



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Cilt / No: 56

Sayı / No: 3

Aralık / December 2018

İÇİNDEKİLER/ CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

- Deneyisel İrritabl Bağırsak Sendromunun İntestinal Yüzey Epitelinde Bulunan Dopaminerjik Yolaklar Üzerindeki Etkisi

Fatma ŞİMŞEK ve Ark.

- Is hypertonic dextrose injection effective in the treatment of plantar fasciitis: A clinical randomized study

Elif Umay ALTAS ve Ark.

- Farklı Hasta Gruplarındaki Tedavi Sürecinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Ayşe Gülsün AKSÜT ve Ark.

- Esansiyel Tremor Hastalarında Yüz Duygu Tanıma

Yıldızhan ŞENGÜL ve Ark.

- Atrofik Vaginit Tedavisinde Uzun Dönem Düşük Doz 17- β Estradiol Vaginal Tablet Uygulamalarının; Klinik Etkinliği ve Endometrial Sonuçları

Dilek UYSAL ve Ark.

- Premenstrüel Sendromlu Olgularda Tiroid Fonksiyon Testleri

Hakan ÇÖKMEZ ve Ark.

- Acil Serviste Akut Aort Diseksiyonu Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi

Erkan DOĞAN ve Ark.

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

- Amniyon Sıvı Embolisi Nedenli Bir Ölüm Olgusu

Yasemin BALCI ve Ark.

- Ulnar Sinir Palsisinin Nadir Bir Nedeni: Radius Distal Uç Kırığı Sonucu Ulnar Sinirin Dorsal Deplasmanı

Gürkan YILDIZ ve Ark.

- Laparoskopi Sonrası Umbilical Trokar Yeri Hernisi

Eren AKBABA

- The Concurrence three different benign pathologies in one nose

Ozan GÖKDOĞAN ve Ark.

DERLEME/ REVIEW

- Çocuklarda IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjileri

İrem TURGAY YAMUR ve Ark.

EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

THE MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

Baş Editör / Editor-in-chief

Prof. Dr. A. Akın SİVASLIOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

İngilizce Dil Editörü/ English Language Editor

Doç.Dr. Gonca Gül BURAL

*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Polikliniği*

İstatistik Editörü/Statistical Editor

Prof. Dr. Eray ÇALIŞKAN

VM Kocaeli Medical Park Hastanesi

Dergimiz TUBİTAK/ULAKBİM-TR Dizin kapsamındadır.

Dergimizin Amacı:

Akademik Çalışmaların Tüm Hekimlere Duyurulması

Dergimizin Kapsamı:

Tüm Klinik Ve Temel Tıp Bilimleri

Sahibi /Owner

**İzmir Hastanelerine Yardım
ve Bilimsel Araştırmaları
Teşvik Derneği Adına**
On behalf of the Society of
Aid to Hospitals of İzmir
and Fosterage of Scientific
Investigations

Dr. İlgül BİLGİN

Dernek Başkanı
Chairman of the society

Sorumlu Müdür /Director in charge

Dr. A.Akın SİVASLIOĞLU

Yönetim Adresi/

Administration address

177/7 Sok. No:1 D:1 Yeşilyurt
Tel: 0 232 244 34 38

Dergi Sekreterliği/Secretary **Aslı GİRİT**

4 ayda bir olmak üzere yılda 3
sayı yayınlanır.
Dergi basım ayları
Nisan, Ağustos ve Aralık' tır.

The periodical is published
three times in a year. The
printing months are April,
August and December

Dergimizin web adresi <http://www.egeklinikleritipdergisi.com>

Dergimizin Eski Adı: İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi' dir. (1964-2012)

Basım Yeri/ Printed in: Berke Ofset Ve Baskı Sistemleri **Adres:** Sanayi Caddesi No:30 Kazım Dirik Mah. Bornova-İZMİR
Tel: 0232 449 97 97 **Fax:** 0232 449 70 97 **Mail:** info@berkeofset.com.tr

DANIŞMA KURULU/ADVISORY BOARD

- Uzm. Dr. Gökhan AFACAN- İ.K.Ç. Ünv. A.E.A. Hast. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji
Prof. Dr. Murat AKSUN-İ.K.Ç. Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği
Prof. Dr. Cezmi AKKIN-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Göz ABD
Prof. Dr. Galip AKHAN-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği
Prof. Dr. Enver ALTAS -İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği
Prof. Dr. Özgür ASLAN-Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Kardiyoloji ABD.
Prof. Dr. Yüksel ATAY- Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Kalp Damar Cer. ABD.
Doç. Dr. Funda ATAMAZ- Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD.
Uzm. Dr. H. Mücahit ATALAY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nükleer Tıp
Doç. Dr. Çetin AYDIN - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Kadın Doğum Kliniği
Doç. Dr. Kaan BAL - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği
Doç. Dr. Uğur BALCI - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Üroloji Kliniği
Doç. Dr. Korhan Barış BAYRAM- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Fizik Tedavi ve Reh. Kliniği
Uzm. Dr. İlgül BİLGİN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği
Doç. Dr. Yeşim BECKMANN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği
Prof. Dr. Murat BOZKURT-Yıldırım Beyazıt Ünv., Ortopedi ve Trav. ABD.
Prof. Dr. Çağrı BÜKE-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD
Doç. Dr. Abdullah Erdem CANDA-Ankara Atatürk Eğt. ve Araşt. Hastanesi Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Fulya ÇAKALAĞAOĞLU- İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı
Prof. Dr. Alpaslan ÇAKAN-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.
Yrd. Doç. Dr. Gülay OYUR ÇELİK- İ.K.Ç.Ünv. Sağlık Bilimleri Fakültesi Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıkları Bölümü
Doç. Dr. Mehmet ÇELEBİSOY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Nöroloji Kliniği
Prof. Dr. Candan ÇİÇEK-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji ABD.
Doç. Dr. Nihal DEMİREL-Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hast. Çocuk Hast., Yenidoğan
Doç. Dr. Çetin DİNÇEL-Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği
Prof. Dr. Giuseppe DODI-Padua University Hospital, First General Surgery Unit
Doç. Dr. Tuba EDGÜNLÜ- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Tıbbi Biyoloji ABD.
Prof. Dr. Oktay ERGENE-Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Kardiyoloji ABD.
Yrd. Doç. Dr. Nazile ERTÜRK – Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Cerrahisi ABD.
Doç. Dr. Demet ETİT-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı
Doç. Dr. Leyla GÜLSEREN-İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği
Doç. Dr. Soner GÜRSOY-Dr. Suat Seren Göğüs Hast. Cer. Eğt. Ve Araşt. Hastanesi, Göğüs Cer. Kliniği
Prof. Dr. Rezzan GÜNAYDIN- MedicalPark Hastanesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon
Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Kadın Hast. ABD.
Prof. Dr. Mehmet HACİYANLI- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Genel Cerrahi Kliniği Kliniği
Prof. Dr. Mine HEKİMİL-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Patoloji ABD.
Uzm. Dr. Arif KARAGÖZ- İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp
Doç. Dr. Volkan KARAÇAM- Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Göğüs Cer. ABD.
Prof. Dr. Ali KARAKUZU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Dermatoloji Kliniği
Doç. Dr. Pelin KARTAL DURMAZLAR-S.B. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğt. ve Araşt. Hast., Dermatoloji Kliniği
Doç. Dr. Mustafa KARAÇELİK -İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi
Doç. Dr. Kaan KATIRCIOĞLU- İ.K.Ç.Ünv.A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Reanimasyon Kliniği
Uzm. Dr. Uğur KOCA - İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD.
Prof. Dr. Gülnihal KUTLU – Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Nöroloji ABD.
Prof. Dr. Mehmet KÖSEOĞLU- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Biyokimya Laboratuvarı
Prof. Dr. Mehmet KIZILKAYA- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Kliniği
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE-Erzurum Atatürk Ünv., Kadın Doğum Kliniği
Doç. Dr. Levent METE- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Psikiyatri Kliniği
Prof. Dr. Mustafa NİŞANCI- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Plastik Cerrahi Kliniği
Prof. Dr. Haşim OLGUN- Muğla Sıtkı Koçman Ünv., Çocuk Kardiyoloji ABD.
Prof. Dr. Orhan OYAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Radyoloji
Doç. Dr. Ali ÖLMEZOĞLU- Celal Bayar Ünv. Tıp Fakültesi Radyasyon Onkoloji
Prof. Dr. F. Esra ÖZER -Muğla Sıtkı Koçman Ünv. Neonatoloji Kliniği
Prof. Dr. Behzat ÖZKAN- İstanbul Medeniyet Ünv., Çocuk Endokrinoloji
Dr. Cem PEŞKERSOY-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi,Diş Hekimliği Fakültesi
Prof. Dr. Peter PETROS- UNSW Academic Dept. Of Surgery St Vincent's Clinical School, University of Western Australia
Prof. Dr. Ercan PINAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği
Doç. Dr. Hüsnü PULLUKÇU-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD.
Prof. Dr. Sülen SARIOĞLU-Dokuz Eylül Ünv.Hastanesi, Patoloji ABD
Prof. Dr. İbrahim Muhittin ŞENER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast. Ortopedi Kliniği
Uzm. Dr. Atilla ŞENCAN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.,Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Doç. Dr. Ercüment TARCAN- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği
Op. Dr. Bekir TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., KBB Kliniği
Doç. Dr. Fatma TATAR- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği
Prof. Dr. Hasan TATARI-Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD.
Doç. Dr. Cengiz TAVUSBAY- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Genel Cerrahi Kliniği
Doç. Dr. Nesrin TÜRKER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., İntaniye Kliniği
Prof. Dr. Sezgin ULUKAYA- Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği
Uzm. Dr. Serap URAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Enfeksiyon Hast. Kliniği
Prof. Dr. Mehmet UĞURLU-Yıldırım Beyazıt Ünv., Aile Hekimliği ABD.
Op. Dr. Dilek UYSAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği
Prof. Dr. Erden Erol ÜNLÜER- Uşak Ünv. A.E.A.Hast., Acil Tıp ABD.
Prof. Dr. İdil ÜNAL-Ege Ünv. Tıp Fakültesi Hast., Deri ve Zührevi Hast. ABD.
Prof. Dr. Nurettin ÜNAL- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast.Çocuk Kardiyolojisi
Prof. Dr. Nur YAPAR-Dokuz Eylül Ünv. Hastanesi, Enfeksiyon Hast. ABD.
Doç. Dr. Aşkın YILDIZ- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Kadın Doğum Kliniği
Doç. Dr. Seyran YİĞİT- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Patoloji Laboratuvarı
Prof. Dr. Levent YOLERİ- Celal Bayar Ünv., Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi ABD.
Doç. Dr. Süreyya GÜL YURTSEVER- İ.K.Ç.Ünv. A.E.A.Hast., Mikrobiyoloji Laboratuvarı

GENEL BİLGİLER

Ege Klinikleri Tıp Dergisi, İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel Araştırmaları Teşvik Derneği'nin süreli yayın organıdır. Yılda üç sayı olarak yayımlanır. Basım ayları Nisan, Ağustos ve Aralık'tır. Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, baş editör ve en az yurt içi-yurt dışı iki danışman incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

BİLİMSEL SORUMLULUK

Tüm yazarlar çalışmaya direkt olarak katkıda bulunmalıdır. Yazar olarak tanımlanmış tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halin onaylanmasında rol almalıdır. Bilimsel kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

ETİKSEL SORUMLULUK

İnsan çalışmaları ile ilgili tüm makalelerde 'yazılı onamım' alındığını, çalışmanın Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre yapıldığı ve lokal etik komite tarafından onayın alındığını bildiren cümleler mutlaka yer almalıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneyleri bildirirken yazarlar; laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilip edilmediğini mutlaka bildirmelidirler.

Ege Klinikleri Tıp Dergisi yazarların cümlelerinden sorumlu değildir. Makale bir kez kabul edildikten sonra derginin malı olur ve dergiden izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Tüm retrospektif, prospektif ve deneysel çalışma makaleleri bioistatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde net olarak belirtilmelidir (örn, p=0.014).

YAZIM DİLİ

Derginin resmi dilleri Türkçe ve İngilizce'dir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'nca (www.tdk.gov.tr) www.tdk.gov.tr yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve gramer hataları sunulan verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilir. Yazım ve gramer kurallarına metin yazımı yazarların sorumluluğundadır.

TELİF HAKKI BİLDİRİMİ

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Ege Klinikleri Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

YAZI TİPLERİ

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutar. Dergi editörü derleme yazımı için yazar veya yazarlardan istekte bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir". Orijinal makaleler 2500 kelime ve 25 kaynaktan fazla olmamalıdır.

Olgu Sunumları: Dergi, tıbbın her alanındaki belirgin öneme haiz olgu sunumlarını yayınlar. Yazar sayısı 6'yı, kaynak sayısı ise 5'i geçmemelidir.

Editör'e Mektup: Metin 400 kelimeyi geçmemeli ve kaynak sayısı ise en fazla 3 olmalıdır (kaynaklardan biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır)

YAZI GÖNDERİMİ

Tüm yazılar elektronik ortamda ihdergi@yahoo.com adresine gönderilmelidir.

Kapak mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam ismi ve kısa başlığı (karakter sayısı ve boşluklar toplamı 55'i geçmemelidir) olmalıdır. Katkıda bulunanların adlarını ve çalıştıkları kurumları listeleyin. Yazışmaların yapılabacağı yazar (yazışma yazarı) belirtilmelidir. Bu yazar yayının basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacaktır. Öte yandan tüm yazarların ORCID nu-

marası da eklenilmeli, ORCID numarası olmayan yazarlar en kısa zamanda edinmelidir. <http://orcid.org> adresinden bireysel ORCID için ücretsiz kayıt oluşturulabilir.

Öz ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. İlaveten 3 adet anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir.

Giriş: Giriş bölümü kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına yönelik temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sınındığını bildirmelidir.

Gereç ve yöntemler: Okuyucunun sonuçları yeniden elde edebilmesi için açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklayın. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaralarını, firma ismini ve adresini (şehir, ülke) belirtin. Tüm ölçümleri metrik birim olarak verin. İlaçların jenerik adlarını kullanın.

Bulgular: Sonuçlar mantıklı bir sırayla metin, tablo ve görüntüler kullanılarak sunulmalıdır. Çok önemli gözlemlerin altını çiziniz veya özetleyin. Tablo ve metinleri tekrarlamayın.

Tartışma: Çalışmanın yeni ve çok önemli yönlerine, sonuçlarına vurgu yapın. Tartışma bölümü çalışmanın en önemli bulgusunu kısa ve net bir şekilde içermeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Yazarlara, çalışmanın esas bulgularını kısa ve özlü bir paragrafla vurgu yapmaları önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak atanmayan kişilere teşekkür etmelidir.

Kısaltmalar: Kelime veya söz dizimini ilk geçtiği yerde parantez içinde verilir. Tüm metin boyunca o kısaltma kullanılır.

Tablolar: Metin içinde tablolar ardışık olarak numara-

landırılmalıdır. Her bir tabloya bir numara ve başlık yazın. Tablolar fotoğraf veya grafik dosyası olarak gönderilmemelidir.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. "Uniform Requirements for Manuscript Submitted to Biomedical Journals" formatını kullanın. Yazar sayısı altı veya daha az ise hepsini, yedi veya daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazın ve 've ark.'ı ilave edin. Dergi isimleri tam olarak verilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Cumulated Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklere uygun olmalıdır.

Dergi makaleleri için örnek

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery*. 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

İLETİŞİM

Prof.Dr. A.Akın SİVASLIOĞLU

Baş Editör

İzmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt/ İZMİR

Tel: 0232 244 34 38

e-mail. indhdergi@yahoo.com

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

GENERAL INFORMATION

The Medical Journal of Aegean Clinics is a periodical of the Society of Aid to Hospitals of İzmir and Fostering of Scientific Investigations. The journal is published three times in a year. The printing months are April, August and December.

The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns

Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the head editor and two peer reviewers. The study is published once the approval of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers comments.

SCIENTIFIC RESPONSIBILITY

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criterias.

ETHICAL RESPONSIBILITY

Manuscripts concerned with human studies must contain statements indicating that informed, written consent has been obtained, that studies have been performed according to the World Medical Association Declaration of Helsinki (<http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) and that the procedures have been approved by a local ethics committee. When reporting experiments on animals, authors should indicate whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed. All Authors are responsible for the quality, accuracy, and ethics of the work. The Medical Journal of Aegean Clinics takes no responsibility for the Authors' statements. The manuscripts, once accepted, become property of the journal and cannot be published elsewhere without the written permission of the Journal.

STATISTICALLY EVALUATION

All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given clearly in the manuscripts (e.g. $p=0.014$).

LANGUAGE

The official languages of the Journal are Turkish and English.

Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts.

All spelling and grammar mistakes in the submitted articles, are corrected by the editor without changing the data presented.

It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

COPYRIGHT STATEMENT

A copyright transfer statement indicating that the 'The copyright to this article is transferred to The Medical Journal of Aegean Clinics and will be effective if and when the article is accepted for publication' should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

ARTICLE TYPES

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should not exceed 2500 words and 25 references.

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. The number of authors should not exceed 6 in the case reports.

Letter to the Editor: Text should not exceed 400 words, and include no more than 3 references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

MANUSCRIPT SUBMISSION

All manuscripts must be submitted electronically to the ihdergi@yahoo.com

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page provide the complete title and a running title (not to exceed 55 characters and spaces). List each contributor's name and institutional affiliation. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial office updated with any change in details until the paper is published. All authors are also asked to submit their ORCID number, if they do not have it, it is kindly asked to be enrolled for the number form the webpage of <http://orcid.org>.

Abstract and Key Words: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to three key words in alphabetical order.

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Underline or summarize only the most important observation. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research.

Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbrevi-

ation is used through the main text

Tables: Tables should be numbered consecutively within the text. Provide a number and title for each table.. Tables should not be submitted as photographs or graphics files.

Figure and table legends: Cite all tables and figures in the text, numbering them sequentially as they are cited. Each figure must have a corresponding legend. The legend must be numbered with a natural number

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. Use of the form of the "Uniform requirements for manuscript submitted to biomedical journals" List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add 'et al'. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of cumulated Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for journal articles:

Sigel B, Machi J, Beitler JC, Justin JR. Red cell aggregation as a cause of blood-flow echogenicity. *Radiology* 1983;148(2):799-802.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 1118-20.

Format for Chapter from a book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. *Fundamentals of Anorectal Surgery*. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. *Clinical Investigation and Function*, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

COMMUNICATION

Prof. A. Akin SİVASLIOĞLU

Head Editor

Izmir Hastanelerine Yardım ve Bilimsel

Araştırmaları Teşvik Derneği

Yeşilyurt, Izmir/TURKEY

Tel: 0 232 244 34 38

e-mail: idhdergi@yahoo.com

İÇİNDEKİLER / CONTENTS

KLİNİK ÇALIŞMALAR/ CLINICAL TRIALS

- Deneyisel İrritabl Bağırsak Sendromunun İntestinal Yüzey Epitelinde96**
Bulunan Dopaminerjik Yolaklar Üzerindeki Etkisi
The Effects of Experimental Irritable Bowel Syndrome on Dopaminergic Pathways in Intestinal Surface Epithelium
Fatma ŞİMŞEK, Selen BAHÇECİ

- Is hypertonic dextrose injection effective in the treatment of plantar fasciitis: 102**
A clinical randomized study
Plantar fasiit tedavisinde hipertonic dekstrozu enjeksiyonu etkili midir: Klinik randomize çalışma
Elif Umay ALTAS, Ayhan ASKIN, Aliye TOSUN

- Farklı Hasta Gruplarındaki Tedavi Sürecinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi109**
Evaluation of Quality of Life in The Treatment Process in Different Patient Groups
Ayşe Gülsün AKSÜT, Nazlı SOYSAL, Umut Gök BALCI, Kurtuluş ÖNGEL

- Esansiyel Tremor Hastalarında Yüz Duygu Tanıma 114**
Facial Emotion Recognition in the Patients With Essential
Yıldızhan ŞENGÜL, Abdulkadir TUNÇ, Onur YILMAZ, Ahmet ÖZTÜRK

- Atrofik Vaginit Tedavisinde Uzun Dönem Düşük Doz 17-β Estradiol119**
Vaginal Tablet Uygulamalarının; Klinik Etkinliği ve Endometrial Sonuçları
The Clinical Efficacy and Endometrial Outcome of Long-term Low-dose
17-β Estradiol Vaginal Tablet Applications in the Treatment of Atrophic Vaginitis
Dilek UYSAL, Ali BALOĞLU

- Premenstrüel Sendromlu Olgularda Tiroid Fonksiyon Testleri128**
Thyroid Function Tests in Cases With Premenstrual Ssyndrome
Hakan ÇÖKMEZ, Ayşegül GÜLBAHAR

- Acil Serviste Akut Aort Diseksiyonu Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi131**
Retrospective Analysis of Patients Diagnosed as Acute Aortic Dissection in Emergency Department
Erkan DOĞAN, Akkan AVCI, Müge GÜLEN, Ertan CÖMERTPAY, Begüm Şeyda AVCI, Salim SATAR

OLGU SUNUMLARI/ CASE REPORTS

- Amniyon Sıvı Embolisi Nedenli Bir Ölüm Olgusu138**
Amniotic Fluid Embolism as a Cause of Death: A Case Report
Yasemin BALCI, Ümit Ünüvar GÖÇEOĞLU

- Ulnar Sinir Palsisinin Nadir Bir Nedeni: Radius Distal Uç Kırığı Sonucu Ulnar Sinirin Dorsal Deplasmanı143**
A Very Rare Cause Of Ulnar Nerve Palsy: Dorsal Shift of the Ulnar Nerve After Distal Radius Fracture
Gürkan YILDIZ, Mesut TAHTA, Eyüp Çağatay ZENGİN, Ahmet SAVRAN

- Laparoskopi Sonrası Umbilical Trokar Yeri Hernisi146**
Umbilical Port Hernia Following Laparoscopic Surgery
Eren AKBABA

- The Concurrence three different benign pathologies in one nose149**
Bir burunda 3 farklı iyi huylu patolojinin es zamanlı bulunması
Ozan GÖKDOĞAN, Harun ÜÇÜNCÜ

DERLEME/ REVIEW

- Çocuklarda IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjileri154**
Non IgE Mediated Food Allergies in Children
İrem TURGAY YAMUR, Özge YILMAZ TOPAL, Emine DİBEK MISIRLIOĞLU

DeneySEL İrritabl Bağırsak Sendromunun İntestinal Yüzey Epitelinde Bulunan Dopaminerjik Yolaklar Üzerindeki Etkisi

The Effects of Experimental Irritable Bowel Syndrome on Dopaminergic Pathways in Intestinal Surface Epithelium

Fatma ŞİMŞEK 0000-0002-7131-7035
Selen BAHÇECİ 0000-0001-8820-104X

Yazışma Adresi: Fatma ŞİMŞEK
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, İzmir
E posta : fatmaelasimsek@gmail.com

Öz

Amaç: İrritabl bağırsak sendromu (İBS), merkezi sinir sistemi ve periferik bağırsak sisteminin disfonksiyonuyla indüklenen ve yılda nüfusun yaklaşık % 10-15'ini etkileyen bir hastalıktır. Visseral aşırı duyarlılık, irritabl bağırsak sendromunun önemli bir patofizyolojik özelliği olmasına rağmen, moleküler mekanizmaları halen iyi anlaşılmamıştır. Bununla birlikte biriken kanıtlar, dopaminerjik sistemin İBS'de bozulduğunu göstermektedir; ancak mekanizması ile ilgili çok az şey bilinmektedir. Amacımız; İBS oluşturulmuş sıçan modelinde visseral hipersensitivite ile intestinal mukozadaki dopaminerjik sinyal yolakları olan c-fos, CREB ve ERK arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Gereç ve Yöntem: İBS benzeri visseral hipersensitivite oluşturulan sıçanlara doğumdan sonra 8-21 günlerinde, salin içinde % 0.5 asetik asit (AA) kolon içine infüzyon şeklinde günde bir kez verildi. Kontrol hayvanlarına AA yerine salin verildi. Deneyler 8 haftanın bitiminde sonlandırıldı. Her iki grubun kolon morfolojisi hematoksilen ve eozin boyama ile histolojik olarak değerlendirildi ve yine elde edilen dokular c-fos, CREB ve ERK düzeyleri için immünohistokimyasal olarak analiz edildi.

Sonuç: Hematoksilen ve eozin boyamada iki grup arasında morfoloji açısından fark yoktu. İBS'de c-fos immünoreaktivitesinin kontrol gruplarına göre anlamlı olarak arttığı bulundu ($p < 0.05$).

Tartışma: c-fos'un artmış ekspresyonu İBS' nin etiyolojisinde kilit mekanizmalardan biri olabilir. Bu nedenle, İBS hastalarının tedavisinde bu yolağın düzenlenmesi önemli bir hedef olabilir.

Anahtar Kelimeler: İrritabl bağırsak sendromu, dopaminerjik sistem, c-fos, bağırsak yüzey epiteli, immünohistokimya.

Abstract

Objective: Irritable bowel syndrome (IBS) is induced by dysfunction of central nervous and peripheral intestinal systems, which affects an estimated 10–15 % population worldwide annually. Although visceral hypersensitivity is a major pathophysiological feature of irritable bowel syndrome (IBS), its molecular mechanisms are still poorly understood. Accumulating

Geliş Tarihi: 08/02/2018
Kabul Tarihi: 16/03/2018

evidence demonstrates that dopaminergic system is dysregulated in IBS; however, very little is known on its mechanism. We aimed to evaluate the relationship between the dopaminergic signaling pathway of c-fos, CREB and ERK in intestinal mucosa and visceral hypersensitivity in rat model of IBS.

Material and Methods: The rat model of IBS-like visceral hypersensitivity was induced by intra-colonic infusion of 0.5% acetic acid (AA) in saline once daily from postnatal days 8-21. Control animals received saline instead of AA. Experiments were performed at the end of the 8 weeks. Besides, morphology of both groups was assessed with hematoxylin and eosin staining; tissues obtained from rat model were analyzed for c-fos, CREB and ERK levels in colon by immunohistochemistry.

Results: In hematoxylin and eosin staining, there was no difference with regard to morphology between two groups. c-fos immunoreactivity was found to be significantly increased in IBS when compared to control groups ($p<0.05$).

Conclusions: Elevated expression of c-fos might be one of key mechanisms in etiology of IBS. Therefore, regulation of this pathway could be a major targeting effect when treating IBS patients.

Keywords: Irritable bowel syndrome, dopaminergic system, c-fos, intestinal surface epithelium, immunohistochemistry

Giriş

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), stres veya emosyonel gerilimin yüksek düzeyde olduğu dönemde ortaya çıkan veya artan, karında açıklanamayan ağrı, şişkinlik ve bağırsak alışkanlığı değişikliğine yol açan fonksiyonel bir bağırsak hastalığı olarak tanımlanır (1).

Yaşam kalitesini olumsuz etkilemesiyle beraber yıllık sağlık masrafları açısından önemli bir ekonomik yükü vardır (2). İBS' nin patofizyolojisi hala açık değildir ancak kesin olan beyin-bağırsak ekseninde bir düzensizlik içermesidir (3).

Beyin (santral sinir sistemi-SSS) ile bağırsağın (enterik sinir sistemi-ESS) his ve motor fonksiyonu karşılıklı etkileşim içinde olup beyin bu fonksiyonu modüle eder. Normal kişilerde, rektal distansiyon oluştuğunda, limbik sistem aktive olarak duyuşal his girişinin azalmasını sağlar. İBS'li hastalarda bu aktivasyonun olmaması nedeniyle barsak hassasiyetinin anormal şekilde algılanması (visseral hipersensitivite) hali ortaya çıkar (4,5). İBS patogeneğinde, en önemli semptomun visseral hipersensitivite olduğu söylenmekte ancak kesin mekanizması halen bilinmemektedir. Ayrıca hipersensitivitenin hastalarda karın ağrısına katkıda bulunduğu konusunda da genel bir görüş birliği vardır (6). Visseral aşırı duyarlılığın patofizyolojisi

üzerine yapılmış daha önceki çalışmalar, barsak duvarında serotonin gibi anormal nöroendokrin reaksiyonların olduğunu ortaya koymuştur (7). Vücutta bulunan toplam serotoninin (5-HT) % 80'i gastrointestinal sistemdedir ve bu sinyal, beyin-bağırsak iletişiminin ve fonksiyonel gastrointestinal bozuklukların modülasyonunda önemli bir rol oynamaktadır (8,9). İBS hastalarının kolon mukozasından salınan çözünür faktörler, visseral afferent nöronları aktive eder ve sıçan ve farelerde yapılan bir çalışmaya göre; visseral hipersensitiviteye neden olur (7). Ayrıca bu afferent nöronlar bağırsaktaki sirküler ve longitudinal yerleşimli kasların arasında yer alan Myenterik pleksuslardaki nöronlar olup mukoza ve kaslardaki sensorik reseptörlerden bilgi alırlar (10).

Böylece, kolon mukozası, özellikle de epitel hücreleri, kolonik lümeninden derin ESS'ye olan sinirler arasındaki etkileşime katılır. Bu etkileşimin düzenli olup olmasına göre sindirim hastalıklarının gelişmesine veya korunmasına yol açar. Bu nedenle, mukoza hücreleri İBS'de visseral hipersensitivite patogeneğinde umut verici hedeflerdir (11). Hipotezimiz; dopaminerjik sistemin bir parçası olan serotonin İBS ile yakından ilişkili olduğuna göre, kolon mukozası hücrelerinden salınan dopaminerjik sistemle ilişkili yolaklar da önemli olabilir ve bu yolaklar tedaviye yön verebilir.

Bu bağlamda, hem dopaminerjik sistemle hem de birbirleriyle bağlantılı olan 3 yolağı belirledik; c-fos, CREB ve ERK. Dopamin bağımlı cevaplar, erken başlangıç geni (IEG) c-fos, dynorphin, ve enkefalinler gibi striatal cAMP yanıt elemanı (CREB) bağımlı genlerin transkripsiyonu ile oluşur (12). IEG olarak bilinen c-fos, CREB'i aktive eden genlerden biridir (13). Öğrenme, uyarılma, apoptoz gibi birçok hücreyel hedefi olan hücre dışı sinyal kontrollü kinaz (ERK) yolağının stresli durumlara maruz kalındığında ekspresyonu artar ve hücre içi sinyal yollarını etkiler. ERK miktarı arttığında ise transkripsiyon faktörü olan c-fos ve CREB i de tetikler (14,15).

Bu açıdan baktığımızda; c-fos, CREB ve ERK yolaklarının hep birlikte dopaminerjik sistemle ilişkili olduğu, bu sistem için her biri ayrı önemli olan ancak birbirlerini de etkileyen yolaklar olduğu görülmektedir. Bu nedenle, çalışmayı, İBS ve kontrol grupları arasında bu yolakların visseral hipersensitivitenin muhtemel moleküler mekanizmasını açıklayabileceği hipotezini test etmek için planladık.

Gereç ve Yöntemler

Hayvanlar

Deneyler Dokuz Eylül Üniversitesi Deneyisel Hayvan Laboratuvarında, bir haftalık yaklaşık 25-30 gr erkek Wistar-Albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirildi. Sıçanlar, 12 saat aydınlık kontrollü bir odada 22 ± 2

° C’de standart kemirgen kafeslerde yiyebilecekleri kadar gıda ve su ile barındırıldı. Deneyde kullanılan yeni doğan sıçanlar laktasyon döneminde olduğu için 1 yetişkin dişi sıçan ile bir ay boyunca barındırıldı. Çalışma protokolü, Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Etiği Komitesi tarafından gözden geçirildi ve onaylandı.

İBS Modelinin Oluşturulması

Yenidoğan erkek Wistar-Albino sıçanları randomize iki gruba ayrıldı. Grup 1; kontrol grubuna (n = 5) kolon infüzyonu için % 0.9 salin verildi. Grup 2; İBS olarak belirlenen gruba ise (n = 7) postnatal 8-21. günler (8-14 günler için günde 0.3 mL ve 15-21 gün boyunca günde 0.5 mL) arasında günde % 0.5 asetik asit solüsyonu verildi. İnfüzyon, anüsden 2 cm içeriye yerleştirilen bir koroner arteriografi kateteri ile gerçekleştirildi. Sıçanlar, 43. günde kolorektal distansiyona duyarlılık açısından test edildi (16, 17). Deneyler 8 hafta sonunda sonlandırıldı.

Visseral Duyarlılığın Değerlendirilmesi

Çalışmamızın 43. gününde visseral hipersensitivite-nin eşik derecesini değerlendirmek için rektal distansiyon sırasında oluşan karın duvarı ve beden kasılması görsel olarak kaydedildi. Küçük kutuda (20 x 8 x 8 cm) 30 dakika adaptasyondan sonra, inen kolonda (anal sınırdan 1 cm) 6F Fogarty arteriyel embolektomi kateteri (Edwards Lifesciences LLC, ABD) kullanılarak rektal distansiyon gerçekleştirildi. Rektal distansiyon; 100 uL’den başlayan ve 20 uL’lik artışlarla artan salin hacimlerinde oluşturuldu. Her ölçüm için sıçanlara her 2 dakikada 20 s rektal distansiyon yapıldı. Ölçümler doğruluk için üç kez tekrarlandı ve çoğaltılmış ölçümler arasındaki fark <% 20 idi. (16, 17, 18).

Histolojik Testler

Tüm numuneler % 10 formalinde 24-48 saat tesbit edildikten sonra rutin protokol izlenerek parafine gömüldü. Mikrotom (Leica RM2245) ile 5 µm kalınlıktaki kesitler kesildi ve hematoksilin ve eozin ile boyandı (H & E).

İmmünohistokimya

Dokular formalinle tesbit edilip, parafine gömüldükten sonra immunohistokimyasal boyama için 5 µm kalınlığında kesildi. Alınan kesitler gece boyunca 60 ° C’de saklandı ve daha sonra 30 dakika ksilen ile deparafinize edildi. Kesitler etanolla dehidrasyondan sonra, distile su ile yıkandı. Daha sonra dokular 15 dakika süreyle 37 ° C’de % 2 tripsin (ab970, Abcam, Cambridge, Birleşik Krallık) ile muamele edildi ve endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için 15 dakika %3 H2O2 çözeltisi içinde inkübe edildi. Ardından anti-c-fos primer antikoru (sc-52, Santa Cruz Biotechnology, Inc.), anti-CREB primer antikoru ve (sc-377154, Santa Cruz Biotechnology, Inc.) anti-ERK antikoru (lot: 0805 Novus Biologics) eklenerek +4 ° C’de 18 saat boyunca inkübe edildi. PBS ile 3-5 kez yıkama yapıldı ve biyotinlenmiş IgG ile inkübe edildi ardından streptavidin

peroksidaz (Histostain Plus kit cat no: 85-9043, Invitrogen) uygulandı. Sekonder antikor PBS ile 5 dakika üç kez yıkandıktan sonra kesitler immünoreaktiviteyi saptamak için diaminobenzidin (DAB-artı alt-tabaka kiti, Invitrogen) içeren DAB Substrat sistemi ile, karşıt boyama için de Mayers hematoksilin (72804E, Microm, Walldorf, Almanya) ile boyandı. Boyanan kesitler, mounting medium (Clear Mount, Mounting Medium Ref: 008110 Invitrogen, ABD) ile kapatıldı ve ışık mikroskopisi (Olympus BX-43, Tokyo, Japonya) ile gözlemlendi. Çalışma için kör olan iki gözlemci boyama skorlarını bağımsız olarak değerlendirdi.

C-fos, CREB ve ERK immün boyama yoğunluğu şu puanlar ile kategorize edildi: 0 (boyama yok), 1 (hafif boyama), 2 (orta derecede boyanma) ve 3 (yoğun boyama).

Bu çalışmanın öngörülen kısıtlılığı antikorumların fosforile formu (pERK, pCREB) yerine ERK ve CREB olarak kullanılmasıdır. Bu nedenle kontrol ve İBS’li grup arasındaki literatürde bildirilen farkların bizim çalışmamızda daha az olması beklenilmektedir.

İstatistiksel Analiz

Sonuçlar, birim sayısı (n), ortalama değerler ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak ifade edilmiştir. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırması çok boyutlu çapraz tablolar için Fisher Exact testi ile yapıldı. Sayısal değişkenlerin normalliği Shapiro-Wilk P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Visseral Duyarlılığa Yanıt

Yetişkin sıçanlarda visseral hipersensitiviteyi gözlemledik. Sıçanlar, kolorektal distansiyona duyarlılık açısından 43. günde test edildi. Artan kolorektal distansiyona yanıt olarak abdominal duvar sınırının daralması ve vücut şişkinliği, asetik asit (n = 7) grubunda kontrol (n = 5) grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (abdominal kas kontraksiyonu için 0.21 ± 0.06 ve 0.42 ± 0.19 mL ve vücut kabarıklığı için 0.43 ± 0.13 vs 0.85 ± 0.24 mL, P <0.01, t-testi). Grup 1 ile Grup 2 arasında vücut ağırlığı açısından fark yoktu (Veriler gösterilmemektedir).

Histopatolojik Bulgular

İBS ve kontrol grubu hayvan modelinde kolonun morfolojisi H&E boyaması ile gösterildi. Her iki grupta literatüre de uygun olarak histopatolojik anormallikler olmaksızın kript, epitel dahil olmak üzere dokunun her katmanının eksiksiz olduğu görüldü (Resim 1A ve 1B). Buna karşın iki kas tabakası arasında bulunan Myenterik plexusları karşılaştırdığımızda İBS grubundaki ganglion hücrelerinde stoplazmik vakualizasyon ve hiperkromatik piknotik çekirdekler görüldü. (Resim 2)

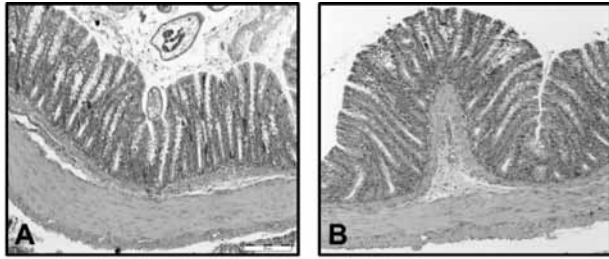
İmmünohistokimyasal Analiz

Anti-c-fos primer antikor kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda kontrol dokularında hafif (1) ila orta (2) immünoreaktivite gözlenirken (Resim 3A) İBS gruplarında yoğun (3) immünoreaktivite (Resim 3B) tespit edildi. ($P < 0.05$) CREB ve ERK antikorlarının immünoreaktivitesi ise kontrol ve İBS gruplarında orta (2) ve yoğun (3) şeklinde gözlemlendi ancak bu farklılık anlamlı değildi. ($P > 0.05$) İmmünohistokimyasal boyanma şiddetleri Tablo 1 de özetlenmiştir.

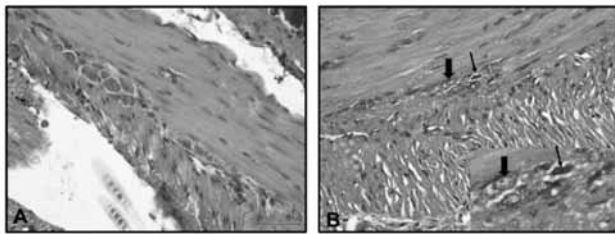
Tablo 1. Kontrol ve İBS gruplarına ait immunohistokimyasal boyanma şiddetleri.

	c-fos	CREB	ERK
Kontrol	+/++	++	++
İBS	+++	+++	+++

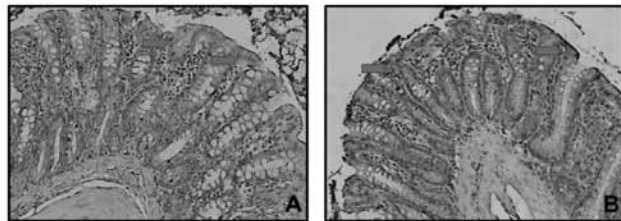
Tablo için Fisher Exact testi kullanıldı.



Resim 1. Kontrol (A) ve İBS (B) dokularının hematoxilen ve eozin ile boyanmış resimleri gösterilmektedir ($\times 10$).



Resim 2. Kontrol (A) ve İBS (B) dokularında hematoxilen ve eozin boyama ile Myenterik plexuslar gösterilmektedir ($\times 40$).



Resim 3. Kontrol (A) ve İBS (B) dokularının c-fos ile immünohistokimyasal olarak boyanmış resimleri gösterilmektedir (X20). Kırmızı oklar özellikle yüzey epitelindeki boyanma farkına işaret etmektedir.

Tartışma

Visseral hipersensitivitenin yol açtığı karın ağrısı ile karakterize bir hastalık olarak düşünülen İBS, çoğunlukla abdominal distansiyon ve bağırsak alışkanlıklarında değişikliklere neden olur. Diğer işlevsel bozukluklar gibi İBS, yüksek bir psikiyatrik komorbidite insidansı ile ilişkilidir. Bir çalışmada İBS'li hastaların % 90'ında anksiyete ve majör depresif bozukluklar olduğu görülmüştür (19). Santral sinir sistemi (SSS) bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesinde belirgin bir rol oynamaktadır. Ayrıca duyu kaynaklarından beyin sinyalleri, refleks düzenleme ve ruh durumlarının modülasyonunda rol oynamaktadır (20).

ESS, nöronların yapısal karmaşıklığı ve beyin ve omuriliğe benzer fonksiyonel heterojenizasyon ile bütünleştirici bir sistemdir. Bu sistem özofagustan başlar, anüse kadar devam eder ve yaklaşık 100 milyon nöron içerir ki bu rakam omurilikteki nöron sayısından fazladır (10). İBS deki abdominal semptomların ESS ile ilişkisini açıklamak için yapılan çalışmalarda İBS ve kontrol grupları açısından mukoza, submukoza ve musküler tabakalarda morfolojik bir değişikliğin olmadığı (7) ancak Ohlsson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu bulguya ek olarak sirküler ve longitudinal kas tabakaları arasındaki myenterik plexustaki nöronlarda vakuolleşme ve lipofuksin pigmentinde artış olduğu bildirilmiştir (21). Biz de kendi çalışmamızda tabakaların intakt olduğunu ancak ESS'ni oluşturan ağlardan biri olan myenterik plexustaki afferent nöronlarda benzer farklılıklar olduğunu gözlemledik. Başka bir taraftan, bu nöronların 5HT3 reseptörlerini içerdiği de bilinmektedir (10). Bu reseptörlerin uyarılması SSS'de dopamin salınımını düzenlerken gastrointestinal sistemde bu nöronları aktive ederek peristaltizmi artırır ve visseral algıyı azaltır (10).

Ayrıca ESS' nin rollerinden biri de, normal sindirim süreçleri için gerekli mukozal transportu ve kan akışını kontrol etmektir (4, 20). Yapılan bir çalışmaya göre değiştirilmiş kolon mukoza hücreleri ve / veya 5-HT sinyali gastrointestinal dismotilite, visseral hipersensitivite ve sekretomotor anormalliklerle sonuçlanmıştır (22).

İBS ve dopaminerjik sistemin bu yakın ve karmaşık ilişkisinden dolayı c-fos, CREB ve ERK yolakları farklı açılardan tek olarak daha önce birkaç yayında incelenmiştir (7). Ancak bu 3 yolağın aynı anda İBS olan ve olmayan bağırsaklardaki ekspresyonu gösterilmemiştir.

Kolon mukozası, özellikle de epitel hücrelerinin luminal çevre ve submukozal dokularla doğrudan temas edebilme özelliği vardır. Bu açıdan, epitel hücrelerindeki dopaminerjik sistemle ilgili yolakların ekspresyonunu araştırmanın önemli olabileceğini düşündük. Bu nedenle, çalışmamızda kolon epitelinde c-fos,

CREB ve ERK düzeyindeki değişiklikleri araştırmayı ve / veya İBS' nin bu değişiklikleri etkileyip etkilemeyeceğini belirlemeyi amaçladık.

Önceki çalışmalar büyük oranda İBS'li hastalardan alınan kolonda serotonin sinyalizasyonunun önemini vurgularken, kolonik mukoza düzeyinde dopaminerjik sinyal yolları hakkında sınırlı çalışmalar yapılmıştır. Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İBS sıçan modelinde yapılan immün boyama sonucunda SSS'nin farklı bölümlerinde c-fos ekspresyonunun artmış olduğu görülürken, lieberkühn kriptalarında bu değer normal bulunmuştur. Ayrıca sıçan modelinde klinik parametrelerini (kolon motilitesi ve sansasyon) SSS'de yükselmiş c-fos ile anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (7). Ancak bu çalışmada kolon kriptalarının bazal kısmında bulunan enteroendokrin hücreler incelenmiş olup yüzey mukozası değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise İBS ve kontrol grubu sıçanlarının kolon dokuları arasında özellikle yüzey epitel hücrelerinde İBS'li grupta c-fos miktarının anlamlı olarak artmış olduğunu gördük. Bu da bize İBS'de dopaminerjik sistemin daha çok yüzey epitel hücreleri üzerinden etki gösterdiğini düşündürdü.

Bu konuda yapılan son çalışmada; ERK bağımlı bir sinyal yolu olduğu gösterilen N-metil-D-aspartat reseptörünün (NMDAR) kolon mukozasında artmış olmasının İBS' de visseral hipersensitiviteye katkıda bulunabileceğini ortaya koymuşlardır. Ayrıca in vitro ortamda kolonik epitelyal HT29 hücrelerinde NMDAR aktivasyonu sonucunda, fosforile ERK'in indüklendiğini de gözlemlemişlerdir (11). Yingcong ve ark.'ı ise İBS modeline uygulanan stres sonucu hipokampusta azalmış fosforile CREB ile ilişkili depresyon ve kaygı benzeri davranışlar sergilendiğini bulmuşlardır. Ancak, azalan fosforile CREB parametresinin stres uygulanan bu sıçan kolonlarında açıkça arttığını görmüşlerdir (4).

Biz de çalışmamızda özellikle kolon mukozasında ERK ve CREB ekspresyonunun artmış olduğunu gördük ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun da immünohistokimyasal olarak incelediğimiz bu antikorların fosforile formunda olmadığı için anlamlı şekilde artmadığını düşündük.

Özetle, bağırsağın intrinsik sinirsel pleksusları olarak bilinen ESS, beyindeki merkezi otonomik sinir ağına, parasempatik ve sempatik sinirlerle bağlıdır ve bu sinirler, ESS'yi afferent ve efferent bir aktivite ile modüle eder. 5-HT yolları gibi farklı yollar da çift yönlü beyin-bağırsak etkileşimleri ile efektör sistemlerini önemli ölçüde etkileyen bir durum ortaya çıkarabilir. Böylece dopaminerjik sistemle ilişkili sinyallerin değişmesi İBS'de hem bağırsak hem de ekstraintestinal semptomlara neden olabilir (9).

Sonuç olarak; c-fos'un özellikle kolon epitel hücrele-

rinde artan ekspresyonu İBS' nin etiyolojisinde kilit mekanizmalardan biri olabilir. Bu nedenle, İBS hastalarının tedavisinde bu yolağın düzenlenmesi önemli bir hedef olabilir.

Kaynaklar

1. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130:1480-1491.
2. Harris LA, Hansel S, DiBaise J, Crowell MD. Irritable bowel syndrome and chronic constipation: emerging drugs, devices, and surgical treatments. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8:282-290.
3. Stasi C, Bellini M, Bassotti G, Blandizzi C, Milani S. Serotonin receptors and their role in the pathophysiology and therapy of irritable bowel syndrome. *Tech Coloproctol* 2014;18:613-621.
4. Yu Y, Wu S, Li J ve ark'ı. The effect of curcumin on the brain-gut axis in rat model of irritable bowel syndrome: involvement of 5-HT-dependent signaling. *Metab Brain Dis* 2015; 30(1):47-55.
5. Yurdakul İ. İrritabl Barsak Sendromu. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu* 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 83-92.
6. Camilleri M. Management of the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2001; 120:652-668.
7. Zhang R, Zou N, Li J ve ark'ı. Elevated expression of c-fos in central nervous system correlates with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome (IBS): a new target for IBS treatment. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(8):1035-1044.
8. Greenwood-van Meerveld B. Importance of 5-hydroxytryptamine receptors on intestinal afferents in the regulation of visceral sensitivity. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19: 13-18.
9. Crowell MD. Role of serotonin in the pathophysiology of the irritable bowel syndrome. *Br J Pharmacol* 2004;141(8):1285-1293.
10. Erdoğan D. Enterik Sinir Sistemi (ESS) ve İnsan Sağlığındaki Rolü. *Bilimsel Tamamlayıcı Tıp, Regülasyon ve Nöral-terapi Dergisi* 2015;9 (3) : 9-16.
11. Qi Q, Chen F, Zhang W, Wang P, Li Y, Zuo X. Colonic N-methyl-D-aspartate receptor contributes to visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32(4):828-836.
12. Zanassi P, Paolillo M, Feliciello A, Avvedimento EV, Gallo V, Schinelli S. cAMP-dependent protein kinase induces cAMP-response element-binding protein phosphorylation via an intracellular calcium release/ERK-dependent pathway in striatal neurons. *J Biol Chem* 2001; 276(15):11487-11495.
13. Sheng M, Greenberg M.E. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990; 4, 477-485.
14. Qi X, Lin W, Li J ve ark'ı. Fluoxetine increases the activity of the ERK-CREB signal system and alleviates the depressive-like behavior in rats exposed to chronic forced swim

stress. *Neurobiology of Disease* 2008;31:278–285.

15. Nathaniel TI, Panksepp J, Huber R. Alteration of c-Fos mRNA in the accessory lobe of crayfish is associated with a conditioned- cocaine induced reward. *Neuroscience Research* 2012;72:243–256.

16. Yan C, Xin-Guang L, Hua-Hong W, Jun-Xia L, Yi-Xuan L. Effect of the 5-HT4 receptor and serotonin transporter on visceral hypersensitivity in rats. *Braz J Med Biol Res* 2012; 45(10): 948-954.

17. Temiz TK, Demir O, Simsek F ve ark'ı. Effect of nitrergic system on colonic motility in a rat model of irritable bowel syndrome. *Indian J Pharmacol* 2016;48(4):424-429.

18. Wu J, Cheng Y, Zhang R, ve ark'ı. P2Y1R is involved in visceral hypersensitivity in rats with experimental irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2017; 23 (34): 6339-6349.

19. Friedrich M, Grady SE, Wall GC. Effects of antidepress-

sants in patients with irritable bowel syndrome and comorbid depression. *Clin Ther* 2010; 32:1221–1233.

20. Kirkup AJ, Brunsden AM, Grundy D. Receptors and transmission in the brain-gut axis: potential for novel therapies. I. Receptors on visceral afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 280: 787–794.

21. Ohlsson B, Gustafsson R, Swahn F, Toth E, Veress B, Thorlacius H. Endoscopic full-thickness biopsy, a novel method in the work up of complicated abdominal symptoms. *Therap Adv Gastroenterol* 2017; 15 (11):1-4.

22. Miwa J, Echizen H, Matsueda K, Umeda N. Patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS) may have elevated serotonin concentrations in colonic mucosa as compared with diarrhea-predominant patients and subjects with normal bowel habits. *Digestion* 2001;63(3):188-194.

Elif Umay Altas* 0002 4877 5871
Ayhan Askin
Aliye Tosun *0003 2827 6255

¹ M.D., Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Katip Celebi University Ataturk Education and Research Hospital, Izmir, Turkey

Correspondence: Elif Umay Altas, MD.
Department of Physical Medicine and Rehabilitation,
Katip Celebi University Ataturk Education and Research Hospital, 35360, Izmir, Turkey
E-mail: elifumayaslan@hotmail.com

Is hypertonic dextrose injection effective in the treatment of plantar fasciitis: A clinical randomized study

Plantar fasiit tedavisinde hipertonic dekstroz enjeksiyonu etkili midir: Klinik randomize çalışma

Abstract

Objectives: We aimed to assess the efficacy of hypertonic dextrose injection (prolotherapy; PT) in the treatment of patients with plantar fasciitis (PFs).

Material and methods: In this single-blind, randomized, controlled study, 30 PFs patients were randomly assigned into 2 groups. Group 1 (PT group) received 3 injections of 3 ml 15% dextrose into plantar fascia at an interval of 3 weeks and PFs exercise treatment; meanwhile Group 2 (control group) received 3 injections of 3 ml saline and PFs exercise treatment. Clinical assessments included measurement of pain intensity (VAS score), foot function index (FFI), Roles-Moudsley Scoring, and American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle-hindfoot scores. Assessments were performed before the first and after the last injections. All patients completed the study without any complication.

Results: Significant improvements were observed in post-treatment VAS, FFI, AOFAS (pain, function, total) and Roles-Moudsley scores in both groups, however VAS, FFI and Roles-Moudsley score improvements were greater in the PT group when compared with the control group ($p<0.001$).

Conclusion: PT improved pain and functional outcomes, and seems to be effective in the treatment of PFs. Further studies including larger number of patients and longer follow-up periods are needed to validate these results.

Keywords: Plantar fasciitis, dextrose, prolotherapy, saline

Öz

Amaç: Plantar fasiitli (PF) hastalarda hipertonic dekstroz enjeksiyonunun (proloterapi; PT) etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal Metod: Değerlendiricinin kör olduğu randomize kontrollü olarak tasarlanan bu çalışmada PFs tanılı 30 hasta 2 gruba ayrıldı. 1. Gruba (PT grup) %15'lik dekstroz PT ve egzersiz, 2.gruba(kontrol grup) salin enjeksiyonu ve egzersiz verildi. Enjeksiyonlar 3'er hafta arayla 3 kez yapıldı. Klinik değerlendirmede ağrı yoğunluğu (VAS skoru), ayak fonksiyon indeksi (FFI), Roles-Moudsley skorlaması, Amerikan ortopedik ayak ve ayak bileği topluluğu ayak bileği arka ayak skoru (AOFAS) kullanıldı. Değerlendirmeler ilk

Geliş Tarihi: 01/08/2018

Kabul Tarihi: 27/09/2018

enjeksiyon öncesi ve son enjeksiyonlardan sonra gerçekleştirildi. Tüm hastalar herhangi bir komplikasyon olmaksızın çalışmayı tamamladı.

Bulgular: Her iki grupta da tedavi sonrası VAS, FFI, AOFAS (pain, function, total) ve Roles-Moudsley skorlarında anlamlı düzelme oldu. Ancak kontrol grubuna göre VAS, FFI ve Roles-Moudsley skorundaki iyileşmeler PT grubunda daha fazlaydı ($p < 0.001$).

Sonuç: PFs tedavisinde PT, ağrı ve fonksiyonel sonuçlar üzerine etkili bir yöntem olmakla birlikte, bu sonuçları doğrulamak için daha fazla sayıda hasta ve uzun takip süreleri de dahil olmak üzere daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Plantar fasiit, dekstroz, proloterapi, salin

1. Introduction

Plantar fasciitis (PFs) is a degenerative syndrome in which repeating microtraumas cause traction periostitis on central band's insertion point of plantar fascia and microtears [1]. As a result, a sharp pain develops just below the heel or on medial collateral tubercle which increases by pressure. Some additional complaints also include stinging and intense pain that radiates below the heel towards lower leg. This condition might affect the mobility and movement capability of the patient significantly [2].

Since PFs is a self-limiting clinical condition, most of the patients show improvement with a conservative treatment [3]. The patients who do not show improvement with conservative measures such as stretching, orthoses, physical therapy, nighttime splints and immobilization might be treated with alternative methods such as extracorporeal shock wave therapy (ESWT), steroid injections, prolotherapy, platelet-rich plasma (PRP) injections and in most severe cases, surgery [4].

Hypertonic dextrose injection (prolotherapy) is a method in which an irritant solution is injected to the damaged ligament or tendon structures in order to increase the new cell proliferation on those structures, therefore strengthening them [5, 6]. The main goal of prolotherapy (PT) is to strengthen fibro-osseous insertion points of ligaments, tendons and joint capsules by creating a tight and thick fibrous tissue [7]. PT is thought to create a curative cascade by causing a therapeutic trauma, characterized by increasing cellular stress on the weakened ligament or tendon area and causing mild inflammation on injection site. This cascade includes granulation tissue formation, matrix formation and remodeling of the tissue [8, 9]. Macrophages clean out dead cells and foreign materials by phagocytosis meanwhile fibroblasts help new cell production and development in addition

to collagen synthesis by increasing DNA synthesis and protein by growth factor exposure. New cells and matrix stack up with organization in the affected area. Remodeling occurs weeks later. Contemporary theory says that PT mimics the natural healing process of the body [10-12].

PT was first standardized by Hackett in 1950's, and hypertonic dextrose in addition to morrhuate sodium is the most commonly used solution today [13, 14]. Although its indication is usually reported as chronic back pain, some studies reported successful results when used in the treatment of thoracic and cervical pain syndromes, whiplash injuries, lateral and medial epicondylitis, rotator cuff or bicipital tendinosis, PFs, coccygodynia and osteoarthritis [15]. When all evidence-based studies on PT were reviewed, evidence level was classified as A in lateral epicondylitis [13], and B in Achilles' tendinopathy [16], PFs [17] and osteoarthritis [18].

To our knowledge, only two studies evaluated the efficacy of PT in patients with PFs in English literature. Ryan et al reported a good clinical response to dextrose injections in 20 patients with PFs [17]. Kim et al compared the efficacy of PT versus PRP on 20 PFs patients, and reported that both treatments seemed to be effective, however PRP led to a better initial improvement in function [19]. In this study, our main objective is to assess the efficacy of PT treatment on pain and functional status in patients with PFs.

2. Material and Methods

Our study design was designed as a prospective, single-blind, randomized, controlled study. All participants were informed about the study and their informed consents were obtained. Ethical approval was obtained from our hospital's local ethics committee.

2.1. Participants

Patients with a clinical diagnosis of PFs (pain during first few minutes in the morning with walking and with pain by pressure on calcaneal tubercle when the foot was on passive dorsiflexion) and with unilateral symptoms ongoing for at least 2 months and had minimal pain levels of 4 on VAS were included in the study.

Patients were excluded if they used nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the last 2 weeks, received physical therapy for PFs in last 3 months, received previous injections, had history of foot, ankle or heel surgical interventions or haddetected anatomical anomalies such as pes planus or pes cavus on x-rays. They were also excluded if they had infections on injection site, coagulation disorders / anticoagu-

lant treatments, pregnancy or nursing, peripheral neuropathies or lower extremity paresis or paraplegia.

2.2. Interventions

Patients were randomly divided into 2 groups by a statistical software. Group 1 received PT and PFs exercise treatment; while Group 2 received saline injections and PFs exercise treatment.

Exercise programmes: Exercise programmes prescribed to the patients included plantar fascial stretching, towel carrying using toes, rolling solid objects with the sole, dorsiflexion against resistance, resistant plantar flexion, inversion and eversion. Exercises were initiated 72 hours following the initial injections and were demonstrated to the patients on their first sessions. Patients were instructed to continue to the home-based exercise programmes for 3 months (one session per day with a duration of 10 minutes).

Prolotherapy injections: Group 1 (PT group) received 3 injections of 3 ml 15% dextrose into the plantar fascia-bone insertion point at an interval of 3 weeks under sterile conditions. The application was done under aseptic conditions using a 22-gauge needle with a single skin entry on the fascia ligament-bone insertion point with peppering technique which contained 5 penetrations.

Saline injections: Group 2 (control group) received 3 injections of 3 ml saline at an interval of 3 weeks under aseptic conditions with the same peppering technique.

Following injections, the injection area was exposed to surface heat for 10 minutes and patients were asked to remain in a sitting position for 30 minutes and instructed to apply heat to the injection surface 3 times for 10 minutes for 3 days. Patients were warned that their pain might worsen during that period and were told not to take any NSAIDs during the treatment, but can take acetaminophen for pain if necessary. They were also advised to avoid heavy loading activities and to begin exercises 72 hours after the injections. None of the patients were given foot orthoses.

2.3. Assessments

Clinical assessments were done prior to treatment and on the 3rd month of the treatment by an assessor who was blind to the treatments. Clinical assessments included the measurement of pain intensity (VAS score), foot function index (FFI), Roles-Moudsley scores, and American Orthopedic Foot and Ankle Society (AOFAS) ankle-hindfoot scores.

FFI is a functional index that reviews the effect foot pain has on the daily life of the patient. It is made of 23 questions with pain, disability and activity limita-

tion subscales. Pain and disability subscales have 9 and activity limitation subscale has 5 questions. The patient scores each question from 0 (no pain) to 10 (worst pain ever) [22].

Roles-Moudsley Scoring measures the relationship between pain in the extremity with activity. It is graded as 1 point for asymptomatic patient, 2 points for patients with transient symptoms that respond well to treatment, 3 points for patients with mild-to-moderate pain following activity and 4 points for patients with no improvement in the symptoms [21]. **AOFAS** is a scoring system developed for measuring the pain, limitation in activity, walking distance and disorders, foot mobility, stability and alignment of the foot [22].

At the follow up of the patients 3 months after the first injections; clinical assessments were repeated by the same investigator.

2.4. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed by using SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) and Medcalc 14 (Acaciaaan 22, B-8400 Ostend, Belgium) software. Normality assessment was made with Shapiro-Wilk test. Comparison of two independent groups was performed with independent samples t-test and Mann Whitney U (Exact) test. Wilcoxon's signed-rank test were performed to determine differences within groups. Comparison for categorical variables was made with Pearson Chi-Square test and Monte Carlo simulation technique was applied. Variables were analyzed at 95% confidence level, and a p-value of less than 0.05 was accepted as significant.

3. Results

Thirty PFs patients were included in the study. No significant difference was seen in baseline demographic and clinical values between the groups. The demographic and clinical properties of the patients were shown on Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients in both groups.

	Group 1 (Prolotherapy)	Group 2 (Controls)	P
Age, years	47.06 ± 8.67	50.60 ± 8.93	0.281 ^a
Gender (F/M), n	12/3	14/1	0.283 ^b
BMI, kg/m ²	28.99 ± 4.81	29.70 ± 2.68	0.622 ^a
Affected side (R/L), n	8/7	8/7	0.999 ^b
Symptom duration, month	10.0 (2.0 - 18.0)	11.0 (6.0 - 24.0)	0.083 ^c

Note: Values are mean ± SD or median (minimum-maximum).

F, female; M, male; R, right; L, left; n, number; BMI, Body Mass Index.

^aindependent 2-sample t test, ^bchi-square test, ^c Mann-Whitney U test

A significant difference was seen between Group 1 and 2 on VAS scores prior to treatment, with higher VAS scores in Group 1 ($p = 0.007$). Similarly, activity limitation (subscale of FFI) was significantly different, with higher values on Group 1 ($p = 0.039$). When pre- and post-treatment results were compared, significant improvements were seen in both groups on VAS, AOFAS (pain, function, total), FFI (pain, disability, activity limitation, total) and Roles-Maudsley scores. In addition, there was a significantly higher improvement in Group 1 compared to Group 2 in terms of VAS, AOFAS (pain, function, total), FFI (pain, disability, activity limitation, total) and Roles-Maudsley scores in post-treatment results. Intergroup and intragroup pre- and post-treatment improvement results were summarized on Table 2.

Table 2. Baseline / postintervention comparisons in outcome measures within and between the groups.

	Group 1 (Prolotherapy)		Group 2 (Controls)		P ¹	P ²	P ³	P ⁴
	Baseline	Postintervention	Baseline	Postintervention				
VAS	8.0 (5.0 - 10.0)	2.0 (0.0 - 3.0)	6.0 (4.0 - 9.0)	5.0 (3.0 - 7.0)	0.007	0.001	<0.001	<0.001
AOFAS								
Pain	0.0 (0.0 - 30.0)	40.0 (30.0 - 40.0)	20.0 (0.0 - 20.0)	20.0 (20.0 - 30.0)	0.603	0.001	0.002	<0.001
Function	39.0 (25.0 - 48.0)	47.0 (41.0 - 58.0)	44.0 (26.0 - 45.0)	45.0 (38.0 - 49.0)	0.065	0.001	0.001	0.028
Alignment	10.0 (5.0 - 10.0)	10.0 (5.0 - 10.0)	10.0 (5.0 - 10.0)	10.0 (5.0 - 10.0)	0.630	0.999	0.317	0.999
Total	52.0 (35.0 - 88.0)	93.0 (78.0 - 100.0)	67.0 (36.0 - 75.0)	77.0 (68.0 - 87.0)	0.306	0.001	0.001	<0.001
FFI								
Pain	75.0 (57.0 - 86.0)	26.0 (12.0 - 32.0)	70.0 (52.0 - 84.09)	59.0 (34.0 - 77.0)	0.575	0.001	0.001	<0.001
Disability	68.0 (45.0 - 90.0)	24.0 (7.0 - 33.0)	61.0 (47.0 - 77.0)	56.0 (27.0 - 71.0)	0.339	0.001	0.001	<0.001
Activity limitation	16.0 (9.0 - 30.0)	6.0 (1.0 - 12.0)	14.0 (5.0 - 23.0)	10.0 (4.0 - 21.0)	0.039	0.001	0.001	0.003
Total	54.0 (40.0 - 68.6)	19.6 (6.6 - 23.6)	49.0 (36.6 - 60.0)	42.0 (22.3 - 54.3)	0.213	0.001	0.001	<0.001
Roles - Maudsley Score	4.0 (3.0 - 4.0)	2.0 (1.0 - 2.0)	3.0 (3.0 - 4.0)	3.0 (2.0 - 3.0)	0.063	<0.001	0.002	<0.001

Note: Values are median (minimum - maximum)
Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; AOFAS, The American Orthopedic Foot and Ankle Score, FFI, Foot Function Index, P¹, baseline comparison between the groups (Mann Whitney U); P², baseline and postintervention comparison within the group A (Wilcoxon); P³, baseline and postintervention comparison within the group B (Wilcoxon); P⁴, postintervention comparison between groups (Mann Whitney U).

In intergroup improvement differences, Group 1 had significantly better outcomes except AOFAS (Alignment) parameter compared to Group 2. The differences in improvement measures were shown on Table 3.

Table 3. Comparison of median differences in outcome measures from baseline.

	Group 1 (Prolotherapy)	Group 2 (Controls)	P*
VAS	6.0 (4.0 - 8.0)	1.0 (1.0 - 4.0)	<0.001
AOFAS			
Pain	-30.0 [(-40.0) - (-10.0)]	-10.0 [(-20.0) - 0.0]	0.002
Function	-9.0 [(-16.0) - (-2.0)]	-3.0 [(-12.0) - 0.0]	0.001
Alignment	0.0	0.0 [(-5.0) - 0.0]	0.317
Total	-39.0 [(-56.0) - (-12.0)]	-13.0 [(-35.0) - (-1.0)]	0.001
FFI			
Pain	48.0 (25.0 - 58.0)	5.0 (2.0 - 46.0)	<0.001
Disability	41.0 (21.0 - 62.0)	6.0 (3.0 - 33.0)	<0.001
Activity limitation	10.0 (5.0 - 19.0)	2.0 (1.0 - 8.0)	<0.001
Total	34.7 (23.2 - 45.3)	4.6 (1.3 - 29.0)	<0.001
Roles-Maudsley Score	2.0 (1.0 - 3.0)	1.0 (0.0 - 2.0)	<0.001

Note: Values are median (minimum-maximum)
Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; AOFAS, The American Orthopedic Foot and Ankle Score, FFI, Foot Function Index,
*Mann Whitney U test

4. Discussion

Our study results revealed that PT treatment is more effective in improving pain and functional outcomes when compared to saline injections. No significant improvement was seen in AOFAS – Alignment subscore in both groups. When groups were compared in terms of improvement in all other scores, patients who received PT revealed significant improvements compared to saline injections. To the best of our knowledge, our study is the first randomized, controlled study that compared PT efficacy with saline in PFs treatment. PFs is a common disease without a clear etiology which causes pain and tenderness of the foot soles with a wide clinical spectrum that might even cause disability in some patients [23]. The underlying pathology is thought to be the degenerative tissue on the area where plantar fascia originates on the medial tuberosity of calcaneus [24]. Structural deformities, excessive foot pronation, forefoot varus deformity and weakness of tibialis posterior muscle are all thought to be parts of etiology [25]. The most frequently used conservative measures include changing daily activities, using orthoses, stretching exercises and treatment with NSAIDs [26]. In more severe cases, extracorporeal shockwave treatment (ESWT),

laser therapy, acupuncture, dry needling and iontophoresis can also be used [27, 29]. As those treatments are thought to be effective in almost 90% of all cases, some authors argue that PFs is a self-limiting condition and that there is not enough evidence for treatment efficacy, about 10% of more severe cases might need more aggressive treatment interventions such as surgery [17, 29].

In placebo-controlled studies, corticosteroid (CS) treatment was found to be effective on the pain, but the treatment effect is relatively short-lasting; between 4-12 weeks [30]. In addition, treatment complications such as fat pad atrophy, skin atrophy, plantar fascia ruptures and osteomyelitis in calcaneus limit the usage of this treatment method [20]. PRP increases rejuvenation process by starting the inflammatory process which was interrupted by conservative treatment of PFs by growth factors contained within [32]. PT is used for treating most of the musculoskeletal paintypes including tendinopathies. PT works by creating a hypertonic environment which causes cell rupture and up-regulating thrombocyte-rich growth factor expression. Cellular shifting and increased growth factors develop a healing cascade on the injury. Fibroblasts' exposure to growth factors increase DNA synthesis and proteins, therefore causing new cell growth and reproduction and collagen deposits [33]. In the previous studies done on PT, Robago et al, Distel and Best, Vara et al and Hauser et al all reported successful results in majority of the cases, however they did not have randomization or control groups [18, 34]. In this perspective, our study stands out by its single-blind, prospective randomized controlled study design. Rabago et al's study done on 32 lateral epicondylitis cases reported PT to be effective in improving pain and function in those patients [35]. Another study done on 61 patients with chondromalacia patella reported that PT caused a long-term pain modification and could be a first line of choice in conservative treatment options [36]. Yet another randomized study done on 73 patients with chronic shoulder pain caused by rotator cuff tendinopathy compared saline injections with PT and reported PT to be effective on pain management [37]. A study done on knee osteoarthritis showed that PT caused significantly better outcomes compared to saline injection and exercise; but warned that the results showed heterogeneity and said that further studies with wider patient series were necessary [38]. Again, another study done on knee osteoarthritis showed that PT showed better improvement compared to local anesthetic and CS injections in 6-month term and that there was no difference in hand and knee

osteoarthritis results [39]. A review done on lower extremity tendinopathy and fasciopathy reported PT to be beneficial in Achilles' tendinopathy, PFs and Osgood-Schlatter disease, however more randomized controlled wider studies were necessary on this subject [40]. Ryan et al's study in which they made 3 PT injections guided by USG with 6-week periods reported that there was a significant decrease in pain severity during resting and activity after 18 months [19]. There is only one randomized controlled study done on PFs in the literature. Kim et al's study with 20 PFs patients compared the efficacy of PRP and PT by 2 injections 2 weeks apart. The patients were followed for 6 months and both methods were found to be effective. During initial period, PRP showed better outcomes in functional improvement [19]. In accordance with the previous results in the literature, we also found out that PT treatment to be more effective in our study with 30 PFs patients. Our study's main advantages are the inclusion of larger number of patients, presence of control group and its randomized and single-blind design. Therefore, we think that our study, being a first in this field for the reasons stated above, will make an extra contribution to the literature on PFs.

No severe side-effects were reported on PT treatments used on musculoskeletal system [29]. Dextrose is generally recognized as a safe proliferating agent for injection as it is a natural component of blood biochemistry. The side effects which might develop with the treatment are similar to other injection techniques and is mainly caused by injection technique rather than the agents injected [18]. No adverse effects were seen in any of our patients during the study.

The main limitation of our study is the short follow-up period. As this was designed as a pilot study, although the period was kept short, PT's efficacy on PFs treatment was proven. However, we still need further randomized single-blind studies with longer patient series and longer follow-up periods to support our results.

5.Conclusions

Prolotherapy improved pain and functional outcomes, and seems to be effective in the treatment of patients with PFs. It may be considered as a new treatment option for PFs. Further studies including larger number of patients and longer follow-up periods are needed to validate these results.

Abbreviations

PFs: Plantar fasciitis; VAS score: Clinical assessments included measurement of pain intensity, FFI: foot function index, AOFAS: American Orthopedic Foot

and Ankle Society; ESWT: extracorporeal shock wave therapy, PRP: steroid injections, prolotherapy, platelet-rich plasma; PT: prolotherapy; NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs; CS: corticosteroid

Funding

No financial support was received for this project.

Availability of data and materials

The datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval was granted for this study by the institute's Ethics Committee of Izmir Katip Celebi University, School of Medicine (21 July 2016, No. 124). Informed consent was provided by all participants.

References

1. Irving DB, Cook JL, Menz HB. Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review. *J Sci Med Sport* 2006;9:11-22.
2. Yuzer S, Sever A, Gurcay E, Unlu E, Çakci A. Comparison of the Effectiveness of Laser Therapy and Steroid Injection in Epin Calcanei. *Turk J Phys Med Rehab* 2006;52:68-71.
3. Michelsson O, Konttinen YT, Paavolainen P, Santavirta S. Plantar heel pain and its 3-mode 4-stage treatment. *Mod Rheumatol* 2005;15:307-14.
4. Roxas M. Plantar fasciitis: diagnosis and therapeutic considerations. *Altern Med Rev* 2005;10:83-93.
5. Rabago D, Kijowski R, Woods M, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A, et al. Association between disease-specific quality-of-life and magnetic resonance imaging outcomes in a clinical trial of prolotherapy for knee osteoarthritis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:2075-2082.
6. Dagenais S, Mayer J, Haldeman S, Borg-Stein J. Evidence-informed management of chronic low back pain with prolotherapy. *Spine J* 2008;8:203-212.
7. Cusi M, Saunders J, Hungerford B, Wisbey-Roth T, Lucas P, Wilson S. The use of prolotherapy in the sacroiliac joint. *Br J Sports Med* 2010;44:100-104.
8. Slattengren AH, Christensen T, Prasad S, Jones K. PURLs: Prolotherapy: a nontraditional approach to knee oateoarthritis. *J Fam Pract* 2014;63:206-208.
9. Sanderson LM, Bryant A. Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2015;8:57.
10. Linetsky FS, Manchikanti L. Regenerative injection therapy for axial pain. *Tech Reg Anesth Pain Manage* 2005;9:40-49.
11. Goswami A. Prolotherapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;26:376-378.
12. DeChellis DM, Cortazzo MH. Regenerative medicine in the field of pain medicine: prolotherapy, platelet-rich plasma therapy, and stem cell therapy-theory and evidence. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2011;15:74-80.
13. Scarpone M, Rabago DP, Zgierska A, Arbogast G, Snell E. The efficacy of prolotherapy for lateral epicondylitis: a pilot study. *Clin J Sport Med* 2008;18:248-254.
14. Dagenais S, Haldeman S, Wooley JR. Intraligamentous injection of sclerosing solutions (prolotherapy) for spinal pain: a critical review of the literature. *Spine J* 2005;5:310-328.
15. Alderman D. Prolotherapy for musculoskeletal pain. *Practical Pain Management* 2007;1:10-15.
16. Maxwell NJ, Ryan MB, Taunton JE, Gillies JH, Wong AD. Sonographically guided intratendinous injection of hyperosmolar dextrose to treat chronic tendinosis of the Achilles tendon: a pilot study. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:215-220.
17. Ryan MB, Wong AD, Gillies JH, Wong J, Taunton JE. Sonographically guided intratendinous injections of hyperosmolar dextrose/lidocaine: a pilot study for the treatment of chronic plantar fasciitis. *Br J Sports Med* 2009;43:303-306.
18. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA, et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med* 2013;11:229-237.
19. Kim E, Lee JH. Autologous platelet-rich plasma versus dextrose prolotherapy for the treatment of chronic recalcitrant plantar fasciitis. *PMR* 2014;6:152-158.
20. Budiman-Mak E, Conrad KJ, Roach KE. The Foot Function Index: A measure of foot pain and disability. *J Clin Epidemiol* 1991;561-570.
21. Roles NC, Maudsley RH. Radial tunnel syndrom: resistant tennis elbow as a nerve entrapment. *J Bone Joint Surg Br* 1972;54:499-508.
22. Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int* 1994;15:349-353.
23. Díaz-Llopis IV, Rodríguez-Ruiz CM, Mulet-Perry S, Mondéjar Gómez FJ, Climent-Barberá JM, Cholbi-Llobel F. Randomized controlled study of the efficacy of the injection of botulinum toxin type A versus corticosteroids in chronic plantar fasciitis: Results at one and six months. *Clin Rehabil* 2012;26:594-606.
24. Buchbinder R. Clinical practice. Plantar fasciitis. *N Engl J Med* 2004; 350:2159-66.
25. Bolgla LA, Malone TR. Plantar fasciitis and the windlass mechanism: a biomechanical link to clinical practice. *J Athl Train* 2004;39:77-82.
26. Lim AT, How CH, Tan B. Management of plantar fasciitis in the outpatient setting. *J Orthop Sports Phys Ther* 2016;6:1-101.
27. Eslamian F, Shakouri SK, Jahanjoo F, Hajjaliloo M, Notghi F. Extra corporeal shock wave therapy versus local corticosteroid injection in the treatment of chronic plantar fasciitis, a single blinded randomized clinical trial. *Pain Med*

2016;17:1722–1731.

28. Cox J, Varatharajan S, Côté P. J. Effectiveness of acupuncture therapies to manage musculoskeletal disorders of the extremities: a systematic review. *Orthop Sports Phys Ther* 2016;46:409–429.

29. Scioli MW. Platelet-rich plasma injection for proximal plantar fasciitis. *Tech Foot Ankle* 2011;10:7-10.

30. Hsiao MY, Hung CY, Chang KV, Chien KL, Tu YK, Wang TG. Comparative effectiveness of autologous blood-derived products, shock-wave therapy and corticosteroids for treatment of plantar fasciitis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:1735–1743.

31. Karimzadeh A, Raeissadat SA, Erfani Fam S, Sedighipour L, Babaei-Ghazani A. Autologous whole blood versus corticosteroid local injection in treatment of plantar fasciitis: A randomized, controlled multicenter clinical trial. *Clin Rheumatol* 2016 Dec 12. [Epub ahead of print]

32. Ragab EM, Othman AM. Platelets rich plasma for treatment of chronic plantar fasciitis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132:1065-1070.

33. Rabago D, Wilson JJ, Zgierska A. Platelet-rich plasma for treatment of achilles tendinopathy. *JAMA* 2010;303:1696-1697.

34. Vora A, Borg-Stein J, Nguyen RT. Regenerative injection therapy for osteoarthritis: fundamental concepts and evidence-based review. *PMR* 2012;4:104-109.

35. Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME,

Zgierska A, et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;92:587-596.

36. Hauser RA, Sprague IS. Outcomes of prolotherapy in chondromalacia patella patients: improvements in pain level and function. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord* 2014;7:13-20.

37. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng AL. Dextrose Prolotherapy Versus Control Injections in Painful Rotator Cuff Tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;97:17-25.

38. Sit RW, Chung VCh, Reeves KD, Rabago D, Chan KK. Hypertonic dextrose injections (prolotherapy) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:25247.

39. Hung CY, Hsiao MY, Chang KV, Han DS, Wang TG. Comparative effectiveness of dextrose prolotherapy versus control injections and exercise in the management of osteoarthritis pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain Res* 2016;9:847-857.

40. Sanderson LM, Bryant A. Effectiveness and safety of prolotherapy injections for management of lower limb tendinopathy and fasciopathy: a systematic review. *J Foot Ankle Res* 2015;8:57.

Ayşe Gülsün AKSÜT* 0000-0002-8394-3666
Nazlı SOYSAL**0000-0001-7684-7249
Umut Gök BALCI*** 0000-0002-5048-204X
Kurtuluş ÖNGEL ****0000-0002-8846-2810

* Turgutlu 4 No' lu Aile Sağlığı Merkezi,
Manisa Türkiye
**Buca 17 No' lu Erdal Kardeş Aile Sağlığı Merkezi,
Buca, İzmir, Türkiye
*** TC Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği
**** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği

Yazışma Adresi: Ayşe Gülsün AKSÜT
Turgutlu 4 No' lu Aile Sağlığı Merkezi, Manisa Türkiye
e-mail: gulsunates@gmail.com

Geliş Tarihi: 01/10/2018
Kabul Tarihi: 24/10/2018

Farklı Hasta Gruplarındaki Tedavi Sürecinde Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Quality of Life in The Treatment Process in Different Patient Groups

Öz

Giriş: Sağlık; fiziksel, sosyal ve psikolojik olarak tam bir iyilik halidir. Sağlığa ilişkin iyilik halinin ölçülebilmesi için yaşam kalitesi kavramı, sağlık hizmetleri uygulamaları ve araştırmalarında giderek artan bir önem kazanmıştır. Temelinde hastaya biyopsikososyal yaklaşım olan Aile Hekimliğinde olgunun değerlendirilip yaşam kalitesinin yükseltilmesi için, yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin tespit edilip buna göre bir yaklaşım sergilemesi beklenmektedir. Bu çalışma ile farklı hasta gruplarındaki tedavi sürecinde, yaşam kalitesinin WHOQOL-BREF-TR ölçeği ile değerlendirilmesi, yaşam kalitesinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma kesitsel tanımlayıcı araştırma deseninde tasarlanmıştır. Veri toplama aracı olarak anket tercih edilmiştir. Araştırmanın evrenini 1 Ocak 2014-31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahili ve cerrahi branş servislerinde yatan hastalar oluşturmaktadır. Katılımcılara WHOQOL-BREF-TR yaşam kalitesi ölçeği uygulanmıştır.

Bulgular: Çalışma 154'ü (%43.8) erkek, 198'i (%56.3) kadın olmak üzere toplam 352 olgudan oluşmaktadır. Olguların yaş ortalaması 54 ± 18.2 (min:17, max:91) yıl olarak bulundu. Çalışmaya katılan olguların 176'sı (%50) dahili branşlarda yatan hastalar,176'sı (%50) ise cerrahi branşlarda yatan hastalardan oluşmaktadır. WHOQOL-BREF-TR ölçeğinin fiziksel, psikolojik ve çevresel alanlarda dahili branş hastalarının cerrahi branş hastalarına göre yaşam kalitesi skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$).

Tartışma: Bu çalışmada dahili ve cerrahi branşlarda yatan hastalar incelendi ve yaşam kaliteleri ile dahili ve cerrahi branşlar arasında anlamlı ilişki olduğu belirlendi. Araştırmaya katılan hastalardan cerrahi branşlarda yatanların yaşam kalitesi skorları yüksek bulunurken, dahili branşlarda yatan hastaların yaşam kalitesi skorları daha düşük bulundu.

Anahtar Kelimeler: Yaşam kalitesi, WHOQOL-BREF-TR ölçeği,

Abstract

Aim: Health; physical, social and psychological is a

complete state of goodness. The quality of life concept has become increasingly important in health care practices and researches in order to measure health-related well-being. Quality of life is a broad concept which is influenced in a complex way from the person's physical health, psychological status, beliefs, social relations and the relationship with his environment. It is known that age, gender, marital status, educational status, environmental conditions and diseases are the factors that affect quality of life. In Family Medicine, which is a biopsychosocial approach to the patient, it is expected that the factors affecting the quality of life will be determined and will show an approach to improve the quality of life of the patient.

The aim of this study was to evaluate the quality of life in the different patient groups with WHOQOL-BREF-TR scale and to determine the factors affecting the quality of life.

Materials and Methods: This study was designed in cross-sectional descriptive research design. The questionnaire was preferred as a data collection tool. The population of the study consisted of inpatient and surgical branch services of Tepecik Training and Research Hospital between January 1, 2014 and May 31, 2014. The WHOQOL-BREF-TR quality of life questionnaire was applied to the participants.

Results: The study consisted of 352 cases 154 male (43.8%) male, 198 female (56.3%) female. The mean age of the patients was 54 ± 18.2 (min: 17, max: 91). 176 (50%) of the patients were inpatients and 176 (50%) were hospitalized in surgical branches. The WHOQOL-BREF-TR scale was found to be significantly lower in the patients with physical, psychological and environmental aspects than the patients in the surgical branch ($p < 0.05$).

Discussion: In this study, patients with internal and surgical branches were examined and a significant relationship was found between quality of life and internal and surgical branches. The quality of life scores of the patients who were in surgical branches were higher than the patients who participated in the study.

These results show that patients with chronic diseases in internal branches have lower quality of life than those with acute diseases in surgical branches.

Keywords: Quality of life, WHOQOL-BREF-TR scale of quality of life

Giriş

Yaşam kalitesi (Quality of life, QOL); kişinin yaşadığı kültür ve değer sistemleri çerçevesinde, amaçları, beklentileri, standartları ve ilgileri ile ilişkili olarak yaşamdaki pozisyonunu algılaması şeklinde tanımlanır.

Yaşam kalitesi modellerinde, fonksiyonel beceriler ve bunun gündelik yaşama olan yansımaları ağırlıklı olarak ele alınır. Bir kimse fiziksel belirtilerin sıklığı ve şiddetinden ötürü her zamanki faaliyetlerini yürütmekte güçlük çekiyorsa yaşam kalitesinin bedensel alanı ve doyumunu azalacaktır. Ancak son zamanlarda psikolojik, sosyal ve çevresel faktörlerin yaşam kalitesine olan etkileri görüldükçe, kişilerin yaşam kaliteleri değerlendirilirken bu faktörler de göz önünde bulundurulmaya başlanmıştır.

Yaşam kalitesi araştırmalarının gerek hasta gerekse de hasta olmayan bireylerin sağlık davranışları hakkında oldukça işlevsel ve değerli bilgiler sunduğu birçok araştırma ile ortaya konmuştur.

Amaç: Bu çalışmada dahili ve cerrahi branşlardaki farklı hasta gruplarının tedavi sürecindeki yaşam kalitesinin WHOQOL-BREF-TR yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Yöntem: Araştırma kesitsel, tanımlayıcı araştırma deseninde olup veri toplama aracı olarak anket tercih edilmiştir. Araştırmanın evrenini 1 Ocak 2014-31 Mayıs 2014 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi dahili ve cerrahi branş servislerinde yatan 17 yaşından büyük, bilinci açık, oryante, koopere olan ve araştırmaya katılmak isteyen gönüllü hastalardan oluşmaktadır. Basit rastgele örneklem ile örneklem seçimi yapılarak dahili branşlardan 176 kişi, cerrahi branşlardan 176 kişi seçilerek, toplamda 352 kişi araştırmaya dahil edilmiştir. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 16/01/2013 tarih ve 3 karar no onayı ile çalışmaya başlanmıştır.

Yaşam kalitesinin ölçülmesinde birçok ölçek geliştirilmiştir. Bu çalışmada geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış olan WHOQOL-BREF-TR ölçeği kullanıldı. Dünya Sağlık Örgütü Yaşam Kalitesi Ölçeğindeki (WHOQOL-100) genel bölümden 2, geri kalan 24 bölümden birer soru alınarak 26 soruluk kısa form oluşturulmuştur. WHOQOL ölçeği geliştirme projesine Türkiye ekibinin katılımı ile bir tane çevresel ve sosyal baskı ile ilgili ulusal soru eklenerek 27 soru içeren WHOQOL-BREF-TR son halini almıştır. WHOQOL-BREF-TR 4 alandan oluşmaktadır. Sorular 5'li Likert tipi ordinal yanıt ölçeğine sahiptir.

Çalışmanın analizleri SPSS 16.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Betimleyici istatistikler, değişken türlerine göre; sınıflayıcı değişkenler için frekans ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. İkili grup karşılaştırmalarında küçük örnek için Mann Whitney U testi, büyük örnek için Student t testi kullanıldı. İki-den fazla grup karşılaştırmalarında küçük örnek için Kruskal Wallis, büyük örnek için ANOVA testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya toplam 352 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların tamamı bütün anket sorularını eksiksiz cevaplamıştır. Çalışmaya dahil edilen 352 olgunun 154'ü (%43.8) erkek, 198'i (%56.2) kadındır. Olguların en küçüğü 17, en büyüğü 91 yaşında idi. Yaş ortalaması 54 ± 18.2 olarak tespit edildi. Araştırmaya katılanların medeni durumları incelendiğinde; 23'ü (%6.5) hiç evlenmemiş, 243'ü (%69) evli, 13'ü (%3.7) boşanmış, 71'inin (%20.2) eşi ölmüş ve 2 kişi (%0.6) eşinden ayrı yaşıyordu. Olguların eğitim durumları incelendiğinde 55 kişinin (%15.6) hiç eğitim almadığı, 199 kişinin (%56.5) ilköğretim veya ortaokul mezunu olduğu, 90 kişinin (%25.6) lise veya eşdeğeri okul mezunu olduğu ve 8 kişinin (%2.3) üniversite mezunu olduğu belirlendi. Araştırmaya katılan 352 kişiden 31'i (%8.8) şu anda herhangi bir hastalıklarının olmadığını, 321'i (%91.2) en az bir hastalıklarının olduğunu belirtti.

Araştırmaya dahil edilen olgulardan 69'u (%19.6) yaşam kalitesini çok kötü bulduğunu, 90'ı (%25.6) yaşam kalitesinin biraz kötü olduğunu, 81'i (%23) ne iyi ne kötü olduğunu, 100'ü (%28.4) oldukça iyi olduğunu ve 12 kişi (%3.4) yaşam kalitesinin çok iyi olduğunu belirtti.

352 olgudan 77 (%21.9) olgunun sağlığından hiç hoşnut olmadığı, 105 (%29.8) olgunun sağlığından çok az hoşnut olduğu, 55 (%15.6) olgunun ne hoşnut, ne değil cevabını verdiği, 103 (%29.3) olgunun epeyce hoşnut olduğu ve 12 (%3.4) olgunun sağlığından çok hoşnut olduğu görüldü. Katılımcılardan 31 kişi (%8.6) diğer kişilerle ilişkilerinden çok hoşnut olduğunu belirtirken, 38 kişi (%10.8) hiç hoşnut olmadığını belirtti. 82 olgu (%23.3) cinsel yaşamından hiç hoşnut olmadığını söylerken, 15 kişi (%4.3) cinsel yaşamından çok hoşnut olduğunu belirtti. 34 hasta (%9.7) arkadaşlarının desteğinden hiç hoşnut değilken, 32 hasta (%9.1) çok hoşnut olduğunu belirtti.

Fiziksel alanda hastaların 83'ü (%23.6) ağrılarının yapmaları gereken işlere çokça engel olduğunu düşünürken, 65'i (%18.5) ağrılarının yapmaları gereken işlere hiç engel olmadığını belirtti. Araştırmaya katılanlardan 83'ü (23.6) günlük yaşamlarını sürdürebilmek için hiç güçlerinin olmadığını belirtti. 74 kişi (%21) uykusundan hiç hoşnut değildi. Araştırmaya katılan 54 olgu (%15.3) yaşamaktan hiç keyif almadıklarını söylerken, 23 olgu (%6.5) yaşamaktan aşırı derecede keyif aldığını belirtti. 136 olgu (%38.6) ara sıra olumsuz duygulara kapıldığını belirtirken, 51 olgu (%14.5) her zaman olumsuz duygular içinde olduğunu belirtti. Katılımcıların ölçek sorularına verdikleri yanıtların frekans tablosu aşağıda belirtilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Ölçek yanıtlarının frekans tablosu.

WHOQOL-BREF-TR ölçeğinin fiziksel, psikolojik, sos-

	1		2		3		4		5	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Yaşam kalitenizi nasıl buluyorsunuz?	69	19.6	90	25.6	81	23	100	28.4	12	3.4
Sağlığınızda ne kadar hoşnutsunuz?	77	21.9	105	29.8	55	15.6	103	29.3	12	3.4
Diğer kişilerle olan ilişkilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	38	10.8	34	9.7	125	35.5	124	35.2	31	8.8
Cinsel yaşamınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	82	23.3	10	2.8	191	54.3	54	15.3	15	4.3
Arkadaşlarınızın desteğinden ne kadar hoşnutsunuz?	34	9.7	30	8.5	132	37.5	124	35.2	32	9.1
Ağrılarınızın yapmanız gerekenleri ne derece etkilediğini düşünüyorsunuz?	65	18.5	67	19	70	19.9	83	23.6	67	19
Günlük uğraşlarınızı yürütmek için herhangi bir tıbbi tedaviye ne kadar ihtiyac duyuyorsunuz?	67	19	52	14.8	55	15.6	98	27.8	80	22.7
Günlük yaşamı sürdürebilmek için yeterli gücünüz kuvvetiniz var mı?	83	23.6	57	16.2	111	31.5	62	17.6	39	11.1
Hareketliliğiniz becerileriniz nasıldır?	70	19.9	72	20.5	57	16.2	119	33.8	34	9.7
Uykunuzdan ne kadar hoşnutsunuz?	74	21	69	19.6	59	16.8	126	35.8	24	6.8
Günlük uğraşları yürütmek becerilerinizden ne kadar hoşnutsunuz?	83	23.6	79	22.4	71	20.2	94	26.7	25	7.1
İş görme kapasitenizden ne kadar hoşnutsunuz?	89	25.3	73	20.7	70	19.9	96	27.3	24	6.8
Yaşamaktan ne kadar keyif alırsınız?	54	15.3	72	20.5	102	29	101	28.7	23	6.5
Yaşamınız ne ölçüde anlamlı buluyorsunuz?	53	15.1	62	17.6	102	29	109	31	26	7.4
Dikkatinizi toplamada ne kadar başarılısınız?	53	15.1	79	22.4	107	30.4	71	20.2	42	11.9
Bedensel görünüşünüzü kabullenir misiniz?	38	10.8	30	8.5	165	46.9	77	21.9	42	11.9
Kendinizden ne kadar hoşnutsunuz?	82	23.3	67	19	100	28.4	86	24.4	17	4.8
Ne sıklıkla hüznü, ümitsizlik, bunaltı, çökkünlük gibi olumsuz duygulara kapılırsınız?	2	0.6	61	17.3	136	38.6	102	29	51	14.5
Günlük yaşamınızda kendinizi ne kadar güvende hissediyorsunuz?	58	16.5	47	13.4	110	31.3	80	22.7	57	16.2
Fiziksel çevreniz ne ölçüde sağlıklıdır?	19	5.4	35	9.9	155	44	89	25.3	54	15.3
Gereksinimlerinizi karşılamak için yeterli paranız var mı?	9	2.6	48	13.6	205	58.2	61	17.3	29	8.2
Günlük yaşamınızda gerekli bilgilere ne ölçüde ulaşabilir durumdasınız?	38	10.8	89	25.3	138	39.2	52	14.8	35	9.9
Boş zamanları değerlendirme uğraşları için ne ölçüde fırsatınız olur?	169	48	91	25.9	57	16.2	26	7.4	9	2.6
Yaşadığınız evin koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	20	5.7	46	13.1	130	36.9	122	34.7	34	9.7
Sağlık hizmetlerine ulaşma koşullarından ne kadar hoşnutsunuz?	21	6	41	11.6	116	33	143	40.6	31	8.8
Ulaşım olanaklarınızdan ne kadar hoşnutsunuz?	22	6.3	38	10.8	121	34.4	140	39.8	31	8.8
Yaşamınızda size yakın kişilerle ilişkilerinizde baskı ve kontrolle ilgili zorluklarınız ne ölçüdedir?	100	28.4	99	28.1	62	17.6	53	15.1	38	10.8

yal ve çevresel alanları istatistiksel olarak ayrı ayrı değerlendirildi. Araştırmaya katılan olguların verdiği cevaplar doğrultusunda fiziksel alan skor ortalaması 45.4 ± 29.2 , psikolojik alan skor ortalaması 46.9 ± 24.6 , sosyal alan skor ortalaması 51.8 ± 24.1 , çevresel alan skor ortalaması 51.7 ± 21.4 olarak bulundu.

Araştırmaya katılan hastalardan cerrahi branşlarda yatanların yaşam kalitesi skorları yüksek bulunurken, dahili branşlarda yatan hastaların yaşam kalitesi skorları daha düşük bulunmuştur (Tablo 2).

WHOQOL-BREF-TR ölçeğinin fiziksel, psikolojik ve çevresel alanlarda dahili branş hastalarının cerrahi branş hastalarına göre yaşam kalitesi skorlarının anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 2). Sosyal alan skorlarına göre dahili ve cerrahi alanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$)

Tablo 2: WHOQOL-BREF-TR ölçeğindeki fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel alanlarının skor dağılımları, dahili ve cerrahi branşlara göre skor dağılımları

	Tüm popülasyon	Dahili (n:176)	Cerrahi (n:176)	P
WQ-BREF 100	45.4±29.2	39.7±28.2	51.2±29.2	<0.001
Fiziksel Skor				
WQ-BREF 100	46.9±24.6	42.3±24.4	51.4±24.1	<0.001
Psikolojik Skor				
WQ-BREF 100	51.8±24.1	50.6±22.6	53.0±25.5	0.358
Sosyal Skor				
WQ-BREF 100	51.7±21.4	49.2±20.5	54.2±22.0	0.030
Çevresel Skor				

Tartışma

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde birçok faktör etkilidir (2,10). Dahili branşların hastalıkları içerisinde kronik hastalıklar daha ağırlıklı, cerrahi branşların içerisinde ise akut hastalıklar daha ağırlıklıdır. Bu bağlamda araştırmaya katılan hastalardan cerrahi branşlarda yatanların yaşam kalitesi skorları yüksek bulunurken, dahili branşlarda yatan hastaların yaşam kalitesi skorları daha düşük bulunmuştur.

Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel alt alanları da değerlendirilmektedir (3,5,11). Çalışmada WHOQOL-BREF-TR ölçeğinin fiziksel, psikolojik, sosyal ve çevresel alt alanlarının değerlendirilmesinde fiziksel alan skor ortalaması 45.4±29.2, psikolojik alan skor ortalaması 46.9±24.6, sosyal alan skor ortalaması 51.8±24.1, çevresel alan skor ortalaması 51.7±21.4 olarak bulunmuştur.

Kronik hastalıklar, doğası gereği insanın yaşam kalitesini daha olumsuz etkilemektedir (12,13). WHOQOL-BREF-TR ölçeğinin alt alanları ile dahili ve cerrahi branş hastalarının değerlendirilmesinde dahili branş hastalarının cerrahi branş hastalarına göre yaşam kalitesi skorlarının literatür ile uyumlu olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Örneğin bir çalışmada psöriazisin daha genç hastaların yaşam kalitesini daha fazla etkilediği bulunmuştur. Bu hastaların genel yaşam kalitelerinin belirgin düzeyde azaldığı ve uzun süredir psöriazis hastası olanlarda psikososyal sorunların daha şiddetli seyrettiği bulunmuştur (14). Bu durum hastaların zamanla hastalıklarını kabullenerek hastalıkla yaşamaya alışmadıkları, tam tersine durumun kronik hale gelmesinin hastaları olumsuz yönde etkilediğine işaret etmektedir (15). Bu araştırmada cerrahi branşlarda yatan hastaların yaşam kalitesi skorları sosyal alan hariç diğer tüm alanlarda dahili branşlarda yatan ve kronik hastalığı olan olgulardan daha yüksek bulunmuştur. Sosyal alan skorlarına göre dahili ve cerrahi alanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Yaşam kalitesi yaşamın her döneminde sağlığın sık

kullanılan göstergelerinden birisidir (16–18). Kişilerin sağlık düzeyleri belirlenirken geleneksel mortalite ve morbidite ölçütlerinin yanı sıra yaşam kalitesi de göz önüne alınması gereken önemli faktörlerdendir (19). Algılanan sağlık, toplumun sağlığını ve yaşam kalitesini kontrol etmek için başlıca göstergelerden biridir (20). Bir toplumun sağlık düzeyini değerlendirebilmek ve daha iyi anlayabilmek için o toplumun algılanan sağlık durumunun ölçülmesi gerekmektedir

Sonuç

Çalışmaya katılan olguların %50' sini dahili branşlarda yatan hastalar, % 50' sini cerrahi branşlarda yatan hastalar oluşturmıştır. Dahili branşlarda yatan hastaların yaş ortalaması cerrahi branşlarda yatan hastalardan anlamlı yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da yaş arttıkça yaşam kalitesinde düşme gözlenmiştir. Araştırmaya katılan hastaların yaşam kalitelerini etkileyen en önemli sağlık sorunlarının, ağrı, halsizlik ve hareket kısıtlılığı olduğu tespit edildi.

Çalışmaya katılan olguların sosyal alan yaşam kalite skorlarına göre dahili ve cerrahi branşlar arasında anlamlı bir fark bulunamamış ancak; olguların fiziksel, psikolojik ve çevresel alanlarda yaşam kalitesi skorlarının cerrahi branşlarda dahili branşlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur.

Fiziksel alanda, psikolojik alanda, sosyal ve çevresel alanlarda yaşam kalitesi skorları değerlendirildiğinde bütün branşlar arasında yaşam kalitesi skoru en düşük olarak dahiliye-palyatif servisi bulunmuştur.

Ayrıca eğitim seviyesinin yüksek olmasının kişinin yaşam kalitesini artıran önemli faktörlerden biri olduğu ve toplumun eğitim seviyesinin yükseltilmesi ile ülke olarak daha kaliteli bir yaşam süreceğimiz düşünülmektedir.

Hastaların değerlendirilirken; yaşları, cinsiyetleri, medeni durumları ve eğitim seviyeleri göz önünde bulundurularak, hastaya bir bütün olarak yaklaşılmasının hastanın yaşam kalitesini artırmakta etkili olacağı düşünülmekte ve kronik hastalıkları olan olgulara biyopsikososyal yaklaşımın sergilenmesi ve takiplerinin daha sıkı yapılması ile yaşam kalitelerinin artırılacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. Testa MA, Simonson DC. Assessment of Quality-of-Life Outcomes. *N Engl J Med [Internet]*. 1996 Mar 28 [cited 2018 Sep 24];334(13):835–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199603283341306>
2. Long Ph. On the quantity and quality of life. *Med Times [Internet]*. 1960 May [cited 2018 Sep 25];88:613–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/14418116>
3. Şahin H. Eski bir kavram, yeni bir ölçüt. *Toplum ve Hekim*. 1997;12(77):40–6.

4. Acar B. NePIQoL (Neuropathic Pain Impact on Quality-of- Life Questionnaire) Nöropatik ağrının yaşam kalitesi NePIQoL (Neuropathic Pain Impact on Quality-of- Life Questionnaire). 2014.
5. Flanagan JC. Measurement of quality of life: current state of the art. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 1982 Feb [cited 2018 Sep 25];63(2):56–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6460487>
6. Müezzinoğlu T. Yaşam Kalitesi [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 25]. Available from: www.eortc.be/home/qol/aims.html
7. Group TW. The Development of the World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument (the WHOQOL). In: Quality of Life Assessment: International Perspectives [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1994 [cited 2018 Sep 24]. p. 41–57. Available from: http://www.springerlink.com/index/10.1007/978-3-642-79123-9_4
8. S Ö. Yaşam Kalitesinin Ölçülmesi, WHOQOL-100 ve WHOQOL-BREF Psikiyatri. Psikoloji, Psikofarmakoloji Derg. 1999;7(2):5–13.
9. Fidaner H, Elbi H, Fidaner C, Eser SY, Eser EG. Türkler için sağlık ve sosyal bilim araştırmalarında kullanılan Likert Tipi Yanıt Ölçekleri: WHOQOL Türkçe versiyonu yanıt skalaları sonuçları [Internet]. Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi. 1999 [cited 2018 Sep 25]. p. 41–7. Available from: <http://psikiyatridizini.net/viewarticle.aspx?articleid=24100>
10. Prieto-Flores M-E, Moreno-Jiménez A, Fernandez-Mayoralas G, Rojo-Perez F, Forjaz MJ. The Relative Contribution of Health Status and Quality of Life Domains in Subjective Health in Old Age. Soc Indic Res [Internet]. 2012 Mar 25 [cited 2018 Sep 25];106(1):27–39. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11205-011-9791-z>
11. Aydemir Ö, Ergün H, Soygür H, Kesebir S, Tulunay C, Aydemir Ö. Quality of Life In Major Depressive Disorder: A Cross-Sectional Study Major Depresif Bozuklukta Yaşam Kalitesi: Kesitsel Bir Çalışma [Internet]. 2008 [cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.turkpsikiyatri.com/PDF/C20S3/01.pdf>
12. Atasoy İ, Çolak H, Akdeniz Y, Tanrısev M, Özyurt B. Kronik böbrek yetmezliğinde yaşam kalitesi. Quality of life in chronic renal failure. 2013 [cited 2018 Sep 24];23(3):133–41. Available from: http://www.journalagent.com/terh/pdfs/TERH_23_3_133_141.pdf
13. Cili M. Tiroid oftalmopati hastalarda yaşam kalitesi değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. <http://acikerisim.deu.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/12345/12849/352671.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Kaçar N, Ergin Ş, Erdoğan BŞ. Psoriasisli hastalarda yaşam kalitesi. Türkderm 2007;41:117-20.
15. Polanski J, Jankowska-Polanska B, Rosinczuk J, Chabowski M, Szymanska-Chabowska A. Quality of life of patients with lung cancer. Onco Targets Ther [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 25];9:1023–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013895>
16. Şahin NE, Emiroğlu O. Huzurevinde Yaşayan Yaşlıların Yaşam Kalitesi ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörler. Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Derg [Internet]. 2015 Nov 27 [cited 2018 Sep 24];1(1):57–66. Available from: <http://dergipark.gov.tr/hunhemsire/issue/7856/103375>
17. Altay B, Çavuşoğlu F, Çal A. TAF Preventive Medicine Bulletin Yaşlıların sağlık algısı, yaşam kalitesi ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesini etkileyen faktörler The factors affecting the perception of elderly patients towards health, quality of life and health-related quality of life. Prev Med Bull • [Internet]. 2016 [cited 2018 Sep 24];15:181. Available from: www.korhek.org
18. Havlioğlu S, Koruk İ. Göçebe Mevsimlik Tarım İşçisi Ergenlerde Yaşam Kalitesi Düzeyi ve Sorun Davranışları Sıklığı/The quality of life and problematic behaviors among adolescent migrant seasonal farm workers. Türkiye Halk Sağlığı Derg [Internet]. 2015 Dec 12 [cited 2018 Sep 24];11(1):11–11. Available from: <http://dergipark.gov.tr/doi/10.20518/tjph.173073>
19. Suna N, Yalçın B, Ekinci AŞ, Aydın O, Demirkazık A, Savaş İ, et al. Quality of life assesment in patients with non-small cell lung cancer patients who have or have not received second line chemotherapy. Acta Oncol Turc [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 24];48(2):53–62. Available from: http://www.journalagent.com/z4/download_fulltext.asp?pdire=aot&plng=eng&un=AOT-18189
20. Avcı K, Pala K. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde Çalışan Araştırma Görevlisi ve Uzman Doktorların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. 2018.

Yıldızhan ŞENGÜL* 0000-0002-5087-9944
Abdulkadir TUNÇ** 0000-0002-9747-5285
Onur YILMAZ*** 0000-0002-8270-7354
Ahmet ÖZTÜRK*** 0000-0002-9854-7586

*Yale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Bölümü,
Hareket bozuklukları divizyonu,
**Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
***Bezmialem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri
Kliniği,

Yazışma Adresi: Abdulkadir TUNÇ
Sakarya Üniversitesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği
e-mail: drkadirtunc@hotmail.com

Geliş Tarihi: 24/10/2018
Kabul Tarihi: 04/12/2018

Esansiyel Tremor Hastalarında Yüz Duygu Tanıma

Facial Emotion Recognition in the Patients With Essential

Öz

Amaç: Esansiyel tremor (ET) en sık görülen hareket bozukluklarından biridir. Yüz duygu tanıma (YDT), duygusal işlevin en temel yönlerinden biridir ve sosyal davranışların en kritik bileşenlerindendir. Bu çalışmanın amacı ET hastalarında yüz duygu tanıma becerilerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmamıza hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran ve klasik ET tanısı alan 18-55 yaş arası ardışık 22 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Demografik veriler kaydedildi. Tüm hasta ve kontrollere aynı YDT testi uygulandı.

Bulgular: Hasta grubunun 13'ü kadın 9'u erkek olup yaş ortalaması $28,95 \pm 9,77$ idi. Kontrol grubunun 17'si kadın 5'i erkek olup yaş ortalaması $34,36 \pm 8,36$ idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p= 0,06$, $p= 0,19$). ET hastalarında kontrollere göre sevinç ve korkunun tanınması azalmıştı ($p= 0,025$, $p= 0,00$). Alt gruplar birleştirildiğinde YDT açısından ET hastaları ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=0,66$).

Sonuç: Çalışmamız ET hastalarında korku ve sevinç tanınmanın bozulduğunu ancak tüm alt gruplarıyla değerlendirildiğinde YDT' de anlamlı fark oluşturmadığını göstermektedir. Daha geniş hasta gruplarında fonksiyonel görüntülemelerle birlikte yapılacak detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel tremor, tanıma, yüz

Abstract

Aim: Essential tremor (ET) is one of the most common movement disorders. Facial emotion recognition (FER) is one of the most fundamental aspects of emotional functioning and is one of the most critical components of social behavior. The aim of this study was to evaluate facial emotion recognition skills in ET patients and to compare them with healthy controls.

Methods: Twenty-one consecutive patients aged between 18-55 years with classic ET who were admitted to our neurology outpatient clinic and 22 age and

sex matched healthy controls were included in the study. Demographic data were recorded. All patients and controls underwent the same FER test.

Results: Of the patient group, 13 were female and 9 were male. The mean age of the patient group was 9.97 ± 9.77 . The mean age of the control group was 17.36 ± 8.36 and 17 were female and 5 were male. No significant difference was found between the patient and control groups in terms of age and gender ($p = 0.06$, $p = 0.19$). The recognition of joy and fear was decreased in ET patients compared to controls ($p = 0.025$, $p = 0.00$). When subgroups were combined, there was no statistically significant difference between the ET patients and controls in terms of FER ($p = 0.66$).

Conclusion: Our study shows that fear and joy recognition is impaired in ET patients, but it does not make a significant difference in FER when evaluated with all subgroups. Detailed studies are required to be performed with functional neuroimaging in larger patient groups.

Keywords: Essential tremor, facial, recognition

Giriş

Esansiyel tremor (ET) en sık görülen hareket bozukluklarından biri ve erişkin dönemde görülen en sık tremor nedenidir. İlk tanımlandığı dönemlerde 'benign ailesel tremor' olarak tanımlansa da günümüzde artan çalışmalar sayesinde hastalığın kronik, progresif nörodejeneratif doğada olduğu bilinmektedir [1]. Esas özelliği el ve kolları etkileyen 4-12 Hz frekanslı bir kinetik tremor olmakla birlikte tremor baş, ses, çene ve diğer vücut bölgelerine de yayılabilir. Kinetik tremora postural tremor ve minimal istirahat tremoru eşlik edebilir [2]. Son yıllarda hastalığın hem motor yelpazesi çeşitlilik kazanmış, hem de bir dizi non motor belirti ET tanımına eklenmiştir. Non motor belirtiler arasında kognitif etkilenme başta olmak üzere depresyon, artmış anksiyete, uyku bozuklukları giderek artan sıklıkta bildirilmiştir [3,4].

Yüz duygu tanıma (YDT), duygusal işlevin en temel yönlerinden biridir ve sosyal davranışların en kritik bileşenlerindendir [5]. YDT kavramı, insanların genellikle duygusal ifadelerle, özellikle fasiyal duygusal ifadelerle tepki verdiğini ve iletişim kurduğunu ifade eder. Emosyonel regülasyonda, duygusal iletişim becerileri ve psikopatolojilerin gelişiminde YDT'nin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle YDT, nöropsikiyatrinin ilgi alanlarından biri olmuştur [5-7]. ET'nin serebellumla ilişkili bir dejeneratif hastalık olduğu fikri, son yıllarda giderek yükselen bir ivme ka-

zanmıştır [8]. Serebello-talamo-kortikal yolun etkileşimi, ET'de görülen yürütücü işlev bozukluğu, görsel mekânsal işlev bozukluğu, dikkat bozukluğu ve işleyen bellek bozukluğu (dorsolateral prefrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks) gibi kognitif bulguların bir kısmını açıklayabilir. Serebellumun paralimbik ve limbik sistem bağlantıları ise eşlik edebilecek nöropsikiyatrik bulgularla ilişkili olabilir. Bununla birlikte vermiş ve fastigeal nükleus limbik serebellum olarak adlandırılmaktadır [9]. Limbik ve orbitofrontal korteks duygulanım, karar verme ve sosyal davranış gibi pek çok kognitif fonksiyona katkıda bulunur [10]. Serebellar kognitif afektif sendrom, serebellar hasar yaratan hastalıklarda görülebilmektedir. Bununla birlikte YDT'nin bozulduğunu gösteren spinoserebellar ataksi ve serebellar inermi hastalarda yapılmış çalışmalar mevcuttur [11,12]. Literatürde Parkinson hastalarında YDT'ye yönelik çalışmalar daha sık iken, ET hastalarında YDT sadece Auzou ve ark. tarafından incelenmiş ve tremor şiddeti ile YDT'de ters ilişki saptanmıştır [13,14].

Teorik öneminin yanı sıra, ET'de YDT'nin bozulmasının anlaşılması hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunabilir. Bu çalışmanın amacı ET hastalarında yüz duygu tanıma becerilerinin değerlendirilmesi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmasıdır.

Metod

Çalışmamıza Ocak-Haziran 2018 tarihleri arasında hastanemiz nöroloji polikliniğine başvuran ve klasik ET tanısı alan [15] 18-55 yaş arası ardışık 22 hasta ve yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 22 sağlıklı kontrol dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı kurumumuz lokal etik kurulundan alındı. Tüm katılımcılardan çalışma öncesi yazılı onam alındı.

Tüm hastaların demografik verileri kaydedildi. Çalışmamızda herhangi nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olan veya ilaç kullanan hastalar, laboratuvar testlerinde (özellikle tiroid testleri vb) bozukluk olan ve kranial görüntülemelerinde tremora neden olabilecek lezyonları saptanan hastalar dahil edilmedi. Tüm hastalar ilk kez tanı almaktaydı ve daha önce tremor tedavisi görmemişti. Kontrol grubu, nöroloji polikliniğine başvuran hastalar arasından mental, fiziksel ve ruhsal bozukluğa neden olabilecek herhangi bir sistemik veya nörolojik hastalığı olmayanlardan seçildi.

Yüz Duygu Tanıma Testi

Tüm hasta ve kontrollere aynı YDT testi uygulandı. Bu test mutlu, şaşkın, korkulu, üzgün, öfkeli, iğrenmiş ve nötr görüntülerin bulunduğu dört erkek ve dört kadın modelden oluşan bilgisayar tabanlı bir testtir [16]. Bu

fotoğraf görüntüleri, taşınabilir bilgisayarlar için oluşturulan bir Visual Basic NET yazılım programında bir SQL veri uygulaması aracılığıyla bilgisayar sunumunda sayısallaştırıldı. Başlangıçta, her bir duygusal ifadeyi içeren yedi fotoğraf görüntüsünün sunulduğu her katılımcı için bir deneme yapıldı. Bu denemede, her katılımcı için farklı duygusal ifadelerle yedi yüzün sırası gösterildi. Denemeden sonra, değerlendirme için izin verilen bir sırada olan 49 fotoğraf kullanıldı ve her bir ifade eşit sayıda görüntüde temsil edildi. Katılımcı fotoğrafını görüntülerken, yazılı duygulardan birini içeren yedi kutudan birini seçti. Katılımcılardan, görüntüyü ekranda gördüklerinde duyguya göre seçmeleri istendi. Talimatlar tüm katılımcılara verildi ve test için hazır olup olmadıkları soruldu. Değerlendirmeye hazır olduklarını belirledikten sonra, test, rahatsız edici olabilecek araçlar olmaksızın sessiz bir odada gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analizler

Tüm veriler Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi, PC Versiyon 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Veriler parametrik olup olmadığını belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Sayısal veriler Student t testi kullanılarak gruplar arasında karşılaştırıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 22 hasta ve 22 sağlıklı gönüllü prospektif olarak dahil edildi. Hasta grubunun 13'ü kadın 9'u erkek olup yaş ortalaması $28,95 \pm 9,77$ idi. Kontrol grubunun 17'si kadın 5'i erkek olup yaş ortalaması $34,36 \pm 8,36$ idi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.06$, $p = 0.19$).

Hasta grubunda 1 olgu ortaokul mezunu, 2 olgu ilköğretim mezunu, 13'ü lise ve 6'sı üniversite mezunu idi. Kontrol grubunda ise 8 olgu ilköğretim mezunu, 2 olgu ortaokul, 5'i lise ve 7'si üniversite mezunu idi. Gruplar arasında eğitim düzeyi açısından anlamlı fark yoktu ($p = 0.056$).

ET grubunun 13'ü evli, 9'u bekar iken kontrol grubunun 7'si evli 15'i bekar idi ve gruplar arasında medeni hal açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p = 0.069$).

ET hastalarında kontrollere göre sevinç ve korkunun tanınması azalmıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grupları arasında yüz duygu tanıma alt gruplarının karşılaştırılması

	Grup	Sayı	Std. Sapma		Std. Ortalama	Hata P değeri
			Ortalama			
			a			
Kızgın	hasta	22	6,1364	,88884	,18950	0.881
	kontrol	22	6,0909	1,10880	,23640	
Üzgün	hasta	22	5,9545	,84387	,17991	0.870
	kontrol	22	5,9091	1,06499	,22706	
Nötr	hasta	22	6±,2273	,68534	,14612	0.150
	kontrol	22	6,5455	,73855	,15746	
Korkmuş	hasta	22	6,1818	,79501	,16950	0.000
	kontrol	22	5,2727	,70250	,14977	
Mutlu	hasta	22	6,5455	,67098	,14305	0.025
	kontrol	22	6,9091	,29424	,06273	
İğrenmiş	hasta	22	6,0000	,81650	,17408	0.290
	kontrol	22	5,6818	1,12911	,24073	
Şaşkın	hasta	22	6,1364	,77432	,16508	0.330

Independent sample t test kullanıldı, $p < 0.05$ anlamlı ET hastalarında sevinç %58 oranında şaşkın, %17 oranında iğrenme ve %8 oranında korku ile karıştırıldı. Korku %48 oranında şaşkın, %20 oranında öfke, %14 oranında sevinç, %12 oranında huzursuzluk ve %5 oranında üzüntü olarak tanındı. Alt gruplar birleştirildiğinde YDT açısından ET hastaları ve kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.66$).

Tartışma

Bu çalışmada ET hastalarında YDT' nin değerlendirilmesi amaçlanmış ve ET hastalarının sevinç ve korkuyu tanımadada daha kötü performans gösterdiği saptanmıştır. Ancak tüm alt gruplar değerlendirildiğinde, ET hastaları ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Son yıllarda, ET hastalarında non-motor semptomların varlığına dair çalışmalar artmaktadır [3]. Ondo ve ark.'nın [17] yaptığı çalışmada ET hastalarında artmış işitme kaybı saptanırken, benzer bir çalışmada koku duyusunda hafif bozulma saptanmıştır [18]. Kognitif değişiklikler, özellikle yürütücü işlevleri etkileyen ve hafif kognitif bozukluktan demansa varan genişlikte sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta bulunmuştur [19,20]. Nöropsikiyatrik bulguların, özellikle depresyon ve anksiyete başta olmak üzere, toplumda görülen düzeylerden çok daha yüksek düzeylerde görülüyor olması bu bulgularında hastalığın

altında yatan patolojinin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir [21].

Literatürde Parkinson hastaları ve fizyolojik tremorlu bireylerde YDT incelenmiş ve çalışmaların çoğunda Parkinson hastalarında YDT' nin bozulduğu saptanırken fizyolojik tremor hastalarında bu bozulma saptanmamıştır [22,23]. Buna karşılık ET hastalarında YDT' yi araştıran literatürde sadece bir çalışmaya rastladık. Bu çalışmada çalışmamızla benzer şekilde sevinç ve korkunun tanınmasında ET hastalarının daha kötü performans gösterdiği bildirilmiş ve tremor şiddeti ile YDT arasında ters ilişki saptanmıştır [14].

Duygu tanıma yetisinde kusurların varlığı birçok çalışmayla desteklenmiş, ancak bu kusurların altında yatan nedenler halen tam olarak belirlenememiştir. Ancak yapılan nörogörüntüleme çalışmaları yüz duygularının tanınmasının çeşitli nöral yapılarla işlenen farklı süreçleri gerektirdiğini göstermiştir. Erken algı, yüzün detaylı tepkilerinin yapılandırılmasına izin veren oksipital ve temporal korteksleri içerir [24, 25]. Çalışmamızda ET hastaları, Ekman Yüz Tanıma Testi'nde, yüz algısının erken aşamalarına aracılık eden nöral yapıların düzgün işleyişini gösteren normal performans göstermiştir. Orbitofrontal korteks ve amigdalayı içeren ileri işleme, algısal yüz temsili duyguya bağlar. İkinci yol, özellikle sevinç ve korkunun duygusal olarak işlenmesinde rol oynar, ancak sürpriz, öfke, iğrenme ve hüznün fark edilmesinde çok az etkindir veya hiç rol oynamaz [26]. Amigdala ağının işleyişinin bozulması, ET hastalarında sevinç ve korku tanıma performansının daha da kötüleşmesine neden olmuş olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle hasta sayısı düşüktü. Daha geniş hasta gruplarında bu sonuçlar doğrulanmalıdır. Tremor şiddeti ve topografik tutulum ile bulguların korelasyonunun araştırılması daha tutarlı sonuçlar verebilirdi. Bunun dışında fonksiyonel Magnetik Rezonans görüntülemelerle bulguların karşılaştırılması, hastalığın patofizyolojisinin anlaşılması açısından çok değerli olurdu.

Sonuç olarak çalışmamız ET hastalarında korku ve sevinç tanımanın bozulduğunu ancak tüm alt gruplarıyla değerlendirildiğinde YDT' de anlamlı fark oluşturmadığını göstermektedir. Daha geniş hasta gruplarında fonksiyonel görüntülemelerle birlikte yapılacak detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- 1) Louis ED. *Clinical practice. Essential tremor.* N Engl J Med. 2001; 345:887–891.
- 2) Louis ED, Gerbin M, Galecki M. *Essential tremor* 10, 20,

30, 40: *clinical snapshots of the disease by decade of duration.* Eur J Neurol. 2013; 20:949–954.

3) Findley LJ. *Expanding clinical dimensions of essential tremor.* J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004; 75:948–949.

4) Louis ED, Okun MS. *It is time to remove the 'benign' from the essential tremor label.* Parkinsonism Relat Disord. 2011; 17(7): 516–520.

5) Grynberg D, Chang B, Corneille O, et al. *Alexithymia and the processing of emotional facial expressions (EFEs): systematic review, unanswered questions and further perspectives.* PLoS One. 2012;7(8):e42429.

6) Pedrosa Gil F, Ridout N, Kessler H, et al. *Facial emotion recognition and alexithymia in adults with somatoform disorders.* Depress Anxiety. 2009;26(1):26–33.

7) Pollatos O, Herbert BM, Wankner S, et al. *Autonomic imbalance is associated with reduced facial recognition in somatoform disorders.* J Psychosom Res. 2011;71(4):232–239.

8) Grimaldi G, Manto M. *Is essential tremor a Purkinjopathy? The role of the cerebellar cortex in its pathogenesis.* Mov Disord. 2013; 28:1759–1761.

9) Strick PL, Dum RP, Fiez JA. *Cerebellum and nonmotor function.* Annu Rev Neurosci 2009; 32:413–434.

10) Roxo MR, Franceschini PR, Zubaran C, Kleber FD, Sander JW. *The limbic system conception and its historical evolution.* Sci World J 2011; 11:2428–2441.

11) D'Agata F, Caroppo P, Baudino B, et al. *The recognition of facial emotions in spinocerebellar ataxia patients.* Cerebellum 2011;10(3):600–610.

12) Adamaszek M, D'Agata F, Kirkby KC, et al. *Impairment of emotional facial expression and prosody discrimination due to ischemic cerebellar lesions.* Cerebellum 2014;13(3):338–345.

13) Argaud S, Verin M, Sauleau P, Grandjean D. *Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses.* Mov Disord. 2018;33(4):554–567.

14) Auzou N, Foubert-Samier A, Dupouy S, Meissner WG. *Facial emotion recognition is inversely correlated with tremor severity in essential tremor.* J Neural Transm (Vienna). 2014;121(4):347–351.

15) Deuschl G, Bain P, Brin M. *Consensus statement of the movement disorder society on tremor.* Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord. 1998; 13(Suppl 3):2–23.

16) Ekman P. *Facial expressions.* In: Power T, Dalglish M, editors. *Handbook of Cognition and Emotion.* USA: Wiley Publishers University of California; 1999:301–320.

17) Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, et al. *Hearing impairment in essential tremor.* Neurology. 2003; 61:1093–1097.

18) Louis ED, Bromley SM, Jurewicz EC, et al. *Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity.* Neurology. 2002; 59:1631–1633.

19) Benito-Leon J, Louis ED, Mitchell AJ, et al. *Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES).* J Alzheimers Dis. 2011; 23:727–735.

20) Bermejo-Pareja F. *Essential tremor – a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects?* Nat Rev

Neurol. 2011; 7:273–282.

21) Louis ED. Non-motor symptoms in essential tremor: A review of the current data and state of the field. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:115-118.

22) Espay AJ, Maloney T, Vannest J, et al. Impaired emotion processing in functional (psychogenic) tremor: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage Clin.* 2017;17:179-187.

23) Aiello M, Eleopra R, Lettieri C, et al. Emotion recognition in Parkinson's disease after subthalamic deep brain stimulation: Differential effects of microlesion and STN stimulation. *Cortex* 2014;51:35-45.

24) Sprengelmeyer R, Rausch M, Eysel UT, Przuntek H. Neu-

ral structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. *Proc R Soc Lond B* 1998;265:1927-1931.

25) Vuilleumier P, Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia* 2007;45(1):174–194.

26) Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, et al. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2009; 34(6):418–432.

Atrofik Vaginit Tedavisinde Uzun Dönem Düşük Doz 17- β Estradiol Vaginal Tablet Uygulamalarının; Klinik Etkinliği ve Endometrial Sonuçları

The Clinical Efficacy and Endometrial Outcome of Long-term Low-dose 17- β Estradiol Vaginal Tablet Applications in the Treatment of Atrophic Vaginitis

Dilek UYSAL * 0000-0002-9590-0524
Ali BALOĞLU ** 0000-0002-4175-3952

* İzmir Kâtip Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
** Kadın Hastalıkları ve Doğum, Jinekoonkoloji Özel Klinik, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi: Dilek UYSAL
İzmir Kâtip Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye
E-mail: dilekuysal35@yahoo.com.tr

Öz

Östrogen yetmezliğine bağlı atrofik vaginit olan 81 postmenopozal kadın açık kontrollü bir çalışmada 25 μ g'lık 17 β -östradiol ile iki farklı dozda intravaginal olarak tedavi edildi.

Hastaların tümü başlangıçta 2 hafta boyunca günlük tedavi aldı. Daha sonra idame tedavisi olarak rastgele ya haftada bir (39 hasta) ya da haftada iki (42 hasta) vaginal uygulamaya toplam 1 yıl boyunca devam edildi. Tedavi başlangıcından önce ve tedaviden bir yıl sonra endometrial histopatoloji değerlendirildi. Tedaviden hemen önce ve tedavi izleminde 6. ve 12. aylarda subjektif semptomlar, klinik atrofik vaginit bulguları ve östrogen-gonadotropin düzeyleri üzerindeki etkiler saptandı.

Tedavi öncesi endometrial biopsilerin hepsi atrofik endometriyumu gösteriyordu. Haftada bir tedavi edilen gruptaki bir yıllık tedaviyi tamamlayan 39 hastadan 33'ünde (%84.6) atrofik endometriyum gözlemlendi. Sadece 4 (%10.25) hastada hafif proliferatif ve 2 (%5.12) hastada proliferatif olmak üzere toplam 6 (%15.38) hastada östrogene bağlı hafif endometrial etkilenme görüldü. İdame tedavisi olarak haftada iki doz rejimi uygulayanlarda ise 35 (%83) hastada atrofik endometriyum, 5 (%11.9) hastada hafif proliferatif ve 2 (%4.76) hastada da proliferatif endometriyum gözlemlendi.

Haftada 2 doz rejimi hemen hemen hastaların tümünde semptomları tümüyle giderirken haftada bir kez tedavi olan grupta hastaların çoğunun hala orta şiddette semptomları vardı.

Her iki tedavi rejimi uzun süreli güvenli tedavi sağla-

makla birlikte, postmenopozal östrojen yetmezliği ile ilgili ürogenital semptomların ortadan kalkması gözönüne alındığında haftada iki dozluk rejimin haftada bir dozluk tedaviye oranla üstün olduğu gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Atrofik vaginit, Östradiol, Vaginal tablet

Abstract

Eighty one postmenopausal women with atrophic vaginitis due to estrogen deficiency were treated intravaginally with 25 mikrog 17 B-estradiol using two different regimes in an open controlled study. Initially all patients recieved a daily vaginal regime for two weeks long. Then, maintenance therapy was carried out after randomisation to either once a week (39 patients) or twice a week (42 patients) regimes that continued for a year. The endometrial biopsy samples of the cases were assessed histopathologically before the initiation of the therapy and after completion of one year of the treatment. The effects of the treatment on the subjective symptoms, the findings of clinical atrophic vaginitis and estrogen-gonadotrophin levels were recorded before the initiation of the therapy and at 6th and 12th months of the therapy.

Evaluation of all endometrial biopsy samples obtained initially revealed atrophic endometrium. Atrophic endometrium was observed in 33 of 39 patients (84.6%) who completed one year of once a week regime. A total of only 6 patients (15,38%) had mild endometrial proliferation due to estrogen and four of these patients were considered to have a mild proliferation (10.25%). In patients who received twice a week regime, 35 (83%) patients had endometrial atrophy, 5 patients (11.9%) had mild endometrial proliferation and 2 patients (4.76%) had moderate endometrial proliferation.

The symptoms resolved completely in almost all patients who received twice a week regime while most of the patients who received once a week regime had ongoing moderate symptoms.

Although both treatment regimes provided long term safety, twice a week regime was observed to be superior to once a week regime in resolution of urogenital symptoms associated with postmenopausal estrogen deficiency.

Key Words: Atrophic vaginitis, Estradiol, Vaginal tablet

Giriş

Menopozu takip eden yıllar içinde aşamalı olarak ortaya çıkan östrojen azalması sıklıkla ürogenital traktusta atrofik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler vaginal kuruluk hissi, vulvar kaşıntı, yanma ve dispareni gibi birtakım vaginal semptomları ortaya çıkarır ve atrofik vaginit olarak adlandırılır(1).

Alt genital sistemde östrojen reseptörlerinin varlığı ve buna bağlı oral yolla normal dozlarda alınan östrojenlerin vaginal mukozayı östrojenize ettiği bilinmektedir(1). Buna rağmen birçok araştırmanın sonucu ürogenital atrofi şikayeti olan kadınların ancak düşük bir yüzdesinin östrojen replasman tedavisi kullandığını göstermiştir(2). Bu kadınların çoğu vaginal atrofi dışında bulgu taşımamaktadır ve sistemik tedaviye olumlu yaklaşmamaktadırlar.

Atrofik vaginitin lokal vaginal tedavisi amacıyla değişik östrojenler yaygın olarak kullanılmaktadır(3). Ancak önemli olan kullanılan tedavinin alt genital yapılara etkili olması ve bu arada istenmeyen sistemik yan etkiler yada endometrial stimülasyona sebep olmamasıdır.

Lokal tedavinin üstünlüğü biyoyararlanımı % 30'lara kadar azaltabilen enterohepatik geçişin olmamasıdır(4). Dolayısıyla oral tedaviye oranla düşük dozlar kullanılabilir.

Hormon replasman tedavisinde kullanılan biyolojik olarak en etkin östrojen 17β-östradiol'dür. Çok düşük dozlarda vaginal yolla kullanımı sistemik yan etki yapmadan ürogenital atrofiyi tedavi edebilir.

Bununla birlikte literatürde bildirilen kısa dönem tedavi sonuçlarına göre semptomlar tamamen gilememekte ve tedavi sonrası rekürrens sık gözükmetedir(5). Bu nedenle teorik olarak lokal östrojen tedavisi daha uzun süreli olabilir. Ancak semptomları ortadan kaldırmakla birlikte endometrial hiperstimülasyona neden olmayacak optimal dozun bilinmesi şarttır.

Lokal östrojen tedavisinin endometriyum üzerindeki etkisi sadece birkaç çalışmada araştırılmıştır(6-9). Ancak bunların hepsi kısa sürelidir.

Bu çalışmanın birincil amacı ürogenital atrofi ile ilişkili semptomları olan postmenopozal kadınlarda uzun dönem düşük doz 17β-östradiol kullanımının endo-

metriyum üzerindeki etkisini değerlendirmektir.

Tedavinin aynı zamanda subjektif semptomlar, atrofik vaginit görünümü ve plazma östrojen ve gonadotropin düzeylerine olan etkileride araştırıldı.

Materyal ve Metod

Bu çalışma Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nin polikliniğine başvuran, postmenopozal atrofik vaginit yakınması bulunan hastalar üzerinde yürütüldü. Ocak 1998-Temmuz 2001 tarihleri arasında östrojen yetmezliğine bağlı atrofik vaginit semptomları (vaginal kuruluk hissi ve/veya vulvar kaşıntı, disparoni) olan ve solukluk, peteşi, frajilite yada kuruluk gibi atrofik vaginitin mukozal belirtilerinden herhangi birini gösteren, postmenopozal 81 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi.

Tüm hastalar ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneden geçirildi. Atrofik vaginit dışında, çalışmanın sonucunu etkileyecek herhangi bir sistemik veya psikolojik rahatsızlıkları olmamasına dikkat edildi. Hastaların kullandığı ve hormonal durumunu etkileyebilecek tüm ilaçlar çalışmadan üç ay önce kesildi. Histerektomi ve ooferektomi geçiren kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Kanseri öyküsü, alt genital sisteme ait prekanseröz lezyon yada hiperplazi, nedeni açıklanamamış vaginal kanama, akut yada kronik karaciğer hastalığı, akut intermittan porfiri, tromboembolik hastalık, 2. yada 3. derece uterovaginal prolapsus, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü olan kadınlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar tedavi öncesi yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Çalışmaya başlamadan etik kurul onayı alındı.

Çalışma, randomize olarak seçilen iki paralel grup üzerinde açık ve kontrollü olarak düzenlendi. Hastaların tümü kontrollü estradiol salınımını sağlayan 6mm çaplı, herbiri hidrofilik sellüloz kökenli matriks içinde 25µg estradiol içeren vaginal tabletlerle tedavi edildi (Vagifem- Nova Nordisk). Tabletler vagina içerisine disposable bir aplikatör yardımıyla derin olarak yerleştirildi.

Hastaların tümü başlangıç tedavisi olarak 2 hafta boyunca günlük tedavi aldı. Haftada bir yada haftada iki dozluk uygulamaya rastgele seçimden sonra 50 hafta daha devam edildi. Böylece toplam tedavi süresi 1yıla tamamlandı. Randomizasyon işlemi 39 hastada haftada birlik uygulama, 42 hastada haftada ikilik uygulama olacak şekilde düzenlendi. Bu, haftada iki

dozluk uygulama gibi daha yüksek idame doz tedavisinin güvenilirliğini saptamak amacıyla yapıldı.

Çalışma yılı süresince hastalar tedavi başlangıcında ve tedavinin izleminde 6. ve 12. aylarda görüldü. Her vizitte subjektif semptomlar, atrofik vaginitin klinik bulguları, serum östradiol ve gonadotropin düzeyleri değerlendirildi. Tedavinin başında ve 1 yıllık tedavi sonunda endometrial biopsiler alındı.

Tedavinin başlangıcında semptomlar değerlendirilirken; hastalara vaginal kuruluk hissi, vulvar kaşıntı, disparoni olup olmadığı soruldu. Cevaplar (yok, ılımlı, orta şiddette ve şiddetli

olarak) 4 gradelik bir skalaya not edildi. İzlem sırasında tüm kontrollerde hastalar subjektif semptomlar açısından tekrar sorgulandı ve cevaplar iyileşti, düzeldi, değişiklik yok ve kötüleşti olarak not edildi.

Klinik bulgular vaginal mukozal görünümün değerlendirilmesi yoluyla yapıldı. Solukluk, petesi, frajilite ve vajinal kuruluk östrojen eksikliğinin objektif kanıtı olarak dikkate alındı ve not edildi. Bulgular yok (matür), ılımlı, orta şiddette, şiddetli olarak gradelendi. Belirti ve bulgular için cevap oranı olumlu yönde en az bir adım değişikliği olan kadınların yüzdesi olarak tanımlandı.

Tedavinin başlangıcında ve kontrollerde son vaginal tabletin yerleştirilmesinden 7 ile 11 saat sonra aç karnına kan örnekleri alındı. LH, FSH ve E2 düzeylerine bakıldı. Çalışma sırasında araştırılan LH, FSH, E2 değerleri Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Kliniğinde İmmulite (BİODPC) cihazı ve cihaza ait kitlerle bakılan” chemiluminesans” yöntemi ile değerlendirildi. Postmenopozal referans değerleri; E2:0-14pq/ml, FSH:30-150 mIU/ml, LH:30-150 mIU/ml olarak kabul edildi.

Çalışma başlangıcında ve bir yıllık tedavi sonucunda endometrial etkiyi belirlemek amacıyla endometrial örneklemeye yapıldı. Örneklemeye için “pipelle endocurette” kullanıldı. Kavite içinde derinde fundustan yaklaşık 5 cm3'lük materyal alındı. Materyaller Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde, aynı patolog tarafından değerlendirildi. Tedavinin güvenilirliğini değerlendirmek için gruplar arası karşılaştırma yapabilmek amacıyla sonuçlar patolojik bulgulara göre sınıflandırıldı(atrofik endometriyum-belirgin östrojen eksikliği, hafif proliferatif endometriyum-hafif östrojen yetmezliği, proliferatif endometriyum-ılımlı östrojen etkisi veya şiddetli proliferatif

endometriyum-yüksek östrojen etkisi).

Tüm kontrollerde fizik muayene, jinekolojik muayene (vulva, vagina, portionun inspeksiyonu ve bimanuel uterus ve adnexiel palpasyon), kan basıncı ölçümü ve meme palpasyonunu içeren ayrıntılı bir değerlendirme yapıldı. Kan sayımı ve rutin biyokimyasal tetkikler istendi. Kontrollerde hastalara ilaca bağlı ve ilacı bırakmasını gerektirecek yan etkiler ile ilgili sorular yöneltildi.

Her iki tedavi grubu için hormon değerlerindeki istatistiksel olarak belirgin farklar iki örnekli t testleri ile saptandı, farklı vizitlerin sonuçları arasındaki istatistiksel olarak belirgin farklar tek yönlü değişkenlik analiziyle saptandı. Semptomlar ve klinik bulgular şiddetine göre 4 dereceye ayrıldı (yok, ılımlı, orta şiddette, şiddetli).

Gruplar arası farklılıklar her vizitte kikare testleri aracılığıyla karşılaştırıldı. Tüm testlerin sonuçları %5' lik belirginlik değeri referans tutularak değerlendirildi. Tüm veriler, ortalama değer(+-) standart deviasyon olarak belirtildi. İstatistiki olarak anlamlılık için $p < 0.05$ değeri esas alındı. $p < 0.001$ değerleri kuvvetli derecede anlamlı olarak kabul edilirken, $p > 0.05$ olanlar ise istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Bulgular

Çalışmaya yaşları 47-70 arasındaki postmenopozal 81 hasta alındı. Hastaların 39'u idame tedavisi olarak haftada bir doz rejimi(Grup1), 42'si ise idame tedavisi olarak haftada iki doz rejimi uyguladı(Grup2). Grup1'in yaş ortalaması 58.20 ± 4.38 , Grup2'nin yaş ortalaması 58.08 ± 2.74 olarak bulundu. Heriki grup yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Grup1 $58.20(+-) 4.38$, Grup2 $58.08(+-) 4.74$ / $p=0.5821$

Hastaların tedaviye başlamadan önceki alınan kan örnekleri(1), tedaviye başladıktan 6 ay sonraki değerlendirmeleri(2), tedavi bitiminde yani tedaviye başladıktan 1 yıl sonraki değerlendirmeleri(3) olarak işaretlendi.

Her iki gruptaki hastalar temel değişkenler açısından karşılaştırılabilir özellikteydi(Tablo1)

Tablo.1: Grup1ve 2'deki hastaların temel karakteristikleri

	Grup1 n:39	Grup2 n:42
Yaş(yıl)		
Ortalama	58.2	58.08
SD	4.3	4.74
Aralık	47-70	47-70
Vücut ağırlığı(kg)		
Ortalama	68.1	67.8
SD	10.7	11.7
Aralık	44-101	42-100
Parite (No. Kadın sayısı)		
0	2	3
1	5	3
2	11	12
3	14	16
4	4	4
5	2	2
6	1	1
Post menopoz (yıl)		
Ortalama	9.1	10.3
SD	6.0	7.9
Aralık	2-30	2-34
Uterin desensus (No. Kadın sayısı)	3(grade 1)	2(grade 1)
Sistosel (No. Kadın sayısı)	15	14
Rektosel (No. Kadın sayısı)	5	6
Atrofik vaginit semptomlarının süresi (ay)		
Ortalama	31.7	30.5
SD	23.5	22.1
Aralık	3-140	4-132
Daha önce ürogenital rahatsızlık için seks hormon kullanımı (No. Kadın sayısı)	25	22
Sigara içimi		
İçmiyor	73	70
İçiyor	8	11
>10 gün/sigara	2	3
Kan basıncı,sistolik		
Ortalama	146	143
Aralık	110-200	105-180
Kan basıncı,diastolik		
Ortalama	86	85
Aralık	65-110	65-105
Meme palpasyonu (No. Patolojik bulgu)	0	0

Hastaların hormon değerlerine bakıldığında; FSH'nın Grup1 ve Grup2 arasındaki ortalama değerlerine bakıldığında, tedavi öncesi istatistiksel fark görülmezken, 6ay ve 12ay sonraki değerlendirmelerde FSH'nın Grup2'de istatistiksel olarak anlamlı azaldığı saptandı($p<0.05$). Grup1'de yapılan tedavinin aylara göre izleminde de FSH değerlerinde istatistiksel fark saptanmazken, Grup2'de FSH değerleri, tedavi öncesi değerlerine göre, anlamlı azaldı ($p'<0.05$). Fakat 6ay ve 12 ay sonraki değerler arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p'>0.05$)(Tablo 2).

Tablo 2. FSH'nın Grup1 ve Grup2 Arasındaki Ortalamaları Ve Tedavi Sürelerine Göre Değişimlerinin Karşılaştırılması

Hormon (mÜ/ml)	Grup1 (n=39)	Grup2 (n=39)	p
FSH-1	58.6±13.2	58.2±10.3	0.2757
FSH-2	57.9±9.2	55.4±8.8	0.0197
FSH-3	57.1±13.7	54.6±6.9	0.0360
p'			
p'(1-2)	0.4842	0.0138	-
p'(1-3)	0.4237	0.0299	-
p'(2-3)	0.7672	0.5581	-

LH'nın Grup1 ve Grup2 arasındaki ortalama değerlerine bakıldığında, her iki grup arasında, tedavi öncesi değerlerde anlamlı fark gözlenmezken, iki grubunda tedavi süresine bağlı olarak 2. ve 3. kontrollerde LH değerlerinde anlamlı azalma oluşturduğu saptandı ($p<0.05$). Grup 2'de bu azalma hem tedavi öncesine göre olurken ($p'<0.05$) hem de tedavinin 6. ve 12. ayları arasında oldu. Aynı azalma Grup 1'de saptanmadı ($p'>0.05$)(Tablo 3).

Tablo 3. LH'nın Grup1 ve Grup2 Arasındaki Ortalamaları Ve Tedavi Sürelerine Göre Değişimlerinin Karşılaştırılması

Hormon (IU/ml)	Grup1 (n=39)	Grup2 (n=42)	p
LH-1	48.6±9.2	47.5±10.3	0.2458
LH-2	45.4±4.8	45.3±9.1	0.0213
LH-3	44.3±4.2	43.1±2.1	0.0430
p'			
p'(1-2)	0.0487	0.0394	-
p'(1-3)	0.0364	0.0261	-
p'(2-3)	0.6702	0.0174	-

Östradiolün Grup1 ve Grup2 arasındaki değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Uygulanan tedavinin ve tedavi süresinin östradiol düzeylerine anlamlı bir etkisi saptanmadı ($p'>0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Östradiolün Grup1 ve Grup2 Arasındaki Ortalamaları Ve Tedavi Sürelerine Göre Değişimlerinin Karşılaştırılması.

Hormon (pg/ml)	Grup1(n=39)	Grup2(n=41)	p
E-1	10.5±4.8	10.8±4.4	0.5736
E-2	10.9±6.90	11.0±4.2	0.5094
E-3	11.3±2.1	11.2±5.0	0.2645
p'			
p'(1-2)	0.1155	0.1218	-
p'(1-3)	0.2192	0.0780	-
p'(2-3)	0.6377	0.4320	-

Vaginal kuruluk hissi çalışmaya alınma kriteri olarak belirlendiği için tüm hastalarda ılımlıdan şiddetliye doğru değişen derecelerde bu semptom mevcuttu. Grup2'de %92 hasta bu semptomun geçtiğini bildirirken, %2 hasta ise düzeldiğini ifade etti. Grup1'de bu oranlar sırasıyla %83 ve %5 idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Subjektif semptomlar

Semptom	Grup1 iyileşti (%)	Grup1 düzeldi (%)	Grup2 iyileşti (%)	Grup2 düzeldi (%)	İstatistiksel anlamlılık
Vaginal kuruluk	83	5	92	2	($p<0.05$)
Vulvar Kaşıntı	74	15	81	12	NS
Disparoni	71	20	89	8	($p<0.05$)

Ellidokuz kadın (%72.8) ılımlıdan şiddetliye doğru değişen derecelerde vulvar kaşıntı şikayeti rapor etti. Bunların %45'i Grup1, %65'i Grup2'de idi. Grup 2 deki % 81 hasta bu yakınmanın geçtiğini bildirirken, %12 hasta düzeldiğini belirtti. Grup1'de bu oranlar sırasıyla %74 ve %15 idi. Heriki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p >0.05$) (Tablo 5). Disparoni tedavi öncesi %51 Grup1, %69 Grup2'de olmak üzere 39 hasta tarafından yakınma olarak belirtildi. Grup2'de %89 hasta bu yakınmanın geçtiği, %8'i

ise düzeldiğini bildirdi. Aynı oran Grup 1'de sırasıyla %71, %20 idi. Gruplar arası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 5).

Objektif vaginal mukozal atrofi bulguları değerlendirildiğinde; Tedavi öncesinde solukluk tüm hastalarda ılımlıdan şiddetliye doğru değişen derecelerde mevcuttu. Grup2'de %89 hastada bu görünüm kayboldu, %6 hastada ise düzelme tesbit edildi. Grup1'de bu oranlar sırasıyla %86 ve %5 idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Altmışiki kadında (%76.54) ılımlıdan şiddetliye doğru değişen derecelerde peteşi gözlemlendi. Bunların %52'si Grup1, %48'i Grup2'de idi. Grup 2 deki % 76 hastada bu bulgunun tamamen geçtiği görülürken, %16 hastada düzelme saptandı. Grup1'de bu oranlar sırasıyla %69 ve %11 idi. Gruplar arası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p<0.05$) (Tablo 6).

Frajilite tedavi öncesi tüm hastalarda saptandı. Grup2'de %84 hastada bu görünüm kayboldu, %6 hastada ise düzelme tesbit edildi. Grup1'de bu oranlar sırasıyla %79 ve %5 idi. Bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$) (Tablo 6).

Kuruluk tedavi öncesi %47 Grup 1, %53 Grup2'de olmak üzere 69 hastada saptandı. Grup2'de %72 hastada bu bulgunun kaybolduğu görülürken, %18'inde ise düzeldiği

belirlendi. Aynı oran Grup 1'de sırasıyla %71, %20 idi. Gruplar arası değerlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Objektif semptomlar

Bulgular	Grup1 iyileşti (%)	Grup1 düzeldi (%)	Grup2 iyileşti (%)	Grup2 düzeldi (%)	Anlamlı istatistiksel farklılık
Solukluk	86	5	89	6	$P=0.0643$
Peteşi	93		96		$p<0.05$
Frajilite	96		91		$p<0.05$
Kuruluk	99		93		$P=0.0315$

Tedavi öncesinde hastaların tümünde atrofik endometriyum saptandı. Tedavi bitiminde 12. ayda endometriyal örneklemeye tekrarlandı. Hiçbir olguda endometriyal hiperplazi saptanmadı. Grup 1'de 4(%10.25) hastada hafif proliferatif endometriyum saptanırken Grup2'de bu sayı 5(%11.9) idi (Tablo 7). Haftalık iki

doz idame tedavisi kullanan Grup2'de 2 hastada tedavi bitiminde proliferatif endometriyum saptandı (%4.76). Grup1'de de yine iki hastanın(%5.12) tedavi bitimindeki patolojisi proliferatif endometriyum olarak geldi (Tablo 7).

Tablo 7. Endometrial patolojik patern:

Zaman (ay)	Derece	Grup 1	Grup2
0	Atrofik	39 (100%)	42 (100%)
	Hafif proliferatif	0 (0%)	0(0%)
	Proliferatif	0(0%)	0(0%)
	Hiperplazik	0(0%)	(0%)
12		39	42
	Atrofik	33 (84.6%)	35 (83.33%)
	Hafif proliferatif	4(10.25%)	5 (11.9%)
	Proliferatif	2(5.12%)	2(4.76%)
	Hiperplazik	0(0%)	0 (0%)
		39	42

Endometrial proliferatif patern kalitatif bir analiz yapabilmek amacıyla patologlar tarafından; atrofik endometriyum (östrogen yetmezliği), hafif proliferatif endometriyum (hafif östrogen etkisi), proliferatif endometriyum (orta şiddette östrogen etkisi), ya da hiperplazik endometriyum (yüksek estrogen etkisi) şeklinde skorlandı.

Tedavi başlangıcı ve 6. ile 12. aydaki kontrollerde kan basıncı, vücut ağırlığı ve diğer rutin biyokimyasal tetkiklerde farklılık saptanmadı. Tüm hastalar kontrollerde yan etkiler açısından sorgulandı. İlacın kesilmesini gerektirecek yan etkiye rastlanmadı.

Tartışma

Dünyada beklenen yaşam ümidinin yıllar içinde gideerek artması (70 yaş ve üzeri) ve farklı ırk ve coğrafi değişiklik gösterse bile 40-50 yaş civarında menopoza görüleceği göz önünde bulundurulacak olursa günümüz kadınının yaşam süresinin en az üçte biri menopoza sonrasına denk gelecek demektir(10).

Over fonksiyonları ve dolayısıyla seks steroidleri, özellikle östrojenin doku ve sistemler üzerindeki et-

kileri araştırıldıkça bunların etkileşimi ve yan etkileri daha ayrıntılı olarak öğrenilmektedir. Sonuçta menopo-
poz sonrası dönem pekçok endokrinolojik, nörobio-
lojik ve psikolojik değişimleri beraberinde getirir(11). Menopoz sonrası dönemde kadınlar arasında sık-
ça sözü edilen psikosomatik belirtiler aslında olayın yalnızca bir bölümüdür. Bundan daha büyük sonuç-
ları doğuran değişiklikler ürogenital sistem atrofileri, nörolojik değişiklikler ve kemikte osteoporoz olarak
görölmektedir(12). Bu nedenle menopoz sonrası dö-
nemi ciddi bir doktor kontrolü altında geçirmeyen bir kadın önemli sonuçlarla karşılaşabilir.

Atrofik vaginit postmenopozal kadınların %20-38'inde görülen yaygın bir problemdir(13). Epizo-
dik veya sürekli olarak ortaya çıkan vaginal kuruluk, irritasyon, kaşıntı ve dispareni gibi semptomlarla ka-
rakterizedir(14). Östrogen replasman tedavisi(ERT) ve hormon replasman tedavisi(HRT) bu durum için
reçete edilen tedaviler arasındadır. Ancak sadece %10-35 arası kadın bu rahatsızlık için ERT ya da HRT
almaktadır(15). Çogu östrojen doz ve rejimleri zayıf hasta uyumu ile ilişkilidir. Bununda en önemli sebep-
leri arasında meme hassasiyeti ve vaginal kanama bulunmaktadır(16).

Doğal östrojenler oral olarak uygulanırsa gastroin-
testinal yoldan hızla absorbe edilir ve hızlı hepatik inaktivasyona uğrayarak östron ve diğer ürünler olu-
şur(17). 17 β -östradiol reproduktif dönem süresince overler tarafından üretilen en bariz ve potent östro-
jendir(18). Bu mikronize E2 preparatlarının kullanımı klinik etkinlik ve absorpsiyon açısından daha iyi so-
nuçlar vermiştir. Bununla birlikte oral mikronize E2 gastrointestinal metabolizmaya maruz kalmakta hem
oral hem de sublingual uygulamalar belirgin östron ve diğer östrogen komponentlerine dönüşüm ile so-
nuçlanmaktadır(19).

Vaginal uygulama sonrası mikronize E2'nin absorp-
siyon ve serum E2 seviyeleri üzerine etkilerini belir-
lemeye yönelik çalışmalar aynı doz mikronize E2'nin vaginal olarak verildiği zaman absorpsiyon yüzdesi-
nin arttığını ve östron metabolitlerine dönüşümün azaldığını göstermiştir(20). Benzer çalışmalar embri-
yo transferine hazırlık aşamasında endometrial sti-
mülasyon amacıyla vaginal mikronize E2 kullanımıyla yapılmış ve benzer şekilde oral uygulamaya kıyasla
vaginal uygulamada serum E2 seviyeleri yaklaşık 10 kat daha fazla artmıştır(21). Bu çalışmaların da gös-

terdiği gibi; vaginal epitel çok az bir metabolik akti-
viteyle östrojeni absorbe edebilme kabiliyetindedir. Bu nedenle yüksek dozlarda vaginal uygulama mutla-
ka progesteron ile karşılanmalıdır.

Bu yüksek emilim kabiliyeti ve artan serum E2 sevi-
yeleri özellikle bir grup hastada çok önemlidir. Bun-
lar endometrial hiperplaziden kaçmak için minimal endometrial stimülasyon etkisine gereksinim duyan
postmenopozal östrogen replasman tedavisi alan ka-
dınlardır.

Bu çalışmanın temel amacı düşük doz karşılanmamış,
uzun süreli lokal estradiol tedavisinin olası sistemik ve özellikle endometriyum üzerindeki etkisini değer-
lendirmekti.

Karşılanmamış östrogen tedavisinin artmış endomet-
riyal hiperplazi ve estradiol riskiyle birlikte olduğu iyi bilinen bir gerçektir(22). Bu etki doz ve tedavinin sü-
resine bağlıdır. Sadece lokal vaginal mukoza atrofi-
si ile ilişkili semptomları ortadan kaldıracak ancak sis-
temik yan etki ya da endometrial uyarılmaya neden olmayacak en uygun dozun bulunması şarttır. Sürekli
düşük doz karşılanmamış vaginal östrogen tedavisi ile ilgili ana sıkıntı endometriyal proliferasyonla ilgili po-
tansiyel risktir ve sonuç olarak son zamanlara kadar yüksek potent

etkilerden dolayı östradiol preparatlarının ürogenital atrofi tedavisine uygunluğu tartışılmaktaydı(23).

Ancak son zamanlarda düşük doz 17 β -östradiol'ün vaginal kullanımı ile ilgili güvenilir ve etkin olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır(24). Aynı preparatın kullanıldığı bir çalışmada vaginal yolla üç hafta bo-
yunca 25 μ g ve 50 μ g östradiol uygulamasını takiben idame olarak her iki gruba altı hafta, haftada iki doz
kullanıldığında bir doz cevap ilişkisine rastlanmamış-
tır(25). Bu durum her iki östradiol dozu ve kullanılan tedavi rejiminin hastaların çoğunda semptomların
tamamen ortadan kalkmasına yetecek kadar yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmamızdaki doz cevap ilişkisine baktığımız-
da haftada iki uygulama yapılmasının hem subjektif semptomlar üzerinde hem de objektif semptomlar
üzerinde, diğer gruba kıyasla belirgin düzelme mey-
dana getirdiği görüldü. Teorik olarak bu Grup1'de dozlar arasındaki uzun aralıkla açıklanabilir. Östradiol
reseptör kompleksinin hücrel retansiyon zamanı uzun olmasına karşın 25 μ g kadar düşük bir östradiol
dozunun haftada bir uygulanması semptomları orta-

dan kaldırmaya yetmez(26).

25µg ve 50µg'lık östradiolün endometriyum üzerine olan güvenilirliği daha önceden bildirilmişti(27). Bununla birlikte tedavi süresi sadece 9 hafta idi. 25µg östradiol ile tedavi edilen hastalardan elde edilen endometriyal örneklerde bir etki gözlenmemiş, 50µg östradiol ile tedavi edilen gruptaki bir hasta ise 3 haftalık günlük tedavi sonrasında hafif proliferasyon göstermiştir.

Bu çalışmada bir yıllık tedaviyi tamamlayan 81 hastadan alınan endometriyal örnekler değerlendirildi. İki haftalık günlük tedavi sonrası bu hastalar toplam bir yıl süreyle haftada bir veya haftada iki uygulama olacak şekilde randomize edildi. Haftada bir tedavi edilen gruptan 33 hastanın(%84.6) atrofik endometriyumu vardı ve sadece 4(%10.25) hastada hafif proliferatif ve 2(%5.12) hastada proliferatif olmak üzere toplam 6(%15.38) hastada östrogene bağlı hafif endometriyal etkilenme görüldü. İdame tedavisi olarak haftada iki doz rejimi uygulayanlarda ise 35(%83) hastada atrofik endometriyum, 5(%11.9) hastada hafif proliferatif ve 2(%4.76) hastada da proliferatif endometriyum gözlemlendi. Sonuçta her iki grupta endometriyal etki açısından güvenilirdir.

Endometriyum üzerine olan etkisi açısından sistemik etki sözetmeye değmeyecek kadar düşüktü. Aynı serum östradiol ve gonadotropin düzeyleri açısından değerlendirildi. Haftada iki kez tedavi edilen grupta bazeline değerlerine göre östradiol düzeylerinde belirgin bir artışa rağmen tedavi öncesi değerine oranla östradiol düzeyi sadece 1.7 pq/ml yükseldi. Bu düzeyde açık olarak beklenen postmenopozal aralıktaydı. Vaginal olarak düşük dozlarda uygulanan östrojenlerin endometriyum üzerindeki etkisini değerlendiren çalışmalaröstradiol seviyesinin 20-30pg/ml arasında stabil kaldığını, bu düzeylerinde endometrial atrofi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Endometrial karsinom ile ilgili diğer güncel yayınlarpostmenopozal kadınlarda 60pg/ml'den yüksek serum östradiol düzeylerinin endometriyal proliferasyon için gerekli olduğunu bildirmektedir(28,29). Üstelik daha potent östrojenlerde vaginal olarak daha yüksek dozlarda denenmiş, ancak sistemik dolaşıma endometrial etki yaratabilecek düzeyde geçmemiştir(30).

Bunun sebebi şöyle açıklanmaktadır; Tedavi başlangıcında atrofik epitel östradiolü hızla emmekte, ancak epitelin matürasyon kazanmasıyla emilim azalmakta

ve östrojenin sistemik absorpsiyonu ihmal edilecek düzeylere inmektedir(29). Bu hipotezle kısa ve uzun süreli tedavi yaklaşımları karşılaştırılmış ve uzun dönemde matürasyonun artmasıyla plazmaya estradiol geçişinin daha da azaldığı gösterilmiştir(30).

Çalışmada östradiol düzeylerindeki bu görüntü FSH ve LH içinde gözlemlendi. Haftada iki kez tedavi edilen grupta tedavi öncesi değerlerine oranla küçük fakat istatistiksel olarak anlamlı azalmalar oldu. Fakat tüm kontrollerdeki bütün bireysel ölçümler postmenopozal beklenen sınırlardaydı. Gözlenen küçük değişikliklerin klinik anlamı olmadığı düşünüldü.

Çalışmadaki hastaların çoğunluğunda vaginal atrofi ile ilişkili orta şiddette ya da şiddetli semptomlar vardı. İdame tedavisi olarak haftada iki kez uygulanan 25µg'lık östradiol dozunun çok yararlı bir klinik etkisi olduğu ve semptomlarda neredeyse tam bir düzelme ve vaginal mukozanın normale dönmesini sağladığı izlendi. Haftada bir dozluk idame tedavisi alan gruptaki hastaların çoğunluğu orta şiddette semptomlardan şikayet etmeye devam ettiler.Bu durum gösteriyor ki 25µg östradiolün haftada 2 kez uygulanması postmenopozal östrojen yetmezliği kaynaklı atrofik vaginitin uzun süreli tedavisi için endometrial aşırı uyarım olmadan güvenli olarak kullanılabilecek etkin en düşük dozdur.

Kaynaklar

- 1-Smith P, Heimer GM, Norgen A, Ulmsten U. Steroid hormone receptors in pelvic muscles and ligaments in women. *Gynecol Obstet Invest* 1990 ;30:27.
- 2-Taylor M. Alternatives to conventional hormone replacement therapy. *Compr Ther* 1997;23:514-32.
- 3- Deleruyelle LJ et al. Menopausal Symptom Relief and Side Effects Experienced by Women Using Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy and Synthetic Conjugated Equine Estrogen and/or Progestin Hormone Replacement Therapy, Part 3. *Int J Pharm Compd.* (2017)
- 4-Stumpf PG, Maruca J, Santen RJ, Demers LM. Development of a vaginal ring for achieving physiologic levels of 17β-estradiol in hypoestrogenic women. *J Clin Endocrinol* 1982; 54:208.
- 5- Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. *Menopause.* 2013 Mar;20(3):342-53.
- 6- Erikson PS, Rasmussen H. Low dose 17β-estradiol vaginal tablets in the treatment of atrophic vaginitis a double-blind placebo controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;137-440.
7. Nilsson K, Heimer G. Low dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency-a pharmacokinetic

tic and pharmacodynamic study. *Maturitas* 1992;15:121.

8-Foidart JM, Vervliet J, Buytaert PH. Efficacy of sustained-release vaginal estriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991;13:99.

9-Kjaergaard B, Walter S, Knudsen A, Johansen B, Barlebo H. Treatment with low dose vaginal estrediol in postmenopausal women:a double-blind contolled trial. *Ugeskr Laeger* 1990;152:6358.

10-Eskin BE: The menopause and aging. In Eskin BE: The menopause comprehensive management. 4'th edition. The Parthenon Publishing group, London, 2000.

11- Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-11.

12- Itoi H, Minakami H, Sato I. Comparison of the long-term effects of oral estriol with the effects of conjugated estrogen, 1--hydroxyvitamin D3 and calcium lactate on vertebral bone loss in early menopausal women. *Maturitas* 1997;28:11-7.

13- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995;122:9-16.

14- Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997;96:2468-82.

15- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.

16- Adami S, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, Dorizzi R, Lo Cascio V. Long-term effects of transdermal and oral estrogens on serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Maturitas* 1993;17:191-6.

17- Meschia M, Bruschi F, Soma M, Amicarelli F, Paoletti R, Crosignani P. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: a randomized controlled trial. *Menopause* 1998;5:157-62.

18- O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KKY. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035-40.

19- Shwaery GT, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidant protection of LDL by physiologic concentrations of estrogens is specific for 17-beta-estradiol. *Atherosclerosis* 1998;138:255-62.

20- Alfie J, Lugones L, Belardo A, Tutzer M, Galarza CR, Waisman GD, et al. Hemodynamic effects of transdermal estradiol alone and combined with norethisterone acetate. *Maturitas* 1997;27:163-9.

21- Herrington DM, Werbel BL, Riley WA, Pusser BE, Morgan TM. Individual and combined effects of estrogen/progestin therapy and lovastatin on lipids and flow-mediated vasodilation in postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2030-7.

22- Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW, et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998;98:1158-63.

23- Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.

24- Col NF, Eckman MH, Karas RH, Pauker SG, Goldberg RJ, Ross EM, et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1997;277:1140-7.

25-Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12.

26-Persson I, Adami H-O, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.

27-Brinton LA, Hoover RN, and the Endometrial Cancer Collaborative Group. Estrogen replacement therapy and endometrial cancer risk: unresolved issues. *Obstet Gynecol* 1993;81:265-71.

28-Kjartansdottir OJ, Sigurdardottir LG, Olafsdottir EJ, Jonasson JG, Ursin G, Tryggvadottir L. Estrogen-progestin use and breast cancer characteristics in lean and overweight postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2017 Jun;163(2):363-373

29-Wang K, Li F, Chen L, Lai YM, Zhang X, Li HY. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. [editorial]. *Oncotarget*. 2017 Aug 11;8(46):81109-81124.

30- Piróg M, Jach R, Kacalska-Janssen O. Differential effect of the ultra-low dose and standard estrogen plus dydrogesterone therapy on thrombin generation and fibrinolysis in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Dec;96(12):1438-1445.

Hakan ÇÖKMEZ*0000-0002-8912-328X
Ayşegül GÜLBAHAR* 0000-0001-6533-6195

*İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

Yazışma Adresi: Hakan ÇÖKMEZ
İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir
E-mail: hakancokmez@hotmail.com

Premenstrüel Sendromlu Olgularda Tiroid Fonksiyon Testleri

Thyroid Function Tests in Cases With Premenstrual Syndrome

Öz

Premenstrüel sendrom (PMS) kadın sağlığını yakından ilgilendirmektedir, çünkü; kadının ruh sağlığını, sosyal ilişkilerini bozmakta ve iş yaşamındaki verimini azaltıp kadınlık rollerini yerine getirmesini güçleştirmektedir. Bu nedenle PMS etyopatogenezini açıklamada birçok çalışmalar yapılmış ancak ne etyolojisi nede tanı ve tedavi yöntemleri hakkında bir görüş birliği sağlanamamıştır. PMS patofizyolojisinin aydınlatılması tedavide yol gösterici olacaktır. Bundan dolayı tiroid disfonksiyonunun PMS patofizyolojisinde rol oynayıp oynamadığını değerlendirmek amacıyla İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde 30 PMS' lu olgu ile kontrol grubu olarak yine 30 olgu çalışmaya alındı. Her iki grup arasında yapılan incelemede sadece Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeyleri açısından anlamlı fark bulunurken 3 (%10) vakada subklinik hipotiroidi saptandı. PMS patofizyolojisinde tiroid disfonksiyonunun rol oynayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler:Tiroid fonksiyonu, premenstrüel sendrom, subklinik hipotiroid

Abstract

Premenstrual syndrome (PMS), affecting the psychology, social relationships and work performance of women negatively, has a great importance in women health. Research of the ethiopathogenesis of PMS stil continues and has progressed very much. However, there is stil no consensus accepted on the etiology, diagnosis and treatment of PMS. A definite explanation of its pathophysiology will help to find the correct treatment for PMS. To assess the role of thyroid dysfunction in the pathophysiology of PMS, 30 PMS patients followed by the gynecology department of Izmir Atatürk Research and Training Hospital and 30 healthy controls were included in the study. Thyroid stimulating hormone (TSH) levels were significantly different between the two groups and subclinic hypothyroidism was found in 3 (10%) patients. We concluded that thyroid dysfunction may have a role in the pathophysiology of PMS.

Keywords:Thyroid function, premenstrual syndrome, subclinic hypothyroidism

Geliş Tarihi: 30/05/2018
Kabul Tarihi: 21/08/2018

Giriş

Premenstrual sendrom (PMS), menstruel siklusun ikinci yarısında ortaya çıkan ve kadının yaşamını olumsuz yönde etkileyen fiziksel ve davranışsal semptomlarla karakterizedir. Üreme çağındaki kadınların %40'ında PMS vardır. %2-3 oranında ağır semptomlar mevcuttur. En yoğun yaşandığı dönem 30'lu yaşların ortalarıdır, fakat üreme çağında her yaşta görülebilir. En sık görülen semptomlar şişkinlik hissi, anksiyete, memelerde hassasiyet, ağlama nöbetleri, depresyon, yorgunluk, konsantrasyon güçlüğü ve iştah değişiklikleridir. Kadınlarda menstrüelsiklus boyunca meydana gelen duygu durum ve davranışsal değişikliklerin hipotalomo hipofizeryoldaki disfonksiyonlara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (1). Özellikle anormal total tri-iodotironin (T3) konsantrasyonlarının PMS'de patofizyolojik öneme sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (2). Bazı çalışmalarda ise PMS ile tiroid fonksiyonları arasında ilişki bulunamamıştır (3).

Biz bu çalışmada prospektif olarak doğrulanmış PMS'li hastalarda kanda bazal tiroid fonksiyonlarını T3, tiroksin (T4) ve Tiroid Stimulan Hormon (TSH) düzeylerine bakarak araştırdık.

Materyal Metod

Bu çalışmaya PMS tanısı prospektif olarak belirtilerin zamanlamasıyla doğrulanmış; düzenli menstüel siklusları olan herhangi bir medikal tedavi altında olmayan, psikiyatrik bozukluğu olmayan 30 kadın alındı. Ayrıca hastane çalışanlarından premenstrüel olarak herhangi bir sıkıntı tariflemeyen, psikiyatrik bozukluğu olmayan ve ilaç kullanmayan 30 kadın kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın etik kurul onamı İzmir Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmış olup çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının demografik bilgileri kaydedildi.

Hastaların davranışsal ve duygu durum bulguları ile ilgili veriler Premenstrüel Değerlendirme Ölçeği (PDÖ) (4), skalaları kullanarak toplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm kadınlardan kan örneği; sabah, aç ve luteal fazda alınarak serbest T3 (ST3), serbest T4 (ST4) ve TSH değerleri ölçüldü. Değerlendirmede İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarı normal değer aralıkları kullanıldı.

Veriler, SPSS (ThePackageForSocialSciences) 16 paket programında sayı, yüzde ve ki kare istatistiksel analizleri kullanılarak değerlendirildi.

Sonuçlar

PMS olan kadınların yaş ortalaması $27,9 \pm 8,7$ idi. En sık görülen belirtiler; sinirli veya huzursuz hissetme

(%62), sıkıntılı hissetme (%61,3), karında dolgunluk, rahatsızlık veya ağrı hissetme (%61,6), enerji azlığı veya çabuk yorulma (% 60,6) ve bacaklarda yorgunluk hissidir (%64,9).

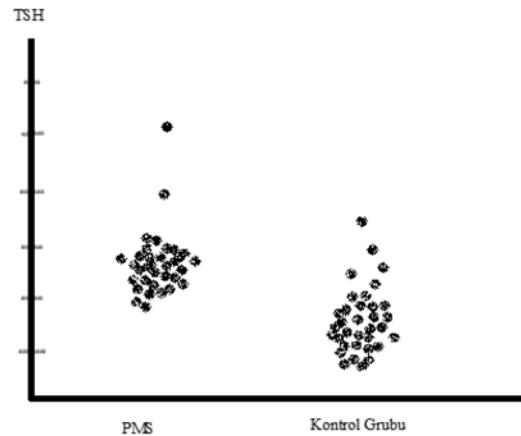
PMS grubu kadınların doğurganlık özellikleri incelendiğinde %51,5'inin üç gebelik geçirdiği %63,7'inin vajinal doğum yaptığı, % 26,0'ın düşük yaşadığı, %12,1'inin kürtaj yaptırdığı bulunmuştur.

Kadınların adet dönemi ile ilgili özellikleri incelendiğinde ilk adet yaş ortalaması $12,3 \pm 0,8$ olduğu, adet olma periyotları $25,5 \pm 6,0$ ve adet süresinin ise ortalama $6,4 \pm 0,7$ gün olduğu görülmektedir.

Kadınların PMS için risk faktörleri görülme sıklığı değerlendirildiğinde % 7,8'inin sigara içtiği, %71,9'unun şekerli gıda tükettiği, % 24,8'inin egzersiz yaptığı, %71,4'ünün günlük bir fincandan fazla kahve tükettiği ve % 41,1'inin anne ya da kız kardeşinde adet ağrısı olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya katılan PMS'likadınların PSÖ'den ortalama $109,6 \pm 31,2$ puan aldıkları görülmüştür. Kontrol grubunun puanı ise $53,2 \pm 6,1$ dir. Ölçeğin depresif duyulanım alt boyutundan ortalama $18,7 \pm 5,4$; anksiyete alt boyutundan $17,6 \pm 6,7$; yorgunluk alt boyutundan $19,3 \pm 5,2$; sinirlilik alt boyutundan $14,8 \pm 4,3$; depresif düşünceler alt boyutundan $15,7 \pm 6,7$; ağrı alt boyutundan $8,2 \pm 2,8$; iştah değişimi alt boyutundan $8,1 \pm 3,4$ ve uyku değişimi alt boyutundan ortalama $6,9 \pm 3,2$ puan aldıkları belirlenmiştir. Kontrol grubu ile PMS grubu arasında sadece anksiyete alt boyutunda anlamlı bir fark vardı ($p < 0.05$).

PMS grubunda TSH düzeyleri $1,8-5,5 \text{ uIU/mL}$ arasında değişmekteyken kontrol grubunda $0,89-3,2 \text{ uIU/mL}$ arasındaydı. TSH düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark görüldü ($p < 0.05$).



Şekil 1. PMS ve kontrol grubu plazmaTSH (uIU/mL) dağılımı

Bazal plazma TSH düzeyleri 2.5 uIU/mL üzerinde olan 3 (%10) subklinik hipotiroidi PMS hastasının PSÖ anksiyete puanı ($17,6 \pm 6,7$) kontrol grubunda bulunan 2 (% 6.7) subklinik hipotiroidi hastalarına göre ($8,6 \pm 1,7$) anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Diğer alt boyutların puan ortalamaları tiroid fonksiyon testlerine göre anlamlı değişim göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tartışma

PMS, doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen yalnızca kadını değil, aileyi ve kadının içinde bulunduğu toplumu da etkileyen, kadının ruh sağlığını bozan, iş gücü kaybına neden olan ve yaşam kalitesini düşüren önemli bir halk sağlığı sorunudur (5). PMS belirtileri 25-35 yaş arası kadınlarda diğer yaşlara göre daha şiddetlidir ve yaşla birlikte artarken menopoza yakın dönemlerde azalmaktadır (6). Bizim çalışmamızda da yaş ortalaması $27,9 \pm 8,7$ idi.

Subklinik hipotiroidi normal ST3 ve ST4 değeri ile TSH düzeyinin $> 2,5$ uIU/mL olduğu durumlar olarak tanımlanmaktadır. Bölgesel değişiklikler gösterse de reproduktif çağındaki kadınlarda subklinik hipotiroidi prevalansı %4,6 ile %14,6 arası değişmektedir (7,8). Bizim çalışmamızda da PMS grubunda subklinik hipotiroidi 3 hastada (%10) görülürken, kontrol grubunda ise 2 hastada (%6,6) tespit edildi. Subklinik hipotiroidi açısından PMS ve kontrol

grubu arasında anlamlı bir fark olmasa da TSH düzeyleri karşılaştırıldığında her iki grup arasında anlamlı bir fark bulundu. Buna paralel olarak sadece PSÖ anksiyete puanı açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı. Dikkat çekici olan, her iki gruptaki subklinik hipotiroidi hastalarının PSÖ anksiyete puanı karşılaştırıldığında kontrol grubundaki puanın anlamlı olarak düşük olmasıydı. Bu bulgular PMS hastalarında anksiyete ile tiroid hormon metabolizma disfonksiyonu ilişkisini gösteren Girdler ve ark. çalışması ile uyumluydu (2). Schmidt PJ ve ark. nintiroid disfonksiyonu ve premenstrüel sendrom arasındaki ilişki konusunda yapmış oldukları kapsamlı bir çalışmada, anlamlı sonuç bulamamaları 90'lı yıllarda bu konuya ilgiyi kaybettirmiştir (9). Ancak son zamanlarda hipotalamo-hipofizer aksın disfonksiyonu ve PMS ilişkisi anlamlı bulgularla tekrar literatüre girmiştir (1). Bu bazal tiroid fonksiyon testlerindeki bozukluğun PMS patogenezinde bir faktör olabileceğini, ancak tek başına PMS patogenezinin açıklayamayacağı sonucunu doğrulamaktadır. Çalışmamızda bunu destekleyen bir bulguda her iki grup arasında PSÖ anksiyete puanı haricindeki alt grup puanlarında anlamlı bir fark olmayışıdır.

Sonuç

Tiroid fonksiyon bozuklukları, PMS patogenezinde tek başına olmasa da etkili bir faktördür. Hipotalamo-hipofizer aksın disfonksiyonu ile PMS etyopatogenezi arasında ilişki kurabilmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. Bunevicius A, Leserman J, Girdler SS. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in women with a menstrually-related mood disorder: association with histories of sexual abuse. *Psychosom Med*. 2012 Oct;74(8):810-6.
2. Girdler SS, Thompson KS, Light KC. Historical sexual abuse and current thyroid axis profiles in women with premenstrual dysphoric disorder. *Psychosom Med*. 2004 May-Jun;66(3):403-10.
3. Nikolai TF, Mulligan GM. Thyroid function and treatment in premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1108-1113
4. Endicott J, Halbreich U. Retrospective report of premenstrual depressive changes; factors affecting confirmation by daily ratings. *Psychopharmacol Bull* 1982 18:109-112.
5. Khayat S, Fanaei H, Kheirkhah M, Moghadam ZB. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. 2015 *Complement Ther Med*. Jun;23(3):318-24.
6. Mishell DR Jr. Premenstrual disorders: epidemiology and disease burden. *Am J Manag Care*. 2005 Dec;11(16 Suppl):S473-9.
7. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, et al. 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 7:481-493
8. Dhanwal DK, Prasad S, Agarwal AK, Dixit V, Banerjee AK. High prevalence of subclinical hypothyroidism during first trimester of pregnancy in North India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):281-4.
9. Schmidt PJ, Grover GN et al. Thyroid function in women with premenstrual syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993 Mar;76(3):671-4.

Erkan Doğan* 0000-0003-1620-4123
Akkan Avcı** 0000-0002-4627-0909
Müge Gülen** 0000-000-5080-3501
Ertan Cömertpay** 0000-0002-8648-5963
Begüm Şeyda Avcı*** 0000-0001-6149-9341
Salim Satar** 0000-0001-6080-4287

* Başkent Üniversitesi, Adana Dr. Turgut Noyan Ugulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği, Adana.

** Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Adana

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Adana, Türkiye

Yazışma Adresi: Akkan AVCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Acil Tıp Kliniği, Adana
e-mail : drakkanavci@gmail.com

Geliş Tarihi: 01/08/2018

Kabul Tarihi: 24/10/2018

Acil Serviste Akut Aort Disseksiyonu Tanısı Alan Hastaların Geriye Dönük Analizi

Retrospective Analysis of Patients Diagnosed as Acute Aortic Dissection in Emergency Department

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; Acil Tıp Kliniğine başvuran aort disseksiyonlu (AD) hastaların demografik özelliklerini, klinik bulgularını ve tanısal parametrelerini değerlendirmektir.

Materyal-Metod: Çalışmamız Ocak 2012-Aralık 2014 tarihleri arasında Acil Tıp Kliniği'nde AD tanısı alan ve verilerine tam olarak ulaşılan hastaların arşiv kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi ile yapıldı. Analizler sonucunda tüm grupların yaş dağılımı arasında fark olup olmadığının anlaşılması için $p<0.05$ değeri alındı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 49 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (% 69)'sı erkek, 15'i (% 39,2)'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması $59\pm13,9$ olarak saptandı. Hastaların mevsimlere, aylara ve saat dilimine göre dağılımı incelendiğinde en sık ilkbaharda (n: 14, % 28,6) ve 08:00-18:00 saatleri (n: 27, % 51) arasında başvurduğu saptandı. Hastaların en sık başvuru şikayeti sırt ağrısı (n:30, % 61), göğüs ağrısı (n: 19, % 32) şikayeti ile başvurduğu saptandı. Ekokardiyografi yapılan 28 hastanın sadece 8'inde (% 16) disseksiyon flebi tespit edilebildiği saptandı. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile hastaların % 93.3'üne tanı konulduğu saptandı. Hastaların % 96'sında nabız defisiti saptanmadı. Hastaların % 80'inde mediasten genişliği saptanmadı.

Sonuç: AD özellikle 60'lı yaşlarda göğüs, sırt, karın ağrısı ile başvuran erkek ve HT öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir. Bahar aylarında ve gündüz saatlerinde disseksiyon hastalarına daha sıklıkla rastlanılmaktadır. Bu dönemlerde tansiyon kontrolü oldukça önem arz etmektedir. Nabız defisiti ve mediastinal genişlik gibi klasik destekleyici muayene bulguları da oldukça az görülmektedir. Bu bulguların olmadığı hastalarda da tanı için ileri tetkik düşünülmelidir Tanı için önerilen yöntemin kontrastlı BT olduğu görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, aort disseksiyonu, hipertansiyon

Abstract

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the demographic characteristics, clinical findings and diagnostic parameters of the patients with AD admitted to the Emergency Department of Adana Numune Training and Research Hospital and discuss according to the literature.

Materials and methods: Our study in the Emergency Department of the archival records of the patients' data to which fully accessible diagnosed with AD between January 2012-December 2014 were retrospectively analyzed by.. $P < 0.05$ was taken to determine if the analysis result is the difference between the age distribution of the entire group. SPSS 22.0 software was used in the analysis.

Results: Forty-nine patients were included in the study. 34 of the patients in the study (69%) were male and 15 (39.2%) were women. The average age of patients was 59 ± 13.9 . Patients with the seasons, months, and time zone according to the most frequent in the spring when the distribution was examined ($n = 14$, 28.6%) and 08: 00-18: 00 hours ($n = 27$, 51%) was found to apply between. The most common complaint was back pain patients ($n = 30$, 61%), chest pain ($n = 19$, 32%), abdominal pain ($n = 11$, 22%), and extremity pain ($n = 6$, 12%) is designated as. Only 8 (16%) of the 28 echocardiography patients could detect dissecting flaps. In addition 28 patients (57%) was found in hypertension and in 29 (59%) were using at least one antihypertensive agent. Contrast enhanced computed tomography (CT) revealed that 93,3% of the diagnosed patients. Ninety nine percent of patients had no pulseless deficit. Mediastinal width was not detected in 80 % of patients.

Conclusions: AD is more frequent in male patients with a history of male and HT age around 60. The most common complaints of patients with back pain, pain in the chest and abdominal pain. In spring months and daytime hours, dissection patients are more frequently encountered. In these periods, blood pressure control is very important. Classic supportive examination findings such as pulseless deficit and mediastinal width are also rarely seen. For patients without these findings, further examination should be considered. The recommended method for diagnosis is seen that contrast enhanced CT.

Keywords: Aort dissections, hypertension, emergency service

Giriş

Yaşamı tehdit eden durumlar içerisinde en dramatik olanı aort diseksiyonları (AD)'dır. AD'ları ani or-

taya çıkmasının yanı sıra kısa süre içinde uygun tanı ve tedavi yöntemlerine ulaşılmadığı takdirde büyük çoğunlukla ölümcül olmaktadır. AD'larının Amerika Birleşik Devletlerin (ABD)'de tam olarak bilinmesi de 5-10/1.000.000 sıklıkta görüldüğü tahmin edilmektedir¹. Ne yazık ki ülkemiz için yapılmış geniş çaplı herhangi bir insidans çalışması bulunamamıştır. Mortalitenin tanı konamaması ya da sadece tıbbi tedavi uygulanması halinde De Bakey tip 1 ve tip 2 AD'larında ilk 14 günde yaklaşık % 80-90 arasında olmaktadır. Mortalitenin ilk iki gün içinde saat başına % 1-3 oranında olduğu bildirilmektedir².

AD'larında 50'li yaşlardan sonra pik yapmasının nedeni hipertansiyon insidansının aynı yaş grubunda pik yapmasıdır. AD 40 yaş altında ise genellikle Marfan sendromu gibi bağ doku hastalıklarına bağlıdır³. AD'na neden olan etiyolojik ve predispozan faktörler vardır. Bunlar; konjenital anomaliler, medial dejeneratif hastalık, hipertansiyon, gebelik, ateroskleroz, inflamatuvar hastalıklar ve travmadır⁴. AD'ları ilk 14 gün akut, 15 gün-2 ay arasında ise subakut ve iki ayın üzerinde ise kronik olarak kabul edilmektedir⁵.

Acil servislere başvuran AD'lu hastaları konu alan geniş çaplı çalışmalar ülkemizde yoktur. AD'nu için yapılan çalışmalar ise olgu bildirimi ya da sınırlı sayıda hasta verileri ile yapılmıştır. Acile nazaran Kalp Damar Cerrahisi Klinikleri tarafından yapılan çalışmalar ise fazla olmakla birlikte çoğu opere olan ya da poliklinik koşullarında takibe alınan kronik aort diseksiyonlu hastaları kapsamaktadır. Fakat AD'nun kronik hale gelebilmesi için iki ile sekiz haftalık süre gerektiğini ve bu süredeki mortalitenin % 90'larda olduğu hastaların çoğu kaybedilmiş olacaktır. Ülkemizde şu an için diseksiyonlarla ilgili temel sorun tanı koymadaki zorluklardır. Bununla birlikte sağlık kuruluşlarının herhangi birinde AD tanısı alan hastaların azlığı o kuruma az sayıda diseksiyonlu hasta geldiğini değil AD tanısının o kurumda konulmasında zorluklar olduğunun bir göstergesidir⁶.

Çalışmamızın amacı; Acil Tıp Kliniğine başvuran AD tanısı konulan hastaların demografik özelliklerini, klinik bulgularını ve tanısal parametrelerini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı. Çalışma 1 Ocak 2012-31 Aralık 2014 tarihleri arasında Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran ve aort diseksiyonu tanısı alan hastaların geriye dönük incelenmesi şeklinde planlandı. Bu çalışma döneminde tam olarak kayıtlarına ulaşılan 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta-

ların yaş, cinsiyet, özgeçmişinde yer alan hastalıkları, klinik bulguları, arteriyel tansiyon değerleri, kardiyak enzim (CPK, CK-MB ve troponin I) düzeyleri, EKG bulguları, akciğer grafisi bulguları, ekokardiyografi bulguları, BT bulguları, diseksiyon tipi, uygulanan tedavi yöntemleri, tedavinin sonuçları ve mortalite gibi bilgileri kayıt altına alındı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Test sonucunda tüm grupların yaş dağılımı arasında fark olup olmadığının anlaşılması için $p < 0.05$ değeri alındı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 49 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (% 69) kadın, 15'i (%39) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 54,9±13,9 olarak saptandı.

Hastaların başvuru ayı dikkate alındığında en fazla hasta nisan ayında (n: 7, % 14,3) başvururken, en az hasta Ocak ve Ekim aylarında (n: 2, % 4,1) başvurduğu tespit edildi. Mevsimsel dağılım incelendiğinde en çok hastanın % 28,6 (n: 14) oranında ilkbahar döneminde başvurduğu, en az hastanın % 18,4 (n: 9) oranında sonbahar döneminde başvurduğu saptandı. Hastaların başvuru saati incelendiğinde, en fazla başvurunun saat 08:00-18:00 arası olduğu (n: 27, % 51), en az hastanın ise 24:00-08:00 arası (n: 7, % 14) olduğu saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların aylara, mevsimlere ve saat dilimlerine göre dağılımı

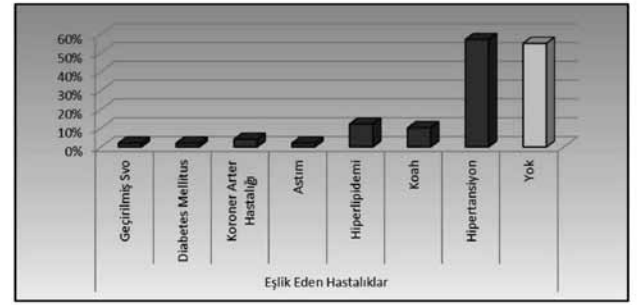
	n	%
Geliş Ayı	Ocak	2 4,1%
	Şubat	6 12,2%
	Mart	3 6,1%
	Nisan	7 14,3%
	Mayıs	4 8,2%
	Haziran	3 6,1%
	Temmuz	5 10,2%
	Ağustos	5 10,2%
	Eylül	3 6,1%
	Ekim	2 4,1%
	Kasım	4 8,2%
	Aralık	5 10,2%
Geliş Mevsimi	Kış	13 26,5%
	İlkbahar	14 28,6%
	Yaz	13 26,5%
	Sonbahar	9 18,4%
Başvuru Saati	08:00-18:00	25 51%
	18:00-24:00	17 35%
	24:00-08:00	7 14%

Çalışmaya alınan hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde, 30 (% 61) hastanın sırt ağrısı, 19 (% 39) hastanın göğüs ağrısı, 11 (% 22) hastanın karın ağrısı ve 6 (% 12) hastanın ekstremitelerde ağrı şikayeti ile başvurduğu saptandı (Tablo 2).

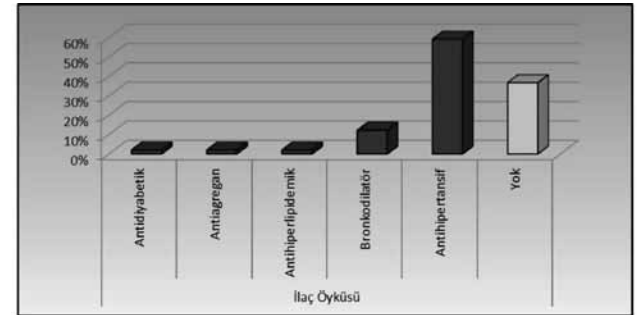
Tablo 2. Hastaların şikayetlerine göre dağılımı

Şikayet	n	%
Sırt Ağrısı	30	61%
Göğüs Ağrısı	19	39%
Karın Ağrısı	11	22%
Ekstremit Ağrısı	6	12%
Nefes Darlığı	2	4%
Bilinç Bozukluğu	1	2%
Baş Dönmesi	1	2%
Böğür Ağrısı	1	2%
Güç Kaybı	1	2%
Bayılma	1	2%
Yok	1	2%

Hastaların 28'inde (% 57) hipertansiyon öyküsü mevcut iken, 27'sinde (% 55) hastalık öyküsü olmadığı tespit edildi (Şekil 1). Hastaların 29'u (% 59) en az bir antihipertansif ilaç kullanırken, 18 (% 37) hastanın herhangi bir ilaç kullanmadığı saptandı (Şekil 2).



Şekil 1. Hastaların eşlik eden hastalık öyküsüne göre dağılımı



Şekil 2. Hastaların ilaç kullanım öyküsüne göre dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yatış süresi 6,3 gün (SD ±8,3) olarak hesaplandı. Hastaların tamamı acil servisten kliniğe yatırılırken acil serviste eksitus vakasına rastlanmadığı saptandı. Hastaların 47'sinde (% 96) cerrahi tedavi planlanırken sadece 2 (% 4) hastaya tıbbi tedavi planlandığı tespit edildi. Yatırılan hastaların 15'i (% 31) taburcu edilmiş olup, 23 (% 47) hasta eksitus (ameliyat öncesinde, ameliyat esnasında veya ameliyat sonrasında) olduğu saptandı. 10 (% 20) hasta başka bir merkeze sevk edilirken 1 (% 2) hasta ise tedaviyi reddettiği saptandı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların ortalama yatış süresi, acil serviste ve klinikte sonlanım durumu ve uygulanan tedavi şekli

		Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%	
Yatış Süresi		0 - 38	2	6,3 ± 8,3	
Acil Serviste Sonlanım Durumu	Yatış		49	100%	
	Exitus		0	0%	
	Sevk		0	0%	
Tedavi Şekli	Cerrahi		47	96%	
	Medikal		2	4%	
	Taburcu		15	31%	
Klinik Sonlanımı	Preoperatif Eksitus		4	8%	
	Peroperatif Eksitus		3	6%	
	Postoperatif Eksitus		16	33%	
	Tedavi Red		1	2%	
	Sevk		10	20%	

Çalışmaya dahil edilen hastaların bilinç durumları incelendiğinde, 39 hastanın (% 80) bilincinin açık olduğu, 9 hastanın (% 18) konfüze olduğu ve sadece 1 hastanın (% 2) komada olduğu saptandı (Tablo 4).

Hastaların EKG kayıtları incelendiğinde, 23 hastada (% 47) herhangi bir bulguya rastlanmazken, 14 hastada (% 29) T negatifliği, 4 hastada (% 8) ST yükselmesi, 4 hastada (% 8) aritmi, 3 hastada (% 6) dal bloğu ve 2 hastada (% 4) ST çökmesi saptandı (Tablo 4).

Çalışmaya alınan ve yatırılan tüm hastalar içinde 27 hastaya (% 55) anjiyografi yapıldığı ve 19 (% 39) hastada tip 1, 3 hastada (% 6) tip 2 ve 3 hastada (% 6) tip 3 diseksiyon saptandı (Tablo 4).

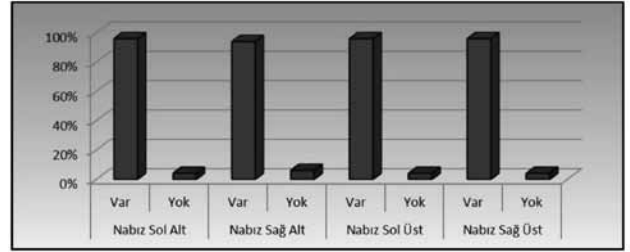
Hastaların telekardiografi bulgusu araştırıldı. Hastaların 34'ünde (% 69) bulguya rastlanmadı. Ekokardiyografi yapılan 28 hastanın sadece 8'inde (% 16) diseksiyon flebi tespit edilebildiği saptandı. Çalışmamızdaki hastaların 45'ine BT çekildiği görüldü. BT ile 43 (% 88,0) hastaya AD tanısı konulmuş, 2 (% 4,0) hastaya konulamadığı saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların şuur durumu, EKG, Anjiyografi, ekokardiyografi, bilgisayarlı tomografi ve telekardi-yografi bulgularının dağılımı

		n	%
Bilinç Durumu	Açık	39	80%
	Koma	1	2%
	Konfüze	9	18%
	Normal	23	47%
EKG Bulgusu	T Negatifliği	14	29%
	St Yükselmesi	4	8%
	Aritmi	4	8%
	Dal Bloğu	3	6%
	St Çökmesi	2	4%
Anjiyo	Yapılmadı	22	45%
	Tip 1 Diseksiyon	19	39%
	Tip 2 Diseksiyon	3	6%
	Tip 3 Diseksiyon	3	6%
	Normal	2	4%
Telekardi-yografi Bulguları	Bulgu Var	15	31%
	Bulgu Yok	34	69%
EKO	Diseksiyon Flebi Yok	20	41%
	Diseksiyon Flebi Var	8	16%
	Yapılmadı	21	43%
	Diseksiyon Var	43	88%
BT	Diseksiyon Yok	2	4%
	Çekilmedi	4	8%

Hastaların sistolik kan basıncı incelendi. Sağ sistolik kan basıncı ortalama 138,3±38,0 mm-Hg, sol sistolik kan basıncı 136,7±36,5 mm-Hg, sağ diastolik kan basıncı 80,2±21,9 mm-Hg, sol diastolik kan basıncı 78,7±19,5

mm-Hg olarak saptandı. Nabız yokluğu açısından muayene edildiğinde yaklaşık % 96 hastada nabız muayenesinin normal olduğu saptandı (Şekil 3).



Şekil 3. Hastaların nabız muayeneleri

Yaşayan ve eksitus olan hastaların ilaç kullanımı ve troponin değerlerinin mortalite ile ilişkisi incelendi. Yaşayan ve eksitus olan hastalarda ilaç kullanım oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermediği tespit edildi. Yaşayan ve eksitus olan hastalarda Troponin değeri anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermediği saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların ilaç kullanımı, troponin I değerle-ri ile mortalite arasındaki ilişki

		Klinik Sonlanım								
		Yaşayan				Eksitus				
		Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)			Ort.±s.s./n-%	Med(Min-Mak)			p
İlaç	Yok	9	39,1%			9	34,6%			
Kullanım var		14	60,9%			17	65,4%			0,744
Troponin		71,8 ± 239,5	5	0 — 1157		28,4 ± 107,9	5	0 — 556		0,667
Ki Kare Test / Mann Withney U Test										

Ki Kare Test / Mann Withney U Test

Tartışma

AD tanısının konulduğu yer genellikle acil servislerdir. AD semptomları ile başvuran hastaları genellikle ilk gören ve ilk müdahalesini yapanlar acil tıp hekimleridir. AD tanısının erken ve doğru bir şekilde konulması ve tedavisinin hızlı bir şekilde yapılması hastalar açısından büyük önem arz etmektedir7.

AD cinsiyete göre dağılımı dikkate alındığında kadın/erkek oranı 2-5/1 olarak verilmektedir2. Bu oranın 4,1/119 ile 7/18 arasında olduğunu gösteren çalışmalar da söz konusudur. Bu oran bölgesel olarak farklılıklar arz etse de çalışmamızda elde ettiğimiz değer genel olarak belirtilen kadın/erkek oranına benzerlik göstermektedir.

Pineal bezden salgılanan hormonlardan biri melatonin hormonudur. Melatonin hormonunun mevsimsel olarak salgılanma ritmi incelendiğinde karanlık süresinin uzadığı kış aylarında yüksek değerlere ulaştığı belirtilmektedir7. Ayrıca yapılan çalışmalarda melatoninin antihipertansif etkisinin olduğu tespit

edilmiştir^{9,10}. Dolayısıyla kış aylarında artan melatoninin antihipertansif etkisinden bahsedilebilir. AD etyopatogenezinde hipertansiyon ciddi bir rol oynamaktadır^{2,11,12}. Melatonin ile hipertansiyon arasındaki ilişki AD etyopatogenezini de dolaylı yoldan etkileyebileceği varsayılabilir. Melatonin hormonunun karanlık dönemde artması ve bahar dönemine girildiğinde bu hormonun düzeyinin düşüşe geçmesi nedeniyle hipertansiyon üzerine olan olumlu etkisi de azalmaktadır. Dolayısıyla kış aylarından ilkbahar aylarına geçişte AD tanısı alan hastaların sayısında bir artışa yol açabileceğini tahmin etmekteyiz. Biz bu çalışmamızda AD'nun aylara mevsimsel dağılımına ve acil servise başvuru saatlerine göre dağılımını inceledik. Hastaların acil servise başvuru ayları dikkate alındığında başvuru sayılarının birbirine yakın olduğunu saptadık. En fazla başvuru Nisan ayı iken en az başvuru oranıyla Ocak ve Ekim ayları olduğu saptadık. Mevsimsel dağılım incelendiğinde ise en fazla ilkbahar döneminde, en az sonbahar döneminde başvurduğunu saptadık. Elde ettiğimiz bu verilerin melatonin hormonunun etkisiyle açıklanabileceği düşüncesindeyiz.

Glukokortikoid salgısının 24 saatlik dilim içerisinde düzenli bir sirkadiyen ritmi bilinmektedir. Bu ritme göre günün karanlık dönemlerinde düzeyi azalırken, sabah erken dönemle artmaya başlayıp saat 08:00 civarında zirve değerine ulaşmaktadır. Yine bu döngü içinde salgılanma hızı sabahın erken saatlerinde en yüksek akşam geç vakitlerinde en düşük düzeydedir. Glukokortikoidlerin, hem damar üzerine direk etki ile hem de norepinefrin üzerinden indirek etki ile hipertansiyon gelişiminde rolü bilinmektedir^{13,14}. AD etyopatogenezinde hipertansiyon önemli bir rol oynamaktadır^{2,11,12}. Glukokortikoidlerle hipertansiyon arasındaki bu ilişki dikkate alındığında sabah saatlerinde ani tansiyon artışlarının günün gündüz dilimlerinde daha etkili olabileceği ve bunun etkisiyle AD vakalarının gündüz saatlerinde daha yüksek başvuruya sahip olabileceği varsayılabilir. Bizim çalışmamızda hastaların acil servise başvuru saatleri dikkate alındığında saat 08:00-18:00 saatleri arasında en fazla başvurunun olduğunu saptadık. Saptadığımız bu verilerin glukokortikoidlerin direk ve indirek etkileri ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda AD'lu hastaların eşlik eden hastalık ve ilaç kullanım öyküsüne göre inceledik. Hastaların % 57'inde hipertansiyon öyküsü mevcut iken, % 55'inde hastalık öyküsü olmadığını saptadık. Ayrıca hastaların % 59'unun en az bir hipertansif ilaç kullandığını, % 37' sinin herhangi bir ilaç kullanmadığını saptadık.

Hipertansiyonun aort duvarının hem fonksiyonunda hem de yapısında ciddi bozukluklara neden olduğu görülmektedir. Hipertansiyon 40 yaş üzerinde AD için en önemli predispozan faktördür. Ayrıca aort için hem mekanik hem de metabolik yük oluşturmaktadır. AD'nun malign hipertansiyonlu kişilerde daha sık rastlandığı yapılan birçok çalışmada saptanmıştır^{2, 11, 12}. Yapılan çalışmalarda AD tanısı almış ve öncesinde HT öyküsü bulunan hastaların oranı % 71,9 ile % 75 arasında değiştiği belirtilmiştir^{8,15}. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bu oranların daha düşük olmasının nedenleri arasında bölgesel etkilerin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hastaların HT semptomlarının dikkate alınmaması, doktora başvuruların daha az olması ve bu nedenlerle HT tanısının konulamaması bu oranı düşüren sebepler olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların ortalama yatış süresi, acil serviste ve klinikte sonlanım durumu ve uygulanan tedavi şeklini araştırdık. Hastalarımızın büyük bir kısmına cerrahi tedavi planlanmış, sadece 2 hastaya medikal tedavi planlanmıştır. Yapılan bir çalışmada proksimal AD'lu hastaların cerrahi mortalitesinin ilk 14 günde % 25 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada distal diseksiyonlar için cerrahi mortalitenin % 25-50 olduğunu bulunmuştur¹⁵. Yapılan başka bir araştırmada medikal tedavi uygulanan hastalarda mortalite % 10 oranında saptanmıştır¹⁶. Bizim çalışmamızda ise cerrahi planlanan hastaların % 49'unun eksitus olduğunu ve 2 medikal tedavi uygulanan hastanın 2'sinde taburcu edildiğini saptadık. Elde ettiğimiz bu verilerin yapılan araştırmalarda elde edilen verilere paralellik gösterdiğini ifade edebiliriz.

Proksimal aort diseksiyonlu hastaların yaklaşık % 20'sinde akut serebrovasküler tıkanıklıklar bulunabilir. İnme oluşan hastalarda serebral beslenmenin tekrar sağlanmasının klinik olarak yarar sağlama şansı varsa bile oluşan reperfüzyon hasarı ciddi intraserebral hemoraji ve ödeme yol açarak koma ve beyin ölümüne neden olabilir^{17,18}. Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 20'sinde serebral etkilenmeye yol açan klinik antite olduğunu saptadık. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçların yapılan araştırmalara uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

EKG bulguları diseksiyonlu hastalarda genellikle özgün değildir. AD'nunda EKG değişikliklerinden başlıca şu üç mekanizma sorumlu tutulmaktadır; koroner ostiumların yalancı lümen tarafından kapanması, şok ve tamponad tablosu ile koroner arter hastalığının tetiklenmesidir. Bu mekanizmaların sonunda özgün olmayan ST-T değişikliklerinin yanı sıra ventriküler fibrilas-

yon, komplet AV blok ve asistoli gibi ritm bozuklukları görülebilmektedir. Yanı sıra en sık görülen EKG bulgusunun özgün olmayan ST-T değişikliği (% 22,7) olduğu belirtilmektedir¹⁹. Bizim çalışmamızdaki EKG kayıtlarını incelediğimizde ise % 47 hastada herhangi bir bulguya rastlanmazken, % 29 hastada T negatifliği, % 8 hastada ST yükselmesi, % 8 hastada aritmi, % 6 hastada dal bloğu ve % 4 hastada ST çökmesi saptadık.

Renkli doppler ve transözefageal problemlerin son yıllarda kullanıma girmesiyle ekokardiyografi AD'larının bazı tiplerinde uyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir tanı metodu halini almıştır. Ayrıca ekokardiyografi radyoaktivite madde içermemesi, kontrast madde kullanılmaması, hasta başında uygulanıp acil servis, yoğun bakım ve ameliyathane gibi ortamlarda kararsız hastalar için kullanılması ve ekonomik olması gibi önemli avantajları vardır. Uygulayan kişinin deneyimine bağlı oluşu tek dezavantajdır. Bunun yanı sıra hem trans-toraksik hem de transözefageal yolla ekokardiyografi kullanılabilmektedir⁸. Bizim çalışmamızda ise 28 hastaya ekokardiyografi yapıldığı bununda 8'inde (% 28) diseksiyon flebi tespit edildiği saptadık.

Aort diseksiyonu tanısında aortografinin özgüllüğü % 95'den daha fazladır fakat duyarlılığı diğer tekniklerden özellikle atipik aort diseksiyonları tanısı için daha düşüktür²⁰. Diğer bir çalışmada ise aortografinin duyarlılığı ve özgüllüğü % 88 olarak bulunmuştur²¹. Çalışmamızdaki aortografi yapılan hastaların % 88,8'inde AD tanısı konulduğunu saptadık.

Geniş mediasten aort diseksiyonunun duyarlı bir göstergesi değildir. Aort diseksiyonu vakalarının % 60'ında geniş mediasten görülebilir fakat bazı çalışmalar geniş mediasten % 20'den az görüldüğünde belirtmişlerdir²². Çalışmamızda hastaların telekardiyografi bulgusu olarak geniş mediasten araştırıldı. Telekardiyografi bulgularına ulaştığımız hastaların hiçbirinde geniş mediasten saptanmadı. Çalışmamızdaki bu sonucun literatürde belirtildiği gibi aort diseksiyonu tanısında duyarlı olmadığını ortaya koyan bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda BT'sine ulaştığımız % 93,3 hastaya kontrastlı BT ile AD tanısı konulmuştur. Yapılan bir çalışmada kontrastlı BT'nin tanı koyma oranının % 88-% 100 arasında değiştiği bildirilmektedir²³. Yaptığımız bu çalışmada AD tanısında kontrastlı BT'nin tanı koyma oranı literatürle uyumlu olduğunu gördük.

Subklavyen arterde yalancı lümen tıkanıklığı fokal nabız zayıflığı şeklinde kendini gösterebilir, bu da aort diseksiyonunun özgün bir bulgusudur. Ayrıca aort diseksiyonlu % 10 vakada alt ekstremitenin ciddi iskemisi görülebilir. Bu nedenle alt ekstremiten nabız muayenesi de yapılmalıdır²².

AD'lu hastaların geniş çaplı kayıtlarında nabız defisiti % 20'den az hastada görüldüğü bildirilmiştir¹⁶. Çalışmamızdaki hastaların nabız yokluğu açısından muayene edildiğinde % 96 hastada nabız muayenesinin normal olduğunu saptadık.

Çalışmamızdaki hastaların mortaliteleri üzerine etki edebileceğini düşündüğümüz ilaç kullanımı ve troponin değerleri istatistik testler ile değerlendirildi. Yaşayanlar arasında ilaç kullanımı ile eksitus olanlar arasındaki ilaç kullanımı karşılaştırdığımızda ilaç kullanımının mortalite üzerinde bir etkisi olmadığını saptadık ($p>0,05$). Yaşayanlar arasındaki ortalama troponin değerleri ile eksitus olanlar arasındaki ortalama troponin değerlerini karşılaştırdığımızda ise troponin değerinin mortalite üzerinde bir etkisi olmadığını saptadık ($p>0,05$). Fakat çalışmamızda troponin yüksekliği saptadığımız iki (% 4) hastanın EKG sinde yaygın ST elevasyonu saptadık. Proksimal AD'larında akut koroner sendrom sıklığının % 1-7 arasında değiştiğini Hagan ve Braverman çalışmalarında bildirmektedirler^{16,24}.

Sonuç olarak; AD özellikle 60'lı yaşlarda erkek ve HT öyküsü olan hastalarda daha sık görülmektedir. AD'lu hastaların en sık başvuru şikayeti sırasıyla göğüs, sırt ve karın ağrısıdır. Tanı için önerilen yöntemin kontrastlı BT olduğu görülmektedir. İlaç kullanımının ve troponin değerlerinin mortaliteyi etkilemediği, mortaliteyi azaltan en önemli durumun erken tanı ve tedavi olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Rahbeck-Sorensen HR, Olsen H. Ruptured and dissecting aneurysms of the aorta. *Acta Chir Scand* 1964;128:644-52.
2. DeBakey ME, McCollum CH, Crawford ES. Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients surgically. *Surgery* 1982;92:1118-26.
3. Svensson LG, Crawford ES, Coselli JS. Impact of cardiovascular operation on survival in the Marfan patient. *Circulation* 1989;80:1233-51.
4. Roberts WC. Aortic dissection: anatomy, consequences and causes. *American Heart J* 1981;101:195-214.
5. Hirst AE, Johns VJ Jr, Kime SW. Dissecting aneurysm of the aorta. A review of 505 cases. *Medicine* 1958;37:217-79.
6. Büket S, Atay Y, Çalkavur T, Sarıbulbul O, Alayunt A. Aort Diseksiyonları. Büket S, Yağdı T. Editör, Aort Cerrahisi. 1. Baskı. İstanbul. Yüce. 2003;133-198.
7. Hall JE, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, Onikinci baskı, İstanbul, 2013;80:973-86.
8. Akbulut S. Acil serviste akut aort diseksiyonu tanısı alan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim dalı, Samsun, 2012.

9. Arangino S, Cagnacci A, Angiolucci M, Vacca AM, Longu G, Volpe A, Melis GB. Effects of melatonin on vascular reactivity, catecholamine levels, and blood pressure in healthy men. *Am J Cardiol.* 1999;83: 1417-1419.
10. Alturfan EI, Yarat A, Şener G. Effects of Melatonin on The Tissue Factor Activities of Kidney, Heart and Brain in Experimental Renovascular Hypertension. *MÜSBED.* 2012;2(2):78-83.
11. Baer S, Goldburgh HL. The varied clinical syndromes produced by dissecting aneurysm. *Am Heart J* 1948;35:198.
12. DeSanctis RW, Doroghazi RM, Austen WG, Buckley MJ. Aortic dissection. *N Eng J Med* Hall JE, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, Onikinci baskı, İstanbul, 2013;77:921-37.*
13. Hall JE, Yeğen BÇ, Alican İ, Solakoğlu Z. *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji, Onikinci baskı, İstanbul, 2013;77:921-37.*
14. Ganong Barrett KE, Borman SM, Boitano S, Brooks HL. *Ganong's Review of medical Physiology. 23th edition, ,United States, McGraw-Hill Companies, 2010;22:337-62.*
15. Braverman AC. Aortic Dissection: Prompt diagnosis and emergency treatment are critical. *Cleveland Clinical Journal of Medicine* 2011;78:685-96.
16. Hagan PG, Nienaber CA, İsselbacher EM. International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights from an old disease. *JAMA* 2000;283:897-03.
17. Miller DC. Surgical management of aortic dissection: indications, perioperative management and long-term results pp. 193. *İn Doroghazi RM, Slater EE, Ed. Aortic dissection. McGraw-Hill, New York, 1983.*
18. Miller DC, Mitchell RS, Oyer PE et al. Independent determinants of operative mortality for patients with aortic dissection. *Circulation* 1984;70:1153.
19. Yıldırım C, Yürümez Y, Yavuz Y. Acil Serviste Yeni Konmuş Akut Aort Hastalığı Olan Hastaların Analizi. *Gazi Medical Journal* 2004;15:123-26.
20. Khandheria BK. Aortic dissection: the last frontier. *Circulation* 1993; 87: 1765-8.
21. Erbel R, Engberding R, Daniel W. Echocardiography in diagnosis of aortic dissection. *Lancet* 1989;1:457-71.
22. Adams JG, Barton ED, Collings JL, DeBlieux PMC, Gison-di MA, Nadel ES. *Emergency Medicine Clinical Essentials. 2th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2013;65:561-570.*
23. Petasnic JP. Radiologic evaluation of aortic dissection. *Radiology* 1991;180:297.
24. Braverman AC, Thompson R, Sanchez L. Disease of the aorta. *In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease, 9th Edition. Elseiver, Philadelphia, 2011;457:59*

Yasemin BALCI *0000-0002-5995-9924
Ümit Ünüvar GÖÇEOĞLU *0000-0003-1646-7492

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Ümit Ünüvar GÖÇEOĞLU
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Adli Tıp Anabilim Dalı
E-Mail: umitunuvar@mu.edu.tr

Amniyon Sıvı Embolisi Nedenli Bir Ölüm Olgusu

Amniotic Fluid Embolism as a Cause of Death: A Case Report

Bu çalışmada bir otopsi olgusunun etik çerçevede tüm bilgileri gizli tutularak aktarılmıştır.

Öz

Bu çalışmada; doğuma giderken ani solunum sıkıntısı ile başlayıp hızlı gelişen bir klinik tablo ile beklenmedik bir şekilde doğumdan hemen sonra ölen 36 yaşında, miyadında gebe olgu otopsi bulguları ile birlikte sunulmuştur. Amniyon sıvı embolisinin postmortem bulguları ve adli tıptaki önemi tartışılmış, nadir görülen ve tıbbi ihmal/hata iddialarına neden olan bu ölüm nedenine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amniyon sıvı embolisi, ani beklenmedik ölüm, adli tıp.

Abstract

In this study; a 36-year-old pregnant woman who died immediately after delivery due to a rapid clinical course that started with sudden respiratory distress on her way to labor was presented with autopsy findings. The postmortem findings of amnion fluid embolism and its importance in forensic medicine were discussed, and it was sought to draw attention to the cause of death which is rarely seen and causes medical negligence.

Keywords: Amniotic fluid embolism, sudden unexpected death, forensic medicine.

Giriş

Amnion sıvı embolisi (ASE) öngörülemez ve önlenemeyen acil obstetrik bir durum olarak; doğumda veya hemen doğum sonrası dönemde anne ve bebek ölümlerinin nadir nedenlerinden biridir (1).

İnsidansı 8000 ila 80.000 doğumda bir olarak değişmektedir. Farklı çalışmalarda mortalite hızı % 61-86 olarak bildirilmiştir (1,2). Batı ülkelerinde tüm anne ölümlerinin % 5-15'inin nedeni olarak rapor edilmektedir (3). İlk kez 1926 yılında Meyer tarafından amniyon sıvısının maternal sirkülasyona girdiği tarif edilmiş, 1941 yılında Steiner ve Lushbaug tarafından klinik ve patolojik bulgularıyla birlikte tanımlanmıştır (4-7). Steiner ve Lushbaug'ın çalışmasında doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra ölen 8 kadının pulmoner dolaşımında müsin, amorf eozinofilik materyal, skuamöz hücre gibi fetal materyal içeriği gösterilmiştir (7). Predispozan faktörler olarak plesental abrazyo, uterusun aşırı distansiyonu/gerilmesi, fetal ölüm, travma, doğumun medikal olarak indüksiyon-

Geliş Tarihi: 27/09/2018
Kabul Tarihi: 24/10/2018

nu, misoprostol kullanımı, alerji öyküsü, multiparite, anne yaşının 30 üstü olması, plesenta previa, erkek fetus, membran rüptürü ve ikiz gebelikler bildirilmiştir (3,7).

Dispne, hipoksi, hipotansiyon ve fetal bradikardi ile birlikte ani akut kardiorespiratuar kollaps, Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK), nörolojik bozukluklar, anne ve bebek ölümü ile sonuçlanan hızlı ve progresif bir klinik tablo tipiktir (3,8). Patofizyolojisinde; amniyotik sıvı ile maternal sirkülasyon arasındaki bariyerin bozulmasıyla, özellikle de plesantanın ayrıldığı bölgeden ya da travma bölgesinden, endoservikal venler boyunca amniyon sıvısı annenin venöz sistemine girer (7). Annenin küçük çaplı pulmoner damarlarında fetus derisinden dökülen epitel hücreleri, lanugo kılları, vernix caseosa yağları, mekonyum ve fetal müsin görülür. Hızla yaygın damar içi pıhtılaşma meydana gelir ve aynı zamanda fibrin trombüsleri, pulmoner ödem ve alveol hasarı da gelişir (3-8). Bu amniyotik sıvı içeriği hemotoksilen eozin boyası ile kolayca gösterilebilir. Bazen müsin için alkalın blue, fetal skuamöz hücrelerinin gösterilmesi için sitokeratin AE1/AE3, mekonyum için ZnCP-1 gibi özel immunhistoimyasal boyalar gerekebilir (3).

Ani gelişen klinik ve progresif gidişle birlikte beklenmedik anne ölümlerine neden olması ile çoğu vaka adli olgu olarak karşımıza çıkabilmektedir. Klinik seyirde hekimler için tıbbi ihmal/ hata açısından da değerlendirme talep edilebilmektedir.

Bu çalışmada; hızlı gelişen bir klinik tablo ile beklenmedik bir şekilde doğumdan hemen sonra ölen miyadında gebe olgu otopsi bulguları ile birlikte sunulmuştur. Amniyon sıvı embolisini olgunun verileri ile birlikte tartışmak ve adli tıptaki önemine dikkat çekmek amaçlanmıştır.

Olgu Sunumu

Olay ve klinik öykü;

36 yaşında, miadında gebe kadının, doğumhaneye giderken sedyede fenalaşıp kurtarılmayarak ölmesi üzerine otopsi talep edilmiştir. Ölenin eşinden alınan ifadeye göre; 3 sağlıklı bebek sahibi olan olgunun 4. gebeliği olduğu, daha önceki doğumlarında bir problem yaşanmadığı, doğum için sabah saat sekiz gibi hastanede oldukları, bir ara eşinin sancılarının azaldığı, saat 11.15 gibi doğumhaneye alındığı, saat 12.45'de vefat ettiği, bebeğin normal vaginal yolla doğurtulduğu ve sağlığının iyi olduğu aktarılmıştır.

Otopsi evrakı ile birlikte gönderilen tıbbi belgelerin incelenmesinde; öz geçmişinde bir hastalığı olmadığı, safra kesesi ameliyatı olduğu, son adet tarihinin 24.06.2017 olduğu, 03.04.2018 tarihinde doğum için hastaneye geldiği, hastaneye ilk gelişinde kolum

açıklığı 2 cm, baş gelişi olduğu, dilatasyon kanaması olduğu, NST reaktif olduğu, takiplerinde bir sıkıntı olmadığı, poliklinikten doğumhaneye gelirken ikinci kıyınması sırasında solunum sıkıntısı olması üzerine mavi kod verildiği, anestezi ekibinin müdahale ettiği, kadın doğum hekiminin vaginal yoldan vakum takarak hızlıca bebeği doğurttuğu, travayın 1 saat 10 dakika olduğu, doğumun 3. evresinde bebeğin spontan doğurtulduğu, annede saat 11.45'de doğum salonunda kardiyo-pulmoner arrest geliştiği, entübe edilip kardiopulmoner resisitasyon (CPR) uygulanmaya başlandığı, yoğun bakıma alındığı, CPR sırasında 2 kez kalp atışının döndüğü fakat kişinin kurtarılamadığı, saat 12.45'de ex kabul edildiği, ölüm sebebi için ön tanı olarak masif amnion sıvı embolisi düşünüldüğü, bebeğin saat 11.43'de doğduğu, apgar sokurunun 0. dakikada 3, 5. dakikada 7 olduğu anlaşılmıştır.

Ölenin yakınlarının beklenmedik ölüm nedeniyle şikayetçi oldukları ve ölüm olgusunun adli olguya dönüştüğü, bildirim üzerine Savcılığın gelmesiyle birlikte ölü muayenesinden sonra kesin ölüm nedeninin anlaşılabilmesi için otopsi yapılması kararı verildiği anlaşılmıştır.

Ölenin otopsis ilimiz Adli Tıp Şube Müdürlüğünde kişinin ölüm tarihinden bir gün sonra yapılmıştır.

Otopsi bulguları;

Dış Muayenede: Ölenin burnundan mukus geldiği, ağız kenarında kan bulaşığı, toraksta ksifoid hizasında 1 cm skar, göbük deliği altında 4 cm açıklığı yukarıya bakan yarım ay şeklinde skar dokusu, sol el sırtı ile sağ ve sol dirsek bükümünde etrafı ekimozlu iğne giriş izleri, toraks orta hatta canlandırma işlemine bağlı elektroşok kaşık izleri görüldü. Himende carinkula hymemalis hali ile vaginal yoldan doğum ile uyumlu hafif dilatasyon mevcuttu.

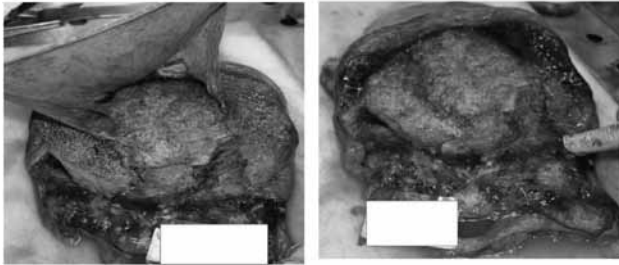
İç-Muayenede: Baş muayenesinde: Saçlı deri, kafatası ve kafa tabanı, beyin ve beyincik yüzey ve kesitleri ile beyin bazal damarlarında kayda değer travmatik ya da patolojik değişim görülmedi. Sagittal sinüs diseke edildi, tromboz görülmedi.

Ağız, boğaz ve boyun muayenesinde: Boyun yumuşak dokularında canlandırma işlemine bağlı olduğu düşünülen kanamalı alanlar görüldü. Derin yumuşak dokularda ve boyun organlarında travmatik patoloji görülmedi. Trakea ve ana bronşlarda akciğer ödemine bağlı köpüklü içerik ile sıvalı olduğu görüldü.

Göğüs muayenesinde: Sol ve sağ taraf kostalarda ve sternumda canlandırma işlemine bağlı olduğu düşünülen kırıklar ile bölge yumuşak dokularda kanamalı alanlar görüldü. Sağ toraks boşluğundan 20 cc. soldan 30 cc. serohemorajik sıvı boşaltıldı. Sağ akciğer hiler bölgede ve lob aralarında yaygın kanamalı alanlar

görüldü. Sağ akciğer üst lobta 2 cm çaplı, alt lobta 3x2 cm alanda subplevral kanamalı alan görüldü. Sol akciğer hiler bölgede ve üst lobda kanamalı alanlar görüldü. Sağ akciğer 600 gr, sol akciğer 522 gr olarak normalden ağır tartıldı. Kesitlerinde orta derecede ödem ve hiperemi görüldü. Akciğer vena pulmonalislerde tromboemboli görülmeydi. Turuncus pulmonalis şak atıldı, trombüs görülmeydi. Kalp normalden küçük görünümde, kapak çevreleri normal ölçümlerle uyumlu ölçüldü, mitral kapakta dejenerasyon görüldü. Myokard kalınlıkları sol ventrikülde 1.1 cm, sağ ventrikülde 0.2 cm ölçüldü. Myokard kesitlerinde sol ventrikülde aort kapağı altında 3x5 cm endokardiyal kanama alanı görüldü.

Karın muayenesinde: Karın organları normal anatomik yer ve pozisyonlarındaydı. Batın boşluğundan 80 cc kanlı sıvı boşaltıldı. Karaciğer 1980 gr, kesitleri konjesyone görüldü. Safra kesesi yerinde görülmeydi. Böbrekler normal boyut ve ağırlıkta olup (sağ 164, sol 158 gr), yüzey ve kesitleri normaldi. Mide fundusta hafif erozyon ve kanlı içerik görüldü. Uterus 24x18x5 cm boyutlarında olup 1380 gr tartıldı. Plesenta altında myometrium ve amnion kesesi arasında ayrılma olduğu ve bu boşlukta kanama olduğu görüldü (Şekil 1 -2). Endometrium servikal ucunda endometrial ayrılma olduğu görüldü. Myometrium kalınlığı 3.5 cm ölçüldü. Ovaryum yüzeyleri yer yer kanamalıydı. Mesane boştu. Diğer batın organlarında belirgin özellikler görülmeydi.



Şekil 1ve Şekil 2. Membran ve plesenta arasında geniş ayrılma ve hematoma

Histopatolojik incelemede: Beyin-beyincik ve beyin sapında vasküler konjesyon; miyokard ve koronerlerde olağan morfoloji; karaciğer ve böbreklerde konjesyon, Akciğerlerde antrakozis, amfizem, intra-alveoler ödem ve histiositler, pulmoner kapillerlerde konjesyon, amniyon sıvı embolisi bulguları (pulmoner arteriol ve kapillerlerde fetal skuamöz hücre, kıl ve münis içeriği), perivasküler kanama alanları, Uterusta gestasyonel endometrium, overlerde vasküler konjesyon saptandığı kayıtlıdır.

Toksikolojik incelemelerde: Kanda 75ng/ml Atropine bulundu. Bunun dışında kan, göz içi sıvısı, iç organlar ve mide içeriğinde adli tıp sistematiklerinde aranan maddelerden hiçbirisi bulunmadı.

Sonuç olarak: Kişinin ölüm nedeninin amnion sıvı embolisi olduğuna, ölümü üzerinde travmatik ve başkaca bir etken olmadığına karar verilmiştir.

Tartışma

Amniyon sıvı embolisi (ASE) görülme sıklığı düşük ancak yüksek ölüm oranı olan bir obstetrik komplikasyon olarak değerlendirilmektedir (9). Anne ölümlerinin beşinci en sık nedenidir ve mortalite oranı % 61-86 olarak bildirilmektedir (1,2). Aniden başlayan dispne, siyanoz ve kan kaybı ile uyumlu olmayan bir hipotansiyon, takibinde hızla meydana gelen kardiorespiratuar arrest ve sağ kalanlarda hızlıca gelişen DİK tablosu; klasik klinik tablo olarak tarif edilmektedir (7,10). Sunduğumuz olguda da doğum sırasında ilk semptom ani gelişen solunum sıkıntısı olmuş, ardından hızla kardiopulmoner arrest gelişmiş, yoğun bakımda takibe alınan hasta CPR uygulamasına rağmen kaybedilmiştir.

Gebelik süresince, doğum sırasında ve sonrasında meydana gelen ölümlerin büyük bir bölümü önlenirken, ASE'si öngörülemez ve önlenemeyen bir acil obstetrik durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Neonatal mortalite %50-70 olarak bildirilmektedir (1,11). Sunulan olgumuzda miyadında bebek vaginal yoldan canlı olarak doğurtulmuştur.

Amnion sıvı embolisi için predispozan risk faktörleri arasında anne yaşının 30'dan fazla olması, travma, multiparite, uterus kontraksiyonlarının kuvvetli oluşu, bebeğin ölü olması, plasenta previa ve uterus rüptürü, plasental anomaliler, eklampsi, polihidramnios, servikal laserasyon misoprostol kullanımı, alerji öyküsü, erkek fetus, membran rüptürü ve ikiz gebelikler sayılabilir (1,3,7). Bununla birlikte birçok olguda belirgin bir risk faktörünün saptanmadığı da bildirilmektedir (1). Sunulan olgumuzun risk faktörleri arasında yüksek maternal yaş (36 yaş) ve multiparite sayılabilir. Doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra, ani başlayan klinik tablo ve ardından kısa süre içinde gelişen anne ölümleri nedeniyle hem ölüm nedeninin belirlenmesi hem de tıbbi hata olasılığının araştırılması amacıyla olgular adli mercilere yansıtmakta ve adli otopsi işlemi uygulanabilmektedir (9). Sunulan olgumuzda da dördüncü doğumu sırasında gelişen ani bir klinik tablo sonunda beklenmedik bir ölüm gerçekleşmiştir. Daha önceki doğumlarında ve son gebeliğinde herhangi bir problem tarif edilmeyen olgunun ani beklenmedik ölümü üzerine aile tıbbi hata olasılığını da dikkate alarak ölüm nedeninin araştırılmasını talep

etmiştir. İlimiz hastanelerinden birinde gerçekleşen ölüm nedeniyle Savcılık incelemesinden sonra ölüm nedeninin belirlenebilmesi için olgunun ilimiz Adli Tıp Şube Müdürlüğü Morgunda, alanında deneyimli adli tıp uzmanları eşliğinde otopsi gerçekleştirilmiş ve ardından olay öyküsü, klinik ve otopsi fotoğrafları ile birlikte kadın doğum uzmanı görüşü de alınmıştır. Makroskopik olarak membran ve plesenta arasında geniş ayrılmayla birlikte hematoma gösterilmiş (Şekil 1-2), kesin tanı histopatolojik olarak amniyon sıvı embolisinin gösterilmesi ile konmuştur.

Amniyon sıvı embolisinin klasik klinik semptomları; solunum sıkıntısı, mental durumda değişiklik, hipotansiyon, koagülopati ve ölüm sıralaması şeklindedir (9,10,12). Daha önce bildirilen ve otopsi sonuçları ile tanının kesinleştirildiği bazı ASE olgularına ait derlemelerde, mortal semptomlar henüz ortaya çıkmadan, başlangıç bulgusu olarak %10 vakada yüksek ateşin ilk belirti olduğu bildirilmiştir (13). Bununla birlikte kesin tanı maternal pulmoner vasküler yatakta amniotik sıvı içeriğinin histopatolojik olarak gösterilmesi ile konulmaktadır. Amniyotik sıvı embolisinde histolojik komponent şu şekildedir; pulmoner vasküler yatakta fetal deriden dökülen epitelyal skuamöz hücreler, lanugo kılları, vernix kazeozadan yağlı materyal, fetal intestin ve mekonyum pasajından gelen müsin ve mekonyumdan safra pigmentleri şeklindedir (3,8). Sunulan olgumuzda otopside elde edilen çok sayıda akciğer örneklerinde histopatolojik olarak hemotoksilen eozin boyası ile amniyon sıvı embolisi gösterilebilmiştir (pulmoner arteriol ve kapillerlerde fetal skuamöz hücre, kıl ve müsin içeriği). Özellikle klinik bilginin az olabildiği ani anne ölümlerinde, otopside çok sayıda pulmoner örnek alınması uygun olacaktır. Hemotoksilen eosin boyası ile yapılan histopatolojik örnekler yanı sıra gerekirse ek immunhistokimyasal incelemeler ile fetal materyal gösterilebilir (müsin için alkalın blue, fetal skuamöz hücrelerinin gösterilmesi için sitokeratin AE1/AE3, mekonyum için ZnCp-1) (3).

ASE'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Ani ve beklenmedik postpartum ölümlerde akla ilk gelen ihtimal ASE olmasına rağmen kesin tanı için spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. ASE ölümler sonuçlanmayan ve ani olarak ortaya çıkan konvülsiyon ve postpartum hemorajilerde de ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Patogenezi DİK gelişiminin tetiklenmesinde maternal immün sistem tarafından fetal antijenlerin tanınması ile endojen mediatörlerin salınımının tetiklendiği, proteaz aktivitesine sahip mekonyumun, muhtemel kompleman sistem aktivasyonunu tetiklediği ve amniotik sıvı bileşenlerinin

dissemine intravasküler koagülasyonu başlattığı düşünülmektedir (1,14). Sunulan olgumuzda akciğerlerde kanama alanlarının görülmesi belki de bir DİK sürecinin başlaması ile izah edilebilir. Hastamızda ayırıcı tanıda kanama diyatezi ve trombositopeniye neden olan preeklampsi, gebelik trombositopenisi gibi obstetrik bir sebep bildirilmemiştir.

Sonuç

Sağlıklı bir annenin ani beklenmedik ölümünün en önemli nedenlerinden biri olan amniyon sıvı embolisi, tedavideki tüm gelişmelere rağmen halen mortalitesi yüksek bir patolojidir. Beklenmedik ve ani anne ölümleri nedeniyle olgularda tıbbi ihmal/hata iddialarına ve soruşturmalara neden olabilmektedir.

Amniyon sıvı embolisinin gebelikte nadir görüldüğü ancak dissemine intravasküler koagülasyona ve ani ölümlere yol açtığı akılda tutulmalıdır. Olgumuzda ani başlayan solunum sıkıntısından sonra çok hızlı bir şekilde ölüm gerçekleşmiştir. Amniyon sıvı embolisinin tam bir klinik tablosu mevcut olmasa da akciğer örneklerinden histopatolojik olarak tanı konabilmiştir. Kesin ölüm nedeninin belirlenmesi için otopside çok sayıda akciğer doku örnekleri alınması ve gerekirse ek immunhistopatolojik boyalarla tanının desteklenmesi sağlanmalıdır. Kesin tanı ile birlikte bu beklenmedik anne ölüm nedeni bir tıbbi hata ihmal yerine öngörülenemeyen ve önlenemeyen bir obstetrik komplikasyon olarak değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Kadiroğlu AK, Evsen S, Sak ME ve ark. Dissemine intravasküler koagülasyonun ve Pulmoner Tromboembolizmin Nadir Bir Nedeni ve Literatürün Gözden Geçirilmesi: Amniyon Sıvı Embolisi. *Olgu sunumu. Yoğun Bakım Derg.* 2013;4:32-6.
2. Temizkan EÖ, Çelen Ş, Sucak A, Handemir S. Amniyon Sıvı Embolisi Sonrası Sağ Kalım: Olgu Sunumu. *J Gynecology Obstetrics Neonatology.* 2012;9(34): 1428-30.
3. Hikiji W, Tamura N, Shigeta A et al. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Case report. Forensic Sci Inter.* 2013;226: e16-e19.
4. Steiner PE, Lushbaugh CC. Landmark article, Oct. 1941: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA* 1986;255(16):2187-203.
5. Tsunemi T, Oi H, Sado T, Naruse K, Noguchi T, Kabayashi H. An overview of amniotic fluid embolism: past, present and future directions. *The Open Women's Health J* 2012; 6: 24-9.
6. Pakış I, Karayel F, Akçay Turan A, Öz B, Çetin G. Amniyon sıvı embolisine bağlı ani ölüm: olgu sunumu. *Türk Patoloji Dergisi.* 2004;20(1-2):29-30.
7. Sisodia SM, Bendale KA, Ali Khan WAZ. Amniotic Fluid

Embolism A Cause of Sudden Maternal Death and Police Inquest. Am J Forensic Med Pathol 2012;33: 330-334.

8. Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. *Int J Legal Med* (2010) 124:55–62 DOI 10.1007/s00414-009-0351-x.

9. Xu B, Zhang K, Guan P, Huang F. Death mechanism of amniotic fluid embolism was inclined to anaphylactic shock: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(5):6011-6015.

10. Şentürk Ş, Kara M. Amniyotik sıvı embolisi. *Olgu sunumu. Göztepe Tıp Dergisi* 24(3):145-148, 2009.

11. Sağlık Bakanlığı, Üreme Sağlığı Programı, Türkiye Ulusal Anne Ölümleri Çalışması, 2005. [https://dosyasb.sag-](https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/5148,anneolumpdf.pdf?0)

[lik.gov.tr/Eklenti/5148,anneolumpdf.pdf?0](https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/5148,anneolumpdf.pdf?0). Erişim tarihi: 20.09.2018

12. Roberto R, Kadar N, Vaisbuch E, Hassan SS. Maternal death following cardiopulmonary collapse after delivery: Amniotic fluid embolism or septic shock due to intrauterine infection. *Am J Reprod Immunol* 2010; 64: 113-25.

13. Kretzschmar M. Pathophysiological and therapeutic aspects of amniotic fluid embolism (anaphylactoid syndrom of pregnancy): case report with lethal outcome and overview. *Anaesthesist* 2003; 52: 419-26.

14. Özdemir G, Koçbebek A, Bilgin Ş, Hancı A. Muhtemel Amnion Sıvı Embolisi: Olgu Sunumu. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2014;48(3):244-7. DOI: 10.5350/SEMB.20140227042131.

Gürkan YILDIZ* 0000-0001-8471-4294
Mesut TAHTA** 0000-0001-9660-1350
Eyüp Çağatay ZENGİN** 0000-0002-9843-790X
Ahmet SAVRAN** 0000-0003-4609-9547

* Sağlık Bakanlığı Hakkâri Yüksekova Devlet Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji
** İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve
Araştırma Hastanesi

Yazışma Adresi: Gürkan YILDIZ
Sağlık Bakanlığı Hakkâri Yüksekova Devlet
Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji

Ulnar Sinir Palsisinin Nadir Bir Nedeni: Radius Distal Uç Kırığı Sonucu Ulnar Sinirin Dorsal Deplasmanı

A Very Rare Cause Of Ulnar Nerve Palsy: Dorsal Shift of the Ulnar Nerve After Distal Radius Fracture

Öz

Radius distal kırığı sonrası en sık görülen nörolojik hasar median sinir palsisidir. Ulnar sinir palsisi oldukça nadir görülmekle birlikte kliniğimizde radius distal kırığı sonrası karşılaşılan ulnar sinir hasarının çok nadir bir sebebini ve yaptığımız cerrahi sunduk.

Anahtar Kelimeler: Radius Distal Kırığı; Ulnar Sinir Palsisi; Cerrahi Tedavi

Abstract

The median nerve injury is the most common neurological complication following distal radius fractures. Although the ulnar nerve palsy after distal radius fractures is very rare, we presented a patient who surgically treated at our clinic, with ulnar nerve palsy following distal radius fracture.

Keywords: Distal radius fracture; Ulnar nerve palsy; Surgical Treatment

Giriş

Radius distal uç kırığı sonrası görülebilen komplikasyonlardan biri nörovasküler hasardır. En sık median sinir palsisi bildirilse de, radial ya da ulnar sinir de etkilenebilir (1). Özellikle ulnar sinir palsisi, oldukça nadir görülmekle beraber literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (2-4).

Radius distal uç kırığı sonrası görülen ulnar sinir yaralanmaları; yüksek enerjili travma sonrası kontüzyon, uzamış ödem, doku fibrozisine sekonder gelişen kompresyon, intranöral fibrozis ve laserasyon ile ilişkilendirilmiştir (5, 6). Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla, ulna styloid'den dorsal deplasman sonucu oluşan ulnar sinir palsisi, literatürde yalnızca bir kez bildirilmiştir (2).

Bu çalışmada; radius distal kırığı nedeniyle osteosentez uygulanıp takiplerinde ulnar sinir palsisi bulguları tespit edilen hastanın, yapılan eksplorasyonunda ulnar sinirin ulnar stiloid'in dorsoline yer değiştirmesi ve buna bağlı gelişen ulnar nöropatisi sunulmuştur.

Olgu Sunumu

27 yaşında sağ el dominant erkek hastaya, düşme sonrası sol el bilek ağrısı nedeniyle başvurduğu dış merkezde, radius distal kırığı tanısı ile kapalı redüksiyon yapıp kısa kol sirkuler alçı tedavisi başlanmış. Poliklinik kontrollerinde 2. haftada redüksiyon kaybı

nedeniyle operasyon önerilen hasta kliniğimize refere edilmiş. Hastanın fizik muayenesinde el bileğinde ağrısı ve krepitasyonu mevcuttu. Özellikle dorsalde palpasyonla ağrısı olan hastanın radial ve ulnar nabızları palpabl idi, kapiller dolum doğaldı ve eli ile parmakları sıcaktı. El bileğinde ve parmaklarda uyuşma, karıncalanma, hareketlerinde güzsüzlük şikayeti yoktu. Grafilerinde, dorsale açılı deplase radius distal kırığı izlenen hastaya (Şekil 1) bilgi verilip onamı alındıktan sonra volar Henry insiyonu ile açık redüksiyon ve plak ile fiksasyon uygulandı. Taburculuk sonrası postoperatif 1. hafta poliklinik kontrolünde 4. parmağın ulnar tarafı ile 5. parmağın tamamında hipoestezi geliştiği tespit edildi. Motor kuvvet 5/5 olarak değerlendirildi. Hipoestezinin ödeme bağlı olabileceği düşünülerek yakın takibe alındı.



Şekil 1: Radius distal uç kırığı ile refere edilen hastanın el bileği AP ve L grafileri

Postoperatif 4. haftada, hastanın 4 ve 5. parmaklardaki hipoestezinin devam ettiği görüldü ancak motor muayene doğal olarak değerlendirildi. Takiplerinde hipoestezinde gerileme olmayan hastanın postoperatif 8. hafta muayenesinde 4 ve 5. parmaklardaki uyuşma şikayetlerinde gerileme olmadığı gibi motor kuvvet 4/5 olarak değerlendirildi. Aynı zamanda pençeleşme geliştiği görülen hastaya EMG yapıldı. Yapılan EMG, sol üst ekstremitede el bilek seviyesinde ulnar sinir duysal ve motor aksonal hasarı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Guyon kanalında bası yaratabilecek olası lezyonları tespit etmek amacıyla manyetik rezonans görüntüleme (MRI) planlandı. Çekilen MRI sonucunda Guyon kanalı düzeyinde hamat kemik ve pisiform kemik komşuluklarında ulnar sinire bası yapan kitlesel lezyon olmadığı fakat ulnar stiloid ve distal ulna çevresinde yumuşak dokularda kalınlaşma olduğu izlendi. Bunun üzerine hastaya postoperatif 8. haftada ulnar sinir eksplorasyonu önerildi ancak hasta

ameliyat olmayı kabul etmedi. Postoperatif 12. haftada semptomlarında gerileme olmayan hasta ameliyat olmayı kabul ederek operasyon için onamları alındıktan sonra ulnar siniri eksplere edildi. Hastanın ulnar sinirinin, ulnar stiloid tabanına kadar volarde anatomik devamlılığının

tam olduğu fakat ulnar stiloid tabanı seviyesinden itibaren dorsale doğru yer değiştirerek anatomik yerinden ayrıldığı; yoğun fibrotik doku arasında kalarak ezildiği görüldü (Şekil 2, 3). Bunun üzerine stiloid üzerinden disseke edilen ulnar sinir önce anatomik sahasına yerleştirildi. Sıkışıp incelmış ve fibrotik doku ile sarılmış olan ulnar sinirin fibrotik olan yaklaşık 10 mmlik kısmı sağlam nöral dokuların görüldüğü kısma kadar eksize edilip kalan ulnar sinir dokusu primer onarıldı ve kısa kol atel uygulandı. Ameliyat sonrası 6 hafta atel ile takip edilen hastada, atel çıkartıldıktan sonra 4 ve 5. parmaklarda hipoestezi ve pençeleşmenin devam ettiği görüldü. Postop 12. haftasında olan ve halen nörolojik muayenesinde gelişme izlenmeyen hastaya tendon transferi önerildi. Ancak hasta önerilen tedaviyi kabul etmeyerek klinik takibimizden çıktı.



Şekil 2: Stiloid çıkıntının dorsale deplase olmuş ulnar sinir (Dorsalden görünüm)



Şekil 3: Stiloid çıkıntının dorsale deplase olmuş ulnar sinir (Volardan görünüm)

Tartışma

Radius distal kırığı sonrasında ulnar palsy insidansı %0.05 olarak bildirilmiştir (7); dolayısıyla literatürde distal radius kırığı sonrası progresif ulnar sinir nöropatisi tanımlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (8). Mevcut çalışmada da ulnar sinirin dorsale deplasmanı sonucu gelişen nöropatisi tarif edilmiştir. Sohal ve ark, literatürde ilk kez radius distal kırığı sonrasında ulnar sinirin dorsal deplasmanına bağlı gelişen ulnar palsy olgusunu bildirmişlerdir (2).

Alınan travmanın ya da kırık redüksiyonunun hemen ardından gelişen bir nörolojik defisit, sinir kontüzyonu ile ilişkilendirilirken geç gelişen defisitler genellikle skar formasyonu ile ilişkilendirilmiştir (3). Benzer olarak Howard ve ark ulnar palsinin hemoraji veya ödem nedeniyle ciddi sinir kontüzyonu ya da intrasınöral fibrozise bağlı gelişebileceğini savunmuştur (9). Mevcut hastadaki intraoperatif bulgular, ulnar sinirin yoğun fibröz doku içinde ulna stiloid üzerinden dorsale yer değiştirerek Guyon kanalına girdiğini göstermekte idi. Operasyonda ise fibrotik doku eksize edilip ulnar sinir anatomik yerine konularak primer onarıldı.

Radius distal kırıklarıyla birlikte görülen ulnar palsinin genç popülasyonda daha sık geliştiği bildirilmiştir (5). Bu durum göz önüne alındığında; ulnar sinirin guyon kanalında daha sıkı ve fiks yerleşim göstermesi (6) ve traksiyon ile kontüzyona karşı daha hassas olması ile birlikte düşünüldüğünde yüksek enerjili travma hikayesi olan genç hastalarda daha dikkatli olunmalıdır. Mevcut çalışmada, dorsale açılanmış radius distal kırığı olan hastada travma esnasında ulnar sinirin anatomik yerleşiminden ayrılarak dorsale yer değiştirdiğini ve sonrasında yoğun fibröz doku gelişimine bağlı olarak ulnar sinir nöropatisi geliştiğini düşünmekteyiz.

Radius distal kırıkları ile birlikte ulnar palsy ile karşılaşıldığında sinir eksplorasyonunun gerekliliği ve zamanlaması da tartışmalıdır. Literatürde yakın izlemin yeterli olacağını savunan yazarlar (10) olduğu gibi erken eksplorasyonu önerenler de bulunmaktadır (11). Ulnar sinirin yaralanma mekanizması farklı olabileceğinden her hastaya uygulanabilecek standart bir tedavi algoritması oluşturulmasından ziyade nörolojik semptomların gerilememesi halinde 10. haftada eksplorasyon düşünülmesi önerilmiştir (3). Mevcut çalışmadaki hastanın nörolojik semptomları ilk travmanın olduğu dönemde yokken zamanla ilerleme göstermiş ve bu sürede hasta yakın takip edilmiş; 8. haftada ise ameliyat önerilmiş ancak hastanın kendi tercihleri nedeniyle 12. haftada eksplorasyon yapılabilmektedir. Primer onarım yapılsa da; onarım sonrası 3. aya kadar herhangi bir gelişme görülmeyen hastaya tendon transferi planlanmış, ancak hastanın takibi-

mizden çıkması nedeniyle herhangi bir girişimde bulunulamamıştır.

Sonuç olarak distal radius kırığı sonrası ulnar sinirin dorsale yer değiştirebileceği ve buna bağlı ulnar palsy gelişebileceği göz önünde bulundurulmalı; rutin olarak ulnar sinir nöropatisi olan bu hastalarda klinik bulgulara göre eksplorasyon düşünülmelidir.

Referanslar

- 1- McKay SD, MacDermid JC, Roth JH, Richards RS. Assessment of complications of distal radius fractures and development of a complication checklist. *J Hand Surg Am.* 2001;26(5):916-22.
- 2- Sohal JK, Chia B, Catalano LW 3rd. Dorsal displacement of the ulnar nerve after a displaced distal radius fracture: case report. *J Hand Surg Am.* 2009;34(3):432-5.
- 3- Suganuma S, Tada K, Hayashi H, Segawa T, Tsuchiya H. Ulnar nerve palsy associated with closed midshaft forearm fractures. *Orthopedics.* 2012;35(11):e1680-3.
- 4- Lu CC, Chuo CY, Chen SK, Huang YH, Chou PH. Ulnar nerve palsy following fracture of the distal radius in an adolescent: a case report. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007;23(3):151-5.
- 5- Soong M, Ring D. Ulnar nerve palsy associated with fracture of the distal radius. *J Orthop Trauma.* 2007;21(2):113-6.
- 6- Clarke AC, Spencer RF. Ulnar nerve palsy following fractures of the distal radius: clinical and anatomical studies. *J Hand Surg Br.* 1991;16(4):438-40.
- 7- Bacorn RW, Kurtzke JF. Colles' fracture: a study of two thousand cases from the New York State Workmen's Compensation Board. *J Bone Joint Surg Am.* 1953;35(3):643-58.
- 8- Poppi M, Padovani R, Martinelli P, Pozzati E. Fracture of the distal radius with ulnar nerve palsy. *J Trauma.* 1978;18(4):278-9.
- 9- Howard FM. Ulnar-nerve palsy in wrist fractures. *J Bone Joint Surg Am* 1961;43:1197-201.
- 10- Zoega H. Fracture of the lower end of the radius with ulnar nerve palsy. *J Bone Joint Surg Br.* 1996;48(3):514-6.
- 11- Vance RM, Gelberman RH. Acute ulnar neuropathy with fractures at the wrist. *J Bone Joint Surg Am.* 1978;60(7):962-5.

Eren AKBABA*0000-0002-4724-0779

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Doğum AD.

Yazışma Adresi: Eren AKBABA
Mail:erenakbaba@gmail.com

Laparoskopi Sonrası Umbilical Trokar Yeri Hernisi

Umbilical Port Hernia Following Laparoscopic Surgery

Öz

Trokar yeri hernisi, laparoskopik cerrahi sonrası trokar yerlerinde gelişen bir tür insizyonel hernidir. Gelişmesi halinde laparoskopik cerrahinin sağladığı tüm yararları ortadan kaldırıp tekrar operasyon gereksinimine ve iyileşme süresinin uzamasına yol açabilir. Biz bu olgu ile laparoskopik cerrahinin önlenabilir bir komplikasyonuna dikkat çekmek istedik.

Anahtar Kelimeler: Laparaskopi ,umbilikal herni

Abstract

Trocar site hernia is a type of incisional hernia occurring at the trocar sites after laparoscopic surgery. After the development of trocar site hernia, the benefits of laparoscopic surgery may be disappeared, reoperation may be needed and recovery period may be elongated. In this event, we wanted to draw attention to a preventable complication of laparoscopic surgery.

Keywords: Laparoscopic surgery, umbilical hernia.

Giriş

Trokar yeri hernisi bir insizyonel herni çeşidi olup ameliyattan sonra farklı zaman dilimlerinde karşımıza çıkabilmektedir. Laparoskopik ameliyatlardan sonra nadir görülen bu herniler ciddi bir komplikasyondur. Ortalama insidansı %1,85'dir (1). İlk defa Maio ve ark., (2) 1991 senesinde laparoskopik kolesistektomi sonrası ince barsak obstrüksiyonu ile birlikte trokar yeri herniasyonu gelişimini bildirilmiştir. Laparoskopik girişimler sonrası trokar yeri herniasyonuna bağlı postoperatif mekanik barsak tıkanıklığı gelişen olgularda erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır. Bu çalışmada endometrium kanseri nedeni ile yapılan operatif laparoskopi sonrası erken dönemde gelişen ve ince barsak tıkanıklığı ile kendini gösteren trokar yeri hernisi olgusu sunulmuştur.

Olgu

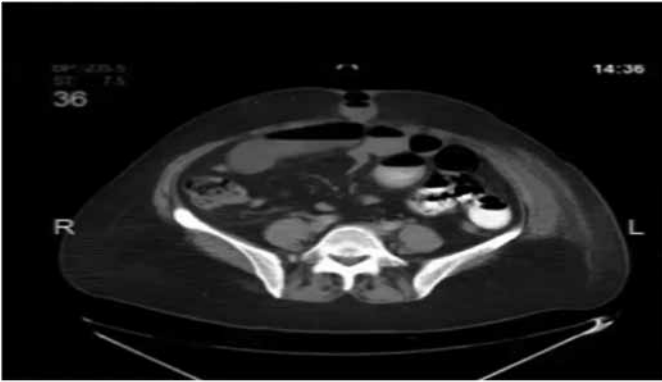
Elli altı yaşında postmenoposal kanama semptomu ile başvuran probe küretaj ile endometrium adenokarsinomu tanısı konulan hasta evreleme amaçlı operasyona alındı. Umbilikusdan direkt trochar girişi tekniği kullanılarak 10 mm'lik trokar ile batına girilen olguya laparskopik histerektomi bilateral pelvik lenfadenek-

Geliş Tarihi: 06/12/2018

Kabul Tarihi: 25/12/2018

tomi omentektomi paraaortik lenf nofu örnekleme yapıldı. Operasyon 3 saat sürdü. Göbekten girilen 10 mm'lik trokar hattı no=0 Vicryl ile kapatıldı.

Ameliyat sonrası dönemde olgunun gaz gaita deşarjını takiben 2. günde taburcu edildi. Olgumuz ameliyattan sonra 3. günde karın ağrısı, şişkinlik, bulantı şikâyetleri ile acil servise başvurdu. Muayenesinde ileus bulguları tespit edilen olguya yapılan batın tomografisinde umbilikal trokar bölgesinde herniasyon gösteren intestinal ans tespit edildi.(Resim 1). Hasta acil ameliyata alındı. Umbilikal bölgedeki eski insizyon yerinden mini laparotomi (longitudinal hatta) yapıldı. Umbilikal trokar bölgesinde herniye olmuş beslenmesi normal jejunum ansı gözlemlendi.(Resim 2). Redüksiyon ve bir numaralı prolen ile primer fasya onarımı uygulandı. Postoperatif dönemde herhangi bir ek komplikasyon olmadı. Hasta postoperatif ikinci gün taburcu edildi. Hastadan klinik verilerini paylaşmak için onam alındı.



Resim 1: Batın tomografisinde umbilikal kesitte herni ve bağırsak ansı diğer alanlarda hava sıvı seviyeleri izleniyor.



Resim 2: Serozası zedelenmiş, mezosu salim ince bağırsak ansı

Tartışma

Trokar yeri hernileri laparoskopik cerrahide nadir görülmekle birlikte ciddi komplikasyonlardan biridir. Tonouchi ve ark. yaptıkları çalışmada, trokar yeri her-

niasyonu insidansını %0,65-2,8 olarak rapor etmiştir. Semptomatik olmayanların başvurmadığını kabul edersek bu oran daha fazlada görülebilmektedir (3). Trokar yeri hernisi, yapılan laparoskopik cerrahinin çeşidi kadar kullanılan trokar çapına da (büyük 10 mm) bağlıdır. Amerikan jinekolog laparoskopistlerin yaptığı bir çalışmada trokar yeri hernilerinin %86,3'ü kullanılan

10 mm'den büyük trokar yerlerinde geliştiğini bildirmiştir. Yine bu çalışmada gelişen hernilerin %10,9'u ise 8 mm ile 10 mm arasında kullanılan trokar yerlerinden geliştiğini bildirmektedir. Bizim olgumuzda ise 10 mm'lik trokar yerinden herni tespit edilmiştir (4). Trokar yeri hernilerinin önlenmesinde bazı çalışmalar fasya kapatılmasının önemini söylerken çoğu cerrah özellikle 10 mm ve üzerindeki trokar yerlerinin kapatılmasını önermektedir. Bunun trokar yeri hernisi gelişimini önlediği söylenmektedir. Bizim olgumuzda da göbekten girdiğimiz trokar yeri fasyası kapatılmıştır. Trokar yeri hernileri daha çok orta hatta ve göbekten konulan trokar yerlerinden gelişmektedir. Yapılan bir çalışmada %75,70 olguda göbekte %23,70 de ise lateral bölgede herni görülmüştür (6). Olgumuzda da göbekten girdiğimiz 10 mm'lik trokar yerinde herni saptandı.

Trokar yeri hernileri; erken başlangıçlı tip, geç başlangıçlı tip ve miks tip olmak üzere üç ayrı tipte sınıflandırılmaktadır. Bunlardan erken başlangıçlı tipte (tip 1) fasya ve periton ön ve arkadan açılmıştır. Geç başlangıçlı tipte (tip 2) ise peritoneal herni kesesi görülmektedir. Diğer miks tip denilen tip 3'de ise bütün karın duvarı veya organları ve mezosu ile birlikte herniye olduğu durumlar kastedilmektedir (5). Bizim olgumuzda tip 1 trokar yeri hernisine örnek olarak verilebilir.

Trokar yeri herniasyonunda ilk 3-5 gün içerisinde tanı konulan olgularda erken dönem olguları olarak adlandırılmakta olup olgumuza tanı ameliyat sonrası 3. günde konmuştur. Bu tür görülen herniasyonlar gerçek bir herni olmayıp daha çok yetersiz kapamaya bağlı gelişen hernilerdir. Ameliyattan aylar sonra görülen herniler ise gerçek birer herni olup herni keseleri mevcuttur. Olgumuz şiddetli başlayan karın ağrısı, bulantı ve kusma, gaz ve gaita deşarjının olmaması; kısacası ileus semptomları ile acil polikliniğimize başvurmuştur.

Tanıda özellikle kontrastlı batın tomografisinde (BT) herniye olan organ rahatlıkla görülebilmektedir. Olgumuzda tanı fizik muayene ve BT'de fıtık yerinin görülmesi ile konulmuştur. Olgumuzda tanı konduktan sonra acil ameliyata alınıp strangülasyon gelişmeden fıtık bölgesi onarılmıştır.

Sonuç olarak; laparoskopik ameliyatlardan sonra erken veya geç dönemlerde gelişebilecek olan mekanik barsak tıkanmalarında her zaman trokar yeri hernileri akılda tutulması gereken bir durumdur.

Kaynaklar

1. Deziel DJ. *Complication of cholecystectomy.* Surg Clin North Am 1994;74:809-823.
2. Maio A, Ruchman RB. *CT diagnosis of postlaparoscopic hernia.* J Comput Assist Tomogr 1991;15:1054-5.
3. Tonouchi H, Ohmori Y, Kobayashi M, Kusunoki M. *Trocar site hernia.* Arch Surg 2004;139:1248-56.
4. Montz FJ, Holschneider CH, Munro MG. *Incisional hernia following laparoscopy: a survey of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* Obstet Gynecol 1994;84:881-4.
5. Azurin DJ, Go LS, Arroyo LR, Kirkland ML. *Trocar site herniation following laparoscopic cholecystectomy and the significance of an incidental preexisting umbilical hernia.* Am Surg 1995;61:718-20.

Ozan GÖKDOĞAN*0000-0002-1338-7254
Harun ÜÇÜNCÜ*0000-0001-6003-4219

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı
ozangokdogan@gmail.com

Yazışma Adresi: Ozan GÖKDOĞAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi
KBB Anabilim Dalı
Kötekli/Mugla/Turkey
e-mail: ozangokdogan@gmail.com

The Concurrence three different benign pathologies in one nose

Bir burunda 3 farklı iyi huylu patolojinin es zamanlı bulunması

Abstract

Introduction: Nasal polypsis, inverted papillomas and respiratory epithelial adenomatoid hamartomas are the benign pathologies of nasal cavity..

Case presentation: We report a case of patient with respiratory epithelial adenomatoid hamartoma (REAH) of bilateral olfactory region, inverted papilloma in right nasal cavity and nasal polypsis in left nasal region. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas is generally originated from olfactory cleft however nasal polypsis and inverted papilloma are generally originated from maxillary and ethmoid sinuses or nasal cavity like in our case.

Conclusion: The rare property of this case is concurrence of three pathologies in one case. Although nasal polypsis and REAH relationship was described in many cases there is not a reported case of this trilogy before.

Keywords: adenomatoid hamartoma, inverted papilloma, nasal polypsis, respiratory epithelium.

Öz

Giriş: Nazal polipozis, inverted papillomlar ve respiratuar epitel kaynaklı adenomatoid hamartomlar nazal kavitenin benign patolojileri arasında yer almaktadır.

Vaka sunumu: Bu makalede her iki olfattör alanda respiratuar epitelyal adenomatoid hamartoma, sağ nazal kavitede inverted papilloma ve sol nazal kavitede nazal polipozis tespit edilen bir vaka sunulmaktadır. Respiratuar epitelyal hamartomlar sıklıkla olfattör alandan kaynaklanırken inverted papillomlar ve nazal polipler bu makalede olduğu gibi sıklıkla maksiller ve etmoid sinüslerden kaynaklanmaktadır.

Sonuç: Bu makalenin nadir görülme özelliği bu 3 farklı patolojinin aynı anda birlikte bulunmasıdır. Nazal polipozisle respiratuar epitelyal adenomatoid hamartomlar arasındaki ilişki daha önceden değişik çalışmalarda gösterilse de bu 3 farklı patolojinin bir arada aynı anda gösterildiği başka bir vaka sunumuna rastlanılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: adenomatoid hamartom, inverted papilloma, nazal polip, respiratuar epitel.

Introduction

Geliş Tarihi: 04/12/2018

Kabul Tarihi: 18/12/2018

Hamartomas can be defined as presence of non malignant normal tissue in a place that is not normally used to be. Development of hamartomas may result from migration problems during fetal growth or from the disturbances of immature tissues in postnatal period. (1) Hamartomas are composed of normal tissue which may have one or more cellular components. Lung, kidney, liver and intestinal system are the most common sites of origin. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas (REAH) first described as tumors originated from surface epithelium which includes glandular elements proliferation of this epithelium and not from seromucous glands. A seromucous component of such benign nasal lesion is generally found in inflammatory sinonasal polyp instead of REAH. (1) Although REAH classically defined as unilateral and posterior septal origin, latest articles claim to be bilaterally and olfactory groove origin. (2) This clinical data changed in time because of the awareness of disease. The REAH may also present as an incidental pathologic finding associated with other disease processes in sinonasal region. Inflammatory processes especially nasal polyposis coexists in 61% to 73% of REAH cases. Isolated form or in conjunction with inflammatory diseases are the two main clinical progresses of disease. (3) For REAH development olfactory epithelium to turn into respiratory epithelium, some factors including damage of mucosa in surgery, toxin, infection or chronic inflammatory process of sinonasal tract may be the initiating factor of such this transformation. Also, they may be coexisting together with other benign sinonasal pathologies. Although most commonly coexistence with sinonasal polyposis was seen also coexistence with inverted papilloma or low-grade sinonasal adenocarcinoma were reported. (4)

Case Report

A 41-year-old male patient presented to our department with the symptom of nasal obstruction bilaterally for 1-year. Nasal septal deviation to the right side and polypoid tissue in both nasal cavities was determined in physical examination. Paranasal sinus computerized tomography (CT) evaluation showed soft tissue in both ethmoid, frontal sinus and right maxillary sinus and nasal septal deviation and inferior turbinate hypertropia. (Figure 1,2) The patient underwent endoscopic sinus surgery with nasal septum surgery and inferior turbinate radiofrequency ablation. During the surgery polypoid tissue was removed from both ostiomeatal complex and ostium of bilaterally maxillary sinuses was enlarged. Polypoid tissues in right maxillary sinus were also removed totally. Total ethmoidectomy in bilateral nasal cavity was followed by frontal recess surgery. During ethmoidectomy soft tissues were noticed in the medial part of

middle turbinate originating from olfactory cleft in both nasal cavity. These soft tissues were more hard and firm. Soft tissues in both olfactory cleft were removed for histopathologic evaluation. They were originated from cribriform plate and superior part of nasal septum.

Histopathologic evaluation revealed REAH in both olfactory cleft which have ciliated columnar epithelium which covers sub epithelial proliferated glands. Inverted papilloma in right maxillary sinus and inflammatory polyps in left nasal cavity was also diagnosed with histopathologic examination. (Figure 3,4,5)

After a year of follow-up of the patient, there has not been any sign of recurrences of REAH and inverted papilloma. For nasal polyps patient have used nasal corticosteroid sprays many times. Patient did not use any other medication in follow-up period.

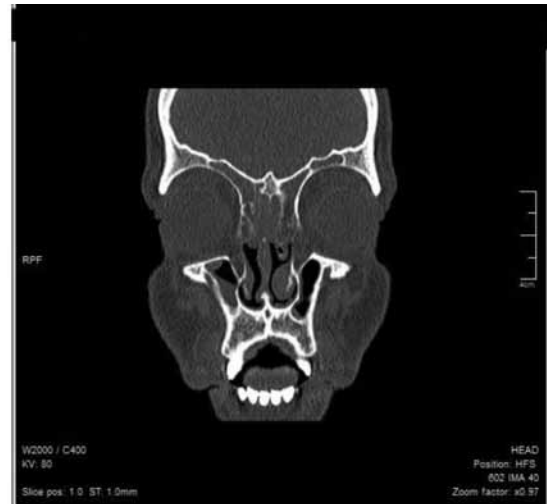


Figure 1: Coronal section of preoperative CT scan (Frontoethmoid region)

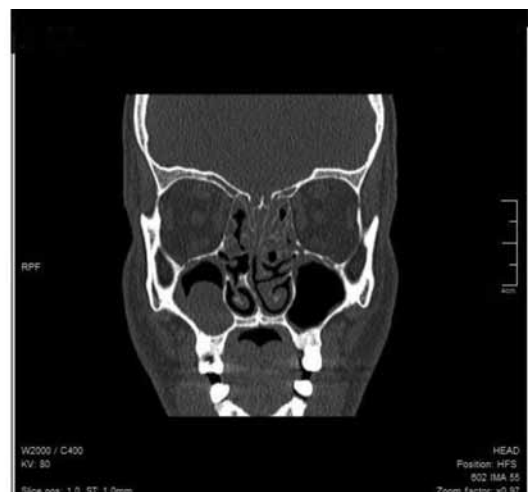


Figure 2: Coronal section of preoperative CT scan (Ostiomeatal complex)



Figure 3: Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of bilateral olfactory cleft. Polypoid hamartomatous lesion which have increased glands lined by respiratory epithelium. Hemotoxilen-eosin staining with x100 magnification.

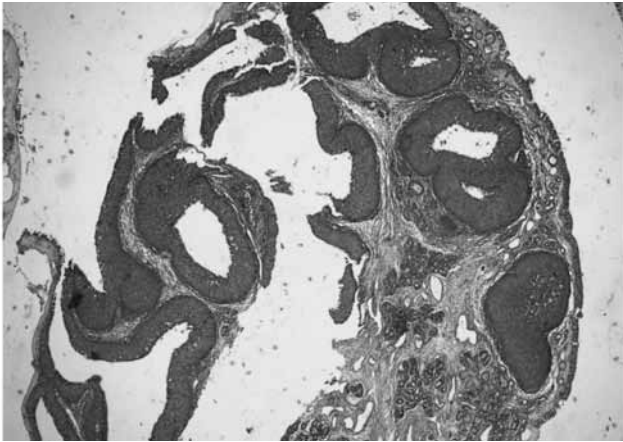


Figure 4: Inverted papillom. Papillamateous lesion lined by squamous and transcisional epithelium. Inverted progression in subepithelial region is noticed. Hemotoxilen-eosin staining with x100 magnification.

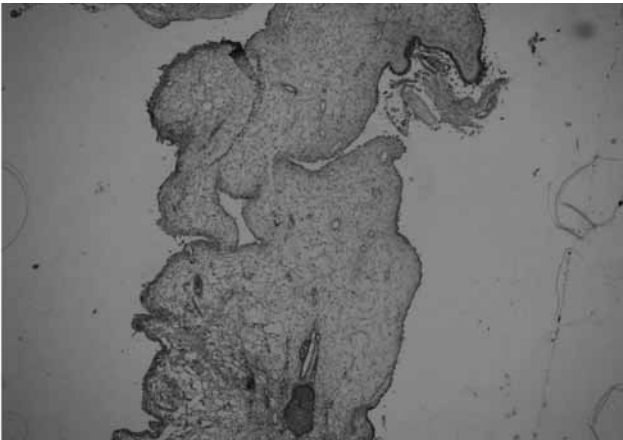


Figure 5: Polypoid tissue. Polypoid mucosal tissue in edematous stroma covered by ciliated epithelium. Hemotoxilen-eosin staining with x100 magnification.

Discussion

The common developmental masses are teratomas, dermoid tumors and hamartomas. REAH is one of the rare pathologies of nasal and paranasal region. It was claimed that 70% of REAH develop in the nasal cavity especially in the posterior part of nasal septum in the past. Nasopharynx, olfactory groove ethmoid, frontal and maxillary sinuses are the rest origin of REAH in nasal cavity. Also 70-90% of lesions of REAH was claimed to be unilateral involvement in the past. (1) By the time with the increasing data especially by pathologists, otolaryngologists have begun to give more importance to this issue. As the awareness increased in time demographic data have changed in the same time. Now it is accepted as being bilateral and originated from olfactory groove. (5) Our case has also similarities with the latest literature data as bilaterally involvement and olfactory groove origin. (4)

The mean age was reported as 58 years and our case is younger according to literature data with 41 years old. Our case is also male and male female ratio is as 7:1 which has strong male dominance. (4, 5)

REAH and other sinonasal pathologies may occur in the same nasal cavity in the same time. Generally coexistence of REAH and nasal polyps were reported and few cases reported with the coexistence of REAH with papilloma. (6) But three pathologies of a patient were not reported simultaneously in any case.

However the pathophysiological pathway was not identified clearly, the relationship between nasal polyps and REAH may be the different pathways of inflammatory process. Our case also embodies bilateral involvement of olfactory cleft. However coexistence of REAH in one nasal cavity with nasal

polyposis, in the other part of the nose coexistence was found with inverted papilloma. Inflammatory hypothesis is not enough to explain the coexistence of REAH with inverted papilloma in the same nasal cavity. There are some similarities and differences between REAH and sinonasal inflammatory polyps. Similarities are such as clinical findings, histopathologic findings and treatment modalities. (2) However posterior/septal area and olfactory which is a common origin site of REAH, inflammatory sinonasal polyps are not generally originated from these regions. Also consistency of these lesions is different as REAH are more firm lesions according to the sinonasal inflammatory polyps. The appearance of REAH was described as round bordered with varying size, fleshy to firm, pinkish or sometimes yellowish.

Symptoms of these nasal pathologies are non-specific and vary according to lesions extension. Nasal obstruction, rhinorrhea, smell disorders and headache

are the common symptoms which were also the clinical findings of our patients. Facial pain, epistaxis and symptoms due to complications such as infectious are the other potential symptoms.

Endoscopic evaluation is the principal step of diagnosis, although the appearance of these three distinct pathologies display similarities. In our case polypoid tissue in both middle meatus and firm and smooth bordered lesions were found in endoscopic examination. Computerized tomography (CT) is the first diagnostic approach as in other nasal and paranasal pathologies. CT scanning also helps to identify the site of origin which is useful in the planning of treatment. Also the widened olfactory cleft may be a preoperative feature for the suspicion of REAH.

The proliferation of glands and ducts which has pseudo stratified epithelial cells without any sign of atypia or metaplastic changes are seen in histopathological evaluation. (1) Respiratory epithelium generally does not have any seromucous gland which is the sign of reactive or hyperplastic response to any stimulating factor. (7) Our case....

Benign or malign pathologies of sinonasal region are the differential diagnosis of REAH. Although coexistence was reported in many cases, inflammatory polyps, inverted papilloma and adenocarcinoma must be distinguished from REAH.

The difference between REAH and inflammatory polyps are the growth pattern which is seen as adenomatoid proliferation in REAH and polypoid growth in inflammatory polyps and also the presence of seromucous glands with inflammatory cells in inflammatory polyps.

The epithelium layer of inverted papilloma has thicker hyperplastic squamous and/or respiratory epithelium whereas REAH has single layered ciliated respiratory epithelium. The basement membrane around epithelial islands is thin in inverted papilloma according to thick basement membrane in REAH. Atypia and cellular mitoses may also be found in inverted papilloma whereas not in REAH. Also these two sinonasal pathology must be distinguished because of inverted papilloma needs more comprehensive treatment in order to decrease recurrences. (8)

Identification of intervening stroma between glands, absence of atypia and pleomorphism and decreased mitotic activity are the signs of REAH to distinguish it from low grade AdenoCa. (9) Adenocarcinomas also tend to have a cribriform or back-to-back pattern. Immunohistochemistry evaluation as MIB-1 staining, destruction and invasion of adjacent structures are also helpful diagnostic methods for differential diagnosis of AdenoCa from REAH. (10)

With increasing awareness of pathologists, there is a new problem of incidentally diagnosed REAH. Clinical management does not change among diffuse sinonasal polyposis with REAH. In this situation the detailed evaluation including the both olfactory cleft may be an early warning feature for REAH.

Because of benign behavior simple excision of lesion is the main treatment option of REAH. Generally no further treatment is necessary except in cases of coexistence with inverted papilloma or AdenoCa. In contrast to malign tumors hamartomas do not have uncontrolled growth property which is generally called as self-limiting. (4) Local recurrence of isolated REAH is very slow because of indolent growth pattern if the resection was done completely.

We followed our case 1 year and no any sign of recurrence was noticed.

Conclusion

Benign pathologies are differential diagnosis of REAH. Inverted papilloma and AdenoCa must be distinguished because of the necessity of comprehensive surgery. Partial resections of REAH generally results with recurrences. For preventing this simple total endoscopic surgical removal of REAH is enough.

There are approximately 100 cases of REAH in sinonasal area which was reported in English literature. This report is the only one which reports three distinct pathologies in the same time. If any suspicion of these pathologies, it must be kept in mind and histopathological verification must be done.

References

- 1) Wenig BM, Heffner DK. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104:639-45.
- 2) Cao ZW, Gu ZW, Yang J, Jin MZ. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma of bilateral olfactory clefts associated with nasal polyposis: Three cases report and literature review. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37:352-56.
- 3) Lee JT, Garg R, Brunworth J, Keschner DB, Thompson LD. Sinonasal respiratory epithelial adenomatoid hamartomas: series of 51 cases and literature review. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:322-28.
- 4) Nguyen DT, Nguyen-Thi PL, Gauchotte G, Arous F, Vignaud JM, Jankowski R. Predictors of respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the olfactory clefts in patients with nasal polyposis. *Laryngoscope.* 2014;124:2461-5.
- 5) Gauchotte G, Marie B, Gallet P, Nguyen DT, Grandhay M, Jankowski R, et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: A Poorly recognized entity with mast cell recruitment and frequently associated with nasal polyposis. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(11):1678-85.
- 6) Athre R, Ducic Y. Frontal sinus hamartomas. *Am J Otolaryngol.* 2005;26:419-21.

- 7) Delbrouck C, Fernandez Aguilar S, Choufani G, Hassid S. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma associated with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol.* 2004;25:282-4.
- 8) Mortuaire G, Pasquesoone X, Leroy X, Chevalier D. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:451-3.
- 9) Vira D, Bhuta S, Wang MB. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas. *Laryngoscope.* 2011;121:2706-9.
- 10) Endo R, Matsuda H, Takahashi M, Hara M, Inaba H, Tsukuda M. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma in the nasal cavity. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:398-400.

İrem TURGAY YAMUR*0000-0003-1230-4418
Özge YILMAZ TOPAL* 0000-0001-5245-2488
Emine DİBEK MISIRLIOĞLU*0000-0002-3241-2005

T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi

Yazışma adresi: Emine Dibek Mısırlıoğlu
Adres: T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi
Email: edibekm@yahoo.com

Geliş Tarihi: 07/12/2018

Kabul Tarihi: 11/12/2018

Çocuklarda IgE Aracılı Olmayan Besin Alerjileri

Non IgE Mediated Food Allergies in Children

Öz

Non-IgE aracılı besin alerjileri besin proteini ilişkili enterokolit sendromu (BPIES), besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP), besin proteini ilişkili enteropati (BPE), çölyak hastalığıdır. Deri (dermatitis herpetiformis) ve solunum sistemini (Heiner Sendromu) de etkileyebilmektedir. BPIES, BPIAP ve BPE genellikle süt çocukluğu döneminde görülür, en sık tetikleyici gıda inek sütüdür. Hastalar klinik özellikleri ve seyirleri ile ayırt edilebilir. Klinik bulgular BPIES'te kusma, letarji, dehidratasyon, BPIAP'ta kanlı mukuslu gaita, BPE'de malabsorpsiyon, diyare ve gelişme geriliğidir. Non-IgE aracılı besin alerjilerinde tanı; besin alerjisi ile uyumlu öykü, sorumlu besinin eliminasyonu ile klinik düzelme ve destekleyici laboratuvar bulgularının olması ile konur. Tedavinin temelini ise sorumlu besinden kaçınmak oluşturmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Alerji, çocuk, Gastrointestinal sistem, Çölyak, IgE, IgE aracılı olmayan

Abstract

Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies are food protein induced enterocolitis syndrome, allergic proctocolitis, food protein induced enteropathy and celiac disease. They may also affect skin (dermatitis herpetiformis) and lungs (Heiner's syndrome). Non-IgE mediated gastrointestinal food allergies are typically present in infancy and are triggered most commonly by cow's milk protein. These disorders are differentiated by clinical features and course patterns. The usual presenting features are vomiting with lethargy and dehydration in FPIES; bloody and mucous stools in well appearing infant in FPIAP; and diarrhea with malabsorption and failure to thrive in FPE. Non-IgE mediated food allergies are diagnosed by a consistent history of food allergy, resolution of symptoms after elimination of the offending food and confirmatory laboratory tests. The basis of treatment relies on the avoidance of the allergenic food. Besin alerjileri tetikleyen besinin alınmasıyla gelişen anormal immünolojik yanıtlar sonucunda ortaya çıkar. Besin alerjileri İmmünoglobulin E (IgE) aracılı, non-IgE aracılı (IgE aracılı olmayan) ve her ikisinin birlikte görüldüğü alerjik reaksiyonlar olarak gruplanır (1)

Keywords: Allergy, child, gastrointestinal system, celiac, IgE, non IgE mediated food allergies

Non-IgE Aracılı Gastrointestinal Sistemi Tutan Besin Alerjileri

Non-IgE Aracılı besin alerjileri, gastrointestinal sistemin eozinofilik hastalıkları olup, besin-protein ilişkili enterokolitler ve besin protein ilişkili proktokolitler bu gruptadır (2). Ayrıca besin protein ilişkili enteropatiler ve çölyak hastalığı bu gruba dahil edilmektedir (3). Bu hastalara doğru tanı koymak, hastaların hayat kalitelerini arttırmak ve yanlış konulan tanılar sebebiyle beslenme bozukluklarının önüne geçmek açısından önemlidir (4). Bu hastalıkların tanılarında spesifik bir test olmadığından, şüphelenilen gıdanın eliminasyonu ile semptomların gerilemesi ve gıdanın tekrar alınmasıyla semptomların tekrarlaması özellikle de medikal tedaviye dirençli ağır semptomu olan hastalarda, sorumlu olan gıdanın önemli bir yeri olduğunu gösterir (5). Non-IgE aracılı besin alerjilerinin klinik özellikleri birbirine çok benzemekle birlikte, tipik klinik karakterleri, ağırlıkları, başlangıç yaşları ve öykülerine göre ayırt edilebilir (6).

Besin Proteini İlişkili Alerjik Proktokolit (BPIAP)

Besin proteini ilişkili alerjik proktokolit (BPIAP) non IgE aracılı gastrointestinal besin alerjilerinin en yaygın ve en hafif formudur (5). Alerjik eozinofilik proktokolit, diyet proteini ilişkili proktit/proktokolit, anne sütü ilişkili proktokolit, benign diyet proteini proktiti olarak da tanımlanmaktadır (7). Tipik olarak hayatın ilk birkaç ayında mukuslu, kanlı dışkılama ya da ishal bulguları ile ortaya çıkan selim seyirli geçici bir tablodur (8, 9). İlk olarak 1982 yılında sadece anne sütü ile beslenen ve yaşamlarının ilk ayında rektal kanaması olan altı bebekte tanımlanmıştır (10). Alerjik proktokolit süt çocukluğu döneminde rektal kanamanın en sık nedenlerinden birisidir. Prevalansı net bilinmemekle birlikte izole rektal kanaması olan süt çocuklarında sıklığının %0,16-64 arasında bildirilmiştir (11-13).

Klinik

BPIAP'lı bebekler genellikle genel durumu iyi olan, normal görünen, büyüme gelişme açısından çok iyi durumda olan bebeklerdir. Tetikleyen besin, en yüksek oranda anne sütü ile geçen inek sütü proteindir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde soya, yumurta ve buğday proteinleri nedeni ile de oluşabilmektedir. Formula ile beslenen bebeklerde gelişiminden ise inek sütü ve soya sorumludur (10, 13, 14). Çoklu besin ile reaksiyonu tetiklenen hasta sıklığı %5 olarak saptanmıştır (15, 16). Süt çocuklarında genellikle hayatın ilk altı ayı içinde, genellikle bir ila dört haftalık iken, aralıklı olarak kanlı, normal ila orta derecede gevşek kıvamda dışkılama ile bulgu verirler. Anne sütü ile beslenen süt çocuklarının başlangıç yaşları

genelde daha büyüktür ve daha az histolojik bulguları vardır (10, 12). Başlangıç genellikle sinsidir, gıda proteinin girişi ile semptomların ortaya çıkması arasında uzun bir latent periyod bulunursa da akut olarak (sorumlu besin ile ilk beslenmeden 12 saat sonra) da görülebilir. Nadir olarak kolik veya artmış barsak hareketi bildirilmiştir ancak büyüme geriliği görülmez. Hastalarda artmış gaz (yaklaşık %30 hastada), aralıklı kusma (%27'sinde), ağrılı defekasyon (%22'sinde), karın ağrısı (%20'sinde) görülebilmektedir (14). Belirgin ishal hastaların yalnızca %28,3'ünde görülür (17). Sistemik semptom yoktur. Egzama, anne sütü ile beslenen BPIAP'lı bebeklerin yaklaşık %22'sinde görülmektedir. BPIAP'lı hastaların yaklaşık %25'inde ailede atopi öyküsü mevcuttur (10, 14).

Tanı

BPIAP tanısı; rektal kanama öyküsü, rektal kanama yapan enfeksiyöz ve diğer nedenlerin dışlanması ve tetikleyici gıdanın diyetten eliminasyonu ile makroskopik kanamanın 72-96 saat içinde düzelmesi ile konulur (18). Dışkıda gizli kan pozitifliği daha uzun sürebilir. Tanıda iyi bir öykü ve fizik muayene önemlidir. Rektal kanamanın ortaya çıkış zamanı ve şiddeti, sorgulanmalı, aile öyküsü, eşlik eden diğer alerjik hastalıkların varlığını içerecek şekilde detaylandırılmalıdır. Tanı genelde infantil kolik veya anal fissür ile karışabilmektedir. Ancak anal fissür ile ilişkili kanamada sert ve şekilli dışkı üzerinde çizgi şeklinde kan görülürken, BPIAP'ta kan, köpüklü mukuslu dışkı ile karışmış şekilde görülür (14).

Ayırıcı tanıda rektal kanama yapan diğer nedenlerin dışlanması önemlidir. Bebeklerde hafif-orta rektal kanama ayırıcı tanısında anal fissür, perianal dermatit-ekskoriasyon, gastrointestinal enfeksiyonlar (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersinia, parazitler), koagülasyon hastalıkları ve K vitamini eksikliği düşünülmeli; ağır rektal kanamada sepsis, nekrotizan enterokolit, Hirschsprung hastalığı, invajinasyon ve besin proteinine bağlı enterokolit sendromu (FPIES) dışlanmalıdır (14).

Non-IgE ilişkili gastrointestinal besin alerjileri için spesifik belirteçlerin ve kesin tanısal testlerin olmaması tanıda gecikmeye neden olabilir (19). BPIAP'lı bebeklerde laboratuvar testlerinde hafif anemi ve hipoalbuminemi görülebilir. Bazı hastalarda periferik kanda eozinofili ve yüksek IgE düzeyleri görülebilir (20, 21). IgE aracılı besin alerjileri için yapılan testler, hastada atopik dermatit gibi atopik özellikler yoksa negatif veya tutarsızdır ve BPIAP tanısı için yararlı değildir. Dışkı kültürleri patojenler için negatiftir. Fekal mukus yaymasında genellikle artmış polimorfonükleer lökositler görülür (14).

Endoskopi ve biyopsi, klinik kötüleşme durumunda diğer kanama nedenlerinin dışlanması için yararlı olabilir ancak histolojik tanıyı doğrulamak için nadiren kullanılır (14). BPIAP'ın kesin patolojik mekanizması bilinmemekle birlikte, biyopsi örneklerinde rektal mukozada eozinofil kaynaklı inflamasyon gösterilmiştir (9, 22). Endoskopik inceleme yapılırsa mukozal ödem, fokal eritem, erozyon, ülserasyon, kanama ve lenfoid nodüler hiperplazi görülür (23, 24).

Tedavi

Alerjik proktokolitte tedavi asıl olarak sorumlu besinin diyetten çıkarılmasıdır. Yalnızca anne sütü ile beslenen bebeklerde tetikleyici gıdanın annenin diyetinden çıkarılması ve anne sütüne devam edilmesi semptomların tedavisi için genellikle yeterli olmakla birlikte, hastaların bir kısmında uygun diyetle rağmen 48-72 saatte klinik düzelme olmaz. Bu durumda ileri derece hidrolize (eHF) veya amino asit bazlı (AAF) formula mamalara da ihtiyaç duyulabilir (18). İleri derece hidrolize formula mamalar ile vakaların %10'unda BPIAP semptomlarının devam edebileceği unutulmamalıdır (10, 12, 18). Bu durumda elemental aminoasit bazlı formula mama kullanılması önerilir. Anne sütü ile beslenen bebeklerin %20'sinde ise diyetle hiçbir değişiklik yapılmaksızın rektal kanama gerileyebilir (12, 25). BPIAP'a en sık neden olması nedeni ile öncelikle inek sütü diyetten çıkarılır. İki hafta geçmesine ve tam eliminasyon yapılmasına rağmen semptomlarda düzelme yoksa soya sonra da yumurta diyetten sırasıyla çıkarılarak klinik düzelme takibi yapılır (14).

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, *Lactobacillus rhamnosus* GG içeren probiyotiklerin tek başına veya hidrolize formula ile kullanımlarının semptomların gerilemesini hızlandırdığı bildirilmiştir (26-28). Başka bir çalışmada ise bu ilişki gösterilememiştir (29). Bu çelişkili sonuçlar nedeni ile probiyotiklerin rutin kullanımları önerilmez ve konu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

BPIAP'ta ilk altı ayda sorumlu besinin diyetten yeniden girmesi ile 72 saat içinde semptomlar yenileyebilir ancak 1 yaşına kadar sorumlu besine karşı tolerans gelişir. Bu nedenle provokasyon 1 yaş civarında yapılır. IgE aracılı reaksiyon düşünülmeyen, deri prik testi ve spesifik IgE negatif hastaların sorumlu besini evde küçük miktarlarda başlanılarak tüketmesi ve 2 haftada tam beslenmeye geçilmesi düşünülebilir (14, 18, 23, 30). Bu dönemde semptom günlüğü tutulmalıdır.

Prognoz

BPIAP'ın uzun dönem prognozu vakaların çoğunda iyidir. Gıda toleransı genellikle 1 yaşına gelmeden gelişir (31-33). Bu süreçte tolerans gelişmeyen hastalar

da genellikle 3 yaşına kadar sorumlu besine tolerans geliştirirler (17, 18, 23). İki yaşından sonra semptomları devam eden çocukların çoklu gıda alerjisi olan çocuklar olduğu bildirilmiştir (34). Süt çocukluğu döneminde proktokolit tanısı alan ve 10 yılın üzerinde takip edilen hastalarda inflamatuvar barsak hastalığı bildirilmemiştir (18).

Besin Proteini İlişkili Enteropati (BPE)

Besin proteini ilişkili enteropati (BPE), süt çocukluğu döneminde gözlenen, ince barsakta inflamasyon ile seyreden temel özelliği ishal, malabsorpsiyon ve büyüme geriliği olan nadir görülen non-IgE aracılı besin alerjisidir (17). Yaşamın ilk 2 yılında gözlenir. Prevalansı kesin olarak bilinmemektedir ancak son birkaç on yıl içinde giderek azaldığı bildirilmiştir. Bu durum, anne sütü ile beslenmenin yaygınlaşması veya etkilendirilmiş hastalara resmi tanı koyulmadan adapte bebek mamalarına geçişin yaygınlaşması nedeni ile gerçekleşmiş olabilir (35).

Klinik

Diğer gastrointestinal hastalıklara göre daha gürültülü olabilecek bir tablo ile karakterizedir. BPE yaşamın ilk 9 ayında (tipik olarak 1-2 ay) ve genellikle inek sütü bazlı formula mamanın diyetten girişinden haftalar sonra başlayan ishal ile kendini gösterir (24, 25). Başlıca özelliği ishal ve gelişme geriliğidir. Steatore (infantların %80'inde) (35) ve malabsorpsiyon, kusma eşlik eden semptomlardır. Bu tablo abdominal distansiyon, ödem, hipoalbumineminin görülebileceği protein kaybettiren bir enteropatidir. Semptomlar sorumlu besinin tüketilmesinden birkaç hafta sonra başlar. Birçok süt çocuğunda semptomların başlangıcı kademelidir, bazılarında ise geçici kusma ve anoreksi ile birlikte sekonder laktoz intoleransının neden olduğu uzamış ishal ile komplike olan akut gastroenteriti taklit eder. Bu nedenle BPE'yi postenterit sendromundan ayırt etmek zor olabilir (36). Hastaların özellikle vücut ağırlığı geri kalır ve %50'sinden fazlasında gelişme geriliği vardır (17, 20). BPE'den sorumlu gıdalar en sık inek sütü daha az olarak da soya, pirinç, tavuk, yumurta ve balıktır (35, 37). Klinik özellikleri ve patogenezi çölyak hastalığı ile benzerlik gösterir.

Patogenez

Hastalık patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte besin antijenine hücresel aşırı duyarlılık reaksiyonu gözlenir. İnce barsak biyopsilerinde lamina propria aktive CD4(+) T hücre sayısında, intraepitelyal supresör/sitotoksik CD8(+) T hücre oranında artış gözlenmiştir (17, 35, 38). Eozinofiller, inek sütü spesifik T-helper2 lenfositler ve ince barsak mukozasında lokalize IgE üretimi de patofizyolojisinde rol oynar (25).

Tanı

BPE tanısı, ishal, malabsorpsiyon, gelişme geriliği gibi tipik semptomların varlığı, villöz yapının tahribatını gösteren endoskopik ve histolojik bulguların varlığı ve sorumlu besin ile provokasyon testi ile koyulur (39). Endoskopi ve biyopsi ile tanının doğrulanması, BPE'nin süt çocukluğunda diğer ishal ve gelişme geriliği yapan nedenlerden ayırt edilmesi için kesin gereklidir. Proksimal ve distal ince barsak biyopsisinde; mukozal değişiklikler, villüs atrofi, kript hiperplazisi, intraepitelyal lenfosit artışı ve bazı vakalarda hafif düzeyde eozinofil infiltrasyonu görülür. Villus hasarlanması yoksa alternatif tanı düşünülmelidir (17). Laboratuvar çalışmalarında mineral, protein, yağ ve yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonu görülür. Malabsorpsiyondan dolayı orta dereceli anemi, demir eksikliği, hipoproteinemi, vitamin K eksikliği (koagülasyon bozuklukları), yağlı dışkılama, laktoz intoleransı gözlenir (35, 38, 40). Dışkı çalışmalarında karbonhidrat malabsorpsiyonuna bağlı anormal D-Ksiloz testi ve hastaların %80'inde artmış fekal yağ ekskresyonu saptanır (35). Besin spesifik İgE ve besin ile deri prick testi pozitifliği beklenmediği için yapılması gerekli değildir (17, 24).

Ayırıcı tanıda kronik BPIES tanısında düşünülen hastalıklar düşünülmelidir. Ayrıca enfeksiyonlar, çölyak hastalığı, pankreatik yetmezlik yapan nedenler (kistik fibroze sekonder olarak vb) de ekarte edilmelidir (17, 38).

BPIAP'taki gibi sorumlu gıdanın diyetten çıkarılması ve 4-8 hafta eliminasyondan sonra tekrar diyetle alınması ile semptomların tekrar etmesi ile tanı doğrulanır.

Tedavi ve Prognoz

Tedavide sorumlu besinin diyetten çıkarılması gereklidir. Eliminasyon diyeti ile 1-3 haftada semptomlarda düzelme gözlenir. Ancak tam mukozal düzelme ve disakkaridaz aktivitesinin normale dönmesi birkaç ay sürebilir (10, 18, 35, 41). Çok ciddi kliniği olan vakalarda başlangıçta intravenöz hidrasyon ve total parenteral nutrisyon ile hastanın desteklenmesi gerekebilir. Sorumlu besin inek sütü ise ve bebek formula ile besleniyorsa veya anne sütüne ek olarak formula alıyorsa ilk seçenek ileri derecede hidrolize formula mamadır, buna yanıt yoksa amino asit bazlı formula kullanılır. Altı aydan büyük çocuklara soya bazlı formula da verilebilir (23, 42). Eliminasyon diyetine rağmen, villöz atrofi ve malabsorpsiyon nedeni ile semptomların düzelmesi haftalar sürebilir ancak hastalığın uzun dönem prognozu iyidir. Bir çalışmada ortalama rezolüsyon 55 hafta olarak bildirilmiş ve infantların çoğunda 2-3 yaşa kadar sorumlu proteine tolerans gelişmiştir (43). BPE'li hastaların çoğunluğu 1-2 yaşın-

dan sonra klinik semptom ve uzun dönem komplikasyon göstermeden sorumlu besini tolere edebilir. O nedenle 1 yaş civarında sorumlu besin ile provokasyon yapılır (17, 35). Çölyak hastalığından farklı olarak ileride malignite riski artmamaktadır (38).

Besin Protein İlişkili Enterokolit Sendromu (BPIES)

Gelişen reaksiyonların şiddetinden dolayı, son 10 yılda BPIES artan bir ilgi görmüştür ve şu an üzerinde en aktif olarak çalışılan non-IgE aracılı gastrointestinal sistem besin alerjisidir (38). Yakın zamanda yapılmış bir Avustralya çalışmasında çocuklarda BPIES insidansı 15,4/100000/yıl dan daha düşük bulunmuştur (44). Ayrıca BPIES nadir bir hastalık olarak görülse de, popülasyona dayalı bir doğum kohortunda, inek sütü ilişkili BPIES için 2 yıl boyunca 1000 yeni doğanda, İgE aracılı inek sütü alerjisi için bildirilene yakın bir kümülatif insidans bildirmiştir (45). Prevalansının gittikçe de arttığı düşünülmekle birlikte sıklıkla yaşamın ilk yılında görülür. Nadiren büyük çocuklar ve erişkinlerde de rastlanıldığı literatürde bildirilmiştir (3).

Patogenez

BPIES tanısında rutinde klinik özelliklerden yola çıkılmaktadır. Endoskopik görüntüleme çoğu zaman yapılmaz ve tanıda yapılmış biyopsi serileri yoktur. Birkaç vaka serisinde BPIES tanısı için kriterleri yerine getiren non-spesifik histolojik özellikleri taşıyan hastaları içermektedir (8, 9, 46-48). BPIES'da gıdaya hücre aracılı bir cevap olduğu savunulur ve besine özgü lenfositlerin proliferasyonu gösterilmiştir (49). Ayrıca Heyman ve arkadaşları TNF- α salınımının bağırsak geçirgenliğini arttıran bir T hücre yanıtı olduğunu bildirmişlerdir (50). Üç aydan küçük infantlarda intestinal mukoza yüzeyinde TGF- β 1'in azaldığı gösterilmiştir (51). Bu sonuç TGF- β 1'in T hücre sitokinlerinin bariyer bozucu etkisine karşı azalmış aktivitesi, küçük infantlarda BPIES patogenezinde rol almaktadır (52). Son zamanlarda veriler, özellikle nötrofil, monosit ve eozinofil hücrelerinin proliferasyonu ile BPIES'nun patofizyolojisinde doğuştan gelen bir immünite olduğunu göstermişlerdir (53-55). Sistemik bir inflamasyon kanıtı olarak CRP artışı besin protein ilişkili alerjik proktokolitlere göre daha belirgindir. BPIES'da CRP'nin başlangıçta yüksek olması BPIES için kötü prognoz belirtisidir (56, 57). Ayrıca sebep olan gıdaya karşı İgE antikorları saptanmasa da, BPIES'lu çocuklarda takip sırasında veya tanı aşamasında etiolojide sorumlu proteine karşı spesifik İgE sentezinin olduğu da bildirilmiştir. Bu vakalarda tedavi sonrası tolerans gelişimi diğer vakalara göre daha uzun zaman sonra görülmektedir (58, 59).

Klinik

Literatürde en çok suçlanan besin maddeleri inek

sütü ve soyadır. Ayrıca pirinç, yulaf, tatlı patates, kaba, kümes hayvanları, balık, yumurta, baklagiller ve muz da suçlanan diğer ajanlar arasındadır (30). Hastaların çoğunda (%65-%80) tek besine karşı reaksiyon görülmekte iken, %10'a varan bir oranda üç besin maddesinden daha çok besine reaksiyon görülebilmektedir (30, 59). Suçlanan yiyeceklere karşı ülkeler arasında ciddi farklılıklar, beslenme pratiğinde coğrafik değişkenlere atopik hastalıkların yaygınlığına ve muhtemelen spesifik genetik faktörlerin varlığına bağlıdır (45, 60, 61). BPİES'nun en sık görülen formu; besin alımından 1-4 saat içinde görülen tekrarlayan kusmalar, letarji ve solukluk ile birlikte görülen akut BPİES'tir (20, 25). Bunu bazen 24 saat içinde sulu diyare izleyebilir (20, 25, 45, 59, 62-64). Kusma bu hastalarda en sık gözlenen semptomdur. Hastalarda fazla sıvı kaybına bağlı dehidratasyon, hipotansiyon gelişebilir. Hipotoni, siyanoz, bilinç kaybı da diğer görülebilen bulgulardır (30, 63, 65).

Kronik BPİES daha az görülür, fakat tekrarlayan kusmalar, kronik sulu ishal, malabsorbsiyon vardır. Sıklıkla 4 aylıktan bebeğin inek sütü veya soya bazlı formül mama ile beslenmesi ile başlar (20, 25). Tetikleyen besinin diyetten çıkarılması ve sonrasında yeniden maruz bırakılması ile akut BPİES bulguları gelişir (5).

Tanı

BPİES'da tanıyı koyabilmek için klasik klinik bulguların olması, diğer ayırıcı tanıların ekarte edilmiş olması ve tanısız testlerin yapılmış olması gereklidir. Ayırıcı tanı geniş olduğundan ve BPİES yanlış tanı konmalara açık olduğundan diğer tanıların dışlanması önemlidir. Şüpheli besinin diyetten çıkarıldığında bulguların gerilemesi hastalığın tanısı açısından oldukça önemlidir (3, 25, 44, 66, 67).

Tablo 1'de akut BPİES tanı kriterleri verilmiştir (68).

Tablo 1. Akut BPİES için tanı kriterleri	
1 Majör kriter	≥3 Minör kriter
Şüpheli gıda alımından 1-4 saat sonra kusma	>1 aynı besin ile öykü
olması ve IgE aracılı alerjik semptom	Farklı bir besin ile tekrarlayıcı kusmalar
olmaması	Letarji
	Solukluk
	Acil servise başvuru
	IV sıvı desteğine ihtiyaç
	24 saat içinde ishal
	Hipotansiyon
	Hipotermi

Tablo 2'de kronik BPİES kriterleri verilmiştir (68).

Kronik BPİES tanı kriterleri	
Hafif: Dehidratasyon olmadan, büyüme gelişme geriliği ile birlikte olan aralıklı kusma ve/veya ishal	Suçlanan besinin eliminasyonu sonrası günler içinde semptomların gerilemesi, yeniden verilmesi ile akut semptomların olması en önemli kriterdir. Oral provokasyon testi tanı için gereklidir
Ağır: aralıklı kusma ve ishal (kanlı olabilir), suçlu besin düzenli olarak tüketildiğinde potansiyel dehidratasyona yol açma	

BPİES'te tanıda esas olan klinikte. Gıdalarla yapılan testler non-IgE bir mekanizma mevcut olduğu için sıklıkla negatiftir. %10'dan daha az bir hastada deri prik testi pozitifliği saptanmışken, %11-24 arasında besin spesifik IgE pozitifliği saptanmıştır. Testlerde pozitiflik saptanan olguların daha uzun süreli hastalığa sahip oldukları ve IgE aracılı reaksiyonlar açısından potansiyel oldukları dikkate alınmalıdır (69). Yine de deri prik testleri ve/veya spesifik IgE ölçümleri provokasyon testini protokole adopte etmeden önce, özellikle de atopik özelliği olan hastalarda ölçülmelidir (52).

Yama testi besin alerjileri tanısında kullanılan diğer bir testtir. Çalışmalarda BPİES için duyarlılık %11,8 özgünlük %85,7 olarak gösteren bir çalışmanın (67) yanı sıra; duyarlılığı %100 özgünlüğü de %71 olduğunu söyleyen başka bir çalışma (70) da mevcuttur. Yanlış negatiflik sıklığı yüksek bir testtir ve tanıda faydalı olduğu düşünülmemektedir (30, 70).

Oral provokasyon testi, altın standart olup, birkaç tipik reaksiyon tarif eden hastalarda tanıyı doğrulamak için uygun bir test olmakla birlikte yapılması zorunlu değildir. Bunun yerine overdiagnose olan veya daha az iyi bilinen BPİES'lerinin tanısında bir ihtiyaçtır (68, 71). Test sırasında intravenöz damar yolu açmış olmak ve besini 30 dakika arayla 3 eşit doza bölerek vermek önerilmektedir (0.06 – 0.3 g besin proteini/vücut ağırlığı(kg)). Hastanın egzama veya Ig-E aracılı besin sensitizasyonu gibi atopik hastalıkları mutlaka not alınmalıdır (59, 72).

BPİES'te besin alerjilerinin tipik deri ve solunum bulgularının olmaması, besin alerjisi tanısını düşündürtemeyebilir. Tanı için ise kesin bir tanı yöntemi bulunmaması sebebiyle tanıların geciktiği görülebilmektedir (3).

Tedavi

Akut BPIES'in tedavisinde oral veya intravenöz sıvılar önemli rol oynar. Tedavi seçimi hastalığın derecesine göre yapılır. Agresif sıvı replasmanı (10-20 ml/kg bolus %0,9 izotonik sıvı) ağır vakalarda gerekebilirken, hafif-orta vakalarda oral sıvı replasmanı bir seçenek olabilir (45). Bazı ağır vakalarda ondansetron ve kortikosteroid tedavisi önerilmektedir. Ancak bu tedavilerin etkinliği hala tartışmalıdır (69). Üç yaşın üzerindeki vakalarda besin provokasyon testinin pozitif olması durumunda IM veya IV ondansetron tedavisinin, 10-15 dakika içinde semptomları geriletmediği gösterilmiştir (65). Tanı konulduktan sonra besinin diyetten çıkarılması kuraldır. BPIES'in uzun süreli tedavisinde inek sütü ve soya ile reaksiyon tespit edilen vakalarda anne sütü veya tam hidrolize kazein bazlı formüller iyi birer seçenektirler (3, 20). Hastaların %20'ye kadar bir oranında ise aminoasit bazlı mama kullanılması gerekebilir (58, 59, 72-74). Anne sütü ile beslenen hastalarda, annenin gıdayı almasıyla infantta reaksiyonun tetiklendiği çok ender olarak görülen bir durumdur. Bu yüzden reaksiyonun anne sütü alımından sonra olduğu tespit edilmediği takdirde, annenin diyetinden eliminasyon önerilen bir yöntem değildir (69).

Kronik BPIES'li hastalarda uygun diyet tedavisi ile 15 güne kadar düzelme görülür. Süt çocukları sıklıkla ilk 1 yaşta tolerans kazanırlar. Olguların %85-90'ında 5 yaşına kadar tolerans geliştiği bildirilmiştir (17).

Suçlanan besinin ne kadar süre sonra tekrar verilmesi gerektiği ile ilgili net bir bilgi olmamakla birlikte, genellikle en son reaksiyondan 12-18 ay sonra, doktor gözlemi altında oral provokasyon testi yapar şekilde verilmesi önerilmektedir (20). Hatta bu zaman reaksiyon şiddetine göre daha da geciktirilebilmektedir (5).

Çölyak Hastalığı

Çölyak hastalığı veya gluten sensitif enteropati; buğday, arpa, çavdar, yulafta bulunan gliadin nedeni ile ince barsak mukozasında inflamasyon gelişimi ile oluşan özel bir besin proteini ilişkili enteropatidir. Gliadin glutenin alkalde çözünür parçasıdır. Çölyak hastalığı sıklığı 1/85-1/300, ortalama olarak %1 kadardır. Batılı toplumlarda en sık görülen intestinal hastalıktır ve HLA-DQ2 ve DQ8 haplotiplerini taşıyan genetik duyarlı bireylerde görülür (75, 76). HLA DQ2 varlığı etkilenen bireylerin %95'inde gösterilmiştir (77).

Gluten maruziyeti ile etkilenmiş bireylerin immün sistemi uygun olmayan bir bağışıklık yanıtı geliştirir. Gliadin intra epitelial sıkı bağlantıları ayırmak için intestinal hücreler ile etkileşime girer. Gliadin peptitleri daha sonra epitelial bariyeri geçerek lamina propriadaki CD4+ lenfositleri aktive eder. Daha sonra inflamatuvar sitokinler üretilir ve bu da plazma hü-

relerine diferansiye olan B lenfositlerin klonal ekspansiyonuna ve doku transglutaminaz antikor ve anti gliadin antikorları üretimine neden olur. Bu inflamatuvar kaskad sonucunda intestinal biyopside villöz atrofi ve kript hiperplazisi görülür (78, 79).

Klinik

Tipik semptomları: Kronik diyare, yağlı dışkılama, kilo kaybı, karın ağrısı, abdominal distansiyon, paradoksal kabızlık, tekrarlayan aftöz stomatittir. Nörolojik bulgular ve deri bulguları (dermatitis herpetiformis) da gözlenir. Malabsorbsiyona sekonder olarak demir eksikliği, hipoalbuminemi, kas zayıflığı ve gelişme geriliği gelişir. Klinik belirtiler infantlarda ek gıdaya başlandıktan ve diyetle tahıllar girdikten sonra görülür. 4 aydan erken ve 7 aydan geç buğday maruziyeti de bir risk faktörüdür (77). Norris ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 1560 yüksek riskli süt çocuklarında buğdayın diyetle postnatal 3. aydan önce ve 6 aylıktan girmesi karşılaştırılmış ve erken başlamanın beş kat daha yüksek çölyak hastalığı riski ile ilişkili bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, yüksek riskli popülasyonlarda sorumlu gıdanın diyetle erken girmesinin hastalık prevalansını artıracak olduğunu göstermektedir (80).

Tanı

Çölyak hastalığında pozitif serolojik test sonuçları ile intestinal mukozada uyumlu histolojik bulguların varlığı (villöz atrofi, kript apseleri, intraepitelial lenfositler) ve glutensiz diyet ile histolojik bulgu ve klinikte düzelme olması ile tanı koyulur. Tanıda tipik semptomlara ilaveten doku transglutaminaz antikor titresinde 10 kattan fazla artış olması, ayrı bir serumda anti endomisyum antikorları pozitifliği, HLA-DQ2 ve/veya DQ8 varlığı histolojik inceleme yapılmaksızın tanı koydurucudur (81).

Tedavi

Tedavinin temelini sıkı glutensiz diyet oluşturur. Diyetin ömür boyu devam etmesi gerekmektedir. İntestinal inflamasyonda iyileşme glutensiz diyet ile 6-24 ayda olur. Küçük miktarlarda gluten tüketimi ile uzun dönemde enteropati ilişkili T hücreli lenfoma gelişimi riski olduğu unutulmamalıdır (81).

Non-İge Aracılı Deriyi Tutan Hastalıklar

Dermatitis herpetiformis deriyi tutan non-IgE aracılı bir hastalıktır (3). Dermatitis herpetiformisin ayırt edici özelliği genellikle dirseklerde, dizlerde kalçalarda küçük veziküllerin ve papüllerin simetrik dağılımıdır. Çölyak hastalığı gibi IgA aracılı olup gluten duyarlılığı ile gelişen cilt lezyonları ile karakterizedir. IgA epidermal transglutaminaz en duyarlı belirteçtir (82). Hastalığın prevalansı ve prezentasyonu coğrafik olarak değişmektedir. Kuzey Avrupa, genel olarak en fazla sayıda vakaya sahip gibi görülmekteyken, çocukluk çağındaki dermatitis herpetiformis ise Akde-

niz ülkelerinde daha yaygın görülmektedir (83). Büyük ihtimalle bu durum diyet farklılıkları ve genetik farklılıklardan kaynaklanmaktadır (82). Erkeklerde daha yaygın görülmekle birlikte, birçok hastanın şikayeti ilkbahardan yaz sonuna kadar herhangi bir dönemde sıcak havalarla başlamaktadır (84). Çocukluk çağı dermatitis herpetiformis nadirdir ve uzun zaman çocukluk çağı lineer IgA büllöz dermatozu tanısı ile gruplandırılmıştır. Bu sebeple, çocukluk çağı dermatitis herpetiformisin gerçek prevalansı iyi tanımlanmamıştır (82). Dermatitis herpetiformisin immünolojik gelişimi gluten intoleransı ve çölyak hastalığı ile yakından ilişkilidir (83, 85). Dermatitis herpetiformiste patognomonik olarak papiller dermiste IgA granüllerinin biriktiği, bu granüllerin barsaktan kaynaklandığı düşünülmekte iken Sárdy ve ark. (86) 2002 yılında, birikmiş kutanöz IgA otoantijeninin epidermal transglutaminaz (TG3) olduğunu göstermiştir. Bu da çölyak hastalığı için spesifik olan doku transglutaminaz (TG2) otoantijeni ile yakından ilişkilidir (87).

Dermatitis herpetiformis tanısı koymak için gerekli tanısal testler:

- Histopatoloji: supepidermal blister ve nötrofil birikimi ve papiller uçlarda az miktarda eozinofil birikimi görülür
 - Direk immunfloresan inceleme: tanıda altın standarttır. Dermal papillada veya bazal membran boyunca IgA içeren depozitlerin birikimi görülür.
- Serolojik testler (anti-tTG ve EMA antikorları): gluten sensitif hastalıkların tanısında giderek spesifik ve sensitif hale gelmiştir (88).

Dermatitis herpetiformisin uzun dönem prognozu, glutensiz diyet ile ve bu diyete sıkı bağlı kalınması ile mükemmeldir (89). Dapson tedavisi ise 1-2 yıl süre boyunca, gluten-free diyetten fayda görene kadar alternatif seçenek olarak verilir. 1 mg/kg/gün hastalarda kaşıntı ve blister oluşumunu önlemekte faydalıdır. Sulfasalazine, sulphamethoxypyridazine, kortikostteroidler de alternatif tedaviler arasındadır. Dermatitis herpetiformis ve çölyak hastalığı olan hastalar düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Gluten-free iye uyumu izlemek için en uygun araçlarla ilgili bir yönerge bulunmamaktadır. Genel olarak anti-tTG veya EMA serolojik testler ile tedaviye uyum izlenebilmektedir (88).

Non-Ige Aracılı Solunum Sistemini Tutan Besin Alerjileri

Besin ile indüklenen pulmoner hemosiderozis (Heiner Sendromu) tipik olarak süt veya yumurta ile ilişkili, süt çocukluğu döneminde görülen nadir bir hastalıktır. Hemosiderozis ile ilişkili pulmoner infiltratlar, gastrointestinal kan kaybı, anemi ve büyüme geriliği ile karakterizedir (90). Öksürük, rekürren ateş, hışıl-

tı, nazal konjesyon, rekürren otit, hemoptizi, gelişme geriliği, dipne, kolik, anoreksi, kusma, ishal ve hemotokezya görülebilir. Altta yatan immün mekanizma bilinmemektedir. Periferik eozinofili, lenfositoz, akciğer biyopsisinde C3 ve süt proteinine yanıt olarak üretilen IgG tipi antikor depolanmaları gözlenir. Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyonlar, atelektaziler, konsolidasyon alanları, retiküler dansite artışları, plevral kalınlaşma ve hiler lenfadenopati görülür (91, 92).

Kaynaklar

1. Chinthrajah RS, Tupa D, Prince BT, Block WM, Rosa JS, Singh AM, et al. *Diagnosis of Food Allergy. Pediatr Clin North Am.* 2015;62(6):1393-408.
2. Berin C. *Immunopathophysiology of food protein-induced enterocolitis syndrome.* J Allergy Clin Immunol 2015;135(5):1108-13.
3. Çapanoğlu M BA. *Non-IgE Aracılı Besin Alerjileri (Tanı ve Tedavi). Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci.* 2016;12(1):35-44.
4. Schultz F, Westcott-Chavez A. *Food protein-induced enterocolitis syndrome from the parent perspective. Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14(3):263-7.
5. Bierme P, Nowak-Węgrzyn A, Caubet JC. *Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. Curr Opin Pediatr.* 2017;29(6):697-703.
6. Caubet JC N-WA. *Food protein-induced enterocolitis to hen's egg. J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1386-8.
7. Connors L, O'Keefe A, Rosenfield L, Kim H. *Non-IgE-mediated food hypersensitivity. Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018;14(Suppl 2):56.
8. Jenkins HR, Pincott JR, Soothill JF, Milla PJ, Harries JT. *Food allergy: the major cause of infantile colitis. Arch Dis Child.* 1984;59(4):326-9.
9. Goldman H, Proujansky R. *Allergic proctitis and gastroenteritis in children. Clinical and mucosal biopsy features in 53 cases. Am J Surg Pathol.* 1986;10(2):75-86.
10. Lake AM, Whittington PF, Hamilton SR. *Dietary protein-induced colitis in breast-fed infants. J Pediatr.* 1982;101(6):906-10.
11. Elizur A, Cohen M, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M, et al. *Cow's milk associated rectal bleeding: a population based prospective study. Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(8):766-70.
12. Xanthakos SA, Schwimmer JB, Melin-Aldana H, Rothenberg ME, Witte DP, Cohen MB. *Prevalence and outcome of allergic colitis in healthy infants with rectal bleeding: a prospective cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):16-22.
13. Arvola T, Ruuska T, Keranen J, Hyoty H, Salminen S, Isolauri E. *Rectal bleeding in infancy: clinical, allergological, and microbiological examination. Pediatrics.* 2006;117(4):e760-8.
14. Nowak-Węgrzyn A. *Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):172-84.
15. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, Toporovski MS,

- Cardoso AL, Araujo GT, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's milk allergy. *BMC Pediatr*. 2010;10:25.
16. Lozinsky AC, Morais MB. Eosinophilic colitis in infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(1):16-21.
17. Feuille E, Nowak-Węgrzyn A. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome, Allergic Proctocolitis, and Enteropathy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(8):50.
18. Lake AM. Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S58-60.
19. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
20. Nowak-Węgrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(5):1114-24.
21. Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994;19(1):22-6.
22. Ormala T, Rintala R, Savilahti E. T cells of the colonic mucosa in patients with infantile colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(2):133-8.
23. Bone J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2009;37(1):36-42.
24. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016-25 e43.
25. Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6-17.
26. Berni Canani R NR, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: a prospective multicenter study. *J Pediatr*. 2013;163:771-7.
27. Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG improves recovery in infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. *J Pediatr*. 2010;156(3):397-401.
28. Martin VJ, Shreffler WG, Yuan Q. Presumed Allergic Proctocolitis Resolves with Probiotic Monotherapy: A Report of 4 Cases. *Am J Case Rep*. 2016;17:621-4.
29. Szajewska H, Gawronska A, Was H, Banaszkiewicz A, Grzybowska-Chlebowczyk U. Lack of effect of Lactobacillus GG in breast-fed infants with rectal bleeding: a pilot double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;45(2):247-51.
30. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(4):343-9.
31. Arik Yilmaz E, Soyer O, Cavkaytar O, Karaatmaca B, Buyuktiyaki B, Sahiner UM, et al. Characteristics of children with food protein-induced enterocolitis and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(1):54-62.
32. Erdem SB, Nacaroglu HT, Karaman S, Erdur CB, Karkiner CU, Can D. Tolerance development in food protein-induced allergic proctocolitis: Single centre experience. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(3):212-9.
33. Kaya A, Toyran M, Civelek E, Misirlioglu E, Kirsaciloglu C, Kocabas CN. Characteristics and Prognosis of Allergic Proctocolitis in Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(1):69-73.
34. Koksall BT, Baris Z, Ozcay F, Yilmaz Ozbek O. Single and multiple food allergies in infants with proctocolitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2018;46(1):3-8.
35. Savilahti E. Food-induced malabsorption syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S61-6.
36. Iyngkaran N, Robinson MJ, Sumithran E, Lam SK, Putthachary SD, Yadav M. Cows' milk protein-sensitive enteropathy. An important factor in prolonging diarrhoea of acute infective enteritis in early infancy. *Arch Dis Child*. 1978;53(2):150-3.
37. Kleinman RE. Milk protein enteropathy after acute infectious gastroenteritis: experimental and clinical observations. *J Pediatr*. 1991;118(4 Pt 2):S111-5.
38. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1105-18.
39. Iyngkaran N, Abidin Z, Davis K, Boey CG, Prathap K, Yadav M, et al. Acquired carbohydrate intolerance and cow milk protein-sensitive enteropathy in young infants. *J Pediatr*. 1979;95(3):373-8.
40. Kuitunen P, Visakorpi JK, Savilahti E, Pelkonen P. Malabsorption syndrome with cow's milk intolerance. Clinical findings and course in 54 cases. *Arch Dis Child*. 1975;50(5):351-6.
41. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. Clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr*. 1978;93(4):553-60.
42. de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. *J Pediatr*. 1997;131(5):744-7.
43. Verkasalo M, Kuitunen P, Savilahti E, Tiilikainen A. Changing pattern of cow's milk intolerance. An analysis of the occurrence and clinical course in the 60s and mid-70s. *Acta Paediatr Scand*. 1981;70(3):289-95.
44. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, Group FS. Food protein-induced enterocolitis syndrome in Australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(5):1323-30.
45. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):647-53 e1-3.
46. Coello-Ramirez P, Larrosa-Haro A. Gastrointestinal occult hemorrhage and gastroduodenitis in cow's milk prote-

- in intolerance. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1984;3(2):215-8.
47. Halpin TC, Byrne WJ, Ament ME. Colitis, persistent diarrhea, and soy protein intolerance. *J Pediatr.* 1977;91(3):404-7.
48. Fontaine JL, Navarro J. Small intestinal biopsy in cows milk protein allergy in infancy. *Arch Dis Child.* 1975;50(5):357-62.
49. Van Sickle GJ, Powell GK, McDonald PJ, Goldblum RM. Milk- and soy protein-induced enterocolitis: evidence for lymphocyte sensitization to specific food proteins. *Gastroenterology.* 1985;88(6):1915-21.
50. Heyman M, Darmon N, Dupont C, Dugas B, Hirribaren A, Blaton MA, et al. Mononuclear cells from infants allergic to cow's milk secrete tumor necrosis factor alpha, altering intestinal function. *Gastroenterology.* 1994;106(6):1514-23.
51. Chung HL, Hwang JB, Park JJ, Kim SG. Expression of transforming growth factor beta1, transforming growth factor type I and II receptors, and TNF-alpha in the mucosa of the small intestine in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):150-4.
52. Caubet JC, Nowak-Węgrzyn A. Current understanding of the immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(3):317-27.
53. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Węgrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(6):1885-96 e9.
54. Kimura M, Ito Y, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Adachi Y, et al. Cytokine profile after oral food challenge in infants with food protein-induced enterocolitis syndrome. *Allergol Int.* 2017;66(3):452-7.
55. Wada T, Matsuda Y, Toma T, Koizumi E, Okamoto H, Yachie A. Increased CD69 Expression on Peripheral Eosinophils from Patients with Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2016;170(3):201-5.
56. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T. Prognosis of infantile food protein-induced enterocolitis syndrome in Japan. *Pediatr Int.* 2017;59(8):855-60.
57. Kimura M, Shimomura M, Morishita H, Meguro T, Seto S. Serum C-reactive protein in food protein-induced enterocolitis syndrome versus food protein-induced proctocolitis in Japan. *Pediatr Int.* 2016;58(9):836-41.
58. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr.* 1998;133(2):214-9.
59. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, et al. Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(2):382-9.
60. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):425-8.
61. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome--not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(4):325-9.
62. Hwang JB, Hong J. Food protein-induced proctocolitis: Is this allergic disorder a reality or a phantom in neonates? *Korean J Pediatr.* 2013;56(12):514-8.
63. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics.* 2009;123(3):e459-64.
64. Hwang JB, Lee SH, Kang YN, Kim SP, Suh SI, Kam S. Indices of suspicion of typical cow's milk protein-induced enterocolitis. *J Korean Med Sci.* 2007;22(6):993-7.
65. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 Italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy.* 2012;42(8):1257-65.
66. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: case presentations and management lessons. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(1):149-56.
67. Jarvinen KM, Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013;1(4):317-22.
68. Nowak-Węgrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-Workgroup Report of the Adverse Reactions to Foods Committee, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(4):1111-26 e4.
69. Leonard SA, Chehade M. Food Protein-Induced Enterocolitis Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(2):525-6.
70. Fogg MI, Brown-Whitehorn TA, Pawlowski NA, Spergel JM. Atopy patch test for the diagnosis of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(5):351-5.
71. Serafini S, Bergmann MM, Nowak-Węgrzyn A, Eigenmann PA, Caubet JC. A case of food protein-induced enterocolitis syndrome to mushrooms challenging currently used diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(1):135-7.
72. Nowak-Węgrzyn A, Sampson HA, Wood RA, Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome caused by solid food proteins. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):829-35.
73. Kabuki T, Joh K. Extensively hydrolyzed formula (Mami) induced exacerbation of food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) in a male infant. *Allergol Int.* 2007;56(4):473-6.
74. Kelso JM, Sampson HA. Food protein-induced enterocolitis to casein hydrolysate formulas. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92(6):909-10.
75. J. S. Nonimmunoglobulin E-Mediated Immune Reactions to Foods. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2006;2(2):78-85.
76. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, Not T, Colletti RB, Drago S, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study.

Arch Intern Med. 2003;163(3):286-92.

77.Fasano A, Catassi C. *Clinical practice. Celiac disease.* *N Engl J Med.* 2012;367(25):2419-26.

78.Parzanese I, Qehajaj D, Patrinicola F, Aralica M, Chiriva-Internati M, Stifter S, et al. *Celiac disease: From pathophysiology to treatment.* *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2017;8(2):27-38.

79.Kupfer SS, Jabri B. *Pathophysiology of celiac disease.* *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2012;22(4):639-60.

80.Norris JM, Barriga K, Hoffenberg EJ, Taki I, Miao D, Haas JE, et al. *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease.* *JAMA.* 2005;293(19):2343-51.

81.Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of G. *ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease.* *Am J Gastroenterol.* 2013;108(5):656-76; quiz 77.

82.Bolotin D, Petronic-Rosic V. *Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation.* *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1017-24; quiz 25-6.

83.Reunala TL. *Dermatitis herpetiformis.* *Clin Dermatol.* 2001;19(6):728-36.

84.Smith JB, Tulloch JE, Meyer LJ, Zone JJ. *The incidence and prevalence of dermatitis herpetiformis in Utah.* *Arch Dermatol.* 1992;128(12):1608-10.

85.Collin P, Reunala T. *Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for*

dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(1):13-20.

86.Sardy M, Karpatis S, Merkl B, Paulsson M, Smyth N. *Epidermal transglutaminase (TGase 3) is the autoantigen of dermatitis herpetiformis.* *J Exp Med.* 2002;195(6):747-57.

87.Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, et al. *Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease.* *Nat Med.* 1997;3(7):797-801.

88.Caproni M, Antiga E, Melani L, Fabbri P, Italian Group for Cutaneous I. *Guidelines for the diagnosis and treatment of dermatitis herpetiformis.* *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23(6):633-8.

89.Reunala T, Salmi TT, Hervonen K, Kaukinen K, Collin P. *Dermatitis Herpetiformis: A Common Extraintestinal Manifestation of Coeliac Disease.* *Nutrients.* 2018;10(5).

90.Lee SK KW, Cook CD, Heiner DC. *Cow's milk-induced pulmonary disease in children.* *Adv Pediatr.* 1978;25:39-57.

91.Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, Bahna SL. *Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome).* *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16(6):545-52.

92.Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. *World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines.* *World Allergy Organ J.* 2010;3(4):57-161.



EGE KLİNİKLERİ TIP DERGİSİ

MEDICAL JOURNAL OF AEGEAN CLINICS

