi ve erken okul çağında astım gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmektedir (17). Burke ve ark. (24)'ı da prenatal sigara maruziyetinin astım insidansını arttırdığını bildirmektedirler. Bizim çalışmamızda da benzer olarak astımlı hastaların annelerinde sigara kullanımı yüksekti; hem prenatal hem de postnatal sigara maruziyeti astımlı çocuklarda anlamlı yüksek tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin AR ve AD tanılı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptandı.

Anne sütü ile beslenme ve ek gıdaya başlama yaşı alerjik hastalıklar için risk faktörleri arasında kabul edilir. Doğumdan 4 yaşına kadar 4089 çocuğun değerlendirildiği çalışmada 4 ay ve üzerinde anne sütü ile beslenmenin ilk 4 yaşta astım gelişme riskini düşürdüğü gösterilmektedir (25). WHO (World Health Organization) emzirme rehberleri 6 ay, EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) rehberleri 4-6 ay sadece anne sütü ile beslenme önermektedirler. Yapılan çalışmalarda bu önerilerin astım ve diğer alerjik hastalıkları önleme ile ilgili verileri çelişkilidir. Önerilen bu emzirme rehberleri doğrultusunda planlanan FAIR (The Food Allergy and Intolerance Research) ve IoW (The Isle of Wight) çalışmalarının sonuçları Bion ve ark'ı tarafından değerlendirildi. Astım, ekzema, rinit ve atopi gelişimi üzerine emzirmenin etkisinin araştırıldığı bu 2 kohort çalışmasında IoW grubunda hastalar 18 yaşına, FAIR grubunda 10 yaşına kadar takip edildiler. IoW çalışmasına göre anne sütü ile beslenmenin astım ve alerjik hastalıklar üzerine bir etkisi olmadığı, ancak daha uzun süre emzirmenin geç-başlangıçlı hisilti ataklarına karşı koruyucu olduğu bildirilmektedir. FAIR çalışmasına göre >0-6 ay emzirmenin 10 yaşında astıma karşı koruyucu olduğu, >4ay sadece anne sütü ile beslenmenin tekrarlayan rinite karşı koruyucu olduğu tespit edildi (26). Çok merkezli randomize kontrollü 17046 anne-bebek çiftinin müdahil olduğu bir çalışmada emzirme için teşvik edilen vaka grubunda emzirme süresinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin uzun olduğu, vaka ve kontrol grubu arasında astım gelişimi açısından fark olmadığı ancak hayatın ilk 1 yılında ekzema riskinin vaka grubunda belirgin düşük olduğu bildirilmektedir (27). Yakın zamanda yayınlanan geniş kapsamlı sistematik bir derleme anne sütü ile beslenmenin alerjik hastalıklara karşı belirgin koruyucu etkisi olmadığı sonucuna varırken (28), bir başka derleme emzirmenin astım için koruyucu olduğuna dair bazı deliller olduğunu ileri sürmektedir (29). Bizim çalışmamızda 4 aydan daha kısa süre ile anne sütüyle beslenmek ve 4. aydan önce formül sütün diyet girmesinin alerjik hastalık grubunda anlamlı yüksek olduğu tespit edildi. Astım ve atopik dermatitli hastalarda anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme oranının daha yüksek olduğu, astımlı hastalarda diğer alerjik hastalıklarla karşılaştırıldığında formül süt ile beslenmenin anlamlı daha yüksek olduğu görüldü.

Literatürde doğum şekli ve alerjik hastalık ilişkisi ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Doğum şekli ve AR arasındaki olası ilişkiyi araştıran çalışmaların bazılarında C/S doğum ile alerjik rinit arasında bir ilişki saptanmazken (30), prospektif kohort bir çalışma C/S doğumun AR ve atopi için artmış risk ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (31). Literatürde atopik ekzema/dermatitin C/S ile doğanlarda vajinal yolla doğanlara göre daha fazla görüldüğünü ve bu eğilimin ebeveynlerinde alerji öyküsü olanlarda daha belirgin olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur (32-34). Yayınlanan iki meta-analizde astım riskinin C/S ile doğmuş çocuklarda hafif artış gösterdiği rapor edilmektedir (35, 36). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada elektif ya da acil C/S ile doğan çocuklarda astım riskinin %20 daha fazla olduğu bildirilmektedir (37). Bunlardan farklı olarak Kashanian ve ark.'nın yaptığı çalışmada astım ve C/S doğum arasında bir ilişki saptanmamaktadır (15). Kolokotroni ve ark. (38) 'ının yaptığı çalışmada ailede alerji öyküsü olsun ya da olmasın, C/S ile doğanlarda astım gelişimi açısından bir fark bulunmamaktadır. Benzer şekilde Pistiner ve ark. (31)'inin yaptığı çalışmada da C/S doğum ile astım arasında ilişki olduğuna dair kanıt yoktur. Bizim çalışmamızda C/S doğum ile alerjik hastalıklar arasında bir ilişki saptanmadı.

Literatürde neonatal sarılık ve çocukluk çağı alerjik hastalık ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların birinde neonatal sarılığı olanlarda AR oranı ve komplikasyonlarının arttığı, sarılığın AR için risk faktörü olabileceği bildirilmektedir (39). Bir diğer çalışma, neonatal sarılık tedavisi için fototerapi alanlarda çocukluk çağı alerjik hastalık gelişimi ile fototerapi arasında bir bağlantı olduğuna dair kanıt bulunamadı şeklinde raporlanmaktadır (40). Bizim çalışmamızda da neonatal sarılık ve alerjik hastalık gelişimi arasında ilişki gösterilemedi.

Alerjik hastalıklar, 'alerjik yürüyüş' olarak da tanımlanan kronolojik bir süreç içinde ortaya çıkmaktadırlar. Genellikle kronolojik olarak ilk ortaya çıkan alerjik hastalık AD olup bunu besin alerjisi izler (41). Atopik dermatit ilk birkaç yıl içinde gerilerken astım ortaya çıkmaktadır. Astımın sıklığı 6-8 yaşlar arasında azalma gösterirken AR sıklığı artmaktadır (42, 43). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak semptom yaşı en küçük olan vaka grubu AD iken semptom yaşı en büyük olan vaka grubu AR idi.

Çalışmamızdaki ana sınırlama verilerin aileden alınan bilgilere dayalı olmasıdır. Çocuğun yaşıyla ve dolayısıyla aradan geçen süreyle, ayrıca annenin sosyokültürel ve eğitim düzeyiyle ilişkili olarak anneden alınan bilgilerin güvenilirliği azalmaktadır. İkinci sınırlama vaka sayısının az olmasıdır.

SONUÇ

Çalışmamızda annede alerjik hastalık öyküsü, anne sütü ile 4 aydan daha kısa süreli beslenme, 4 aydan önce formül sütün diyetine girmesi, prenatal ve postnatal sigara maruziyetinin alerjik hastalık riskini arttırdığını düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Tarih: 11/05/2009/Numara: 45).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

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 Zeynep Kamil Training and Research Hospital (Date: 11/05/2009/Number: 45).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

KAYNAKLAR

- Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2000.p.457-520.
- Leung DYM, Tharp LM, Boguniewicz M. Atopic Dermatitis. in: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed. New York: Mc Graw Hill; 1999.p. 1464-77.
- Abdulrazzaq YM, Bener A, DeBuse P. Association of allergic symptoms in children with those in their parents. Allergy 1994; 49: 737-43.
- Berciano FA, Crespo M, Bao CG, Alvarez FV. Serum levels of total IgE in non-allergic children. Influence of genetic and environmental factors. Allergy 1987; 42: 276-83.
- Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". Thorax 2000; 5: 2-10.
- Matricardi PM, Bonini S. High microbial turnover rate preventing atopy: a solution to inconsistencies impinging on the Hygiene Hypothesis? Clin Exp Allergy 2000; 30: 1506-10.
- King ME, Mannino DM, Holguin F. Risk factors for asthma incidence. A review of recent prospective evidence. Panminerva Med 2004; 46: 97-110.
- Devereux G, Seaton A. Diet as a risk factor for atopy and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1109-17.
- Räsänen M, Kaprio J, Laitinen T, Winter T, Koskenvuo M, Laitinen LA. Perinatal risk factors for asthma in Finnish adolescent twins. Thorax 2000; 55: 25-31.
- Steffensen FH, Sørensen HT, Gillman MW, Rothman KJ, Sabroe S, Fischer P. Low birth weight and preterm delivery as risk factors for asthma and atopic dermatitis in young adult males. Epidemiology 2000; 11: 185-8.
- Beasley R, Crane J, Lai CK, Pearce N. Prevalence and etiology of asthma. J Allergy Clin Immunol 2000; 105: 466-72
- Available from: <http://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-asthma>.
- Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. Arch Dis Child 1996; 75: 392-8.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. N Engl J Med 1995; 332: 133-8.

15. Kashanian M, Mohtashami SS, Bemanian MH, Moosavi SAJ, Moradi Lakeh M. Evaluation of the associations between childhood asthma and prenatal and perinatal factors. *Int J Gynaecol Obstet* 2017; 137: 290-4.
16. Doğruel D, Bingöl G, Altıntaş DU, Yılmaz M, Kendirli SG. Prevalence of and risk factors for atopic dermatitis: A birth cohort study of infants in southeast Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2016; 44: 214-20.
17. Bao Y, Chen Z, Liu E, Xiang L, Zhao D, Hong J. Risk Factors in Preschool Children for Predicting Asthma During the Preschool Age and the Early School Age: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 85.
18. Ronchetti R, Bonci E, Cutrera R, De Castro G, Indinnimeo L, Midulla F, et al. Enhanced allergic sensitisation related to parental smoking. *Arch Dis Child* 1992; 67: 496-500.
19. Tager IB. Passive smoking--bronchial responsiveness and atopy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 507-9.
20. Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; 85: 505-11.
21. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89: 21-6.
22. Aron Y, Desmazes-Dufeu N, Matran R, Polla BS, Dusser D, Lockhart A, et al. Evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II alleles DR4 and DR7. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 821-8.
23. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94: 136-40.
24. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012; 129: 735-44.
25. Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 755-60.
26. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramírez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy* 2016; 71: 661-70.
27. Patel R, Oken E, Bogdanovich N, Matush L, Sevkovskaya Z, Chalmers B, et al. Cohort profile: the promotion of breastfeeding intervention trial (PROBIT). *Int J Epidemiol* 2014; 43: 679-90.
28. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, Franca GV, Horton S, Krasevec J, et al. Lancet Breastfeeding Series Group. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387: 475-90.
29. Lodge CJ, Tan DJ, Lau MX, Dai X, Tham R, Lowe AJ, et al. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104: 38-53.
30. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 800-2.
31. Pistiner M, Gold DR, Abdulkarim H, Hoffman E, Celedón JC, et al. Birth by cesarean section, allergic rhinitis, and allergic sensitization among children with a parental history of atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 274-9.
32. Lee SY, Yu J, Ahn KM, Kim KW, Shin YH, Lee SH, et al. Additive effect between IL-13 polymorphism and cesarean section delivery/prenatal antibiotics use on atopic dermatitis: A birth cohort study (COCOA). *PLoS One* 2014; 9: e96603.
33. Penders J, Thijs C, van den Brandt PA, Kummeling I, Snijders B, Stelma F, et al. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: The KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56: 661-7.
34. Penders J, Gerhold K, Stobberingh EE, Thijs C, Zimmermann K, Lau S, et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132: 601-7.
35. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR, et al. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 629-33.
36. Miraglia Del Giudice M, Marseglia A, Leonardi S, La Rosa M, Salpietro C, Brunese FP, et al. Allergic rhinitis and quality of life in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24: 25-8.
37. Huang L, Chen Q, Zhao Y, Wang W, Fang F, Bao Y, et al. Is elective cesarean section associated with a higher risk of asthma? A meta-analysis. *J Asthma* 2015; 52: 16-25.
38. Kolokotroni O, Middleton N, Gavatha M, Lamnisos D, Piftis KN, Yi-allouros PK, et al. Asthma and atopy in children born by caesarean section: Effect modification by family history of allergies-A population based cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2012; 12: 179.
39. Sun HL, Lue KH, Ku MS. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood allergic rhinitis: a retrospective cohort study. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: 192-6.
40. Tham HE, Loo EXL, Goh A, Teoh OH, Yap F, Tan KH, et al. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia and childhood eczema, rhinitis and wheeze. *Pediatr Neonatol* 2018; 60: 28-34.
41. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 118-27.
42. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 176-80.
43. Kjellman B, Hattevig G. Allergy in early and late onset of atopic dermatitis. *Acta Paediatr* 1994; 83: 229-31.



Olanzapin ve Klozapinin Farelerde Depresyon ve Anksiyete Üzerine Etkileri: Beyin Nörotrofik Faktörlerin Ekspresyon Seviyesindeki Değişiklikler

Effects of Olanzapine and Clozapine on Depression and Anxiety in Mice: Alterations in Brain Neurotrophic Factor Expression Levels

Esen Gümüşlü¹ , Oğuz Mutlu²

¹Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

²Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye

Cite this article as: Gümüşlü E, Mutlu O. Effects of Olanzapine and Clozapine on Depression and Anxiety in Mice: Alterations in Brain Neurotrophic Factor Expression Levels. JAREM 2019; 9(2): 97-101.

ÖZ

Amaç: Şizofreni toplumun %1'inde görülen ciddi bir nörolojik hastalıktır. Klasik antipsikotik ilaçlar şizofreninin özellikle pozitif semptomları üzerine etkilidirler ve ekstrapiramidal semptomlar gibi birçok yan etki gösterirler. Yeni jenerasyon antipsikotikler daha az yan etki gösterirler ve ayrıca duygudurum ve bellek bozukluğu gibi şizofreninin negatif semptomları üzerine etkilidirler. Olanzapin ve klozapin klinikte sıklıkla kullanılan yeni nesil atipik antipsikotik ilaçlardır.

Yöntemler: Olanzapin ve klozapinin sıçanlarda depresyon ve anksiyete üzerine etkileri zorunlu yüzme testi (ZYT) ve yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT) araştırılmıştır. Şizofreninin patofizyolojisinde nörotrofik faktörlerin rolü üzerine ilgi arttığından, bu ilaçların fare hipokampusunda beyin nörotrofik faktörlerin (BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2) ekspresyon seviyeleri üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Farelere kronik olarak intraperitoneal olanzapin (1 ve 2 mg/kg) veya klozapin (1,25 ve 2,5 mg/kg) 10 gün boyunca ve 11. günde ZYT ve YALT'den sırasıyla 60 ve 30 dakika önce uygulanmıştır.

Bulgular: ZYT'de olanzapin (1 ve 2 mg/kg; $p>0,05$) hareketsizlik zamanı üzerine anlamlı etki göstermezken, klozapin (2,5 mg/kg; $p<0,05$) hareketsizlik zamanını anlamlı olarak azaltmıştır. YALT'de olanzapin (2 mg/kg; $p<0,01$) ve klozapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$) hem % açık alanda harcanan zamanı hem de % açık alana giriş sayısını anlamlı olarak artırmıştır. Klozapin sıçan hipokampusunda BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyonunu artırmıştır. Olanzapin ise NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırırken, BDNF ve CREB ekspresyonunu azaltmıştır.

Sonuç: Klozapin, olanzapin ile karşılaştırıldığında, daha fazla nörotrofik faktör artışına neden olduğundan, şizofreni ve psikozda görülebilecek negatif semptomlar üzerine daha etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Antipsikotikler, davranış, nörotrofik faktörler

ABSTRACT

Objective: Schizophrenia, is an important brain neurodevelopmental disorder observed in 1% of the global population. Classical antipsychotics cause extrapyramidal side effects and are less effective on the negative symptoms of schizophrenia. New-generation atypical antipsychotics have been developed as alternatives to typical antipsychotics for more effective on negative symptoms of schizophrenia such as mood and memory disorders or safer therapy. Olanzapine and clozapine are new atypical antipsychotics that are frequently used in clinics.

Methods: Effects of olanzapine and clozapine on depression and anxiety in the forced swimming (FST) and elevated plus maze (EPM) test were examined in mice. Since there is a growing interest in the role of neurotrophins in the pathophysiology of schizophrenia, the effects drugs on the expression levels of brain neurotrophic factors (BDNF, CREB, NGF, synapsin and FGF2) in the hippocampus of mice were also investigated. Mice were treated chronically and intraperitoneally with olanzapine (1 and 2 mg/kg,) or clozapine (1.25 and 2.5 mg/kg) for 10 days and 60 and 30 minutes respectively before FST and EPM tests on the 11th day.

Results: In the FST test, clozapine (2.5 mg/kg; $p<0.05$) significantly decreased immobility time while olanzapine (1 and 2 mg/kg; $p>0.05$) had no significant effect on this parameter. In the EPM test, olanzapine (2 mg/kg; $p<0.01$) and clozapine (1.25 and 2.5 mg/kg; $p<0.01$ and $p<0.05$ respectively) significantly increased both % time spent in open arms ($p<0.001$) and % open arm entries ($p<0.01$). Clozapine up-regulated the expression of BDNF, CREB, NGF synapsin and FGF2 in the mice hippocampus. Olanzapine up-regulated the expression of NGF, synapsin and FGF2 but it down-regulated the expression of BDNF and CREB.

Conclusion: Clozapine seems to possess superior effects compared to olanzapine on negative symptoms of schizophrenia since it up-regulates more neurotrophic factors than olanzapine in the brain.

Keywords: Antipsychotics, behaviour, neurotrophic factors

ORCID IDs of the authors: E.G. 0000-0002-8990-342X; O.M. 0000-0003-0952-0742.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Esen Gümüşlü,
E-posta / E-mail: dr_esenulak@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 08.06.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 16.09.2018
© 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.2019.2209

GİRİŞ

Şizofreni toplumun %1'inde görülen önemli bir beyin nörogelişimsel bozukluğudur. Antipsikotik ilaçlar şizofreni, psikotik bozukluklar ve psikotik depresyon gibi hastalıklarda kullanılırlar. Haloperidol gibi klasik antipsikotik ilaçlar ekstrapiramidal yan etkilere yol açarlar ve şizofreninin negatif semptomları üzerine az etkilidirler; bu nedenle daha etkili ve güvenli tedavi için tipik antipsikotiklere alternatif olarak atipik antipsikotik ilaçlar geliştirilmiştir (1).

Olanzapin şizofreni ve diğer psikoza tedavisinde yaygın olarak kullanılan atipik bir antipsikotik ilaçtır (2). Olanzapin gibi atipik antipsikotikler çeşitli nörotransmitter reseptörleri üzerinde daha az selektif aktivite gösterir (yani 5HT₂ reseptörleri üzerinde orta dereceli antagonist, D₁, D₂, ve α₁ reseptörleri üzerinde ise daha az ve eşit dereceli antagonistik aktivite gösterir) (3). Radyoligand bağlama çalışmalarında olanzapin dopamine D₁, D₂, D₄, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, α₁-adrenerjik, histaminik H₁ ve muskarinik reseptörleri içeren birçok nöronal reseptör için yüksek afinite gösterir (4). Klopapin atipik antipsikotiklerin referans ilacıdır, özellikle diğer antipsikotiklere dirençli vakalarda kullanılır ve beyinde dopamin D₄, serotonin 5-HT_{2a} ve 5-HT_{2c}, norepinefrin α₁ ve α₂, asetilkolin, muskarinik ve histamin H₁ reseptörlerini içeren birçok reseptör üzerinde etki gösterir (5).

İlaçların duygudurum üzerine etkisi, özellikle şizofreni ve psikoza eşlik eden depresyon ve anksiyete gibi hastalıkların tedavisinde ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında önemlidir. Bu durum gözönüne alındığında, antipsikotik ilaçların depresyon ve anksiyete üzerine etkisinin değerlendirilmesi ilaçların klinik yararlılığının değerlendirilmesi açısından önemli bir yaklaşım olacaktır. Bu çalışmada, atipik antipsikotik olan olanzapin ve klopapinin depresyon ve anksiyete üzerine etkisini zorunlu yüzme testi (ZYT) ve yükseltilmiş artı labirent testinde (YALT) incelemeyi amaçladık. Son yıllarda şizofreninin patofizyolojisinde nörotrofik faktörlerin rolü sorgulanmaya başlanmıştır. Depresyon ve şizofreni gibi hastalıklarda beyin-kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ve siklik adenosin monofosfat (sAMP) cevap elemanı bağlayıcı protein (CREB) haberci ribonükleik asit (mRNA) seviyeleri azalır, ayrıca nöronların yapısı bozulur ve hücre ölümü gözlenir. Erişkin beyinde yaygın olarak bulunan bir trofik faktör olan fibroblast büyüme faktörü (FGF2), CREB i aktive eder ve CREB i fosforile ederek hücre proliferasyonunu regüle eder. FGF2 sinaptik plastisite de rol oynar ve ekspresyonu psikoaktif ilaçlar tarafından değiştirilebilir. Sinir büyüme faktörünün de (NGF) birçok biyolojik olayda rol oynadığı bildirilmiştir. Sinapsin, sinaptik transmisyon ve nöronal gelişimde önemli olduğundan hipokampal kökenli davranışlarda önemli bir rol oynar (6,7,8). Kronik antipsikotik ve antidepresan tedavi nörotrofik faktörlerin seviyesini artırır, nöronlardaki hücre ölümünü azaltır ve sinaptik plastisite ve nörojeniz üzerine olumlu etkiler gösterir (9,10,11). Bazı atipik antipsikotiklerin nörojenizi artırdıkları bildirilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda farelere kronik olarak uygulanan olanzapin ve klopapinin hipokampusta beyin nörotrofik faktörleri üzerine etkisini kantitatif RT-PCR yöntemi ile inceledik.

YÖNTEMLER

Deney Hayvanları

Bu çalışmada laboratuara geldiklerinde 7-8 haftalık olan erkek, aynı soydan türemiş BALB/c ByJ fareler kullanıldı. Deneye başlamadan önce 2 hafta boyunca laboratuarda muhafaza edilen fare-

ler standard laboratuvar koşullarında yaşamlarını sürdürdüler (12 saat aydınlık: 12 saat karanlık siklusu, ışıklar saat 07:00'de açılır, sıcaklık=21±1°C). Tüm hayvanlar yiyecek ve suya istedikleri zaman ulaşabiliyordu. Belirtilen tüm prosedürler için etik kurul onayı 1/6/2014 tarihinde alınmış ve Avrupa Topluluğu Konsey Direktifi (86/609/EEC) hayvan etiği doğrultusunda yapılmıştır.

Deney Grupları ve İlaç Uygulaması

Olanzapin (Biofarma®, İstanbul, Türkiye), klopapin (Adeka®, Samsun, Türkiye) az miktarda 0.1 M hidroklorik asid eklenmiş salin içinde çözündü. İlaçlar her gün taze olarak hazırlandı ve farelerin vücut ağırlığının 0,1 mL/10 g hacim olacak şekilde uygulandı. Kontrol gruplarına aynı hacimde çözücü uygulandı. BALB/c farelere intraperitoneal ve kronik olarak olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9-10), klopapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; n=8-10) veya çözücü (az miktarda 0,1 M hidroklorik asid eklenmiş salin; n=10) 10 gün boyunca ve 11. günde ZYT ve YALT'lerinden sırasıyla 60 ve 30 dakika önce uygulandı. 14 gün boyunca kronik olanzapin (2 mg/kg; n=7) ve klopapin (2,5 mg/kg; n=7) uygulanmış ve davranış deneyine maruz kalmamış bir diğer grup fare kurbanı edildi ve hipokampal BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyeleri değerlendirildi. İlaçların dozları önceki davranış ve nörokimyasal çalışmalara göre seçildi (12, 13).

Zorunlu Yüzme Testi (ZYT)

Fareler tek başlarına 23-25°C sıcaklığında 10 cm su içeren Pleksiglas silindirlere (yükseklik 25 cm, çap 10 cm) bırakılır ve orada 6 dakika boyunca tutulurlar. Bu durum kaçamayacakları bir durum olduğu için, hayvanlar çabucak hareketsiz hale gelir, dikey pozisyonda su üstünde durur ve sadece kafalarını su üstünde muhafaza etmelerini sağlayacak küçük hareketler yaparlar. 6 dakikalık test süresinin son 4 dakikasındaki hareketsizlik zamanı kaydedilir (14).

Tablo 1. Çalışılan genlerin primer sekansları

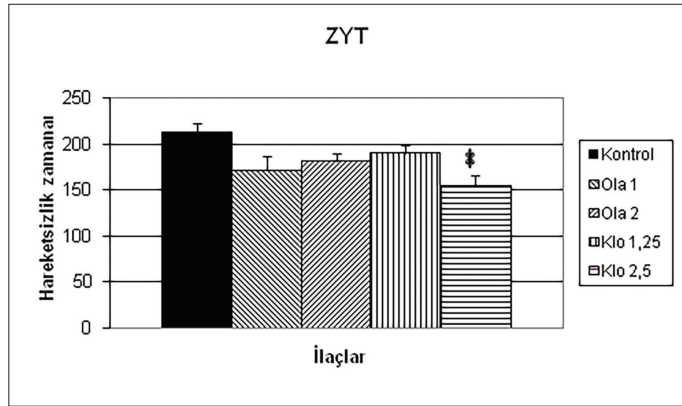
GEN	PRİMER SEKANS
Beta2 microglobulin-F	5' TGA CTT TGT CAC AGC CCA AGA TA 3'
Beta2 microglobulin-R	5' AAT CCA AAT GCG GCA TCT TC 3'
BACT-F	5' AGC CAT GTA CGT AGC CAT CCA 3'
BACT-R	5' TCT CCG GAG TCC ATC ACA ATG 3'
CREB-F	5' AGC TGG CCT GTC CCA CTG CT 3'
CREB-R	5' ACC ATT CTG AAC ACA AAG CAG CCA 3'
BDNF-F	5' GCC CAA CGA AGA AAA CCA TAA 3'
BDNF-R	5' GGA GGC TCC AAAGGC ACT T 3'
NGF-F	5'- AGT TTT GGC CTG TGG TC- 3'
NGF-R	5'- CTC ACT GCG GCC AGT ATA- 3'
FGF2-F	5'- TGT TTC TTC TTT GAA CGA CT-3'
FGF2-R	5'- TCA GCT CTT AGC AGA CAT TGG A-3'
SYNAPSIN1-F	5'- ATT GCA AGT GTT GTG GCA C- 3'
SYNAPSIN1-R	5'- GCC TTG TAG TTC TGC CCA AT- 3'

Yükseltilmiş Artı-Labirent Testi (YALT)

Anksiyete ile ilişkili davranış YALT ile ölçülür. Deneyler hafif aydınlık, yarı ses-geçirgen, masa lambası ile aydınlatılmış (80 lux) odada yapılır. Tahtadan yapılmış ve yerden 40 cm yükseklikte olan labirentin iki açık (29 cm uzunluk x 5 cm genişlik) ve iki kapalı kolları (29 cmx5 cmx15 cm yükseklikte duvarları olan) birbirlerini çaprazlar ve 5cm'lik kare şeklinde merkez kısmı oluştururlar. Her bir fare yüzü açık kollarından birine bakacak şekilde labirentin merkezine yerleştirilir, ve labirenti incelemesine izin verilir. Açık kol aktivitesi aşağıdaki şekilde değerlendirilir: 1) açık alanda harcanan zaman, artı labirentte harcanan toplam zamana göre (300s) yüzde olarak ifade edilir 2) açık kollar toplam giriş sayısı, hem açık hem kapalı kollar toplam giriş sayısına göre yüzde olarak ifade edilir. Bu değerler farede anksiyete göstergesi olarak kabul edilir.

RNA İzolasyonu ve Kantitatif RT-PZR

Total RNA, her bir fareye ait beyin dokusundan RNeasy Mini Kit® (QIAGEN, Valencia, CA, USA) kullanılarak izole edildi ve DNase I ile muamele edildi. RevertAid First Strand® cDNA sentez kiti (Fermentas Inc., Maryland, USA) ile cDNA sentezi yapıldı. Kantitatif RT-PZR, daha önceki metoda göre gerçekleştirildi (15, 16). Standart eğriler, beta-globulin geninin seri dilüsyonları ile elde edildi. Çalışılan genlere özgü primerler (Tablo 1) Integrated DNA Technologies (Iowa, USA) ve IONTEK Inc. (Merter, İstanbul, Turkey)'den temin edildi. Elde edilen gen ekspresyon değerleri, BACT housekeeping geni kullanılarak normalize edildi. Gen ekspresyon düzeyleri, REST (Relative Expression Software Tool) programı kullanılarak hesaplandı. CREB, BDNF, NGF, synapsin, FGF2 gen ekspresyon seviyelerinin değişimi, kontrol grubu ile karşılaştırılarak hesaplandı.



Şekil 1. Farelere intraperitoneal olarak 10 gün boyunca uygulanan olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9, 10 sırasıyla) ve klopapinin (1,25 ve 2.5 mg/kg; n=8, 10 sırasıyla) ZYT'de hareketsizlik zamanı üzerine etkileri. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edilmiştir. *p<0,01, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

İstatistiksel Analiz

Zorunlu yüzme testi (ZYT) ve YALT sonuçları tek-yönlü ANOVA testi ile ve anlamlı farklılıklar bulunduğu post-hoc Tukey's testi ile değerlendirildi. CREB, BDNF, NGF, synapsin, FGF2 gen ekspresyonlarının istatistiksel değerlendirilmesi REST (Relatif Ekspresyon Yazılım Aracı) programı ile yapıldı. Data control değerlerine göre kat değişiklikleri şeklinde ifade edildi. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edildi. Sonuçlar istatistiksel olarak p<0,05 olduğu zaman anlamlı kabul edildi.

BULGULAR**Olanzapin ve Klopapinin ZYT'de Depresyon-Benzeri Davranış Üzerine Etkileri**

Olanzapin ve klopapinin ZYT testinde hareketsizlik zamanı üzerine etkileri değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=3.88; p=0.0090; Şekil 1]. Klopapin (2.5 mg/kg; p<0.01) hareketsizlik zamanını kontrol grubuna göre anlamlı olarak kısaltırken olanzapin anlamlı etki göstermedi (Şekil 1).

Olanzapin ve Klopapinin YALT'de Anksiyete Üzerine Etkileri

YALT'de, olanzapin ve klopapinin % açık kollar harcanan zaman üzerine etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=12.55; p<0,0001; Şekil 2a]. Hem olanzapin (2 mg/kg, p<0,001) hem de klopapin (1,25 ve 2,5 mg/kg; sırasıyla p<0,001, p<0,01) YALT'de % açık kollar harcanan zamanı anlamlı olarak artırdı [Şekil 2a]. YALT'de, olanzapin ve klopapinin % açık kol girişi üzerine etkisi değerlendirildiğinde de gruplar arasında anlamlı farklılık vardı [F(4,42)=8.25; p<0,0001; Şekil 2b]. Hem olanzapin (2 mg/kg, p<0,001) hem de klopapin (1.25 ve 2.5 mg/kg; sırasıyla p<0,001, p<0,01) YALT'de % açık kol girişini anlamlı olarak artırdı (Şekil 2b).

Olanzapin ve Klopapinin Hipokampal Nörotrofik Faktör Gen Ekspresyon Seviyeleri Üzerine Etkisi

Klopapin, nörotrofin ailesi üyeleri olan BDNF, CREB, NGF, synapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini fare hipokampusunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artırdı. Olanzapin ise NGF, synapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırırken, BDNF ve CREB gen ekspresyon seviyelerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak azalttı. Çalışılan genlerin primer sekansları Tablo 1 ve her bir gruptaki gen ekspresyon düzeyi Tablo 2'de gösterilmiştir.

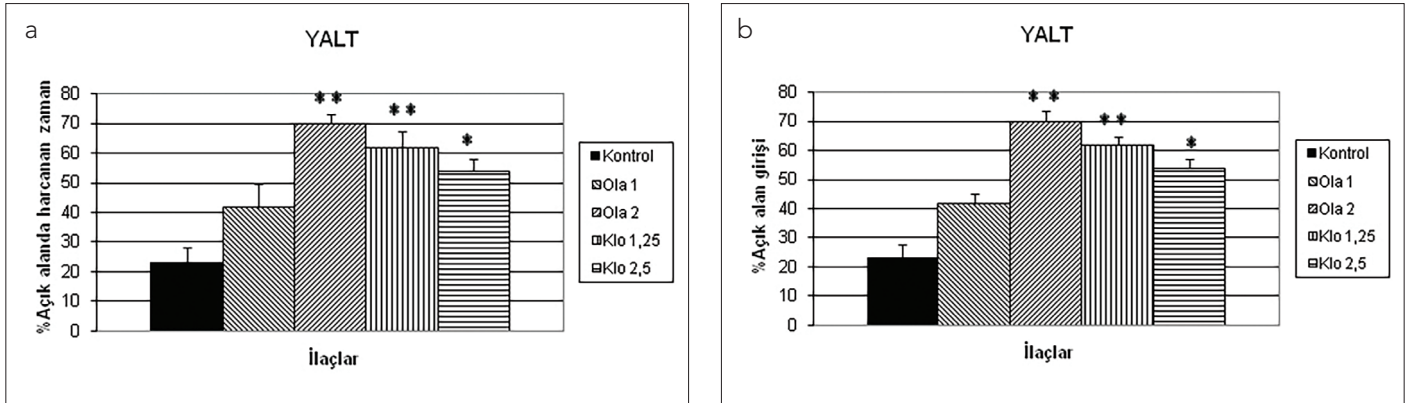
TARTIŞMA

Bulgularımıza göre klopapin (2.5 mg/kg) ZYT'de hareketsizlik zamanını kısaltırken, olanzapin (1 ve 2 mg/kg) hareketsizlik zamanı üzerine anlamlı bir etki göstermemiştir. YALT'de hem olanzapin (2 mg/kg) hem de klopapin (1.25 ve 2.5 mg/kg) %açık alanda harcanan zamanı ve % açık alana giriş sayısını anlamlı olarak artırmış-

Tablo 2. Olanzapin ve klopapinin farelerde nörotrofik faktörlerin gen ekspresyon seviyeleri üzerine etkileri. İlaçlar intraperitoneal olarak 14 gün boyunca uygulanmıştır (n=7/grup)

GRUPLAR	BDNF	CREB	NGF	SİNAPSİN	FGF2
Kont.+ Klo .	1.981↑	3.553↑	1.762↑	6.242↑	20.793↑
Kont.+ Ola.	1.424↓	2.018↓	2.013↑	6.552↑	28.880↑

(↓ ekspresyonda azalma; ↑ ekspresyonda artma; CREB: cyclic adenosin monofosfat (cAMP) response element binding protein; BDNF: beyin-kökenli nörotrofik faktör; NGF: Sinir büyüme faktörü; FGF2: fibroblast büyüme faktörü 2)



Şekil 2. a, b. Farelere intraperitoneal olarak 10 gün boyunca uygulanan olanzapin (1 ve 2 mg/kg; n=9, 10 sırasıyla) ve klopazapinin (1.25 ve 2,5 mg/kg; n=8, 10 sırasıyla) YALT'de (a) % açık kollarında harcanan zaman (b) % açık kolları girişi üzerine etkileri. Veriler ortalama değerler ± standard ortalama hata olarak ifade edildi (*p<0,01, **p<0,001 kontrol grubu ile karşılaştırıldığında).

tır. Genetik analizler sonucunda fare hipokampusunda klopazapin BDNF, CREB, NGF, sinapsin ve FGF2 gen ekspresyon seviyelerini anlamlı olarak artırmış, olanzapin ise NGF, sinapsin ve FGF2 ekspresyon seviyelerini artırırken BDNF ve CREB ekspresyon seviyelerini azaltmıştır.

Şizofreni pozitif ve negatif semptomları olan, beyinde nörotransmitter değişikliklerine, nöronal dendritlerin yapı ve fonksiyonlarında değişikliklere ve hipokampus, amigdala, prefrontal korteks ve striatum gibi önemli beyin alanlarının hacim ve yapısında histopatofizyolojik değişikliklere neden olan önemli bir beyin hastalığıdır (17). Tüm bu değişiklikler intihar düşüncelerine, depresyon, anksiyete ve öğrenme-bellek bozukluklarına neden olur. Olanzapin ve klopazapin klinikte sıklıkla kullanılan atipik antipsikotik ilaçlar olup atipik antipsikotikler klasik antipsikotikler ile karşılaştırıldığında bu semptomları düzeltmede daha iyidirler.

Yapılan çalışmalarda bazı antipsikotiklerin antidepresan, ve anksiyolitik etkili olduğu bildirildiğinden, bu çalışmada olanzapin ve klopazapinin depresyon ve anksiyete üzerine etkisini ve bu etkide rol oynayan nörotrofik faktörleri araştırdık. Önceki çalışmalarda klasik bir antipsikotik olan haloperidolün ZYT'de hareketsizlik zamanını artırdığı (18), artı labirent testinde diazepamla indüklenen anksiyolitik etkiyi artırdığı bildirilmiştir (19). Diğer çalışmalarda klopazapin ve olanzapin ZYT'de hareketsizlik zamanını kısaltmış (18); klopazapin anksiyete üzerine etki göstermemiş (20); olanzapin yükseltilmiş artı-labirent testinde anksiyolitik-benzeri etki göstermiştir (21). Risperidon düşük dozlarda ZYT'de farelerde hareketsizlik zamanını değiştirmemiş fakat antidepresanların aktivitesini artırmıştır (22). Risperidon veya fluoksetin YALT'de anksiyolitik-benzeri etki göstermiştir (21). Ketiyapin tedaviye dirençli depresyonda antidepresan tedaviye eklenebilir (23) ve YALT'de açık alanda kalma zamanını ve açık alana girişini artırmıştır (24). Siyamemazin YALT'de anksiyolitik benzeri etki göstermiştir (25). Ziprasidon antidepresan ve anksiyolitik etki göstermiştir (26, 27). Tüm bu sonuçlar atipik antipsikotiklerin şizofreninin negatif semptomları üzerine iyileştirici etkilerini desteklemektedir. Çalışmamızda da atipik antipsikotik ilaçlardan klopazapin hem antidepresan hem de anksiyolitik etki gösterirken, olanzapin sadece anksiyolitik etki göstermiştir.

Şizofreni ve psikotik bozuklukların hipokampal nöronlarda BDNF gibi nörotrofik faktörlerin ekspresyonunda değişikliklere neden

olduğu bilinmektedir (6-8, 11). Çalışmamızda klopazapin davranış testlerindeki antidepresan ve anksiyolitik etkisini açıklayacak şekilde tüm nörotrofik faktörlerin ekspresyonunu artırdı. Diğer taraftan olanzapin NGF, sinapsin ve FGF₂ ekspresyon seviyesini artırırken BDNF ve CREB ekspresyonunu azalttı. Nörotrofin ailesi üyesi BDNF santral sinir sisteminde nöronal fonksiyonların gelişimi, rejenerasyonu ve sürdürülebilirliğinde önemli rol oynar (7). Hipokampal BDNF ekspresyonunun değişmesi hipokampusta antidepresan yanıt ile ilişkilidir. Bu nörotrofik faktörün ekspresyon seviyelerinde meydana gelen artış klopazapinin antidepresan ve anksiyolitik etkilerini açıklayabilir. Kronik olanzapin uygulanmasından sonra ortaya çıkan hipokampal BDNF ve CREB seviyelerindeki azalma olanzapinin çalışmamızda antidepresan etki göstermemesini açıklayabilir. Olanzapine bağlı oluşan NGF, sinapsin ve FGF₂ ekspresyon seviyelerindeki artış ise olanzapinin anksiyolitik etkilerini açıklayabilir.

SONUÇ

Klopazapin, olanzapinle karşılaştırıldığında hem antidepresan hem anksiyolitik etki göstermiştir. Olanzapin ise çalışmamızda uygulanan dozlarda sadece anksiyolitik etki göstermiş, antidepresan etki göstermemiştir. Ayrıca klopazapin fare hipokampusunda tüm nörotrofik faktörleri artırırken, olanzapin BDNF ve CREB ekspresyonunu azaltmıştır. Bu sonuçlar klopazapinin, olanzapinle karşılaştırıldığında şizofreni ve psikozun negatif semptomlarının düzeltilmesinde daha etkili bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu (1/6/2014)' onayı ile alınmış ve Avrupa Topluluğu Konsey Direktifi (24 Kasım 1986) hayvan etiği doğrultusunda yapılmıştır.

Hasta Onamı: Deneyisel hayvansı çalışma olması nedeni ile onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.G., O.M.; Tasarım - E.G., O.M.; Denetleme - E.G., O.M.; Kaynaklar- E.G., O.M.; Malzemeler - O.M., E.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - O.M., E.G.; Analiz ve/veya Yorum - E.G., O.M.; Literatür Taraması - E.G., O.M.; Yazıyı Yazan - O.M., E.G.; Eleştirel İnceleme - E.G., O.M.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee: Ethics approval for this study was granted by the Kocaeli University Ethics Committee (Number: AEK 1/6/2014, Kocaeli, Turkey) and all procedures involving animals were in compliance with the European Community Council Directive of 24 November 1986.

Informed Consent: Due to the animal design of the study informed consent was not taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

- Nandra KS, Agius M. The differences between typical and atypical antipsychotics: the effects on neurogenesis. *Psychiatr Danub* 2012; 24: 95-9.
- Fulton B, Goa KL. Olanzapine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of schizophrenia and related psychoses. *Drugs* 1997; 53: 281-98.
- Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 27-38.
- Bymaster FP, Calligaro DO, Falcone JF, Marsh RD, Moore NA, Tye NC, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 87-96.
- Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry* 1992; 160: 5-11.
- Fumagalli F, Molteni R, Bedogni F, Gennarelli M, Perez J, Racagni G, et al. Quetiapine regulates FGF-2 and BDNF expression in the hippocampus of animals treated with MK-801. *Neuroreport* 2004; 15: 2109-12.
- Martinotti G, Di Iorio G, Marini S, Ricci V, De Berardis D, Di Giannantonio M. Nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor concentrations in schizophrenia: a review. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012; 26: 347-56.
- Branchi I, Francia N, Allea E. Epigenetic control of neurobehavioral plasticity: the role of neurotrophins. *Behav Pharmacol* 2004; 15: 353-62.
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Neurogenesis in the Adult Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063-9.
- Garcia LS, Comim CM, Valvassori SS, Réus GZ, Andreazza AC, Stertz L, et al. Chronic Administration of Ketamine Elicits Antidepressant-Like Effects in Rats without Affecting Hippocampal Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 103: 502-6.
- Xua H, Qing H, Lub W, Keegana D, Richardson JS, Chlan-Fourneya J, et al. Quetiapine attenuates the immobilization stress-induced decrease of brain-derived neurotrophic factor expression in rat hippocampus. *Neuroscience Letters* 2002; 321: 65-8.
- Skarsfeldt T. Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. *Psychopharmacology* 1996; 124: 126-33.
- Didriksen M, Kreilgaard M, Arnt J. Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment. *Eur J Pharmacol* 2006; 542: 108-15.
- Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1977; 229: 327-36.
- Savli H, Aalto Y, Nagy B, Knuutila S, Pakkala S. Gene expression analysis of 1,25(OH)2D3-dependent differentiation of HL-60 cells: a cDNA array study. *Br J Haematol* 2002; 118: 1065-72.
- Savli H, Karadenizli A, Kolaylı F, Gundes S, Ozbek U, Vahaboglu H. Expression stability of six housekeeping genes: A proposal for resistance gene quantification studies of *Pseudomonas aeruginosa* by real-time quantitative RT-PCR. *J Med Microbiol* 2003; 52: 403-8.
- Halim ND, Weickert CS, McClintock BW, Weinberger DR, Lipska BK. Effects of Chronic Haloperidol and Clozapine Treatment on Neurogenesis in the Adult Rat Hippocampus. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1063-9.
- Weiner I, Schiller D, Gaisler-Salomon I, Green A, Joel D. A comparison of drug effects in latent inhibition and the forced swim test differentiates between the typical antipsychotic haloperidol, the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine, and the antidepressants imipramine and paroxetine. *Behav Pharmacol* 2003; 14: 215-22.
- Taukulis HK1, Fillmore MT, Ruggles JL. Neuroleptic-induced changes in the anxiolytic and myorelaxant properties of diazepam in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992; 41: 13-21.
- Cao BJ, Rodgers RJ. Dopamine D4 receptor and anxiety: behavioural profiles of clozapine, L-745,870 and L-741,742 in the mouse plus-maze. *Eur J Pharmacol* 1997; 24: 117-25.
- Rogóz Z, Skuza G. Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1547-52.
- Rogóz Z, Kabzi-ski M. Enhancement of the antiimmobility action of antidepressants by risperidone in the forced swimming test in mice. *Pharmacol Rep* 2011; 63: 1533-8.
- Wang Y, Chang T, Chen YC, Zhang RG, Wang HN, Wu WJ, et al. Quetiapine add-on therapy improves the depressive behaviors and hippocampal neurogenesis in fluoxetine treatment resistant depressive rats. *Behavioural Brain Research* 2013; 253: 206-11.
- McLelland AE, Martin-Iverson MT, Beninger RJ. The effect of quetiapine (Seroquel™) on conditioned place preference and elevated plus maze tests in rats when administered alone and in combination with (+)-amphetamine. *Psychopharmacology* 2014; 231: 4349-59.
- Bourin M, Dailly E, Hascöet M. Preclinical and clinical pharmacology of cyamemazine: anxiolytic effects and prevention of alcohol and benzodiazepine withdrawal syndrome. *CNS Drug Rev* 2004; 10: 219-29.
- Rajkumar R, Pandey DK, Mahesh R, Radha R. 1-(m-Chlorophenyl)piperazine induces depressogenic-like behaviour in rodents by stimulating the neuronal 5-HT2A receptors: Proposal of a modified rodent antidepressant assay. *Eur J Pharmacol* 2009; 608: 32-41.
- Wilner KD, Anziano RJ, Johnson AC, Miceli JJ, Fricke JR, Titus CK. The anxiolytic effect of the novel antipsychotic ziprasidone compared with diazepam in subjects anxious before dental surgery. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 206-10.



Evaluation of Etiological Risk Factors of Primary Monosymptomatic Enuresis

Primer Monosemptomatik Enürezisin Etiyolojik Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi

Fatih Yanaral¹ , Ali Eroğlu² , Nusret Can Çilesiz² , Cem Tuğrul Gezmiş² , Zafer Tandoğdu³ , Mustafa Bahadır Can Balcı² , Barış Nuhoğlu⁴

¹Department of Urology, Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Urology, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

³Northern Institute for Cancer Research, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK

⁴Department of Urology, Yeni Yüzyıl University School of Medicine, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Yanaral F, Eroğlu A, Çilesiz NC, Gezmiş CT, Tandoğdu Z, Balcı MBC, et al. Evaluation of Etiological Risk Factors of Primary Monosymptomatic Enuresis. JAREM 2019; 9(3): 102-6.

ABSTRACT

Objective: A child who has not been dry previously, i.e., wets the bed, for more than 6 months without any lower urinary tract symptoms is considered to have primary monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE). The aim of this study was to investigate the etiological risk factors in primary MNE.

Methods: We retrospectively evaluated the medical records of children with enuresis. Children with known anatomic malformations, non-monosymptomatic enuresis, and secondary enuresis were excluded. Only children with primary MNE were included in the study. The control group included healthy children with no history of bedwetting. The etiological risk factors were compared between the groups.

Results: Eighty-nine children with primary MNE (mean age: 9.7 years) and 70 healthy children (mean age: 9 years) were included in the study. Both groups were similar for age, gender, birth type, birth weight, gestational duration, and sleep duration. The mean body mass index (BMI), mean duration of only breastfeeding, and mean duration of breastfeeding with infant formula were 19.1 and 16.8 kg/m², 5.4 and 7.3 months, and 13.2 and 17.9 months in the enuresis group and control group, respectively, (p=0.012, p=0.005, p=0.034). The family history for enuresis was positive in 58 (65.2%) and 12 (17.1%) patients in the enuresis group and control group, respectively, (p=0.001). The multivariate regression analysis identified family history and breastfeeding as independent risk factors for enuresis (p=0.001, p=0.012).

Conclusion: We have documented that high BMI, positive family history, and low duration of breastfeeding are risk factors for enuresis. The present study has shown that longer breastfeeding is protective for bedwetting.

Keywords: Breast feeding, enuresis, etiology, risk factors, urinary incontinence

ÖZ

Amaç: Primer monosemptomatik enürezis nokturna (PMEN) gündüz alt üriner sistem semptomları olmayan ve 6 aydan daha uzun süre kuru kalmamış enürezisi olan hastaları tanımlamaktır. Bu çalışmada PMEN tanılı hastalarda etiyolojik risk faktörlerini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Enürezisi olan hastaların dosyaları geriye dönük incelendi. Anatomic malformasyonu, nonmonosemptomatik ve sekonder enürezisi olanlar çalışma dışı bırakıldı, sadece PMEN tanılı çocuklar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak yatak ıslatma öyküsü olmayan sağlıklı çocuklar belirlendi. Her iki grup etiyolojik risk faktörleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Ortalama yaşları sırasıyla 9,7 ve 9 olan, PMEN tanılı 89 çocuk ve kontrol grubunda 70 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Her iki grup yaş, cinsiyet, doğum tipi, doğum kilosu, gebelik süresi ve uyku süresi açısından benzerdi. Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ), ortalama sadece anne sütü süresi, ortalama anne sütü ve ek gıda süreleri enürezis ve kontrol grupları için sırasıyla 19,1 ve 16,8 kg/m², 5,4 ve 7,3 ay, 13,2 ve 17,9 aydı (p=0,012, p=0,005, p=0,034). Ailede enürezis öyküsü, enuresis ve kontrol gruplarında sırasıyla, 58 (%65,2) ve 12 (%17,1) çocukta pozitif (p=0,001). Multivariate regresyon analizinde aile öyküsü ve anne sütü süresi enuresis için bağımsız risk faktörleridir (p=0,001, p=0,012).

Sonuç: VKİ, pozitif aile öyküsü ve kısa anne sütü alım süresi enürezis için risk faktörleridir. Bu çalışma, bebekken uzun süre anne sütü ile beslenmenin çocukluk çağında enürezis gelişimine karşı koruyucu olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Emzirme, etiyoloji, gece idrar kaçırma, risk faktörleri, üriner inkontinan

ORCID IDs of the authors: F.Y. 0000-0002-7395-541X; A.E. 0000-0002-5545-5892; N.C.Ç. 0000-0003-2115-698X; C.T.G. 0000-0002-1634-4516; Z.T. 0000-0002-5309-3656; M.B.C.B. 0000-0003-0395-1154; B.N. 0000-0002-8737-4050.

"This study was presented as an oral presentation at the 23rd National Urology Congress and published in the abstract book, 16 October 2014, Antalya, Turkey. Bu çalışma 23. Ulusal Üroloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuş ve özet kitabında yayınlanmıştır, 16 Ekim 2014, Antalya Türkiye."



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Fatih Yanaral,
E-mail / E-posta: fatihyanaral@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 23.02.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 13.06.2018
© 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.2019.1997

INTRODUCTION

The International Children's Continence Society defines enuresis as incontinence of urine in discrete episodes while sleeping in a child aged ≥ 5 years (1). Enuresis is the term used irrespective of whether other lower urinary tract symptoms exist. When only enuresis exists in children in the absence of a history of lower urinary tract dysfunction, the disorder is termed monosymptomatic enuresis. Enuresis in a child with bladder dysfunctions is termed as non-monosymptomatic enuresis (2).

Monosymptomatic enuresis can also be classified as primary and secondary. A child who has never achieved at least 6 months of nighttime dryness is known to have primary enuresis, whereas secondary enuresis is defined as enuresis that starts after a dry period of more than 6 months (3). Thus, a child who has not been dry for more than 6 months previously without any bladder dysfunction is considered to have primary monosymptomatic nocturnal enuresis (MNE).

Enuresis is an important psychosocial problem for both parents and children. Although it is one of the most prevalent conditions in childhood, there is still debate regarding the etiology. It is generally accepted that multiple pathologic factors are probably involved. The aim of the present study was to investigate the etiological risk factors in primary MNE.

METHODS

We retrospectively evaluated the medical records of children with enuresis. Data were recorded prospectively by direct interview with the families and the children through history, physical examination, urinalysis, and a voiding diary by a single observer. Verbal informed consent was obtained from the parents of the children participating in this study. The research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects". Only children (older than 5 years of age) with primary MNE (at least 2 times per week) were included in the study. Controls were selected from a general pediatric practice during well-child visits. Healthy children who had normal developmental history and those who did not have enuresis after 4 years of age were included in the control group.

A history of the frequency of bedwetting, primary or secondary enuresis, associated daytime symptoms, any period of dryness, constipation, and encopresis were noted. Additionally, birth type, birth weight, gestational week, duration of breastfeeding, duration of infant formula, number of siblings, body mass index (BMI), family history, and duration of sleep were recorded. The external genitalia and lumbosacral spine were examined. A voiding diary in the form of a frequency volume chart was recorded including voided volume along with the time of each micturition for at least 24 hours for identifying any underlying bladder dysfunction. Urinalysis was performed to exclude urinary tract infections. Children with known anatomic malformations, non-monosymptomatic enuresis, secondary enuresis, and recurrent urinary tract infection were excluded.

Statistical Analysis

The Statistical Package of the Social Sciences version 20 (IBM Corp; Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. For the

analysis of quantitative data, the normal distribution suitability was examined using the Kolmogorov-Smirnov test; parametric methods were used for the analysis of normal distribution variables, and nonparametric methods were used for the analysis of variables that did not show normal distribution. An independent t test was used to compare independent groups; the Pearson correlation test was used to examine the relationship between variables, and the Pearson Chi-square, Chi-square, and Fisher Exact tests were used to compare categorical data. Multivariate analysis was performed using logistic regression analysis from the parameters that were significant in the univariate analysis. Quantitative data were expressed as mean $\pm$ standard deviation values on tables. Categorical data were expressed as n (frequency) and percentages (%). Data were analyzed at 95% confidence level, and statistical significance was considered when the $p < 0.05$.

RESULTS

Eighty-nine children with primary MNE aged 5–16 years (mean: 9.7 years) and 70 healthy children aged 6–15 years (mean: 9 years) were included in the study. The enuresis group and control group were similar for age, gender, birth type, and birth weight, gestational duration, and duration of sleep. However, there were significant differences between the groups for BMI, family history, duration of only breastfeeding, and duration of breastfeeding with infant formula (Table 1).

The mean BMI, mean duration of only breastfeeding, and mean duration of breastfeeding with infant formula were 19.1 kg/m² and 16.8 kg/m², 5.4 and 7.3 months, and 13.2 and 17.9 months in the enuresis group and control group, respectively, ($p = 0.012$, $p = 0.005$, $p = 0.034$). The family history for enuresis was positive in 58 (65.2%) and 12 (17.1%) patients in the enuresis group and control group, respectively, ($p = 0.001$; Table 1).

Sixty-five (73%) children wet every night and 72 (80%) children had severe enuresis. In the enuresis group, 56 (63%) children exclusively breastfed for the first 6 months as a World Health Organization (WHO) suggestion. In control group, this rate was 91% (64/70). Multivariate regression analysis identified family history and breastfeeding as independent risk factors for enuresis ($p = 0.001$ and $p = 0.012$, respectively; Table 2).

DISCUSSION

The overall prevalence of MNE was found to be 3.8%–18.9% in different countries (4, 5). In Turkey, Gumus et al. (6) reported the prevalence of enuresis as 15% and Serel et al. (7) reported as 11%. The prevalence decreases with age; about 10% of 7-year-old children, 5% of all 10-year-old children, and 0.5%–1% of adults are effected. The spontaneous cure rate is around 15% annually, and 1% of cases are resistant to all treatment methods (1, 8). In the present study, the groups were similar for age and sex ($p = 0.265$ and $p = 0.138$, respectively). This equivalence is very important because bedwetting is more common in younger children and boys. Similar to literature, enuresis was more common in boys (68%) in our study (9).

This is a common health problem; however, the causes of this problem have not yet been fully defined. Enuresis pathophysiology is complicated and involves the central nervous system (CNS), circadian rhythm, and bladder function disorders (10).

Table 1. Demographic data

	Groups		p
	Enuresis (n=89)	Control (n=70)	
Gender (Girls/Boys)	28/61	32/38	0.138
Age (year)*	9.69±2.91	9.06±2.53	0.265
Body Mass Index (kg/m ²)*	19.15±4.89	16.86±3.18	0.012
Family History	58 (65.2%)	12 (17.1%)	0.001
Gestational Duration (Weeks)*	38.91±2.00	39.54±0.92	0.078
Gestational Duration (Preterm/Term/Postterm)	7/82/0	2/66/2	0.836
Birth Weight (Grams)*	3247.67±534.54	3270.14±643.83	0.849
Birth Weight (Low/Normal/Large for Gestational Age)	5/79/5	10/52/8	0.079
Birth Type (Vaginal delivery/Cesarean Delivery)	66/23	44/26	0.212
Duration of Only Breastfeeding (Months)*	5.42±2.85	7.31±4.29	0.005
Duration of Breastfeeding with Infant Formula (Months)*	13.24±10.84	17.97±11.34	0.034
Duration of Sleep (Hours)*	9.20±1.52	9.53±1.34	0.265

*: Mean±standard deviation

Table 2. Multivariate analyses

	Odds ratio*	p
Gender	0.42 (0.13-1.35)	0.144
Family History	12.29 (3.65-41.35)	0.001
Birth Weight	0.22 (0.03-1.61)	0.070
Body Mass Index	0.85 (0.14-5.33)	0.759
Breastfeeding	8.87 (1.63-48.34)	0.012
Birth Type	1.33 (0.47-3.79)	0.588

Logistic regression analysis, 95% confidence interval

Enuresis is most likely a disorder caused by the combination of these etiologies in a multi-factor manner. In general, enuresis occurs when nighttime urine volume surpasses functional bladder capacity, and the child cannot inhibit bladder emptying due to lack of awakening. These etiologies are associated with delayed maturation of a normal developmental process as they are seen as normal in younger age (10).

Enuresis is known to be strongly associated with family history. Bakwin showed that the incidence of enuresis was 15% in children from non-enuretic parents, while 44% and 77% of children were enuretic when enuresis was present in one and both parents, respectively (11). In the present study, a family history of enuresis was more likely among the enuretic children (65.2%) compared with controls (17.1%; $p=0.001$). Moreover, we found family history as an independent risk factor for enuresis in the multivariate analysis ($p=0.001$). Several candidate enuresis genes have been found, but it also became clear that there was no one gene to explain all cases of enuresis and that genotype and phenotype showed a poor correlation (12, 13).

Children with nocturnal enuresis are reported to have lower bladder capacity (functional), even though they have no daytime complaints (11). Whether sleep disorders are a consequence of enuresis or they conduce to the pathophysiology of enuresis remains controversial. A study has shown that children with enuresis were slightly sleeping in reality, but they did not wake before voiding. Authors have suggested that the arousal center might be suppressed by signals from the bladder (14). It is unclear whether enuresis is caused by sleep disturbances or problems with the bladder-brain communication. Yeung et al. (15) have demonstrated that children with enuresis have detrusor instability while asleep but not while awake. Although the relationship between sleep parameters and MNE is interesting; we did not find a relationship between sleep duration and MNE ($p=0.265$).

The extended family structure, low socioeconomic status, low birth weight, prematurity vote, neuromotor retardation, male gender, and low school achievement have been reported as risk factors for MNE (16). In our study, there was no significant difference in the mean of birth type, gestational duration, and birth weight between the groups ($p=0.212$, $p=0.836$ and $p=0.849$, respectively). We found that the mean BMI was significantly high in the enuresis group than the controls ($p=0.012$).

This result was similar to the study reported by Weintraub et al. (17) in 2013. They showed that enuresis is more common in obese children than in normal weight control subjects. The probable explanations for this are common comorbidities in these patients, such as obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus (18). Obese children may have a slightly underestimated enuresis, and it warrants close attention to prevent unnecessary psychological distress in these children.

In enuretic children, psychiatric disorders are higher compared to healthy children. This relationship may be due to the etiological association, enuresis symptoms, or may be coincidental (19).

It has been suggested that both enuresis and attention deficit hyperactivity disorder may be due to delays in CNS maturation. The hypothesis that there is a difference in the CNS maturation in children with primary enuresis compared with controls is supported by neurophysiological data (20, 21). Progressive maturation of bladder stability occurs in conjunction with electroencephalogram findings. It suggests that the CNS may suppress the onset of detrusor contraction. In some studies, among children with enuresis, it was found that the incidence of delayed language and slowed motor performances were increased (22). Most of the MNE cases resolve spontaneously, which is considered the result of delayed maturation of the normal developmental period (10).

Over time, bladder stability and striated urinary sphincter control are achieved through neurological development and neurological maturation. Breastfeeding may provide visual, cognitive, and neurologic developmental advantages to children compared with infant formula (23). In addition, studies have shown that preterm infants fed with formula have lower scores in visual and developmental tests than breastfed preterm infants (24, 25). Gumus et al. (6) analyzed clinical factors related with enuresis and showed no difference between enuretics and non-enuretics by breastfeeding. However, Barone et al. (26) evaluated the relationship between breastfeeding and enuresis in 55 children and they showed a significant difference in the incidence of enuresis when breastfed for longer than 3 months. Singh et al. (27) examined the relationship between enuresis and several clinical factors in 100 children. The authors concluded that the rate of enuresis was higher in babies fed with infant formula compared to babies fed with mother's milk (27). Similar to the previous studies, we found the duration of only breastfeeding and breastfeeding with infant formula were statistically low in the enuresis group ($p=0.005$ and $p=0.034$, respectively). Based on multivariate analysis, breastfeeding was an independent risk factor for enuresis ($p=0.012$). This finding showed the importance of breastfeeding in the prevention of the enuresis in children probably by providing neurodevelopment advantages. This may be due to the fact that high n-3 and n-6 long chain polyunsaturated fatty acids in the breast milk have a significant effect on neural development (23). It is also known that breastfeeding establishes a link between the mother and baby and has a positive psychological effect.

Sancak et al. (28) investigated the effect of breastfeeding on spontaneous resolution of monosymptomatic enuresis on 181 children. The authors found that at least 5 months of breastfeeding may contribute to the age of spontaneous recovery of enuresis in children (28). WHO recommends mothers to exclusively breastfeed infants for the child's first 6 months to achieve optimal growth, development, and health. Thereafter, they should be given nutritious complementary foods and continue breastfeeding up to the age of 2 years or beyond (29). In our study, the mean duration of only breastfeeding was 5.4 and 7.3 months in the enuresis and control groups, respectively, ($p=0.005$). The duration of breastfeeding in the enuresis group was below the WHO recommendation. However, it was appropriate in the control group. The mean duration of breastfeeding with infant formula was significantly lower in the enuresis group. Yet, this period was below the WHO recommendation in both groups.

The study has some limitations including its retrospective nature and absence of population-based data. However, the single-observer nature of the procedure and the prospective collection of data were the strengths of the study.

CONCLUSION

Enuresis is a self-healing disorder in most of the cases, which support the delayed maturation in children with enuresis. We have documented that high BMI, positive family history, and low duration of breastfeeding are risk factors for enuresis. The present study has shown that longer breastfeeding is protective for bedwetting. This effect is both in exclusively breastfeeding and breast milk supplemented with formula, and it may be another good reason to encourage breastfeeding. Prospective, population-based trials should be performed to support this finding.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.Y.; Design - Z.T.; Supervision - B.N., M.B.C.B.; Resources - A.E., C.T.G.; Materials - N.C.Ç.; Data Collection and/or Processing - A.E.; Analysis and/or Interpretation - N.C.Ç., Z.T.; Literature Search - C.T.G.; Writing Manuscript - F.Y.; Critical Review - B.N., M.B.C.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.

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 hastaların ailelerinden sözlü onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.Y.; Tasarım - Z.T.; Denetleme - B.N., M.B.C.B.; Kaynaklar - A.E., C.T.G.; Malzemeler - N.C.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.E.; Analiz ve/veya Yorum - N.C.Ç., Z.T.; Literatür Taraması - C.T.G.; Yazıyı Yazan - F.Y.; Eleştirel İnceleme - B.N., M.B.C.B.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

1. Franco I, von Gontard A, De Gennaro M. International Children's Continence Society. Evaluation and treatment of nonmonosymptomatic nocturnal enuresis: a standardization document from the international children's continence society. *J Pediatr Urol* 2013; 9: 234-43.
2. Austin PF, Bauer SB, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: Update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2014; 191: 1863-5.

3. Nevéus T, von Gontard A, Hoebeke P, Hjälmås K, Bauer S, Bower W, et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: report from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J Urol* 2006; 176: 314-24.
4. Ouedraogo A, Kere M, Ouedraogo TL, Jesu F. Epidemiology of enuresis in children and adolescents aged 5–16 years in Ouagadougou (Burkina Faso). *Arch Pediatr* 1997; 4: 947-51.
5. Kalo BB, Bella H. Enuresis: Prevalence and associated factors among primary school children in Saudi Arabia. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1217-22.
6. Gumus B, Vurgun N, Lekili M, Iscan A, Muezzinoglu T, Buyuksu C. Prevalence of nocturnal enuresis and accompanying factors in children aged 7-11 years in Turkey. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1369-72.
7. Serel TA, Akhan G, Koyuncuoğlu HR, Öztürk A, Doğruer K, Unal S, et al. Epidemiology of enuresis in Turkish children. *Scand J Urol Nephrol* 1997; 31: 537-9.
8. Kajiwa M, Inoue K, Usui A, Kurihara M, Usui T. The micturition habits and prevalence of daytime urinary incontinence in Japanese primary school children. *J Urol* 2004; 171: 403-7.
9. Wen JG, Wang QW, Chen Y, Wen JJ, Liu K. An epidemiological study of primary nocturnal enuresis in Chinese children and adolescents. *Eur Urol* 2006; 49: 1107-13.
10. Von Gontard A, Schmelzer D, Seifen S, Pukrop R. Central nervous system involvement in nocturnal enuresis: evidence of general neuromotor delay and specific brain-stem dysfunction. *J Urol* 2001; 166: 2448-51.
11. Haid B, Tekgül S. Primary and secondary enuresis: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 198-206.
12. Eiberg H. Total genome scan analysis in a single extended family for primary nocturnal enuresis: evidence for a new locus (ENUR3) for primary nocturnal enuresis on chromosome 22q11. *Eur Urol* 1998; 33: 34-6.
13. Von Gontard A, Eiberg H, Hollmann E, Rittig S, Lehmkuhl G. Molecular genetics of nocturnal enuresis: clinical and genetic heterogeneity. *Acta Paediatr* 1998; 87: 571-8.
14. Yeung CK, Diao M, Sreedhar B. Cortical arousal in children with severe enuresis. *N Engl J Med* 2008; 358: 2414-5.
15. Yeung CK, Chiu HN, Sit FK. Bladder dysfunction in children with refractory mono-symptomatic primary nocturnal enuresis. *J Urol* 1999; 162: 1049-55.
16. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Stenberg A, Lettgen B. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. *Br J Urol* 1997; 79: 825-35.
17. Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, et al. Enuresis--an unattended comorbidity of childhood obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 75-8.
18. Erol M, Yiğit Ö, Zengi O, Çömçe M, Bostan Gayret Ö, Fuğucuoğlu D, et al. Factors affecting the risk of childhood obesity in the bağcılar region of Istanbul. *JAREM* 2017; 7: 45-50.
19. Sureshkumar P, Jones M, Caldwell PH, Craig JC. Risk factors for nocturnal enuresis in school-age children. *J Urol* 2009; 182: 2893-9.
20. Iscan A, Ozkul Y, Unal D, Soran M, Kati M, Bozlar S, et al. Abnormalities in event-related potential and brainstem auditory evoked response in children with nocturnal enuresis. *Brain Dev* 2002; 24: 681-7.
21. Freitag CM, Röhling D, Seifen S, Pukrop R, von Gontard A. Neurophysiology of nocturnal enuresis: evoked potentials and prepulse inhibition of the startle reflex. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 278-84.
22. Von Gontard A, Freitag CM, Seifen S, Pukrop R, Röhling D. Neuromotor development in nocturnal enuresis. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 744-50.
23. Vestergaard M, Obel C, Henriksen TB, Sorensen HT, Skajaa E, Ostergaard J. Duration of breast-feeding and developmental milestones during the latter half of infancy. *Acta Paediatr* 1999; 88: 1327-32.
24. Fleith M, Clandinin MT. Dietary PUFA for preterm and term infants: review of clinical studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005; 45: 205-29.
25. Gibson RA, Makrides M. Long-chain polyunsaturated fatty acids in breast milk: are they essential? *Adv Exp Med Biol* 2001; 501: 375-83.
26. Barone JG, Ramasamy R, Farkas A, Lerner E, Creenan E, Salmon D, et al. Breastfeeding during infancy may protect against bed-wetting during childhood. *Pediatrics* 2006; 118: 254-9.
27. Singh H, Kaur L, Kataria SP. Enuresis: analysis of 100 cases. *Indian Pediatr* 1991; 28: 375-80.
28. Sancak EB, Oguz U, Aykac A, Demirelli E, Bozkurt OF, Cimen S. The effect of breastfeeding on spontaneous resolution of monosymptomatic enuresis. *Int Braz J Urol* 2016; 42: 550-7.
29. Kramer MS, Kakuma R. Optimal duration of exclusive breastfeeding. *Cochrane Data-base Syst Rev* 2012; 8: CD00351.



A Rare and Unusual Complication of Kyphoplasty: A Case Report of Spinal Subdural Hemotoma

Kifoplasti Sonrası Gelişen Nadir ve Beklenmeyen Bir Komplikasyon: Spinal Subdural Kanamaya Ait Bir Olgu Sunumu

Necati Kaplan¹ , Yener Akyuva² , Göksel Güven¹

¹Department of Neurosurgery, İstanbul Rumeli University School of Medicine, İstanbul, Turkey

²Department of Neurosurgery, University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Kaplan N, Akyuva Y, Güven G. A Rare and Unusual Complication of Kyphoplasty: A Case Report of Spinal Subdural Hemotoma. JAREM 2019; 9(2): 107-10.

ABSTRACT

For vertebral fractures, kyphoplasty appears to be the most innocent treatment modality, but percutaneous injection of kyphoplasty cement might cause serious complications as the injection causes increased venous pressure in paravertebral space. Here, we report a case of late-onset spinal subdural hemotoma after 6 h of percutaneous balloon kyphoplasty. A 58-year-old female with an acute compression fracture of the second lumbar vertebrae underwent percutaneous balloon kyphoplasty. After 6 h, she had late-onset neurological deficits and leg pain. Emergent lumbar MR was performed. The MR images revealed intraspinal hemotoma. The patient was operated, and spinal subdural hemotoma was removed. Spinal subdural or epidural hemotoma is believed to occur because of increased venous drainage pressure that leads to the rupture of venous vessels following kyphoplasty. These hematomas should be immediately removed, otherwise irreversible neurological complications may occur.

Keywords: polymethyl methacrylate cement, subdural hemotoma, kyphoplasty, intraspinal hemotoma

ÖZ

Vertebra kırığı tedavisinde kifoplasti en masum tedavi modalitesi olarak görünmektedir fakat kifoplasti enjeksiyonu sonrası vertebral alanda artan venöz basınç artışı ciddi komplikasyonlara da neden olabilir. Amaç; Perkütan balon kifoplastiden altı saat sonra gelişen geç başlangıçlı spinal subdural hematom olgusunu paylaşmak. Olgu; 58 yaşında kadın hastaya akut lomber ikinci vertebra kırığı tanısı ile Kifoplasti yapıldı. Altı saat sonra, geç başlangıçlı nörolojik defisit ve ayak ağrısı gelişti. Acil lomber MR çekildi. Lomber MRda intraspinal kanama saptandı ve spinal subdural hematom boşaltılması operasyonu yapıldı. Sonuç; Kifoplasti sonrası artan venöz basınca bağlı rüptüre olan venöz yapıların spinal subdural-epidural hematoma neden olabileceği düşünülmektedir. Bu hematomlar hızlı bir şekilde boşaltılmalıdır, aksi halde kalıcı nörolojik komplikasyon gelişebilir.

Anahtar kelimeler: Polimetilakrilat, Subdural hematom, Kifoplasti, İntraspinal hemoraji

INTRODUCTION

Kyphoplasty is a minimally invasive surgical procedure to treat vertebral body compression fractures. The complication rate of this procedure is low, i.e., 1%-2% for osteoporotic fractures and 5%-10% for metastatic lesions (1, 2). The most common complication of kyphoplasty is temporary increase in pain following the procedure. Development of acute radiculopathy was reported in 5% of cases. Cement leakage is a common complication, especially in lytic lesions, and it was reported in 30%-70% of cases (3). Other well-known complications include fractures of the ribs or pedicle, pneumothorax, spinal cord compromise, and infection. More severe complications, such as pulmonary embolism and death during or immediately after vertebroplasty or kyphoplasty have also been reported in the literature (3-5).

The causes for these complications remain unelucidated; however, they are thought to be related to the insufficient polym-

erization of the Polymethyl methacrylate PMMA during injection or the number of fractured vertebral bodies treated. In this study, we report a case of late-onset intradural hemotoma following single-level kyphoplasty.

CASE REPORT

A 58-year-old female presented to our neurosurgery outpatient clinic with severe lower back pain. She stated she fell on her back three days ago. Her past medical history was unremarkable, and at the time, she was not taking any medications. She was neurologically intact during physical examination, and her initial evaluation routine lumbar X-ray studies revealed an L2 compression fracture. Images of magnetic resonance imaging (MRI) using short tau inversion recovery (STIR) sequences of the patient revealed an acute compression fracture of L2 with 40% loss of vertebral body height and a slight angulation toward the spinal canal at its superior end-plate

ORCID IDs of the authors: N.K. 0000-0001-5672-0566; Y.A. 0000-0001-8171-5929; G.G. 0000-0003-4590-9237.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Yener Akyuva,
E-mail / E-posta: yenerakyuva@hotmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 25.05.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 26.07.2018
© 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.2019.2180

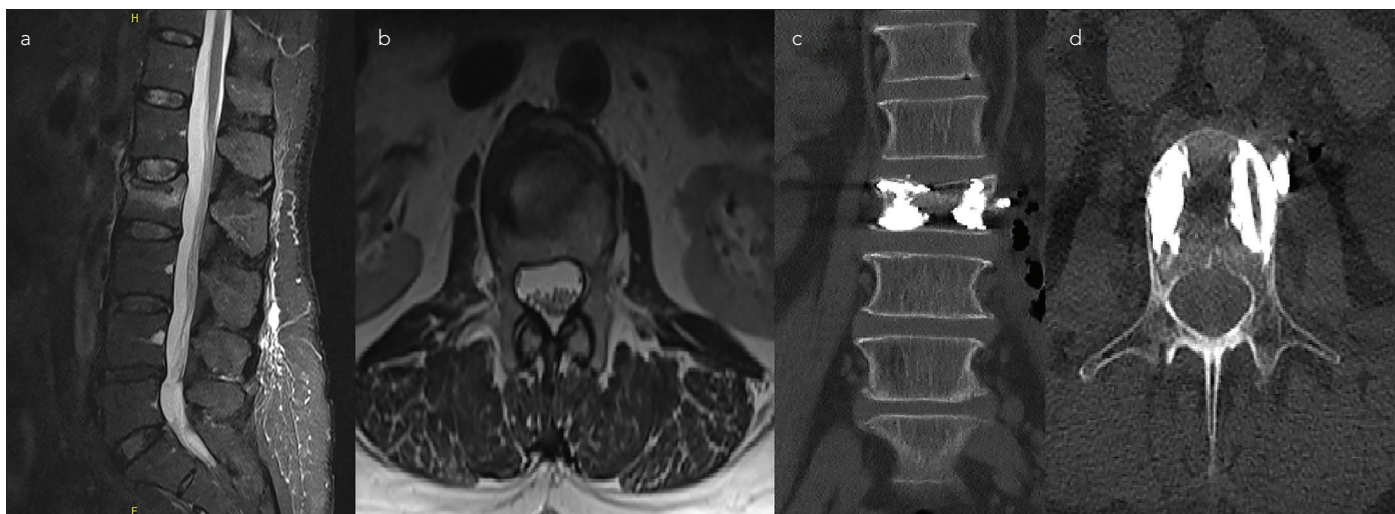


Figure 1. a-d. Preoperative sagittal lumbar STIR MR images revealed L2 acute vertebra fracture (a) Preoperative axial lumbar T2 MR images revealed no pathology at the level of fracture (b) Postoperative coronal CT images revealed no pathology (c) Postoperative axial CT images revealed a normal route of the Jamshidi needle (d)

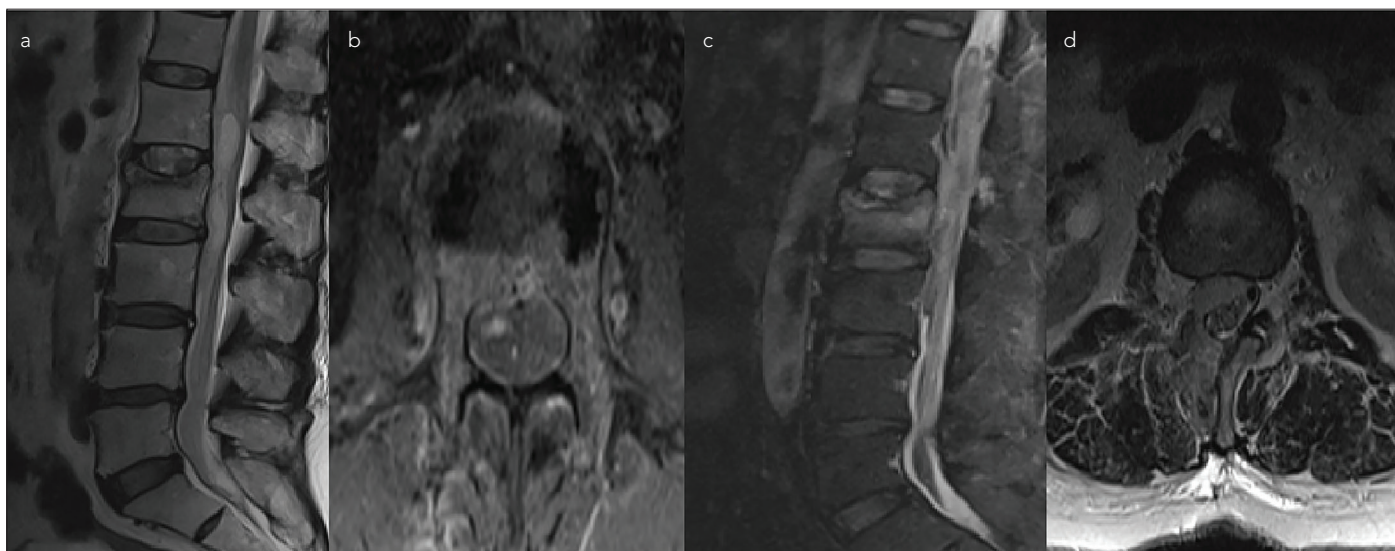


Figure 2. a-d. Postoperative T2 sagittal MR images revealed intraspinal hemotoma (a) Postoperative contrast-enhanced axial MR images revealed subdural hemotoma (b) After second operation, T2 sagittal MR images revealed epidural hemotoma (c) After second operation, T2 axial MR images revealed epidural hemotoma (d)

(Figure 1. a, b). She was admitted to our clinic for balloon kyphoplasty. After routine preparations, she underwent a bipedicular L2 vertebral kyphoplasty (Figure 1. c, d). Following kyphoplasty, her pain had completely resolved, and she had no neurological deficit. To prevent postoperative development of pulmonary embolism, she was prophylactically administered 6000 units of low molecular weight heparin.

The patient was mobilized 6h post-operation. During mobilization, she reported pain in her legs. She had no neurological deficit at that time. For control purposes, she was sent for lumbar computed tomography (CT) imaging. No pathological findings were detected on CT. She was then evaluated using lumbar MRI to find the cause of pain. MRI images revealed a consistent collection of acute intradural hematoma inside the dural sac approximately 8 cm long between the L1-L3 ver-

tebral bodies, which caused a significant compression of the dural sac fibers (Figure 2. a, b). She was immediately taken to the operation room for decompression of the spinal canal. During surgery, the epidural area was observed clean without any hemotoma or cerebrospinal fluid (CSF) leakage. Dura mater was also intact; however, purple-colored collection could be clearly observed inside the sac. Durotomy using a wide decompressive laminectomy was performed. Intradural hematoma was easily visible and was successfully removed thereafter. Dural opening was closed with duraplasty. Hemostasis for a significant bleeding from an epidural vessel was achieved by applying fibrin glue and the operation was concluded.

There was no significant neurological deficit during early post-operative examination. After 24 h, the patient had right leg pain with paraparesis. Assessment of MRI images revealed an

epidural hemotoma having dimensions 20.4 mm, 21.6 mm, and 19.9 mm in the L1-L2-L3 levels (Figure 2. c, d). Therefore, we drained the epidural hemotoma caused by an epidural vessel. It was observed that the neuromotor deficit of the patient was better, which gradually decreased after the final operation. With rehabilitation program, on the postoperative eighth day, she began to walk independently, and was subsequently discharged to the outpatient clinic control.

DISCUSSION

Osteoporosis has been defined as a systemic syndrome involving primarily the skeleton, characterized by low bone mass and micro-architectural degeneration of bone tissue, which leads to bone fragility and increased fracture risk (6). The major clinical manifestation of osteoporosis is fracture (7). Most osteoporotic vertebral fractures are conservatively treated with a bed rest period, pain control with analgesics, bracing, early rehabilitation, and treatment with bisphosphonates (8).

Percutaneous kyphoplasty is a therapeutic strategy that gained increasing popularity among the neurosurgical community for the treatment of refractory axial mechanical pain due to osteoporotic fractures, malignancy fractures, and painful hemangiomas (5). With time, the indications for kyphoplasty were extended to include acute traumatic vertebral compression fractures (9).

The complications reported in the literature are often related to the cement extravasation into the epidural space (10) causing spinal cord compression or related to the cement migration through the epidural veins to the venous system leading to pulmonary embolism (11). To our knowledge, till date, only 6 cases of subdural hematoma (SDH), including our case, have been reported in the literature (5, 10-12). This complication was rare. Written consent was obtained from the patient for the publication of this study.

Tropean et al. (5), Cosar et al. (10), Mattei et al. (11), and Lee et al. (12) reported on patients who developed spinal SDH after kyphoplasty. Time for symptoms to appear differed from immediately after to two weeks later. In all cases, patients were operated when neurological deficit occurred except for the case reported by Lee et al (12). Lee et al did not require a surgical treatment because the patient did not have a neurological deficit. All patients recovered without neurological deficits.

When we reviewed the literature, we found that the cases of SDH developed following vertebroplasty/kyphoplasty were usually caused by slow infiltration of epidural hemotoma into subdural space after dural injury during operation (12). Some authors also suggested that the source of these subdural hemotoma could be extra arachnoid vessels that have been identified on the inner dural surface. These vessels possibly ruptured because of elevated pressure due to venous congestion caused by cement thrombosis of vertebral venous plexus (13). In our case, we were sure that we had no dural injury during the operation, and the track of the Jamshidi needle could be easily seen in the pedicle area with no crossing over sign in postoperative CT and MRI images. Moreover, we did not find

any collection of CSF or dural tear during operation for the evacuation of subdural hemotoma.

CONCLUSION

Our case is a very rare postoperative complication of kyphoplasty. Subdural or epidural hemotoma is believed to occur because of increased venous drainage pressure that leads to the rupture of venous vessels. These hematomas should be immediately removed, otherwise irreversible neurological complications may occur.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.K.; Design - Y.A.; Supervision - G.G.; Resources - G.G.; Materials - N.K.; Data Collection and/or Processing - N.K.; Analysis and/or Interpretation - Y.A.; Literature Search - Y.A.; Writing Manuscript - N.K.; Critical Review - G.G.; Other - Y.A.

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

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

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.K.; Tasarım - Y.A.; Denetleme - G.G.; Kaynaklar - G.G.; Malzemeler - N.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.K.; Analiz ve /veya yorum - Y.A.; Literatür Taraması - Y.A.; Yazıyı Yazan - N.K.; Eleştirel İnceleme - G.G.; Diğer - Y.A.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

1. Phillips FM. Minimally invasive treatments of osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2003; 28: 45-53.
2. Bernadette Stallemeyer MJ, Zoarski GH, Obuchowski AM. Optimising patient selection in percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Intervent Radiol* 2003; 14: 683-96.
3. Conesa X, Seijas R, Ares O, Huguet P, Perez-Dominguez M. Multicentric liposarcoma. *Acta Orthop Belg* 2011; 77: 9-14.
4. Schwab JH, Boland P, Guo T, Brennan MF, Singer S, Healey JH, et al. Skeletal metastases in myxoid liposarcoma: an unusual pattern of distant spread. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1507-14.
5. Tropeano MP, La Pira B, Pescatori L, Piccirilli M. Vertebroplasty and delayed subdural cauda equina hematoma: Review of literature and case report. *World J Clin Cases* 2017; 5: 333-9.
6. Christiansen C. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991; 90: 107-10.
7. Stitik TP. *Spine Surgery: Techniques, Complication Avoidance, and Management*. 2001: 424.
8. Longo UG, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, Denaro V. Osteoporotic vertebral fractures: current concepts of conservative care. *Br Med Bull* 2012; 102: 171-89.
9. Lieberman I, Reinhardt MK. Vertebroplasty and kyphoplasty for osteolytic vertebral collapse. *Clin Orthop Relat Res* 2003; 415: 176-86.

10. Zheng ZM. The disaster complication of percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty: cement leakage and its prevention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 3027-30.
11. Baumann A, Tauss J, Baumann G, Tomka M, Hessinger M, Tiesenhäusen K. Cement embolization into the vena cava and pulmonary arteries after vertebroplasty: interdisciplinary management. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 558-61.
12. Cosar M, Sasani M, Oktenoglu T, Kaner T, Ercelen O, Kose KC, et al. The major complications of transpedicular vertebroplasty. *J Neurosurg Spine* 2009; 11: 607-13.
13. Mattei TA, Rehman AA, Dinh DH. Acute spinal subdural hematoma after vertebroplasty: A case report emphasizing the possible etiologic role of venous congestion. *Global Spine J* 2015; 5: 52-8.



Akut İnfantil Hemorajik Ödem Kliniğinin Seyri: İki Olgu Sunumu

Acute Infantile Hemorrhagic Edema Clinic: Two Case Reports

Önder Kılıçaslan¹ , Refika Yıldız¹ , Muhammet Mesut Nezir Engin¹ , Nursel Büyük¹ , Ramazan Cahit Temizkan¹ , Emin Özlü² , Kenan Kocabay¹

¹Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Cite this article as: Kılıçaslan Ö, Yıldız R, Engin MMN, Büyük N, Temizkan RC, Özlü E, et al. Acute Infantile Hemorrhagic Edema Clinic: Two Case Reports. JAREM 2019; 9(2): 111-4.

ÖZ

Akut infantil hemorajik ödem genellikle 4 ile 24 ay arasında ve kış aylarında görülen ekimotik purpurik döküntü ve subkutan ödem ile karakterize iyi huylu bir hastalıktır. Ancak korkutucu görünümü nedeniyle aileyi ve hekimleri endişeye sevk etmekte, gereksiz tetkik ve tedaviye neden olmaktadır. Olgularımız ile akut infantil hemorajik ödem klinik seyri ve prognozu hakkında bilgi vermeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Akut infantil hemorajik ödem, çocuk hasta, döküntü

ABSTRACT

Acute infantile hemorrhagic edema is a kind of benign disease that is characterized by rash and subacute edema mostly seen in winter in infants aged between 4 and 24 months. But due to its terrible appearance, it makes the parents and doctors uncomfortable, which leads to unnecessary laboratory tests and overtreatment. We aimed to identify the clinical course and prognosis of acute infantile hemorrhagic edema with our cases.

Keywords: Acute infantile hemorrhagic edema, pediatric patient, rash

GİRİŞ

Akut infantil hemorajik ödem (AİHÖ); genelde iki yaş altı çocuklarda görülen ateş, ekimotik purpurik döküntü ve subkutan ödem ile karakterize bir lökositoklastik vaskülitir. Bazı klinisyenler tarafından Henoch-Schöenlein Purpurasının (HSP) bir alt varyantı olarak kabul edilse de günümüzde genel görüş hastalığın ayrı bir özgün durum olduğu yönündedir. Ani başlayan purpurik döküntü yaklaşık 5 cm boyutunda olup 1-3 haftada kendiliğinden iyileşmektedir. Etiyopatogenez tam olarak açıklanamamıştır (1, 2). Gürültülü başlangıç ve ciltteki görüntüleri nedeniyle aileleri ve hekimleri endişelendiren ve nadir görülen bir vaskülit olan AİHÖ, iki vaka ile sunularak klinik bulgularıyla tartışılması amaçlandı.

OLGU 1

Yirmi aylık erkek hasta vücutta yaygın döküntü (Resim 1, 2) şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Hastanın bir hafta önce ateş şikayeti olduğu üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) nedeniyle tedavi (parasetamol) verildiği öğrenildi. Ateşi düşen hasta, vücudunda yaygın döküntünün olması ve artması üzerine Çocuk Acil Polikliniğimize başvurdu. Yakın zamanda aşı öyküsü yoktu. Fizik muayene-

sinde vücut sıcaklığı 36.5°C, nabız 112/dk, tansiyon arteriyel 90/65 mmHg, solunum sayısı 32/dk olup yüzde, kulakta, her iki alt ekstremite iç yan yüzlerde ekimotik purpurik lezyonlar bulunmaktaydı. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin (Hb) 11,3 g/dL, beyaz küre sayısı (BKS) 11900/uL, lenfosit sayısı 9000/uL, nötrofil sayısı 5100/uL, trombosit sayısı 548000/uL, C-Reaktif protein (CRP) 1 mg/dL, protrombin zamanı (PTZ) 11,1 saniye, protrombin aktivitesi (aPT) %94, INR 1,03, aktivite parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) 22,4 saniye saptandı. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile elektrolit değerleri normal saptanan hastanın tam idrar tetkikinde (TİT) patoloji izlenmedi. Gaitada gizli kan (GGK) negatif. Akciğer grafisi ise normal sınırlardaydı. Genel durumu ve beslenmesi iyi, tetkikleri normal sınırlarda olan hastada klinik olarak AİHÖ düşünülerek takip amaçlı servise yatırıldı. Sadece idame hidrasyon tedavisi ile takip edilen hastaya ek tedavi verilmedi. Kontrol kan, idrar ve gaita tetkiklerinde patoloji izlenmedi. Döküntüleri yatışının üçüncü günü solmaya başlayan hasta ek şikayeti olmaması üzerine önerilerle taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde döküntülerin iz bırakmadan iyileştiği görüldü. Hasta ebeveynlerinden sözlü onam alındı.

ORCID IDs of the authors: Ö.K. 0000-0002-9311-006X; R.Y. 0000-0002-8804-5638; M.M.N.E. 0000-0002-0874-6857; N.B. 0000-0003-2963-1685; R.C.T. 0000-0001-8821-6292; E.Ö. 0000-0003-1109-2732; K.K. 0000-0002-4030-1145.

Bu çalışma 54. Türk Pediatri Kurumu Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur.

This study was presented as a paper at the 54th Congress of the Turkish Pediatric Association.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Muhammet Mesut Nezir Engin,
E-posta / E-mail: doktormesut@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 28.03.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 19.07.2018
© 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.2019.2074



Resim 1. Hastanın başvuru anında her iki alt ekstremite iç yan yüzünde görülen hemorajik ve ödemli lezyonlar

OLGU 2

Yirmi bir aylık erkek hasta gün içinde başlayan vücutta döküntü ve ayaklarında şişme (Resim 3-5) şikayeti ile acil servise başvurdu. Ek şikayeti olmayan hastanın kulak arkasında, yüzünde, sırtında, alt ve üst ekstremitelerinde ve ayak bilekleri üstünde ekimotik, purpurik döküntüleri mevcuttu. Ayrıca her iki ayak sırtında ödem mevcuttu. Hastanın vücut sıcaklığı 36,8°C, nabız 106/dk, tansiyon arteriyel 85/60 mmHg, solunum sayısı 28/dk olup diğer sistem muayeneleri normaldi. Yakın zamanda enfeksiyon geçirme, aşı olma ve ilaç içme öyküsü yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb 9,0 g/dL, BKS 14500/uL, lenfosit sayısı 1320/uL, nötrofil sayısı 11420/uL, trombosit sayısı 589000/uL, CRP 0,8 mg/dL, PTZ 11,6 saniye, aPT %87, INR 1,08, aPTZ 23,4 saniye saptandı. Kan biyokimya değerleri ve TİT normal saptanan hastada GGK negatifti ve akciğer grafisinde patoloji izlenmedi. Hastanın alt ekstremitesinde bulunan eritemli purpurik lezyondan alınan punch biyopsisinde Ig A, C3, fibrinojen ve damar duvarlarında immün kompleks birikimi görüldü ve AİHÖ kliniği ile uyumlu olarak değerlendirildi. Sadece hidrasyon tedavisi ile takip edilen hastanın yatışının üçüncü gününde ayak üstündeki ödemleri geriledi, döküntüleri solmaya başladı. Kontrol tetkiklerinde patoloji olmayan hasta önerilerle taburcu edildi. Poliklinik takiplerinde döküntülerin iz bırakmadan iyileştiği görüldü. Hasta ebeveynlerinden sözlü onam alındı.



Resim 2. Hastanın başvuru anında vücudunda yaygın şekilde görülen hemorajik ve ödemli lezyonlar

TARTIŞMA

Akut infantil hemorajik ödem ilk olarak Snow tarafından 1913 yılında tanımlanmıştır. Özellikle süt çocuklarında gelişen el ve ayaklarda purpura, ürtiker ve ödem ile karakterize olduğu vurgulanmış olup günümüze kadar Finkelstein hastalığı, Seidlmayer sendromu, madalyon benzeri purpura, infantil postenfeksiyöz iris benzeri purpura ve ödemi gibi birçok isimle anılmıştır (3). Sıklıkla 4-24 ay arasında ve kış aylarında görülmektedir (4). Hastalığın etiopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte saptanabilen etkenlerden en sık olarak suçlananlar enfeksiyonlar, ilaçlar ve aşılardır (1, 2, 4). Enfeksiyonlardan sıklıkla ÜSYE ve viral etkenler, ilaçlardan ise antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve parasetamol kullanımı saptanmaktadır. Hastalarımız da literatür ile uyumlu şekilde 20 ve 21 aylık olup aralık ve ocak aylarında AİHÖ tanısını almışlardır. İlk olgumuzun hikayesinde bir hafta önce geçirilmiş ÜSYE ve parasetamol etken maddeli ilaç kullanımı öyküsü mevcutken diğer olgumuzda hastalığı tetikleyen bir etken bulunamamıştı. Hastalığın etiopatogenezinin damarlarda oluşan immün kompleks birikimi sonucu vaskülitte bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hastaların çoğunda klinik ani ortaya çıkan geniş purpurik döküntüler ile başlar. Görüntü nedeniyle korkutucu olsa da hastanın genel durumu iyidir. Genellikle yanaklarda, kulaklarda ve ekstremitelerde saptanır. Anüler ve rozet şekilli ürtikeryal plaklar targetoid purpurik lezyonlara dönüşmektedir. Lezyonlar nadiren nekrotik-



Resim 3. Hastanın başvuru anında vücudunda yaygın şekilde görülen hemorajik ve ödemli lezyonlar



Resim 5. Hastanın başvuru anında gözlenen ayak sırtında ödem



Resim 4. Hastanın başvuru anında vücudunda yaygın şekilde görülen hemorajik ve ödemli lezyonlar

leşmektedir. Bu döküntülere çok yüksek olmayan ateş ve yüzde, kulakta, ekstremitelerde meydana gelen ödem de eşlik edebilir. Döküntüler genellikle 1-3 haftada kendiliğinden iyileşir ve hastalık nadiren de olsa tekrarlayabilmektedir (2, 4, 5). Olgularımızın döküntüleri ani olarak başlamış ve her iki hasta da genel durumu iyi olmasına rağmen döküntü görünümünün kötü olması nedeniyle acil servise getirildi. Hastane başvurularında her iki olgunun da ateşi yoktu. Ayrıca ikinci olgumuzun bilateral ayaküstünde ödem bulunmaktaydı. Olgularımızda döküntüler üçüncü günden itibaren gerilemeye başladı ve ikinci hafta ortalarında döküntülerin iz bırakmadan iyileştiği görüldü.

Hastalarda genellikle iç organ tutulumu görülmemektedir. Hastalık nadiren böbrek tutulumu sonrası proteinüri ve hematüri ile barsak tutulumu sonrası gastrointestinal kanama şeklinde bulgulara neden olabilmektedir (6). Olgularımızın klinik ve laboratuvar takiplerinde cilt tutulumu dışında herhangi bir patolojiye rastlanmadı.

Akut infantil hemorajik ödem tanısını koymak için günümüzde kullanılan spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Akut faz reaktanlarında enflamasyonun göstergesi olarak yükselme ile hemogramda BKS ve trombosit artışı görülebilir (2, 4, 5). Punch biyopsi ile lezyondan örnek alınması AIHÖ tanısı klinik ile konulabileceği için rutin olarak önerilmemektedir. Histopatolojik değerlendirmede immüno Floresan boyama ile C3, fibrinojen, Ig G, Ig M, Ig A, Ig

E birikimi beklenmektedir ve bulgular lökositoklastik vaskülit ile uyumlu bulunmaktadır (7). Olgularımızın CRP ve trombosit değerleri hafif yüksekti ancak BKS normal sınırlardaydı. İlk olgumuzun tanısı klinik bulgular ile konulmuşken ikinci olgumuzda hastadan deri biyopsisi alındı. İmmünfloresan inceleme sonucunda C3, fibrinojen, Ig A ve immunkompleks birikimi saptandı ve AİHÖ tanısı ile uyumluydu.

Akut infantil hemorajik ödemin ayırıcı tanısına döküntü nedeniyle birçok hastalık girmektedir. Özellikle HSP, eritema multiforme, ilaç erüpsiyonları, ürtikeryal vaskülit, Kawasaki hastalığı, meningokokal hastalıklar, çocuk istismarı, böcek ısırığı ve Sweet sendromu düşünülmesi gereken hastalıklardandır (4, 5). Ancak AİHÖ hastalığının sıklıkla iki yaş altında olması, yüz, kulaklar ve ekstremitelerde ödem ile birlikte hedef benzeri purpurik veya ekimotik lezyonların bulunması, sistemi organ tutulumu olmaması, kısa sürede kendiliğinden iyileşmesi ve hastanın genel durumunun iyi seyretmesi HSP başta olmak üzere diğer hastalıklardan ayırımında hekimlere kolaylık sağlamaktadır.

Hastalığın tedavisi semptomatiktir. Antihistaminik ve steroid ile tedavi birçok vakada denenmişse de hastalığın seyrini etkilemediğinden sistemik tedaviye gerek olmadığı düşünülmektedir (2, 4). Biz vakalarımızı sadece intravenöz hidrasyon ile takip ettik ve ek bir tedaviye ihtiyaç duymadık.

SONUÇ

Kendini sınırlayan iyi huylu bir hastalık olan AİHÖ korkutucu görünümü nedeniyle aileyi ve hekimleri endişeye sevk etmektedir. Bu endişe ile hastalara gereksiz tetkik ve tedavi uygulamaları yapılmaktadır. Olgularımız ile bu endişeyi ve gereksiz tıbbi uygulamaları önlemeyi amaçladık.

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Ö.K., M.M.N.E.; Tasarım - Ö.K., R.Y.; Denetleme - K.K., R.C.T., E.Ö.; Kaynaklar - Ö.K., M.M.N.E., N.B., R.Y.; Veri toplanması

ve/veya işlemesi - Ö.K., M.M.N.E., N.B., R.Y.; Analiz ve /veya yorum - Ö.K., E.Ö.; Literatür Taraması - Ö.K.; Yazıyı Yazan - Ö.K., M.M.N.E.; Eleştirel İnceleme - K.K., R.C.T., E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Ö.K., M.M.N.E.; Design - Ö.K., R.Y.; Supervision - K.K., R.C.T., E.Ö.; Resources - Ö.K., M.M.N.E., N.B., R.Y.; Data Collection and/or Processing - Ö.K., M.M.N.E., N.B., R.Y.; Analysis and/or Interpretation - Ö.K., E.Ö.; Literature Search - Ö.K.; Writing Manuscript - Ö.K., M.M.N.E.; Critical Review - K.K., R.C.T., E.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.

KAYNAKLAR

1. Karaman K, Akbayram S, Garipardıç M, Öner AF. Akut İnfantil Hemorajik Ödem: İki Olgunun Sunumu. Türkiye Çocuk Hast Derg 2016; 3: 216-8.
2. Gül N, Çelik T, Kara F, Dilen F, Temiz F, Çelik Ü. Acute Infantile Hemorrhagic Edema: A Case and Literature Review. J Pediatr Inf 2015; 9: 175-7.
3. Millard T, Harris A, MacDonald D. Acute infantile hemorrhagic oedema. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 837-9.
4. Karaduman A, Evans SE. In: Yurdakök M editor. Yurdakök Pediatri. Deri Hastalıkları; 2017.p.4902
5. Temel EÜ, Öz NA, Temizkan RC, Hıdımoğlu B, Kocabay K. Kötü Görünümlü İyi Huylu Hastalık: Akut İnfantil Hemorajik Ödem. Curr Pediatr 2017; 15: 51-4.
6. Garty BZ, Ofer I, Finkelstein Y. Acute hemorrhagic edema of infancy. Isr Med Assoc J 2002; 4: 228-9.
7. Saraclar Y, Tinaztepe K, Adalıoğlu G, Tuncer A. Acute hemorrhagic edema of infancy (AHEI)-a variant of HenochSchönlein purpura or a distinct clinical entity? J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 473-83.

