



Jarem

JOURNAL OF ACADEMIC RESEARCH IN MEDICINE

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

Yenidoğan Konvülsiyonları
Neonatal Convulsions

Duygu Beşnilî Acar ve ark.; İstanbul, Türkiye

Effects of Glutamine on Oral Mucosal Lesions
Oral Mukozal Lezyonlarda Glutaminin Etkileri

Sedat Akbaş et al.; İstanbul, Turkey

Organ Koruma Cerrahilerinin Ses Üzerine Etkisi
Effect of Organ Preserving Surgery on Voice

Fatma Esen Aydın ve ark.; Ankara, Türkiye

Zor Kolesistektomi
Difficult Cholecystectomy

Emin Köse.; İstanbul, Turkey

Macular Thickness After Cataract Surgery
Katarakt Cerrahisi Sonrası Makula Kalınlığı

Özge Pınar Akarsu Açar et al.; İstanbul, Turkey

Olivokoklear Sistem ve Müzik Maruziyeti
Olivocochlear System and Music Exposure

Erdoğan Bulut et al.; Edirne, Türkiye

Gene Expression Levels in Alzheimer's Disease
Alzheimer Hastalığında Gen Ekspresyonu

Hani Alsaadoni et al.; İstanbul, Turkey

Yanık Çocuk Hastalardaki Enfeksiyonlar
Infections in Children with Burn

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın ve ark.; Trabzon, Türkiye

VOLUME:9 ISSUE:1 APRIL 2019

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

Baş Editör / Editor in Chief

Ömer N. Develioğlu

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

Editörler / Editors

Mine Adaş

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

Makbule Cavidan Arar

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

Ali Ayyıldız

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

Okcan Basat

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

Okan Demiray

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

Tiraje Celkan

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

Erdoğan Civelek

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

Nevriye Gönüllü

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

Seda Geylani Güleç

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

Mustafa Hasbahçeci

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

Mine Kucur

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

Veli Mihmanlı

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

İsmail Mihmanlı

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

Ufuk Özkaya

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

Nilda Turgut

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

Sema Uçak Basat

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

Serdal Uğurlu

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

Ebru Yılmaz Yalçınkaya

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

Ulviye Yiğit

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

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



Publisher
İbrahim KARA

Publication Director
Ali ŞAHİN

Editorial Development
Gizem KAYAN

Finance and Administration
Zeynep YAKIŞIRER ÜREN

Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

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

Project Coordinators
Sinem KOZ
Doğan ORUÇ

Graphics Department
Ünal ÖZER
Deniz DURAN
Beyzanur KARABULUT

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

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

Fisun Akdeniz

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

İbrahim Özkan Akıncı

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

Esen K. Akpek

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

Ali Akyüz

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

A. Cemal Aygıt

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

M. Derya Balbay

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

M.B. Can Balcı

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

Hakan Başar

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

Hakan Bingöl

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

Canan Aykut Bingöl

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

Günseli Bozdoğan

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

Murat Bozkurt

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

Dursun Buğra

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

Berk Burgu

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

Arif Atahan Çağatay

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

İlyas Çapoğlu

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

Fehmi Çelebi

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

İsmail Çepni

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

Ferda Çiftçi

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

M. Onur Demirkol

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

Ali İhsan Dokucu

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

Hayati Durmaz

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

Ela Erdem

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

Vedat Erentuğ

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

Oktay Ergene

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

Ramon Franco

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

Cankon Germiyanoğlu

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

Abdülaziz Gül

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

H. Canan Hasanoğlu

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

Hakan İlaşlan

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

Ferruh Kemal İşman

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

Tunaya Kalkan

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

Tolga Kapusuz

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

Ayhan Kılıç

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

Reyhan Diz Küçükkaya

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

Metin Küçükkaya

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

Mehmet Külekçi

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

Asiye Nuhuğlu

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

Barış Nuhuğlu

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

Ayşe Emel Önal

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

Perihan Ergin Özcan

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

Türker Özkan

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

Savaş Öztürk

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

Cengiz Pata

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

H. Soner Tatlıdede

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

Aylin Tekeş

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

Serdar Tekgül

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

Ralph P. Tufano

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

Uğur Türe

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

Aygen Türkmen

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

Sinan Uslu

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

Nafiye Urgancı

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

Yıldız Yıldırım

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

Orhan Yılmaz

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

Ayşe Ayça Vitrinel

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

Birol Özkan

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

Gürsel Soybir

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

Amaç ve Kapsam

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

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

Abonelik / İzinler / Reklam

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

Editör Ofisi

Editör: Ömer N. Develioğlu

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

Telefon: +90 212 252 43 00

E-posta: odevelioğlu@yahoo.com

Yayıncı

AVES

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

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com

Web: avesyayincilik.com

Yazarlara Bilgi

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

İçerik Sorumluluk Reddi

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

Dergi asitsiz kağıda basılmaktadır.



Aims and Scope

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

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

Subscription / Permissions / Advertisement

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

Editorial Office

Editor: Ömer N. Develioğlu

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

Phone: +90 (212) 252 43 00

E-mail: odevelioğlu@yahoo.com

Publisher

AVES

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

Phone: +90 (212) 217 17 00

Fax: +90 (212) 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Web: avesyayincilik.com

Instructions for Authors

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

Material Disclaimer

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

The journal is printed on acid-free paper.



Yazarlara Bilgi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Genel Kurallar

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

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

Yazım Kurallarına uygun hazırlanmayan makaleler değerlendirmeye alınmayacaktır.

Araştırma Yazıları

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

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

1.2 Orijinal araştırma makalesi için bölümlü özet: Özetler 250 kelimeyi aşmayacak şekilde çalışmanın amacını, tipini, çalışmadaki ana bulguları ve kısaca çalışmanın sonucunu içermelidir. Özetler; Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenmelidir. NLM MESH terimleri ile uyumlu en az 3, en fazla 6 tane anahtar kelime bölümlü özetin altında verilmelidir (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

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

1.4 İstatistiksel Analiz: Tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım tanımlanmalıdır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman verilerin ortlama±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Medyan (Minimum-Maksimum) veya Medyan (25'inci ve 75'inci persantiller) değerleri olarak bildirilmesi gerekir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR, relative risk), olasılık (OR, odds ratio) ve tehlike (HR, hazard ratio) oranları güven aralıkları (confidence intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

1.5 Kaynaklar: Metin içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve ayrı sayfada yazılır. Kişisel bilgi, yayınlanmamış veriler, "baskıda gibi" ulaşılamayan kaynaklar burada değil, metin içinde parantez ile sunulur. İki yıldan eski özetler kaynakçaya alınmaz; alınanlar parantezde (abstr.) şeklinde verilir. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Dergiler

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

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

Kitaplar

Kitap içinde bölüm: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.

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

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

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

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

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

Elektronik formatta makale

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

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

Video Görüntüler

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

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

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

Özel Bölümler

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Instructions to Authors

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

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

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

Manuscript format must comply with the *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2017 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>).

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

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

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

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

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

General Terms

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

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

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

Research Articles

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

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

1.2 Structured abstract for original research article: The abstracts should contain the objective of the study, its type, the results, in sum, conclusion of the study without exceeding 250 word limit. Abstracts must be structured as to include subheadings of Objective, Methods, Results and Conclusion.

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

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

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

1.5 References: Are numbered consecutively in the order cited in the text and are typed in a separate page. Inaccessible references such as personal information, unpublished data, "in press" are not typed in the references section but cited in parenthesis within the text. Abstracts published two years ago are not included in references; if included, they must be written as (abstr.) in parenthesis. Authors are responsible for the accuracy of the references.

Journals

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

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

Books

Section in a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-85.
Book with single author: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.
Editor(s) as author: Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.
Article presented at a meeting: Bengissson S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. P. 1561-5.
Scientific or technical report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.
Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Manuscript in electronic format

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

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

Video Images

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

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

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

Specific Sections

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

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

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

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

4. Case Reports: Intriguing and informative case reports including very rare conditions even for other authors or those representing challenges in the diagnosis and treatment or overlooked conditions in practice or those offering new therapies, involving information that are not even present in the textbooks can be published in the journal. Such case reports are published in limited numbers. Those containing video images have higher chance of publication. Number of references is limited to 10 and the text is limited to 700 words. The abstract should be unstructured and should not exceed 250 words. The manuscript should include minimum 3 and maximum 6 keywords which conform to Medical Subject Headings (MeSH) terms prepared by National Library of Medicine (NLM). Case report contains the subheadings of Introduction, Case Presentation, Discussion and Conclusion. Number of authors should be limited to 3 with case reports. When there are more than 3 authors the editorial board should be informed about the justification of this situation by the corresponding author.

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

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

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

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

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

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

İçindekiler / Contents

Özgün Araştırmalar / Original Investigations

- 1** Yenidoğan Konvülsiyonlarının Etiyolojisi ve Tedavi Uygulamaları
Etiology of Neonatal Convulsions and Anticonvulsant Drugs
Duygu Besnili Acar, Ali Bülbül, Sinan Uslu, İlkey Özmeral Odabaşı, Bülent Güzel; İstanbul, Türkiye
 - 6** Effects of Glutamine on Healing of Traumatic Oral Mucosal Lesions: An Experimental Study
Glutaminin Travmatik Oral Mukozal Lezyonların İyileşmesi Üzerine Etkileri: Deneysel Çalışma
Sedat Akbaş, Enes Karabulut, Ayşe Pervin Sutas Bozkurt, Övgü Aydın, Dilek Düzgün Ergün, Gürcan Güngör; Malatya, Ankara, İstanbul, Turkey
 - 14** Larinksin Farklı Organ Koruma Cerrahilerinin Ses Kalitesi Üzerine Etkisinin Algısal ve Akustik Yöntemlerle Karşılaştırılması
Comparison of the Effects of Different Organ Preservation Surgeries on Voice Quality by Perceptual and Acoustic Methods
Fatma Esen Aydın, Ahmet Ataş, Şefik Hoşal; Ankara, İstanbul, Türkiye
 - 22** Calot Üçgeni Disseksiyon Süresinin Zor Kolesistektomi Tanımına Etkisi
Effect of Duration of Calot's Triangle Dissection on the Definition of Difficult Cholecystectomy
Emin Köse; İstanbul, Türkiye
 - 27** Erektıl Disfonksiyon ile Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki
Relationship Between Erectile Dysfunction, the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio
Mehmet Karabakan, Aliseydi Bozkurt; Mersin, Erzinca, Türkiye
 - 32** Evaluation of Changes in Macular Thickness Using Optical Coherence Tomography After Cataract Surgery in Diabetic and Nondiabetic Patients
Diyabetik ve Nondiyabetik Hastalarda Katarakt Cerrahisi Sonrası Makula Kalınlıklarının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi
Özge Pınar Akarsu Açar, Ali Olgun, Erdem Ergen, Atilla Gökçe Demir, Dilek Güven; İstanbul, Turkey
 - 38** Genç Bireylerde Müzik Maruziyeti Sonrası Olivokoklear Efferent Sistem Aktivasyonunun Değerlendirilmesi
Evaluation of the Olivocochlear Efferent System Activation After Exposure to Music in Young Individuals
Erdoğan Bulut, Elçin Nurçin, Şule Yılmaz, Selis Gülseven Güven, Memduha Taş; Edirne, Türkiye
 - 45** Analysis of the BACE1 and Clusterin Genes Expression Levels in Alzheimer's Disease
Alzheimer Hastalığında BACE1 ve Clusterin Genleri Ekspresyon Seviyelerinin Analizi
Hani Alsaadoni, Burcu Çaykara, Sadrettin Pençe, Saffet Tüzgen, Halime Hanım Pençe; İstanbul, Turkey
 - 50** Bir Yanık Merkezindeki Çocuk Hastalarda Gelişen Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Değerlendirilmesi
Evaluation of Healthcare-Associated Infections in Children in a Burn Center
Zeynep Gökçe Gayretli Aydın, Nihal Özden Eyüpoğlu, Esra Özkaya, Elif Bahat Özdoğan, Murat Livaoğlu, Serdar Türkyılmaz; Trabzon, Türkiye
- ### Olgu Sunumu / Case Report
- 55** Folliküler Tiroit Karsinomunun Skalp ve Üst Ekstremitede Kitlesel Cilt Metastazları
Multiple Cutaneous Metastasis of Follicular Thyroid Carcinoma in the Scalp and Upper Extremities
Sibel Yıldırım, Zahide Çiler Büyükkatalay, Gürsel Dursun; Ankara, Türkiye
 - 58** Prostatic Melanosis: Case Report
Prostatik Melanozis: Olgu Sunumu
Gizem Teoman, İsmail Saygın, Sevdegül Mungan; Trabzon, Türkiye



March 14 Feast of Medicine and The Spirit of Medics

University of Health Sciences is both the first health-themed state university in Turkey and the greatest health university of the world. Our university was founded in the facilities built by Sultan Abdülhamit Han II with the vision, "Transitioning from the past into the future" and "Traditionalist but innovative", and with the mission of founding the first modern medical school, Mektebi Tıbbiye-i Şahane. Our university conducts educational activities in two cities - Istanbul and Ankara - in Turkey in addition to Somalia and Sudan campuses abroad and provides health education on an international level.

While it first served as a military medical school between 1903-1909, Mektebi Tıbbiye-i Şahane later became a civil medical school. The military Hospital of Haydarpaşa which was located opposite to these facilities, was linked to the school with an underground tunnel and rail system and used as a training hospital for the students.

After the World War I ended and the Mondros Armistice Agreement was signed in 1918, the Allies invaded Istanbul. While the ships of the invading forces were being deployed in the Marmara Sea, the medical students in Haydarpaşa were watching this scene from the windows of the school with sadness. Their instructor, Dr. Tefik Salim Sağlam turned to the students and told them not to worry, as the army of this nation had never been defeated.

However, the English forces had started to place their soldiers in the official institutions in Istanbul immediately, and had also invaded the buildings of the Mektebi Tıbbiye-i Şahane. The English soldiers emptied the dormitories of the boarding military students and decided to use that part of the building as their headquarters. They even confiscated the bedsteads of the students. The students converted the loft into a dormitory and moved their mattresses there. Later on, this place was called "Hangar Palace" by the students, as a lot of students could only be accommodated in a very cramped area.

The English also forbade the military students to participate to lessons with their uniforms. As the sons of a nation that had just been out of the war, most of the military medics did not have any clothes to put on other than their uniforms. The students had to attend the classes in their pajamas. This situation hurt the pride of the prospective military doctors of the soldier-nation.

The medics who were on the front line during the First World War, were uncomfortable with the occupation of their nation and being put in a dishonorable situation by the occupiers. Even though they wanted to resist the pressure that was put on them and to rebel, they chose to proceed cautiously due to the fact that people who raised little objections were being arrested and were being sent into exile by the occupation forces.

The medics who were seeking a way to react without making the situation worse, decided to hold a celebration meeting for the 92nd anniversary of the foundation of the Medicine School which started education in 1827.

The anniversary of the foundation of the School of Medicine had never been celebrated until that time. As occupation forces forbade students to be in groups, it could be only possible for students to come together only with the pretext of such a scientific-based program. On March 14, 1919 the students gathered in the conference hall of Ottoman University with their professors. They invited British, American and French Red Cross representatives and a French general who was in charge of Sanitary Inspection Department. The program started with the speech delivered by Mr. Kemal who was a medical student on a brief history of the school. In his speech, Mr. Kemal also stated the services of the Crimean Azig Bey who started the medical education in Turkish instead of French and talked about the contributions of the other professors. Then, Dr. Memduh Necdet who studied medicine in the United States, stated that 607 Turkish, 240 Greek, 170 Armenian, 79 Jewish and 11 Serbian and Bulgarian students had graduated from the School of Medicine since its foundation. He also reminded the contributions of the School of Medicine to the First World War with figures. After pointing out the depressive situation in Istanbul, he ended his speech by saying "We have been here, and we will be here... Istanbul belongs to us because our independence is here..." After this statement he received a standing ovation. With this meeting, the medics demonstrated that they could come together under any circumstances. Also, they conveyed this very important message that they would not abandon their country to the occupants. The anniversary of the opening of the School of Medicine continued to be celebrated in the following years. Medical students' fight for independence was not only limited to the Medical Feast. They also played a fundamental role in the independence of the country by supporting the initiation and success of the War of Independence.

Since 1919, the Medical Feast has been celebrated and every year on March 14, all medics continue to come together.

Just like our pioneer colleagues who reacted to the occupation on March 14, 1919 by raising the Turkish flag between the two clock towers of Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane, with the same spirit and the same persistence, we raised our flag once again on the night of July 15, 2016 to resist the treacherous coup attempt. We have shown that medics will not surrender to any occupation and betrayal attempt.

Medics who rebelled and fought against the invasion of Istanbul and homeland, continue to be the guarantee of our independence with the same spirit.

Prof. Dr. Cevdet ERDÖL
RECTOR



Yenidoğan Konvülsiyonlarının Etyolojisi ve Tedavi Uygulamaları

Etiology of Neonatal Convulsions and Anticonvulsant Drugs

Duygu Besnili Acar , Ali Bülbül , Sinan Uslu , İlkay Özmeral Odabaşı , Bülent Güzel 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Besnili Acar D, Bülbül A, Uslu S, Özmeral Odabaşı İ, Güzel B. *Etiology of Neonatal Convulsions and Anticonvulsant Drugs. JAREM 2019; 9(1): 1-5.*

ÖZ

Amaç: Yenidoğan döneminde saptanan konvülsiyonlarda etyolojik değerlendirme, konvülsiyon tipi ve uygulanan antikonvülzan tedavilerinin etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Aralık 2010- Ocak 2015 tarihleri arasında 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesine konvülsiyon tanısıyla yatan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların verileri çalışma formuna kaydedildi. Elde edilen veriler term ve preterm bebek alt gruplarında karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak tanımlayıcı analiz, Pearson Ki kare ve independent t testleri kullanıldı.

Bulgular: Belirlenen tarihler arasında 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitemizde yatan 1322 bebeğin 41'i konvülsiyon tanısıyla izlenmişti. Bebeklerin %63,4'ü erkek, %80'i termdi. Ortalama doğum ağırlığı 3066± g, ortalama doğum haftası 37,9± hafta saptandı. En sık saptanan etyolojik nedenler %14,6 hipoglisemi, %12,2 hipoksik iskemik ensefalopati ve %12,2 hipokalsemi idi. Konvülsiyon tipleri %29,3 tanımlanmamış (subtle) tip, %26,8 fokal tonik, %19,5 miyoklonik, %19,5 otonomik ve %17,1 fokal klonik olarak saptandı. Tedavide ilk seçenek antikonvülzan olarak %82,6 fenobarbital kullanılmıştı. %30 bebeğe ikinci antikonvülzan gereksinimi olduğu ve ikinci antikonvülzan olarak en sık (%71,4) fenitoin kullandığı belirlendi. Preterm ve term bebeklerin verileri karşılaştırıldığında; konvülsiyon etyolojisi, tipi, sayısı, konvülsiyon geçirdiği gün ve aldığı antiepileptik tedavileri açısından fark saptanmadı. Preterm bebeklerde, term bebeklerden farklı olarak ikinci bir antiepileptik tedavi gereksiniminin olmadığı gözlemlendi.

Sonuç: Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğan konvülsiyon nedenleri arasında en sık hipoglisemi, hipoksik iskemik ensefalopati ve hipokalsemi olduğu, bebeklerin yaklaşık yarısında antikonvülzan tedavi gereksinimi olmadığı, antikonvülzan gereksinimi olanlarda büyük oranda ilk ilaç olarak fenobarbital kullanıldığı ve preterm bebeklerde ikinci bir antikonvülzan ilaca gereksinim olmadığı saptandı.

Anahtar kelimeler: Yenidoğan, konvülsiyon, antikonvülzan ilaç

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to evaluate the etiology and type of seizures in newborns, and to compare the efficacy of various anticonvulsant drugs.

Methods: Patients hospitalized at the Level 3 neonatal intensive care unit between December 2010 and January 2015 and diagnosed with seizures were included in the study. Obtained data were compared with regard to the term and preterm subgroups. Definition analysis, Pearson's chi-squared test, and independent t-test were used as statistical methods.

Results: Forty-one out of 1322 patients hospitalized at the Level 3 neonatal intensive care unit were diagnosed with seizures. Considering gender, 63.4% were male, and 80% of the patients were full term. The mean birthweight was 3066 grams, and the average delivery was at 37.9 weeks. The most common etiologic factors were hypoglycemia (14.6%), hypoxic ischemic encephalopathy (12.2%), and hypocalcemia (12.2%). Convulsion types were the following: unclassified type (29.3%), focal tonic (26.8%), myoclonic (19.5%), autonomic (19.5%), and focal clonic (17.1%). Phenobarbital was used as a first-choice drug in 82.6% of patients. A secondary anticonvulsant drug was required in 30% patients, and phenytoin was used in 71.4% patients. Comparing the data of the full term and preterm subgroups, the seizure etiology, type of convulsion, convulsion time, and medications used to control the seizure were not different. However, preterm patients did not require a secondary antiepileptic drug, as opposed to term patients.

Conclusion: Our study demonstrated that the most common disorders that cause seizures in newborns are hypoglycemia, hypoxic ischemic encephalopathy, and hypocalcemia, and one half of the patients did not require any anticonvulsant drug. When a secondary drug was required, it was usually phenobarbital. Preterm newborns usually did not require secondary drugs.

Keywords: Newborn, convulsion, anticonvulsant drug

ORCID IDs of the authors: D.B.A. 0000-0002-3623-2618; A.B. 0000-0002-3510-3056; S.U. 0000-0002-2004-0419; İ.Ö.O. 0000-0002-7717-4426; B.G. 0000-0002-8485-5422.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Duygu Besnili Acar,
E-posta / E-mail: dbesnili@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 19.12.2017 Kabul Tarihi / Accepted Date: 19.07.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.1883

GİRİŞ

Konvülziyon bir grup nöronun paroksizmal deşarjı sonucu oluşan geçici nörolojik işlev bozukluğudur. Yenidoğan bebeklerde santral sinir sistemi matürasyonu tam olarak olgunlaşmadığından konvülziyona yatkınlık daha fazla olup, konvülziyonun klinik bulguları da ileri çocukluk dönemlerine göre farklılık gösterir. Yenidoğan döneminde konvülziyon görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1,8-3,5 arasında bildirilmektedir (1). Yenidoğan döneminde konvülziyon etyolojisinde hipoksik iskemik ensefalopati (HİE), intrakraniyal kanama, santral sinir sistemi enfeksiyonları, akut metabolik bozukluklar, doğuştan metabolik hastalıklar, santral sinir sisteminin konjenital malformasyonları, serebrovasküler olaylar, uygulanan ilaçlar ve yenidoğanın benign konvülziyonları rol alır (2-4).

Günümüzde yenidoğan döneminde konvülziyon tanısının konulma metodu ile ilgili görüş birliği bulunmamaktadır. Bu durumun ana nedeni yenidoğan döneminde santral sinir sistemi matürasyonunun tam olarak gelişmemesi olarak kabul edilmektedir. Yenidoğan döneminde sinir sisteminde aksonal ve dendritik oluşumlar tamamlanmasına rağmen sinaptik bağlantılar olgunlaşmadığı için jeneralize tonik klonik konvülziyonlar gözlenmez. Yapılan çalışmalarda şüpheli nöbeti olduğu kabul edilen bebeklerin 2/3'ünde EEG'de patolojik bulgu saptanmadığı, elektriksel aktivitenin miyelinizasyonun tamamlanmamış olması nedeni ile elektroda yansımaması ile ilişkilendirilmiştir (2). Bunun aksine riskli yenidoğan bebeklerin rutin EEG ile izlendiği durumlarda, 1/3 oranında klinik bulgusu olmayan bebeklerin EEG'sinde konvülziyon aktivitesinin saptandığı bildirilmektedir (5). Günümüzde hem klinik bulgu hem de EEG bulgusunun birlikteliğinde yenidoğan bebeklerde konvülziyon tanısı konularak değerlendirilmesi gerektiği ağırlıklı olarak kabul edilmektedir (6).

Yenidoğan konvülziyonlarının tedavi metodu ile ilgili literatürde standart bir tedavi modeli bulunmamaktadır. Tedavide sıklıkla fenobarbital, levitirasetam, fenitoin, lorazepam ve diazepam sırasıyla kullanılmaktadır (6).

Çalışmamızda konvülziyon tanısı ile yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatarak takip ve tedavi edilen hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, konvülziyon etyolojileri, uygulanan tedavi yöntemleri ve kısa dönem sonuçları incelenerek literatür bilgileriyle karşılaştırıldı.

YÖNTEMLER

Ocak 2010- Aralık 2015 (6 yıl) tarihleri arasında hastanemiz 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesinde konvülziyon tanısıyla yatan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışma için etik kurul onamı (1167/05/01/2016) alındı. Retrospektif dosya taraması yapıldığından hasta onamı alınamadı. Annelerin ve bebeklerin prenatal, natal ve postnatal demografik verileri, konvülziyon etyolojileri, konvülziyon tipleri, aldıkları antikonvülzan tedavi çeşitleri, görüntüleme yöntemleri sonuçları ve aEEG bulguları çalışma formuna kaydedildi.

Tanımlar

Hipoksik İskemik Ensefalopati: Asfiktik bir süreç sonrasında birçok organ ve dokunun, özellikle merkezi sinir sisteminin ön planda etkilenmesi ve oluşan hasar sonucu ortaya çıkan serebral

zedelenmeye hipoksik iskemik ensefalopati adı verildi. Tanımlamasında Sarnat & Sarnat skorlaması kullanıldı (7).

Hipoglisemi: Semptomu olan bebeklerde serum glukoz değerinin 40 mg/dL altında olması hipoglisemi olarak kabul edildi.

Hipokalsemi: Serum kalsiyum değeri term bebekler için 8 mg/dL, preterm bebekler için 7 mg/dL altı olarak kabul edildi.

Enfeksiyon: Merkezi sinir sistemi enfeksiyonu tanısı için; BOS kültüründe patojen bakteri üretilmesi veya hastanın serum enfeksiyon göstergelerinde (CRP, prokalsitonin, lökosit sayısı) artış ile birlikte lomber ponksiyon sonuçlarında (lökosit sayısı $\geq 10/mm^3$ ve protein artışı) menenjit lehine bulgu olması durumu kabul edildi.

Santral Sinir Sistemi Gelişim Anomalisi: Bebeklere yapılan kraniyal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarına göre tanı konuldu.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz olarak demografik özelliklerin incelenmesinde tanımlayıcı istatistik metodu kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi uygulandı. Term ve preterm bebeklerin verileri İndependent t testi ile karşılaştırıldı. $p < 0,05$ değeri anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

BULGULAR

Belirlenen yıllar içerisinde hastanemizde canlı doğum sayısı 21 578, kliniğimizde üçüncü düzeyde yatan bebek sayısı 1 322, konvülziyon tanısı alan bebek sayısı 41 ve konvülziyon görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1,9 ile üçüncü düzey yoğun bakıma yatan bebeklerde %3,1 idi. Bebeklerin cinsiyet dağılımı 26 (%63,4) erkek ve 15 (%36,6) kız şeklindeydi. Olguların ortalama doğum ağırlığı 3 066 g (alt-üst sınır: 850-4500 g), doğum haftası 37,9 hafta (alt-üst sınır: 25-41 hafta) saptandı. Bebeklerin %80'nin term, %20'sinin ise preterm olduğu görüldü. Bebeklerin demografik özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Birinci ve 5. dakika APGAR skorlarının medyan değerleri sırasıyla 6 ve 9 idi. Maternal özellikler irdelendiğinde annelerin ortalama yaşı 29,2 yıl (alt-üst sınır: 20-38 yıl) idi. Annelerin %73,1 (n=30) sağlıklı iken, % 26,9'nda (n=11) ise kronik bir hastalık (3'ünde diyabet, 5'inde hipotroidi, 3'ünde ise epilepsi) olduğu belirlendi. Bebeklerin soy geçmişleri değerlendirildiğinde %9,8'inde (n=4) anne-baba arasında akraba evlili-

Tablo 1. Demografik özellikler

Cinsiyet	
Erkek	%63,4
Kız	%36,6
Konvülziyon geçirilme zamanı, gün ^a	5 (1-27)
Doğum ağırlığı, gram ^a	3066 (850-4500)
Doğum süresi, hafta ^a	37,9 (25-41)
Anne yaşı, yıl ^a	29,2 (20-38)
Akraba evliliği oranı	%9,8
Ailede konvülziyon öyküsü	%22
^a değerler ortalama (alt sınır-üst sınır) olarak verilmiştir	

ği saptanırken, %22'sinin ailesinde (n=9) ise konvülsiyon geçirme öyküsü olduğu saptandı.

Perinatal asfiksi nedeniyle aktif hipotermi uygulanan ve aEEG cihazı ile izlenen 5 bebeğin 3'ünün aEEG'sinde burst supresyon bulgusu tespit edildi, 2 sinde ise patoloji saptanmadı.

Bebeklerde en sık saptanan konvülsiyon tipi %29,3 (n=12) oranı ile tanımlanmamış (subtle) tip idi (Tablo 2). En sık görülen etyolojik faktör %14,6 (n=6) sıklığında hipoglisemi idi (Tablo 3).

Konvülsiyonun görülme zamanı ile ilgili yapılan değerlendirmede; bebeklerin % 63,4'ünün yaşamlarının ilk haftasında, %36,6'sının ise ilk haftadan sonra görüldüğü, hastaneye getirilme zamanının ortanca 5 gün (ilk-üçüncü çeyrekler: 2-10 gün) olduğu belirlendi.

Bebeklerin takiplerinde 18'ine (%43,9) tekrar konvülsiyonun olması ve altta yatan etyolojik nedene yönelik tedavi verildiğinden antikonvülzan ilaç başlanmadı. Antikonvülzan verilmeyen bebeklerin etyolojik nedenlerine göre tedavileri düzenlendi. Konvülsiyon

yon saptanan 23 bebeğe antikonvülzan tedavi başlandı. Bunların %82'sine fenobarbital ilk tedavi seçeneği olarak verilirken %9'una levitirasetam, %9'una ise fenitoin başlanmıştı. Tedavi verilen bebeklerin %30'una ikinci antikonvülzan ilaç başlanmıştı. Bu bebeklerin tanıları incelendiğinde; serebral infarkt, holoprosensefali, intraventriküler kanamaya ikincil hidrosefali, periventriküler lökomalazi ve subependimal hemoraji birer bebekte saptanırken, iki bebekte herhangi bir etyoloji saptanamadı. İkinci bir antikonvülzan tedavi gereksinimi olan bebeklere en sık fenitoin verildiği belirlendi (Tablo 4).

Çalışmamızda term ve preterm bebeklerin verileri karşılaştırıldığında; konvülsiyon etyolojisi, tipi, sayısı, konvülsiyon geçirdiği gün ve aldığı antiepileptik tedavileri açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Preterm bebeklerde, term bebeklerden farklı olarak ikinci bir antiepileptik tedavi gereksiniminin olmadığı gözlemlendi.

TARTIŞMA

Yenidoğan bebeklerde konvülsiyon önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yenidoğan döneminde konvülsiyon görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1-3,5 olarak bildirilmektedir (8). Çalışmamızda da benzer olarak yenidoğan konvülsiyonu görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 1,9 olduğu tespit edildi. Çalışmalarda yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde yatan bebeklerde konvülsiyon görülme sıklığı oldukça farklı oranlarda verilmektedir. Farklı oranların ana nedeninin bebeklerde konvülsiyon tanısının subjektif olması ve klinik bulgulara göre tanı konulması olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda 3. düzey yenidoğan yoğun bakım servisinde yatan hastalarda konvülsiyon sıklığı % 3,1 olarak saptandı. Yenidoğan yoğun bakım ünitesindeki konvülsiyon sıklığını Sabzehei ve ark. (9) %9,1, Moayedı ve ark. (10) ise %2,5 olarak tespit ettiklerini bildirmişlerdir.

Erkek cinsiyet, sezaryen ile doğum, annenin 18 yaşından küçük ya da 40 yaşından büyük olması, maternal diyabet, maternal enfeksiyon, fetal distres, preterm doğum neonatal konvülsiyon için belirtilen risk faktörleridir (11-13). Çalışmamızda da erkek cinsiyet ve sezaryen ile doğumun daha yüksek oranda olduğu görülürken, diğer çalışmalardan farklı olarak anne yaşı açısından bilinen riskli yaş dağılımında bir olgumuz yoktu.

Çalışmamızda dikkat çeken bir nokta ise konvülsiyon geçiren hastaların %22 sinin ailesinde konvülsiyon öyküsü olmasıydı. Bu durum, bebeklerin konvülsiyon etyolojisinin değerlendirilmesinde genetik faktörlerin önemli oranda yer aldığının indirekt bir göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde konvülsiyon ve epilepsi hastalarında ailevi genetik geçiş ile ilgili birçok mutasyon bildirilmektedir. Bu mutasyonlardan en sık görüleni KCNQ2 olarak rapor edilmiştir (14). Ancak bu mutasyonların yenidoğan döneminde saptanan konvülsiyonlar ile ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Gelecekte etyolojisi saptanamayan yenidoğan bebeklerde aile anamnezinde konvülsiyon varlığında genetik analiz planlamasının tanıda yer alabileceğini düşünmekteyiz.

Yenidoğan döneminde en sık saptanan konvülsiyon tipinin tanımlanmamış (subtle) tip olduğu çalışmalarda bildirmektedir (10, 15). Tanımlanmamış (subtle) tipten sonra ise sıklıkla tonik konvülsiyon görüldüğü rapor edilmektedir. Çalışmamızda en sık görülen konvülsiyon tipinin tanımlanmamış (subtle) tip olması diğer çalışma bulgularını destekliyordu.

Tablo 2. Konvülsiyon tipleri

Konvülsiyon tipleri	N (%)
Tanımlanmamış	%29,3
Fokal klonik	%17,1
Fokal tonik	%26,8
Miyoklonik	%19,5
Otonomik	%19,5

Tablo 3. Etiyolojik nedenler

Hipoglisemi	%14,6
Hipokalsemi	%12,2
HİE	%12,2
Serebral anomali	%7,3
Metabolik hastalık	%7,3
Sepsis	%4,8
İVK	%2,4
Belirlenemeyen	%16

HİE: hipoksik iskemik ensefalopati; İVK: intraventriküler kanama

Tablo 4. Kullanılan antikonvülzan tedavi çeşitleri

İlaçlar	İlk seçenek kullanılan antikonvülzan ilaçlar	İkinci antikonvülzan gereksinimi olan hastalarda kullanılan ilaçlar
Fenobarbital	19 (%82,6)	0
Fenitoin	2 (%8,6)	5 (%71,4)
Levitirasetam	2 (%8,6)	1 (%14,2)
Midazolam	0	1 (%14,2)

Yenidoğan konvülziyonlarında etyolojik nedenlerin dağılımı farklılık göstermekte olup, genellikle en sık nedenin hipoksik iskemik ensefalopati olduğu kabul edilmektedir. Moayedı ve ark. (10) ile Arpino ve ark. (16) yaptıkları çalışmalarda yenidoğan dönemindeki konvülziyonun en sık nedeninin hipoksik iskemik ensefalopati olduğunu bildirirken, bu durumdan farklı olarak Taksand ve ark. (17) ise enfeksiyonların %28,2 ile ilk sırayı aldığını belirtmiştir. Konu ile ilgili prospektif ve kapsamlı olarak yapılan 426 bebeği içeren güncel bir çalışmada, yenidoğan konvülziyonlarının etyolojik nedenleri %38 HİE, %18 iskemik atak, %12 intrakraniyal kanama, %6 genetik epilepsi, %4 intrakraniyal kanama, %4 hipoglisemi ve/veya elektrolit bozuklukları, %3 metabolik hastalık, %3 benign familial epilepsi ve %9 bilinmeyen olarak açıklamıştır (6). Çalışmamızda etyolojik değerlendirmede literatürden oldukça farklı sonuçların alındığı; etyolojide ilk sırada % 14,6 ile hipogliseminin yer aldığı, ikinci sıklıkta ise %12,2 oranı ile hipoksik iskemik ensefalopati ve hipokalsemi tespit edildi. Yenidoğan döneminde konvülziyon etyolojisinde ülkelerin gelişmişlik düzeyi ile bölgesel coğrafik özelliklerin de önemli oranda etkili olduğu ve etyoloji sıralamasının değiştiği bilinmektedir.

Glass HC ve ark. (6) çalışmalarında konvülziyon etyolojisinde merkezi sinir sistemi enfeksiyon sıklığını %4 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastaların %4,8'inde etyolojide merkezi sinir sistemi enfeksiyonu ve sepsis tespit edildi. Ancak gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda etyolojide %17,2-28,7 aralığında sepsis görüldüğü rapor edilmiştir (9, 17).

Çalışmamızda konvülziyon etyolojisinde intraventriküler kanama sıklığı %2,4 olarak saptandı. Bu oran Malik ve ark. (18) ile Sabzehei ve ark. (9) çalışmalarında yaklaşık %6,9 iken Ross ve ark. (19) ile Glass ve ark. (6) çalışmalarında ise çok daha yüksek oranda tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu sıklığın daha düşük saptanmasının nedeninin çalışma grubumuzdaki bebeklerin doğum kilolarının diğer çalışmalara göre yüksek olması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Yenidoğan konvülziyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak fenobarbital tercih edilmekte, ikinci tedavi gereksinimi olduğunda ise genellikle tedaviye fenitoin eklenmektedir. Painter Mu ve ark. (20) 59 bebeği içeren çalışmalarında; 30 bebeğin 13'ünde (%43) fenobarbitale yanıt aldıklarını, 29 bebeğin 13'ünde (%45) fenitoin yanıt aldıklarını, fenobarbitale yanıtız olan 15 hastada fenitoini ikinci tedavi olarak eklediklerini bu hastalardan sadece 4'ünde yanıt alındığını belirtmişlerdir. Glass HC. ve ark. (6) çalışmalarında da %94 bebeğe ilk basamak tedavide fenobarbital kullandıklarını, ikinci seçenek olarak ise en sık levitirasetam ve fosfenitoin kullandıklarını belirtmişlerdir. Son yıllarda yenidoğan konvülziyonlarında levitirasetamın; kardiyak ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda uygun bir tedavi seçeneği olabileceği, nöroprotektif etkisinin olması ve nöronal apoptoza neden olmaması özellikleri ile yenidoğan konvülziyon tedavisinde ikinci basamak tedavisinde yer aldığı gözlemlenmiştir (21). Levitirasetamın 37 preterm bebekte antikonvülzan olarak ilk basamakta güvenli bir şekilde yan etki gelişmeden kullanıldığı bildirilmekte ancak çift kör ve randomize daha fazla vaka içeren çalışmaya gerektiği vurgulanmıştır (22). Ülkemizde fenobarbitalin intravenöz formunun temininde sorunlar yaşanmakta ve ilaç temin edilemediğinde fenitoin, levitirasetam ve midazolam kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki 4 bebekte fenobarbital temin edilemediğinden ilk basamak tedavi olarak fenitoin ve levitirasetam kullanılmıştır.

Tedaviye dirençli olgularda altta yatan kalıcı bir konvülziyon etyolojisi olduğu, genellikle HİE, inme ve intrakraniyal kanama saptandığı bildirilmektedir (6). Çalışmamızda antikonvülzan tedavi verilen bebeklerin 7'sinde (%30,4) tedaviye direnç nedeniyle ikinci antiepileptik tedavi ihtiyacı olduğu ve bu bebeklerin tanılarının konjenital santral sinir sistemi anomalisi, periventriküler lökomalazi, inme ve doğumsal metabolik hastalık olduğu tespit edildi.

Yenidoğan döneminde konvülziyon tanı ve tedavisi ile ilgili uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir protokol bulunmamaktadır. Tanıda aEEG ile birlikte klinik bulguların değerlendirilmesi önerilmekte ancak aEEG'nin kullanım endikasyonları ve gelişmekte olan ülkelerde ulaşılabilirliği ile ilgili bir çok sorun bulunmaktadır. Yenidoğan konvülziyon tedavisinde en sık kullanılan ilaç fenobarbital iken levitirasetamın yaygın olarak kullanımının arttığı görülmektedir. Antikonvülzan tedaviye rağmen yenidoğan konvülziyonlarının yaklaşık yarısında tedaviye direnç olduğu ve ikinci bir antikonvülzan gereksiniminin olduğu görüldü.

SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda yenidoğan konvülziyon nedenleri arasında en sık hipoglisemi, HİE ve hipokalsemi olduğu, bebeklerin yaklaşık yarısında antikonvülzan tedavi gereksinimi olmadığı, antikonvülzan gereksinimi olanlarda büyük oranda ilk ilaç olarak fenobarbital kullanıldığı ve preterm bebeklerde ikinci bir antikonvülzan ilaca gereksinim olmadığı saptandı. Çalışmamızda yenidoğan konvülziyonu olan bebeklerin aile öykülerinde önemli bir oranda konvülziyon geçirme özelliği bulunduğu belirlendi. Gelecekte nedeni açıklanamayan yenidoğan konvülziyonlarının etyolojisinde, genetik faktör incelemesinin önemli bir yer alacağı öngörülmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (05/01/2016/1167).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı dolaylı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital (Approval date: 05/01/2016, number: 1167).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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







KAYNAKLAR

1. Chapman EK, Raol HY, Brooks-Kayal A. Neonatal seizures: controversies and challenges in translating new therapies from the lab to the isoletta. *Eur J Neurosci* 2012; 35: 1857-65.
2. Volpe JJ. Neonatal seizures. In: *Neurology of the newborn*. Philadelphia: WB Saunders 2008; 203-37.
3. Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 76: 88-93.
4. Levene MI, Trounce JQ. Cause of neonatal convulsions. *Arch Dis Child* 1986; 61: 78-9.
5. Murray DM, Boylan GB, Ali I, Ryan CA, Murphy BP, Connolly SO. Defining the gap between electrographic seizure burden, clinical expression and staff recognition of neonatal seizures. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 187-91.
6. Glass HC, Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Chang T, Abend NS, Chu CJ, et al. Contemporary Profile of Seizures In Neonates: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 174: 98-103.
7. Sarnat, HB, Sarnat, M.S. Neonatal encephalopathy following fetal distress: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol Chicago* 1976; 33: 696-705.
8. Glass HC, Wirrell E. Controversies in Neonatal Seizure Management. *J Child Neurol* 2009; 24: 591-9.
9. Sabzehei MK, Basiri S, Bazmamoun H. The Etiology, Clinical Type, and Short Outcome of Seizures in Newborns Hospitalized in Besat Hospital/Hamadan/ Iran. *Iran J Child Neurol* 2014; 8: 24-8.
10. Moayedi AR, Zakeri S, Moayedi F. Neonatal seizures: Etiology and type. *Iran J child Neurol* 2007; 23.
11. Saliba R, Annegars FJ, Waller DK, Tyson JE, Mizrahi EM. Incidence of neonatal seizures in Haris County, Texas, 1992-1994. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 763-9.
12. Ronen GM, Penney S, Andrews W. The epidemiology of clinical neonatal seizures in Newfoundland: a population-based study. *J Pediatr* 1999; 134: 71-5.
13. Glass HC, Pham TN, Danielsen B, Towner D, Glidden D, Wu YW. Antenatal and intrapartum risk factors for seizures in term newborns: a population-based study, California 1998-2002. *J Pediatr* 2009; 154: 24-8.
14. Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC2, Chu CJ2, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: Characteristics of a prospective US cohort. *Neurology* 2017; 89: 893-9.
15. Tekgul H, Gauvrea K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiology profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborn infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1270-80.
16. Arpino C, Domizio S, Carrieri MP, Brescianini DS, Sabatino MH, Curatolo P. Prenatal and perinatal determinants of neonatal seizures occurring in first week of life. *Abs J child Neurol* 2001; 16: 651-6.
17. Taksande A, Vilhekar K, Jain M, Lakra M. Clinico- Biochemical Profile of Neonatal Seizures. *Indian J Pediatr* 1995; 52: 424-7.
18. Malik BA, Butt MA, Shamoan M, Tehseen Z, Fatima A, Hashmat N. Seizures etiology in the newborn period. *J Coll Physicians Surg Pak* 2005; 15: 786-90.
19. Ross AL, Lombroso CT. Neonatal seizures state. A study of clinical, pathological, and electroencephalographic features in 137 full-term babies with a long-term follow up. *Pediatrics*. 1970; 45.
20. Painter MJ, Scher MS, Stein AD, Armatti S, Wang Z, Gardiner JC, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341:485-9.
21. El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22: 321-7.
22. Han JY, Moon CJ, Youn YA, Sung IK, Lee IG. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr* 2018; 18: 131.



Effects of Glutamine on Healing of Traumatic Oral Mucosal Lesions: An Experimental Study

Glutaminin Travmatik Oral Mukozal Lezyonların İyileşmesi Üzerine Etkileri: Deneysel Çalışma

Sedat Akbaş¹ , Enes Karabulut² , Ayşe Pervin Sutas Bozkurt³ , Övgü Aydın⁴ , Dilek Düzgün Ergün⁵ ,
Gürcan Güngör³ 

¹Department of Anesthesiology and Reanimation, İnönü University School of Medicine, Malatya, Turkey

²Department of Clinical Trials, Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara, Turkey

³Department of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

⁴Department of Pathology, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

⁵Department of Biophysics, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Akbaş S, Karabulut E, Sutas Bozkurt AP, Aydın Ö, Düzgün Ergün D, Güngör G. Effects of Glutamine on Healing of Traumatic Oral Mucosal Lesions: An Experimental Study. JAREM 2019; 9(1): 6-13.

ABSTRACT

Objective: Glutamine (GLN) plays an important role in the regulation of acid–base balance, protein turnover, ammonia metabolism, catabolic situations, and immune system enhancement. The prevention, treatment, and care of oral mucosal lesions are very important in terms of leading to several clinical and economic problems. The aim of the present study was to investigate the positive and different effects of GLN on traumatic oral mucosal lesions by its administration via the topical or systemic (enteral and parenteral) route.

Methods: Twenty-one Wistar albino rats were included in the experimental study and divided into four groups. Traumatic oral mucosal lesions were created in all rats after the intraperitoneal administration of anesthesia. In the control group, traumatic oral mucosal lesions were created and no treatment was applied. In the study groups, GLN was applied via the parenteral, enteral, and topical routes. Healing of lesions was macroscopically observed on high-resolution photographs. Rats were sacrificed, and biopsies were obtained for histopathological and biochemical evaluations.

Results: In histopathological evaluations of the biopsies, a significant difference was observed between the control and parenteral/topical groups for acute inflammation, between the control and parenteral groups for epithelial proliferation, and between the control and topical groups for fibrosis. In biochemical evaluations, only malondialdehyde levels had a significant difference between the control and enteral groups ($p < 0.02$).

Conclusion: A positive effect of GLN administration was observed for the treatment of traumatic oral mucosal lesions. It was considered that GLN administration via the topical or enteral route may present an alternative on traumatic oral mucosal lesions. However, GLN administration via the parenteral route had better results than that via topical and enteral routes.

Keywords: Experimental study, glutamine, oral mucositis, traumatic wounds

ÖZ

Amaç: Glutaminin (GLN); asit–baz dengesi, protein dönüşümü ve amonyak metabolizmasının düzenlenmesinde, katabolik durumlarda ve immun sistemin güçlenmesinde önemli görevleri bulunmaktadır. Klinik ve ekonomik olarak birçok problem yol açan oral mukozal lezyonların önlenmesi, bakımı ve tedavisi önemlidir. Bu deneysel hayvan modelinde; topikal ve sistemik yolla (enteral, parenteral) uygulanan GLN'nin travmatik oral mukozal lezyonlarda pozitif ve farklı etkilerinin ortaya çıkarılması amaçlandı.

Yöntemler: Bu çalışmaya 21 Wistar Albino sıçan dâhil edildi ve 4 gruba ayrıldı. Tüm sıçanlara intraperitoneal anestezi uygulamasından sonra ağız içerisinde travmatik oral mukozal lezyon oluşturuldu. Kontrol grubunda; travmatik oral mukozal lezyon oluşturuldu ve tedavi uygulanmadı. Çalışma gruplarında; GLN tedavisi parenteral, enteral ve topikal yollarla uygulandı. Travmatik oral mukozal lezyonun iyileşmesi makroskopik olarak gözlemlendi. Sıçanlar sakrifiye edildikten sonra biyopsiler alınarak histopatolojik ve biyokimyasal olarak değerlendirildi.

Bulgular: Biyopsilerin histopatolojik incelenmesinde; akut inflamasyon açısından kontrol grubu ile parenteral/topikal gruplar arasında, epitelyal proliferasyon açısından kontrol ve parenteral gruplar arasında, fibrosis açısından kontrol ve topikal gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Biyokimyasal analizlerde; yalnızca malondialdehit düzeyleri açısından kontrol ve enteral gruplar arasında anlamlı bir farklılık görüldü ($p < 0,02$).

Sonuç: Glutaminin (GLN) takviyesinin travmatik oral mukozal lezyonların tedavisinde olumlu etkisi olduğu görüldü. GLN'nin parenteral yol ile verilmesi topikal ve enteral yol ile verilmesine kıyasla daha iyi sonuç verdiği görüldü. Buna rağmen, GLN'nin parenteral yol ile verilmesi topikal ve enteral yol ile verilmesine kıyasla daha iyi sonuç verdiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Deneysel çalışma, glutamin, oral mukozit, travmatik yara

ORCID IDs of the authors: S.A. 0000-0003-3055-9334; E.K. 0000-0001-7871-0609; A.P.S.B. 0000-0002-2073-826X; Ö.A. 0000-0002-1773-8816; D.D.E. 0000-0002-9656-6839; G.G. 0000-0003-2437-8246.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Sedat Akbaş,
E-mail / E-posta: sedat.akbas@inonu.edu.tr

Received Date / Geliş Tarihi: 27.02.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 09.07.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2008

INTRODUCTION

Oral lesions are defined as the inflammation of oral mucosa, compromised by damage of the epithelial tissue with the impairment of the saliva barrier, damage of the epithelial cells, and frequent ulcerations (1). Oral mucosal cells, along with secreted substances, constitute the first line of defense. The lesions cause opportunistic oral infections by inflicting mucosal damage and fatal complications, such as bacteremia, fungemia, and sepsis (1). The lesions, which lead to severe pain, are the main cause of difficulties related to chewing, swallowing, and speaking, which then contribute to dehydration, malnutrition, anorexia, and cachexia (1).

The major risk factors for oral mucositis are age, sex, genetic factors, lack of oral hygiene, xerostomia, nutrition status, acute or chronic dental diseases, infections, malignancies, smoking, alcohol, presence and severity of instrumentation inside the mouth, chemotherapy and radiotherapy, and treatment-related causes (2). The treatment of oral mucositis includes options of nutritional support, pain management, oral hygiene, and palliation of xerostomia. Requirement for total parenteral nutrition and treatment of infections, long duration of febrile neutropenia, using higher doses of opioid analgesics for oral mucositis lead to a prolonged hospitalization period, thereby increasing treatment costs.

Amino acids and vitamins are used to support the immune system (3). Glutamine (GLN) has an important role in the synthesis of nucleotides in rapidly dividing cells (4). GLN, which plays a crucial role in wound healing, is not present in sufficient quantities in enteral and total parenteral nutrition because of solubility and stability problems, although it is the most abundant amino acid in the blood (4). Nutritional support with GLN plays a significant role in terms of shortening the hospitalization period, reducing treatment costs, and providing quality life standards to patients (1).

In our clinical experience, patients with oral mucositis due to trauma or diseases healed faster when nutritional support with GLN was provided. Therefore, this study aimed to investigate the positive and different effects of GLN on traumatic oral mucosal lesions by its administration via the topical or systemic (enteral and parenteral) route.

METHODS

Study Protocol: This experimental study was approved by the Animal Experiments Local Ethics Committee and conducted at the Animal Experiments Laboratory of Cerrahpaşa School of Medicine. The study was conducted in accordance with the guideline for the use and care of laboratory animals.

Animal Preparation: The study was conducted on 21 Wistar albino-type male rats weighing between 250 and 350 g. Care for experimental animals was provided in four rat cages (Euro type 3, polycarbonate stainless steel cage, 150-mm height, 375 × 215-mm bottom edges, and 425 × 265-mm roof edge) where rat chow and water were provided without any restriction in the diet at a room temperature of 21°C–22°C with a 12-hour day/12-hour night period with three or six rats in the same cage before and during the study.

Experimental Protocol: All experiments were performed under anesthesia and analgesia with 75 mg/kg ketamine hydrochloride (Ketalar®) and 5 mg/kg xylazine (Rompun®). The weight of animals, drugs, and dosages are presented in Table 1. The left buccal mucosa inside the mouth was reached using a small retractor with a hook to the upper and lower jaw teeth without damaging the structure of the mouth and jaw and exposing any additional trauma. In the left buccal mucosa of the oral cavity, traumatic mucosal lesion was formed as a plus (+) by a needle (12×12 mm). The lesions created in all experiments were photographed from a distance of 3–5 cm to demonstrate a standard damage form (Figure 1). Anesthesia and analgesia were administered to all study groups (parenteral, enteral, and topical) for 5 days before each drug administration.

All experiments were allocated to four groups as control (C), parenteral (P), enteral (E), and topical (L). In group C (n=3), the lesions were created and no treatment was applied. In group P (n=6), GLN (Dipeptiven®, Fresenius Kabi) at a dose of 0.4 mg kg⁻¹ day⁻¹ was slowly injected to the tail vein using an insulin needle. In group E (n=6), the feeding tube (no. 6, 10 cm) was pushed forward from the mouth to the stomach, and GLN (Resource Glutamin®, Nestle) at a dose of 1 g kg⁻¹ day⁻¹ was administered without contact to the oral mucosa. In group L (n=6), GLN (Resource Glutamin®, Nestle) at a dose of 1 g kg⁻¹ day⁻¹ was administered by applying the ear bar to the lesion. Drug administration was performed in all study groups by repeating the procedure for 5 days twice a day at the same time. The experimental design is presented in Table 2.

Macroscopic Evaluation: After the lesions were created, they were photographed using a high-resolution machine before the drug administration during 5 days. The healing process of the lesions was macroscopically observed with respect to the presence of redness, edema, bleeding, and scar tissue.

Obtaining Tissue Samples: Euthanasia was performed after 5 days once the lesion had been created by intraperitoneally injecting ketamine 200 mg/kg (Ketalar®) and thiopental sodium 150 mg/kg (Pental®). Scar tissue was dissected and divided into

Table 1. Weight of animals, drugs, and dosages

	Control group (n=3) Mean±StdD	Parenteral group (n=6) Mean±StdD	Enteral group (n=6) Mean±StdD	Topical group (n=6) Mean±StdD
Weight (mg)	292.0±10.58	303.3±12.69	289.2±18.03	297.0±18.54
Ketamine (Ketalar®) (mg)	21.90±0.79	22.73±0.95	21.65±1.32	22.22±1.41
Xylazine (Rompun®) (mg)	1.46±0.05	1.48±0.07	1.43±0.08	1.43±0.10

StdD: standard deviation

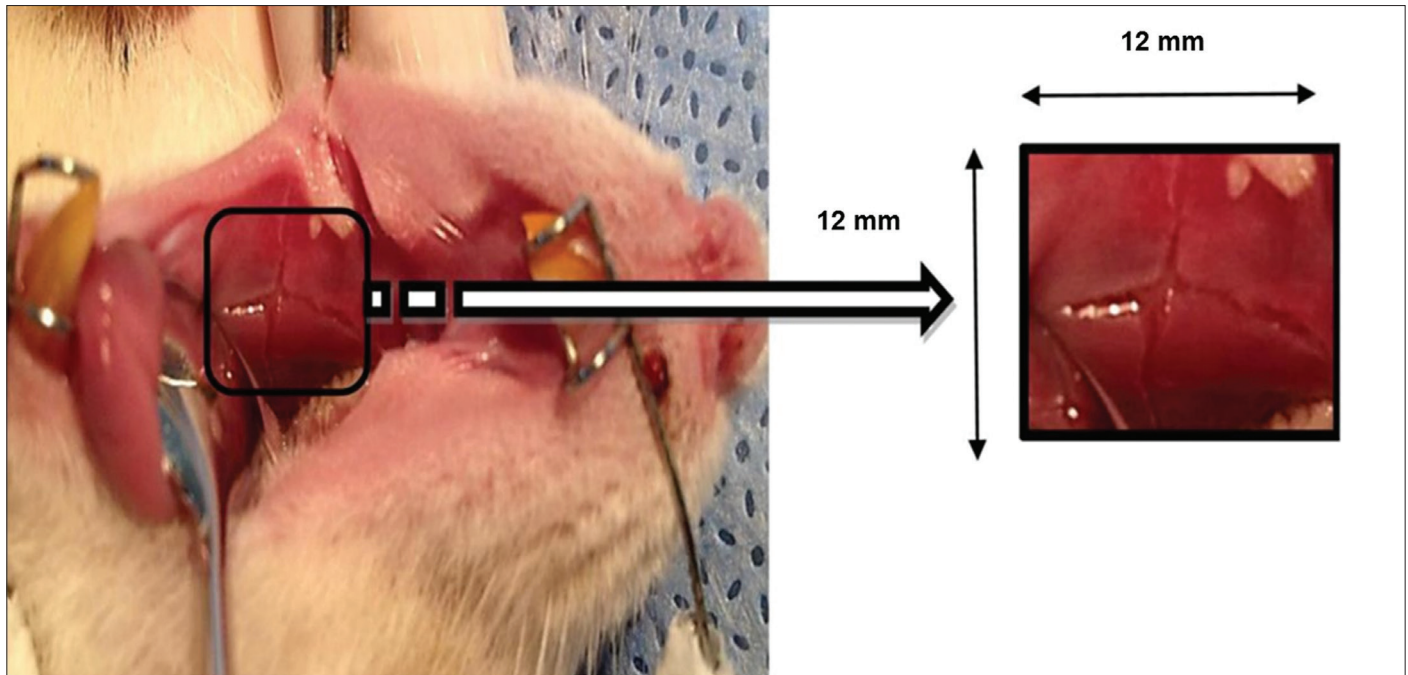


Figure 1. Making oral mucosal lesion

Table 2. Experimental design

Groups	No. of animals
Group C: control group	
Making purely traumatic oral mucosal lesion	3
Group P: parenteral group	
Administered by parenteral GLN1 (0.4 mg kg ⁻¹ day ⁻¹)	6
Group E: enteral group	
Administered by (feeding tube) enteral GLN (1 g kg ⁻¹ day ⁻¹)	6
Group T: topical group	
Administered by (ear bar) topical GLN (1 g kg ⁻¹ day ⁻¹)	6
GLN: glutamine	

two samples-one of the samples was stored for histopathological evaluation and the other one was used for the analysis of oxidative stress factors.

Histopathological Evaluation: Biopsy specimens were embedded in paraffin, cut, and stained with hematoxylin and eosin after 48h of formalin fixation. These specimens were analyzed by a pathologist blinded to the experimental study. First, cross-sections were scanned, and then areas of pathological changes were characterized. Epithelial proliferation, acute inflammation, vascular proliferation, and fibrosis that are important for wound healing were evaluated based on the pathological scoring criteria generated by a pathologist. The modified and updated form of the Shafer histopathological scoring criteria (5) for all parameters was assessed on

two scores based on intensity and diffuseness of the cells (score 1: nothing to appear or <10% on section, score 2: ≥10% on section).

Biochemical Analysis: Tissue samples obtained for biochemical analysis were exposed to spectrophotometric measurements using the supernatant Elisa method with a 450-nm wavelength. An Easybiofarm (China) commercial kit was used for malondialdehyde (MDA, lipid peroxidation product), superoxide dismutase (SOD, antioxidant), glutathione peroxidase (GSH-Px, enzymes of antioxidant defense system), and hydroxyproline (HYP) measurements.

Statistical Analysis

Histopathological and biochemical evaluation results were evaluated using the Statistical Package for Social Sciences version 9.0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) Fisher's exact test, Chi-square test, and Mann-Whitney U test were used to compare binary histopathological evaluation parameters between the groups. $p < 0.05$ was considered statistically significant in resulted values. For biochemical evaluation parameters, differences among groups were analyzed using Kruskal-Wallis test, and Mann-Whitney U test with a Bonferroni correction was used for pairwise comparisons. $p < 0.02$ was considered statistically significant in resulted values.

RESULTS

Macroscopic Findings: The control group had redness, edema, and bleeding at 48-72h and scar tissue at days 4 and 5. The parenteral group had redness, less edema, and bleeding at 24-36h and scar tissue at days 3 and 5. The enteral group had redness, edema, and bleeding at 24-48h and scar tissue at days 3 and 5. The topical group had redness and edema at 24-48h and scar tissue at days 3 and 5.

Histopathological Findings: There was a significant difference between the control and parenteral groups in terms of epithelial proliferation ($p=0.012$) (Figure 2); between the control, parenteral, and enteral groups in terms of acute inflammation ($p=0.018$)

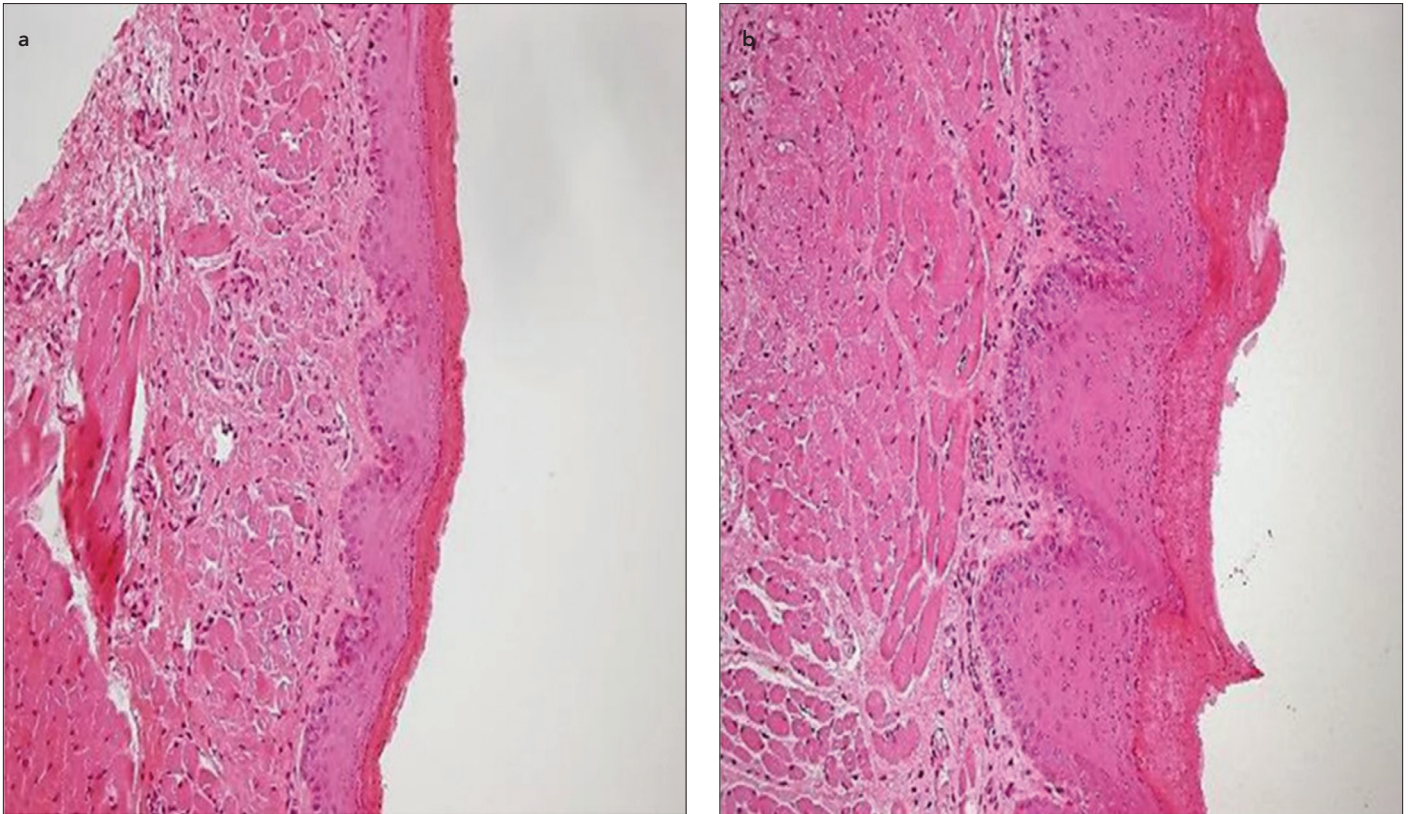


Figure 2. a, b. Epithelial proliferation (a) control group and (b) parenteral group

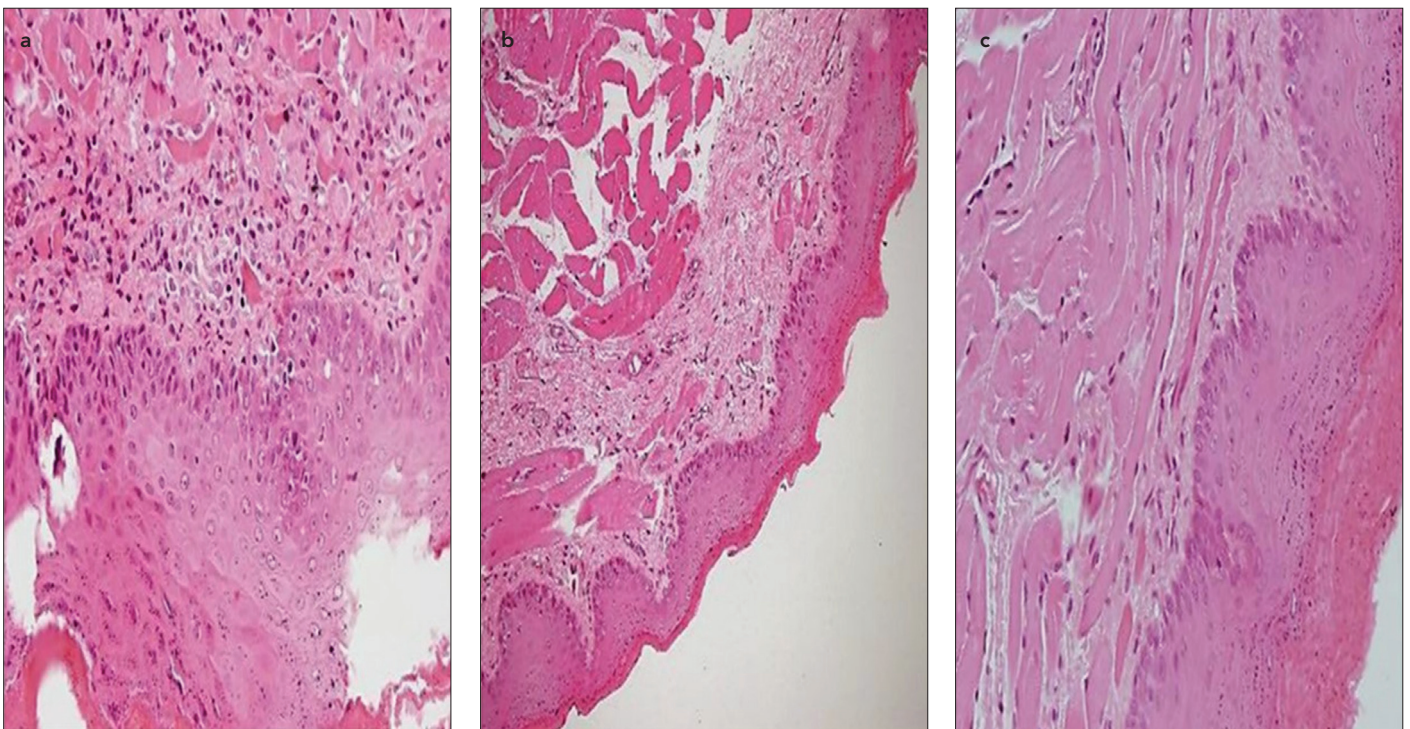


Figure 3. a-c. Acute inflammation (a) control group (b) parenteral group, and (c) enteral group

(Figure 3); and between the control and topical groups in terms of fibrosis ($p=0.029$) (Figure 4). Histopathological evaluation is presented in Table 3.

Oxidative Stress Analysis: There was no significant difference between the groups in SOD, GSH-Px, and HYP levels. In terms of MDA values, there was a significant difference between the

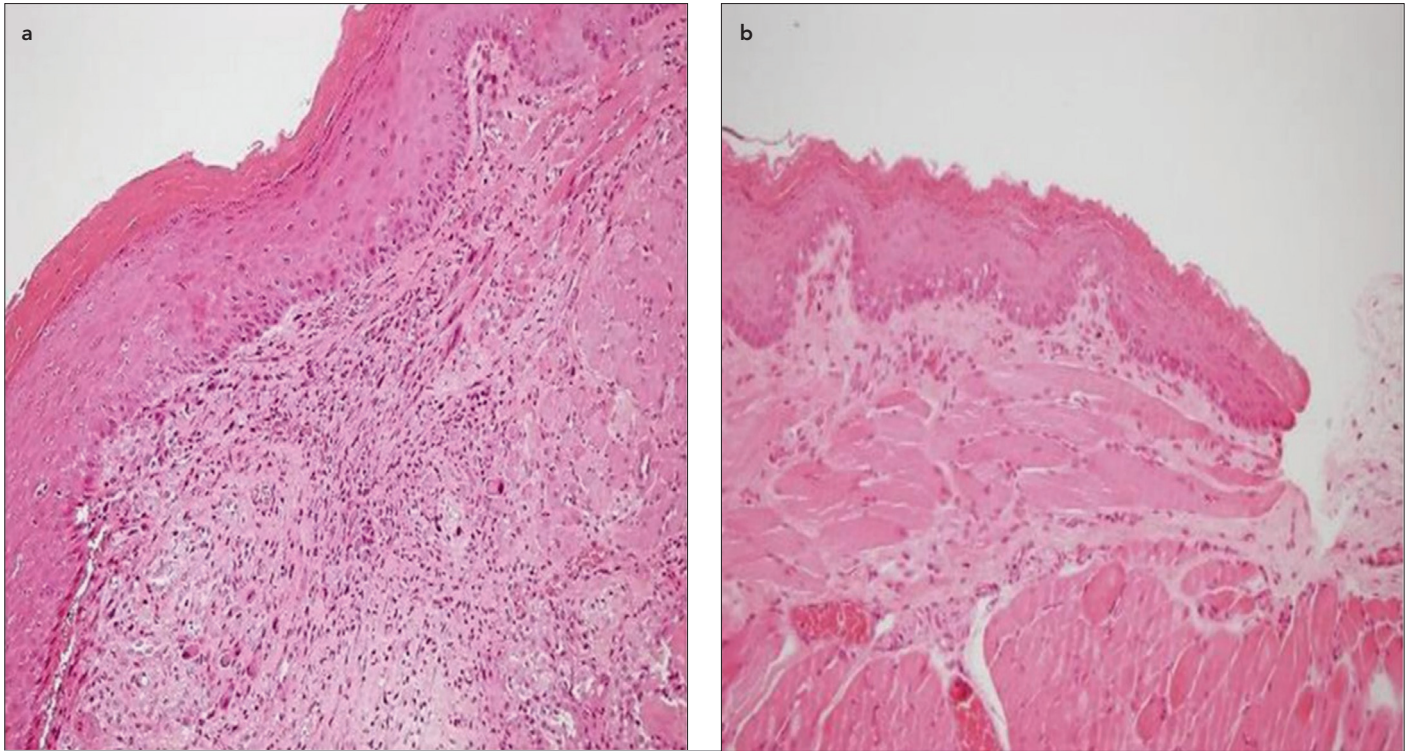


Figure 4. a, b. Fibrosis (a) control group and (b) topical group

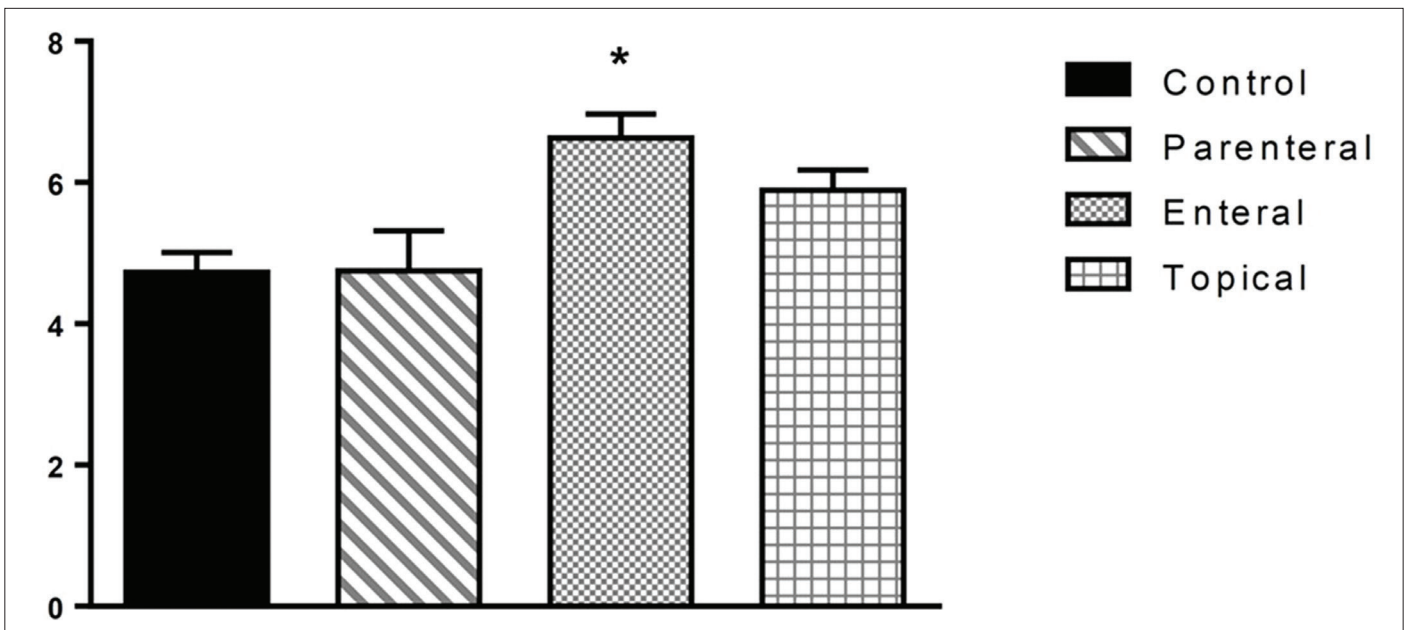


Figure 5. MDA levels, mean value, and standard deviation (StdD). *Significant difference between the control and enteral groups

control and enteral groups ($p < 0.02$ and $p < 0.02$, Figure 5). Oxidative stress analysis of MDA, SOD, GSH-Px, and HYP is presented in Table 4.

DISCUSSION

In this experimental animal model, the effects of GLN administration via the topical or systemic (enteral and parenteral) route in the treatment of traumatic oral mucosal lesions were demonstrated. The healing process of the lesions lasting days, months,

or even years is a dynamic process. GLN appears to be more effective in the initial 3–5 days in which it has a turnover time of mucosal cells after mucosal damage (6).

A normal wound healing process comprises the inflammatory and proliferative phases, maturation, and remodeling. Several topical and systemic agents were used for shortening the process and studied to accelerate the wound healing process (7). In normal wound healing, evaluation of the interaction between

Table 3. Histopathological evaluation

	Control group (n=3) (Score 1/Score 2)	Parenteral group (n=6) (Score 1/Score 2)	Enteral group (n=6) (Score 1/Score 2)	Topical group (n=6) (Score 1/Score 2)	p
Epithelial proliferation, n	3/0*	0/6*	4/2	2/4	0.012*
Acute inflammation, n	0/3**	6/0**	5/1*	3/3	0.018**
Vascular proliferation, n	1/2	0/6	0/6	1/5	0.486
Fibrosis, n	0/3***	3/3	3/3	6/0***	0.029***

n: number of experiments, score 1: nothing to appear or <10%, score 2: ≥10% in section, * shows the significance between Control and Parenteral, ** shows the significance between Control, Parenteral and Enteral, *** shows the significance between Control and Topical

Table 4. Oxidative stress analysis of MDA, SOD, GSH-Px, and HYP

	MDA (ng/mL)	SOD (ng/mL)	GSH-Px (ng/mL)	HYP (ng/mL)
Control group (n=3) Mean±StdD ⁵	4.72±0.49	0.22±0.22	106.00±83.62	811.66±110.71
Parenteral group (n=6) Mean±StdD	4.75±1.37	1.34±1.71	108.00±11.41	1063.16±274.08
Enteral group (n=6) Mean±StdD	6.63±0.82	1.31±1.23	89.66±44.41	837.16±231.41
Topical group (n=6) Mean±StdD	5.97±0.64	3.46±3.27	93.16±26.50	765.83±286.15

GSH-Px: glutathione peroxidase; HYP: hydroxyproline; MDA: malondialdehyde; SOD: superoxide dismutase; StdD: standard deviation

clinical, cellular, and other factors plays an important role in the planning and development of convenient therapeutic methods (8). In the macroscopic evaluation in our study, the control group had redness, edema, and bleeding on day 3 and scar tissue on days 4 and 5 after creating the lesions. However, the study groups had redness, edema, and bleeding on day 2 and less extent of scar tissue. Further, there was a significant difference between the control and parenteral groups in terms of epithelial proliferation ($p=0.012$). A positive effect of GLN on epithelial proliferation was observed; however, there was no significant difference between the control and other study groups. Also, there was no significant difference between the study groups. The results of the enteral and topical groups were similar, although the best results in the study groups were observed in the parenteral group. Previous studies have shown that the enteral administration of GLN instead of parenteral administration reduces mucosal atrophy, bacterial translocation, and the incidence of sepsis (9).

Glutamine (GLN) administration via the enteral route is more effective than that via the parenteral route that has limited effects on intestinal cells (10). However, in our study, parenteral results had a better healing process. Muscle and plasma GLN levels are reduced during the period of catabolic stress. GLN is an important energy source for continuity, maintenance, and repair of gastrointestinal mucosa and for reducing intestinal mucosal injury. Inflammation is a response that occurs against tissue damage caused by infections and physical or chemical agents

in organisms. Erbil et al. (11) reported that GLN has benefits for the inflammation process of intestinal cells. In our study, acute inflammatory cells were more widespread and intense in the control group than in the study groups. A presence of acute inflammatory cells for a longer time was considered to be cleaned in a longer time. Contrary to our expectations, acute inflammatory cells were located for a longer time and more intensive when the topical group compared to parenteral and enteral group. Therefore, wound healing was observed starting later. Topical GLN was not the reason behind the shortened time of acute inflammation. Thus, the difference between the enteral and topical groups was the slight inevitable trauma on the mucous layer in topical application, making acute inflammation to persist. A better result in the parenteral group was considered because the optimal level without plasma GLN had been exposed to presystemic elimination. It was considered that the optimal plasma GLN level was reached via the systemic route similar to the enteral route just after topical application because of the swallowing reflex.

Enteral supplementation cannot be routinely used because of the instability of GLN solution. Topical GLN provides the growth of gastrointestinal cells, preventing evolving intestinal atrophy in total parenteral nutrition patients (12). Topical GLN would be useful for enhancing mucosal contact. However, in our study, the same result was not obtained. Skubitz et al. reported that topical-oral GLN after chemotherapy reduces the grade and duration of mucositis. Similarly, Anderson et al. (13) reported that topical-oral

GLN reduces the grade of oral mucositis and decreases oral pain as soon as 4-5 days.

Revascularization in the wound healing process is very important in terms of nutrition of the damaged tissue area. In our study, there was no significant difference between the control and study groups in terms of vascular proliferation. Although it was expected that it would be better for vascular proliferation for topical GLN, there was no difference compared with the study groups.

A normal wound healing process does not always have an expected conclusion. It may result as a scar tissue development and failure to catch up with old properties of the healed area. It is important in clinical practice that wound healing resulted in shorter time and less sequelae. In our study, there was a significant difference among the control and topical groups in terms of fibrosis ($p=0.029$). The control group had widespread and intensive fibrosis, whereas the topical group had less grade of fibrosis. Thus, GLN allowed re-epithelialization by delaying or preventing fibrosis. San-Miguel et al. reported that GLN significantly prevents the occurrence of intensive fibrosis in studies on the effects of antifibrinogen (14).

Wound healing is a pathophysiological process that includes cellular interaction and biochemical events. Reactive oxygen species in cells is continuously produced during normal metabolism, and the cells protect themselves from the damage of products by antioxidant mechanisms. However, the tissues face oxidative damage if that balance is corrupted (15). Increasing SOD and MDA levels is claimed in the presence of oxidative stress. The increase of SOD activity demonstrates the capacity of cellular antioxidant activity, and the increase of MDA demonstrates the degree of severity of cellular damage (16). SOD and MDA are observed in the featured parameters efficacy of antioxidant therapy and the assessment of the presence of oxidative stress. SOD and GSH-Px activity is increased in the presence of oxidative stress (17). Steiling et al. (18) reported in their experimental study of wound healing in mice that SOD and GSH-Px levels are increased with oxidative stress in scar tissue. In addition, the increased expression of antioxidant enzymes during healing was evaluated for the purpose of adapting to the increased oxidative stress. In our study, SOD levels of the control group were lower than those of the study groups. A high SOD level was interpreted as a better elimination of free radicals by increasing enzymatic activity. SOD levels were higher in the topical group than in the parenteral and enteral groups; thus, GLN administered topically increased the SOD levels more. Marques et al. (19) reported in an experimental mucosal damage secondary to portal hypertension that GLN administration prevents the reduction in the SOD enzyme activity. In our study, high GSH-Px levels were interpreted as a better elimination of free radicals by increasing enzymatic activity in parallel observation of macroscopic and microscopic viewing.

Increased free radicals or decreased antioxidant defense mechanism leads to increased serum MDA levels. In our study, there was a significant difference between the control and enteral groups in terms of MDA levels ($p<0.02$), whereas there was no increase in antioxidant enzyme compatible with increasing MDA level. These results can be interpreted as adjustment disorder of increased oxidative stress.

To evaluate wound healing, one of the most commonly used methods is measuring collagen levels. Generally, the determination of HYP level, which is abundant in collagen structure and less in the structure of other proteins, to identify the quantity of collagen tissue is the most commonly used method (20). In our study, tissue integrity was protected on the best level in the parenteral group that was not allowed for re-epithelialization.

Study Limitations

The limitation of the present study was the small number of samples that would consequently lead to partial inconclusive results. Further studies using larger sample size are suggested to obtain more precise results in the future.

CONCLUSION

A positive effect of GLN administration was observed in the treatment of traumatic oral mucosal lesions. It was considered that GLN administration via the topical or enteral route may present an alternative on traumatic oral mucosal lesions. However, GLN administration via the parenteral route had better results than that via topical and enteral routes.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this experimental study from the Animal Experiments Local Ethics Committee (Date: 30.01.2012, Protocol no: 2012-07) and conducted at the Animal Experiments Laboratory of Cerrahpaşa School of Medicine.

Informed Consent: N/A

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Financial Disclosure: This work was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University (Project number: 23763).

Acknowledgment: Thanks to M. D. Rovnat Babazade, M. D. Cem Sayilgan and Prof. Meltem Ercan for their contributions on analyzing and revising of manuscript.

Etik Komite Onayı: Bu deneysel çalışma için etik komite onayı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmış (Tarih: 30.01.2012, Protokol no: 2012-07) ve çalışma Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Hasta Onamı: Uygulanabilir değil.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje numarası: 23763).

Teşekkür: M.D. Rovnat Babazade, M.D. Cem Sayılğan ve Prof. Meltem Ercan'ın bu makalenin analizi ve gözden geçirilmesine katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

REFERENCES

1. Köroğlu G. Hemşirelerin kemoterapiye bağlı gelişen oral mukozite ilişkin bilgilerin saptanması. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara. Yüksek Lisans Tezi, 2007.
2. Naidu MU, Ramana GV, Rani PU, Mohan IK, Suman A, Roy P. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004; 6: 423-31.
3. Ohtani M, Kawada S, Seki T, Okamoto Y. Amino acid and vitamin supplementation improved health conditions in elderly participants. *J Clin Biochem Nutr* 2012; 50: 162-8.
4. Rubio IT, Cao Y, Hutchins LF, Westbrook KC, Klimberg VS. Effect of glutamine on methotrexate efficacy and toxicity. *Ann Surg* 1998; 227: 778-80.
5. Shafer W, Hine M, Levy B. A textbook of oral pathology. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1983. p. 594.
6. Klimberg VS, Salloum RM, Kasper M, Plumley DA, Dolson DJ, Hautamaki D, et al. Oral glutamine accelerates healing of the small intestine and improves outcome after whole abdominal radiation. *Arch Surg* 1990; 25: 1040-5.
7. Li J, Chen J, Kirsner R. Pathophysiology of acute wound healing. *Clin Dermatol* 2007; 25: 9-18.
8. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; 29: 5-17.
9. L-Glutamine. *Altern Med Rev* 2001; 6: 406-10.
10. Hall JC, Heel K, McCauley R. Glutamine. *Br J Surg* 1996; 83: 305.
11. Ersin S, Tuncyurek P, Esassolak M, Alkanat M, Buke C, Yılmaz M, et al. The prophylactic and therapeutic effects of glutamine and arginine-enriched diets on radiation-induced enteritis in rats. *J Surg Res* 2000; 89: 121-5.
12. Li J, Langkamp-Henken B, Suzuki K, Stahlgren LH. Glutamine prevents parenteral nutrition-induced increases in intestinal permeability. *JPEN* 1994; 18: 303-7.
13. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, Wischmeyer PE, Corey B. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with glutamine. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 501-13.
14. San-Miguel B, Crespo I, Kretzmann NA, Mauriz JL, Marroni N, Tuñón MJ, et al. Glutamine prevents fibrosis development in rats with colitis induced by 2, 4, 6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid. *J Nutr* 2010; 140: 1065-71.
15. Serarslan G, Altug ME, Kontas T. Effect of caffeic acid phenethyl ester on plasma lipid peroxidation, antioxidant status and nitric oxide levels in incisional wound model. *Türkderm* 2007; 41: 11-4.
16. Eris O, Cankayali I, Sezer E, et al. The effect of N-Acetylcysteine on oxidative stress in induced hemorrhagic shock model in rats. *J Turk Anaesth Int Care* 2009; 37: 208-216.
17. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology* 2000; 153: 83-104.
18. Steiling H, Munz B, Werner S, Brauchle M. Different types of ROS-scavenging enzymes are expressed during cutaneous wound repair. *Exp Cell Res* 1999; 247: 484-94.
19. Marques C, Mauriz JL, Simonetto D, Marroni CA, Tuñón MJ, González-Gallego J, et al. Glutamine prevents gastric oxidative stress in an animal model of portal hypertension gastropathy. *Ann Hepatol* 2011; 10: 531-9.
20. Hendriks T, Mastboom WJ. Healing of experimental intestinal anastomoses. parameters for repair. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 891-901.



Larinksin Farklı Organ Koruma Cerrahilerinin Ses Kalitesi Üzerine Etkisinin Algısal ve Akustik Yöntemlerle Karşılaştırılması

Comparison of the Effects of Different Organ Preservation Surgeries on Voice Quality by Perceptual and Acoustic Methods

Fatma Esen Aydın¹ , Ahmet Ataş² , Şefik Hoşal³ 

¹Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³Kulak Burun Boğaz Merkezi, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Esen Aydın¹ F, Ataş A, Hoşal Ş. Comparison of the Effects of Different Organ Preservation Surgeries on Voice Quality by Perceptual and Acoustic Methods. JAREM 2019; 9(1): 14-21.

ÖZ

Amaç: Larinks kanserinin cerrahi tedavisi sonucunda larinksin kısmen veya tamamen alınması hastada anatomik, fizyolojik, psikolojik ve sosyal birçok faktörü değiştirmektedir. Organ Koruma Cerrahilerinde de cerrahi sonrası hastaların yaşam kalitelerini etkileyen temel unsurlardan biri 'ses fonksiyonu'dur.

Çalışmamız, larinksin farklı organ koruma cerrahi türlerinden sonra gelişen disfoninin derecesini karşılaştırmak için prospektif, vaka-kontrollü olarak planlanmıştır. Cerrahi tekniklerden Endolaringeal Lazer Cerrahisi, Vertikal Parsiyel Larinjektomi, Supraglottik Larinjektomi ve Suprakrikoid Parsiyel Larinjektomi'den oluşan çalışma grubu (n=49) ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun (n=20) ses kaliteleri karşılaştırılmıştır.

Yöntemler: Hikaye alımı ardından Algısal Analiz, Videolaringostroboskopi ve Akustik Analiz değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışma grubundaki cerrahi türlerinin değerlendirme bulguları hem kendileri arasında hem de kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Akustik analiz ve algısal analiz skorlarına göre normal ses kalitesine en çok yaklaşan değerler Supraglottik Larinjektomi, normal ses kalitesinden en çok uzaklaşan değerler Suprakrikoid Parsiyel Larinjektomi'de görülmüştür. Endolaringeal Lazer Cerrahisi ve Vertikal Parsiyel Larinjektomi arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Supraglottik kompresyonun Suprakrikoid Larinjektomide, Supraglottik Larinjektomi ve Endolaringeal Lazer Cerrahilerine göre daha şiddetli olduğu tespit edilmiştir (p<0.008).

Sonuç: Bu çalışmada elde edilen Akustik Analiz ve Algısal ses değerlendirmesi bulguları, genel olarak literatürle uyumlu olmak ile beraber; çok yönlü bir ses değerlendirmesi ile dört ayrı parsiyel cerrahi türünü aynı anda karşılaştırması yönüyle farklılık göstermektedir. Grupları oluştururken farklı rekonstrüksiyon teknikleri gibi özellikler dikkate alınarak eşit sayıda alt grupların dahil edilmemesi çalışmanın en önemli limitasyonunu oluşturmaktadır.

Anahtar kelimeler: Larinks kanseri, organ koruma cerrahisi, ses değerlendirmesi, ses kalitesi

ABSTRACT

Objective: As a result of partial or total surgical removal of the larynx due to larynx cancer, there are several aspects of patient's life that are altered, such as the anatomical, physiological, psychological, and social aspects. One of the key elements that affect the quality of life of postoperative patients in organ-preserving surgeries is the vocal function.

This study is designed as a prospective case-controlled study aimed at comparing the degree of dysphonia occurring after the implementation of different conservational laryngeal surgery types. The voice quality of the study group (n=49) consisting of the individuals who underwent endolaryngeal laser surgery, vertical partial laryngectomy, supraglottic laryngectomy, and supracricoid partial laryngectomy has been compared with the voice quality of healthy control group (n=20) individuals.

Methods: After receiving the patient history, evaluations were made, including perceptual analysis, videolaryngoscopic examination, and acoustic analysis. For all evaluations, the control group and the study group findings were compared.

Results: According to the perceptual and acoustic analysis scores, the supraglottic laryngectomy subjects had the closest findings to the normal voice quality, whereas the supracricoid partial laryngectomy group was the most distant among surgery groups. There were no significant differences between the endolaryngeal laser surgery and vertical partial laryngectomy participants. The supraglottic compression parameter was found to be worse in supracricoid partial laryngectomy compared to supraglottic laryngectomy and endolaryngeal laser surgery.

Conclusion: Although the findings of the acoustic analysis and perceptual voice evaluation results obtained in this study are generally consistent with the literature, the present study differs in that it compared four different partial surgical procedures with a versatile voice evaluation. Limitations to this study are not considering different reconstruction techniques and no subgroups equal in number.

Keywords: Larynx cancer, conservational laryngeal surgery, voice evaluation, voice quality

ORCID IDs of the authors: F.E.A. 0000-0002-5624-267X; A.A. 0000-0002-8673-6793; Ş.H. 0000-0002-1912-4287.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Fatma Esen Aydın¹,
E-posta / E-mail: fesen04@gmail.com

Geleş Tarihi / Received Date: 17.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 06.07.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2117

GİRİŞ

Larinks kanseri tek başına radyoterapi, cerrahi, kemoterapi ya da bunların kombine kullanılması ile tedavi edilebilmektedir. Cerrahi tedavi sonucunda larinksin kısmen veya tamamen alınması hastada anatomik, fizyolojik, psikolojik ve sosyal birçok faktörü değiştirmektedir (1). Bu değişiklikler nedeni ile hastaların ses üretim mekanizması üzerinde de etkilenmeler görülmektedir. Hastalar sıklıkla seste boğukluk, ses şiddetinde azalma, artmış vokal efor veya nefesli ses üretiminden şikâyet etmektedir (2).

Larinks kanserinde en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde, tümörün uzanımının yanı sıra tedavi öncesi laringeal fonksiyon, eşlik eden kronik hastalıklar ve hastanın beklentileri gibi birçok faktör gözönünde bulundurulmaktadır (3-7). Tedavi seçeneklerinden biri olan organ koruma cerrahisi, larinksin konuşma, yutma ve respirasyon gibi fizyolojik fonksiyonlarını koruyarak larinksin bir kısmının alındığı cerrahilerin kombinasyonu olarak tanımlanmaktadır (7, 8). Bu cerrahilerden endolaringeal lazer cerrahisi (ELC), supraglottik larinjektomi (SGL), vertikal parsiyel larinjektomi (VPL) ve suprakrikoid parsiyel larinjektomi (SCPL) teknikleri sık kullanılan tekniklerdendir (7, 9). Larinks cerrahisi sonrası hastaların yaşam kalitelerinde vokal fonksiyonların öneminin çok büyük olmasına rağmen, farklı cerrahi tekniklerle korunan vokal fonksiyon sonuçları ile ilgili literatürde sınırlı sayıda veri bulunmaktadır (10, 11). Farklı organ koruma cerrahisi türlerini karşılaştıran sınırlı sayıda çalışmada ses kalitesi subjektif ve objektif yönleriyle geniş bir yelpazede değerlendirilmemiştir (12, 13).

Ses kalitesinin değerlendirilmesinde ses handicap indeksleri, akustik analiz ve algısal analiz en sık kullanılan yöntemlerdendir (14). Akustik analizde; daha yaygın olarak fundamental frekans (F0), jitter, shimmer ve gürültü/harmoni oranı (GHO) ölçülmektedir (15-17). Subjektif Analiz değerlendirmesi başlığı altında kabul edilen Algısal Analiz, ses kayıtlarının ses alanında çalışan uzmanlarca (Dil ve Konuşma Terapistleri ve/veya Larengologlar) tarafından dinlenerek sesin insan kulağıyla değerlendirildiği yöntemdir (9, 18, 19). Aynı amacı hedefleyen başka yöntemler olmasına rağmen GRBAS yöntemi, literatürde altın standart kabul edilmektedir (11, 20). GRBAS yönteminde, G (Grade): tüm özellikleriyle ses kalitesini, R (Roughness) (düzensizlik): sesteki kabalaşma ve frekanstaki irregüler fluktürasyonları, B (Breathiness) (nefeslilik): hava kaçığının yarattığı türbülansı, A (Astheny): seste güçsüzlük, zayıflık ve hipokinetik, hipofonksiyonelliği, S (Strain): sesteki aşırı efor, gerginlik ya da hiperfonksiyonel, hiperkinetik sesi ifadelerine karşılık gelir. Bu metodda, ses bozukluğunun derecesi beş ayrı ifade için, her bir ifade kendi içinde 0 ile 3 puan arasında değer verilerek belirlenmektedir (20).

Ses kalitesinin enstrümental değerlendirmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan videolaringostroboskopi (VLS), larinksin yapısal değişikliklerini ve anormal hareketini görsel olarak görüntülemeye yardımcıdır (21, 22).

Literatürdeki çalışmalarda, Organ Koruma Cerrahisi geçiren hasta grubunda akustik analiz ve algısal analiz bulguları ile ilgili pek çok veri varken, VLS değerlendirmesi bulguları ile ilgili verilerin sınırlı olduğu gözlenmektedir (23, 24).

Ses çok boyutlu olduğundan, objektif ve subjektif yönleri ile incelenmesi gerekmektedir (14, 18, 25). Ancak farklı çalışmalarda elde

edilen algısal analiz bulguları ile akustik analiz bulguları arasındaki korelasyonlarda da farklı sonuçlar mevcuttur (24). Dolayısıyla Organ Koruma Cerrahisi geçiren hasta grubunda sesin etkilenme derecesini değerlendirirken çoklu modalitelerin kullanımı özellikle önem kazanmaktadır (14, 24).

Bu çalışmanın temel amacı; Larinks kanseri nedeniyle farklı organ koruma cerrahileriyle tedavi edilen hastaların ses kalitesindeki bozulmalarının derecelerini değerlendirmektir. Bu tür bir değerlendirme, değişken derecelerde lokal ilerleme gösteren tümörlerin tedavisinde en uygun cerrahi tekniğin seçiminde; ses kalitesinin etkilenimi açısından uzmanlara yararlı bilgiler sağlayacaktır.

YÖNTEMLER

Araştırmamıza dâhil edilen çalışma ve kontrol gruplarının değerlendirmeleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ve Odyoloji ve Konuşma Bozuklukları Bölümü'nde yapılmıştır (Hacettepe Üniversitesi Etik Kurul Karar Numarası: LUT 10/27-8).

Bireyler

Çalışma grubunu; parsiyel larinks cerrahisi geçirmiş, 60 erkek katılımcı, kontrol grubunu ise Kulak Burun Boğaz (KBB) muayene sonuçları normal bulunan 20 erkek katılımcı oluşturmuştur. Çalışma grubundaki 60 katılımcının ses kayıtları vanAs-Brooks'un belirttiği kriterlere göre incelenmiş ve akustik ses analizinin güvenilir yapılabileceğine karar verilen 49 hastanın bulguları değerlendirmeye alınmıştır (26).

Çalışma grubundaki bireylerin dahil edilme kriterleri; son yapılan KBB muayenesi sonucuna göre tümörün nüks etmemiş olması ve metastaz olmaması, değerlendirme tarihi itibari ile, geçirilen larinks cerrahisi tarihinden itibaren en az 2 ay geçmiş olması, herhangi bir sistematik veya nörolojik problemin eşlik etmiyor olması olarak belirlenmiştir. Kontrol grubundaki bireylerin dahil edilme kriterleri; ses açısından herhangi bir dönemde şikâyet olmaması, sistematik veya nörolojik hastalığın olmaması, değerlendirme günü ses kalitesini etkileyebilecek üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiyor olmak, ilaç kullanmıyor olmak, sigara kullanmamak ve normal işitiyor olmak olarak belirlenmiştir.

Ses Değerlendirmesi

Akustik Değerlendirme

Akustik ölçüm, CSL (Computerized Speech Laboratory) Model 4300B -Kay Elemetrics kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen her bireye kayıt yapılmadan önce yapması gerekenler klinisyen tarafından gösterilmiş ve kayıt yapılmadan önce bireyin durumuna göre en az 1 kez tekrarlama istenmiştir. Kayıt sırasında bireyden dik durması istenmiş ve mikrofon ağza sol taraftan 45 derece açı ile 15 cm uzaktan tutularak kayıt yapılmıştır (28). Kişiler, kayıt esnasında aynı perde ve gürlüğü korumaları konusunda yönlendirilmiştir; Multi Dimensional Voice Profile (MDVP)'de en az 5 saniye süreyle /a/ sesi kaydedilmiştir. Akustik Ölçümden elde edilen kayıtların analizleri, dar band (600 nokta) spektrogramda, vanAs-Brooks'un alaringeal sesin akustin analizinde önerdiği kriterlere göre yapılmıştır (26). Akustik analize uygun olmadığı düşünülen 11 kayıt çalışmaya dahil edilmemiştir. MDVP analizinde, kaydın ilk ve son saniyeleri çıkarılarak, orta 3 saniye intervali alınmıştır (27). MDVP analizinde F0, Jitter, Shimmer, GHO, Ses

Türbülans İndeksi (STİ), Yumuşak Fonasyon İndeksi (YFİ) parametreleri dikkate alınmıştır.

Algısal Değerlendirme

Ekipman: GRBAS değerlendirmesi için bireylerden 117 kelime-lik 'Son Kuşlar' adlı standart düz metni normal perde ve gürültüde okumaları istenmiş, kayıtları Philips Marka SA3115/02 model, frekans tepkisi 80-18 khz arasında, GHO'su 80 dBden büyük, mono dahili mikrofonla Adaptive Differential Pulse-Code Modulation (ADPCM) ses kaydı programını içeren ses kayıt cihazı ile yapılmış kayıtlar Wav dosya formatında saklanmıştır.

Değerlendirme: Değerlendirme, ses alanında en az 5'er yıl deneyimleri olan iki Odyoloji, Ses ve Konuşma Bozuklukları Uzmanı'nın farklı zamanlarda ses kayıtlarını ikişer kez dinlemesi şeklinde yapılmıştır. Puanlamada, 0: Normal, 1: Hafif derecede etkilenme, 2: Orta derecede etkilenme, 3: Şiddetli derecede etkilenmeyi belirten rakamlar ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, iki uzmanın değerlendirme skorlarının ortalaması alınarak yorumlanmıştır.

Videolaringostroboskopi Değerlendirmesi

1-Ekipman: Değerlendirme, KBB Anabilim Dalı'nda yer alan 'KAY PENTAX RLS 9100B ışık kaynağı, 9200 C Dijital Strobe' cihazı kullanılarak elde edilmiştir. Değerlendirmede rijid endoskop kullanılmış olup, katılımcının öğürme refleksinin fazla olduğu durumlarda lokal anestetik bir ajan (lidocaine) kullanılmıştır.

2-Değerlendirme: Görüntüler değerlendirme sonrasında bilgisayara hasta ismiyle kaydedilmiş olup, analizler Larinks Cerrahisi alanında deneyimli bir KBB uzmanı tarafından, sonrasında standart bir değerlendirme formuna göre yapılmıştır. Değerlendirmeyi yapan uzman, hastalara kördür. Bu formda, Glottal Kapanma parametresi 1=Normal, 2=Kesintili, 3=Tamamlanmamış; Mukozal Dalga Varlığı Parametresi 1= Normal, 2= Az/Yok 3= Artmış; Supraglottik Kompresyon Parametresi 1=Hiç yok, 2-5=Şiddetli; Amplitüd Parametresi 1=Normal, 2-5=Fikse; Faz ve Asimetri Parametresi 1=Düzensizlik Hiç Yok, 2-5=Her Zaman Düzensiz; Vokal Fold Sınırı Parametresi 1=Düz, 2-5=Pürüzlü; Hareketsiz Segment Varlığı Parametresi 1=Evet, 0=Hayır ifadeleri ile puanlanmıştır (22).

Bulguların İstatistiksel Değerlendirmesi

İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 15,0 paket programı kullanılmıştır. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, en küçük ve en büyük değerler ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Kruskal Wallis testi ile incelenmiştir. Gruplar arasında fark bulunması durumunda çoklu karşılaştırmalar Bonferonni düzeltmeli Mann Whitney testi ile yapılmıştır. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında

farklılık olup olmadığına ise ki kare testi ile bakılmıştır. Sayısal değişkenler arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. GRBAS değerlendirmesinin güvenilirlik analizinde Cronbach Alpha katsayısı kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi 4 grup karşılaştırmalarında $p < 0,05$ olarak, Bonferonni düzeltmeli testlerde ise $p < 0,008$ olarak alınmıştır.

BULGULAR

Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen tüm bireyler erkek olup, yaş aralığı 41-78 arasındadır. Tablo 1'de çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş özellikleri belirtilmiştir.

Çalışma grubunda yaş ortalaması 56,53 olan 41-73 yaş arasında 49 katılımcı, kontrol grubunda ise yaş ortalaması 49,85 olan 41-78 yaş arasında 20 katılımcı yer almıştır.

Çalışma grubundaki bireylerin 13'ü VPL, 12'si SGL, 12'si SCPL ve 12'si ELC geçirmiştir.

Çalışmaya dâhil edilen katılımcıların cerrahi sonrası değerlendirmeleri arasında geçen süre en az 2 en fazla 165,47 ay olup, medyan değer

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen bireylerin gruplara göre yaş özellikleri

GRUP	SAYI	YAŞ (Yıl)		
		Min.	Ort.	Max.
Kontrol	20	41	49,85	78
Çalışma	49	41	56,53	73

Min: minimum; ort: ortalama; max: maksimum

Tablo 2. GRBAS parametrelerinin gözlemciler-içi güvenilirlik katsayısı

GÖZLEMCİLER	G	R	B	A	S
I. Gözlemci	0,818	0,652	0,833	0,72	0,716
II. Gözlemci	0,854	0,722	0,799	0,782	0,854

Tablo 3. GRBAS parametrelerinin gözlemciler-arası güvenilirlik katsayısı

Değer	G	R	B	A	S
Cronbach's Alpha	0,929	0,827	0,895	0,883	0,923

Tablo 4. Cerrahi türlerine göre GRBAS medyan değerlerinin dağılımı

CERRAHİ TÜRÜ	G	R	B	A	S
ELC	Orta	Hafif-Orta	Hafif-Orta	Hafif	Hafif
VPL	Orta	Orta	Orta	Hafif-Orta	Orta
SGL	Hafif-Orta	Hafif	Hafif-Orta	Hafif	Hafif
SCPL	Orta Şiddetli	Orta Şiddetli	Orta Şiddetli	Hafif-Orta	Hafif-Orta

0=Normal, 1=hafif, 1-2= hafif-orta, 2= orta, 2-3=orta-şiddetli, 3=şiddetli olarak sınıflandırılmıştır

20 aydır. Çalışma grubundaki katılımcılardan ikisinin Web eksizyon cerrahisi geçirdiği ve hiçbir hastanın ses terapisi almadığı tespit edilmiştir.

Değerlendirme Bulguları

Algısal Analiz Bulguları

Güvenirlilik Analizi

GRBAS değerlendirmesinin güvenirlik analizinde Cronbach Alpha katsayısı kullanılmıştır. Gözlemciler arası ve gözlemciler içi analiz sonuçları tüm değerler için literatürde tavsiye edilen değerlerin üstünde güvenirlik sağlamıştır. Tablo 2'de gözlemciler-içi güvenirlik katsayıları, tablo 3'de ise gözlemciler-arası güvenirlik katsayı değerleri gösterilmiştir.

Gözlemciler-içi analizde her iki gözlemcinin de R parametresinde en düşük güvenirlik değerlerine sahip olduğu görülmektedir. En yüksek güvenirliğin I. Gözlemci için G parametresinde, ikinci gözlemci için G ve S parametresinde olduğu görülmektedir.

Gözlemciler-arası analizde güvenirlik katsayısı büyükten küçüğe doğru G, S, B, A, R olarak tespit edilmiştir.

Kruskal-Wallis testiyle GRBAS değerlendirme skorları açısından cerrahi türleri arasında fark olduğu saptanan ($p < 0.05$) çalışmada, ikili grupların karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve $p < 0.008$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tablo 4'te grupların GRBAS etkilenim derecelerinin her parametre için Medyan değerler dikkate alınarak dağılımları gösterilmiştir.

Yukarıdaki tabloya göre, algısal olarak ses kalitesindeki etkilenmenin en az olduğu gruplar SGL ve ELC iken; en çok etkilenmenin olduğu gruplar VPL ve SCPL olarak dikkat çekmektedir. VPL ile SGL grupları arasında GRBAS'ın tüm parametrelerinde aralarında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.008$). VPL'li hasta grubunun

GRBAS değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. ELC ve VPL grupları arasında sadece S parametresinde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.008$). VPL grubunda S parametresinin skorlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. SGL ile SCPL grupları arasında A parametresi hariç diğer tüm parametrelerde anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.008$). G, R, B ve S parametrelerinde SCPL grubunun değerleri daha yüksek bulunmuştur.

Diğer bulgular özetlenecek olursa; ELC ve SGL grupları arasında parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark bulunmamıştır. ELC ve SCPL grupları arasında parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark bulunmamıştır. VPL ile SCPL grupları arasında parametrelerin hiçbirinde anlamlı fark bulunmamıştır.

Akustik Analiz Sonuçları

Kontrol grubuna göre SGL, VPL, ELC ve SCPL gruplarında daha yüksek F0 değerleri gözlenmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,005$). Tablo 5'de çalışma ve kontrol Gruplarında F0 değerleri gösterilmiştir.

Çalışma grubunda en yüksek F0 değeri SCPL grubundaki bireylerde, en düşük F0 değeri ise SGL grubundaki bireylerde tespit edilmiştir. Çalışma grubunda; F0 değerleri en yüksekten en düşüğe doğru sıralanırsa SCPL, VPL, ELC, SGL olarak söylenebilir.

Kontrol grubunun Jitter, Shimmer, GHO, STİ ve YFİ parametrelerinde elde edilen değerlerin aynı parametreler için VPL, SCPL ve ELC gruplarında elde edilen değerlerden farklı olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,008$).

Kontrol grubuyla SGL grubu arasında Jitter, Shimmer, GHO, STİ parametrelerinde farklılık bulunmuştur ($p < 0,008$).

Jitter parametresinde cerrahi türleri arasında SGL grubunun daha düşük medyan değere sahip olduğu gözlenmiştir. En düşükten yükseğe doğru medyan değerler kontrol grubu, SGL, VPL, ELC ve SCPL gruplarında tespit edilmiştir.

Shimmer parametresinde de cerrahi türleri arasında en düşük medyan değer SGL grubuna aittir. SGL'yi takiben ELC gelmektedir; VPL ve SCPL gruplarında elde edilen değerler birbirine benzerdir.

Supraglottik larinjektomi (SGL) ile SCPL cerrahi türleri arasında Jitter, Shimmer, GHO, YFİ parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu parametrelerin sayısal değerlerinin SCPL grubunda daha yüksek olduğu gözlenmiştir. VPL ile SGL arasında Shimmer parametresinde farklılık bulunmuştur ($p < 0,008$). İki parametrenin de değerlerinin VPL'li grupta daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Tablo 5. Çalışma ve kontrol gruplarında F0 değerleri

CERRAHİ TÜRÜ	F0 (Hz)
ÇALIŞMA GRUBU	
ENDOLARİNGEAL LAZER CERRAHİSİ	169,00
VERTİKAL PARSİYEL LARİNJEKTOMİ	184,00
SUPRAGLOTTİK LARİNJEKTOMİ	156,50
SUPRAKRİKOİD PARSİYEL LARİNJEKTOMİ	217,50
KONTROL GRUBU	133,12

Tablo 6. Cerrahi türlerine göre sağ ve sol vokal foldların amplitüd değerlendirmesi

CERRAHİ TÜRÜ	AMPLİTÜD									
	SAĞ VOKAL FOLD					SOL VOKAL FOLD				
	N	F2	F3	F4	F5	N	F2	F3	F4	F5
ELC	4	2	0	2	3	1	2	0	3	6
VPL	5	1	2	2	0	2	2	3	0	4
SGL	3	1	5	1	2	3	2	0	2	5

Amplitüd N=Normal, F2=2.Derece Fikse, F3=3.Derece Fikse, F4=4.Derece Fikse, F5=5.Derece Fikse

Tablo 7. Glottal kapanma ve mukozal dalga özelliklerinin cerrahi türlerine göre gösterimi

CERRAHİ TÜRÜ	GLOTTAL KAPANMA			MUKOZAL DALGA			
	Tamamlanmamış	Tam	Kesintili	Sağ		Sol	
				Normal	Azalmış	Normal	Azalmış
ELC	7	1	4	4	8	2	10
VPL	5	2	5	4	8	8	4
SGL	6	1	6	5	7	3	9
SCPL	5	1	6	1	11	1	11

VLS Analizi Bulguları

Glottal kapanma parametresinde, tüm grupların medyan glottal kapanma parametresi puanı 2 veya daha büyük bulunmuş ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Mukozal dalga varlığı, faz ve asimetri, amplitüd, vokal kold sınırı parametrelerinin hastalarda etkilendiği görülmüş ve hareketsiz segmentlerin her cerrahi türünde mevcut olduğu görülmüştür; ancak hiçbirinde cerrahi türleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Mukozal dalga varlığı iki bireyde değerlendirilememiştir.

Suprakrikoid parsiyel larinjektomi (SCPL)'li grubun amplitüd, simetri, vokal fold sınırı parametreleri cerrahinin anatomik özellikleri uymadığı için değerlendirilememiştir. Bu parametreler için tüm ölçümler diğer üç cerrahi türü arasında hesaplanmıştır. Amplitüd sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Vokal fold hareketinin amplitüdü temel olarak normal amplitüd ve fikse vokal fold şeklinde incelenmiş, fikse seçeneği seçildiyse kendi içinde 2-5 arasında derece belirtecek şekilde puanlanmıştır.

Glottal Kapanma ve Mukozal Dalga Parametrelerinin Cerrahi Türlerine Göre Dağılımı ise Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7'de görülebileceği gibi mukozal dalga sağ ve sol vokal foldlar için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. VPL'li grupta rezeksiyonun yapıldığı tarafta (sağ/sol) mukozal dalganın azaldığı görülmüştür.

Videolaringostroboskopi (VLS) değerlendirmesinde, Supraglottik Kompresyon parametresi gruplar arasında farklılık göstermiştir. Özetlenirse, ELC ile SCPL grupları arasında farklılık gözlenmiş olup ($p=0,004$) SCPL grubunun skoru daha yüksek bulunmuştur. SGL ile SCPL grupları arasında farklılık gözlenmiş olup ($p=0,003$) SCPL grubunun skoru daha yüksek bulunmuştur.

TARTIŞMA

Sağlıklı kişilerde larinksin vibrasyon görevini yapan ana kısmı vokal foldlar iken, parsiyel larinjektomiyi takiben larinksin farklı bölgeleri vibrasyon yapan bir ossilatör görevini almaktadır. Anatomi ve fizyoloji bu cerrahilerde değişik derecelerde etkilendiği için cerrahi sonrası ses kalitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Çalışmamızda ele alınan parsiyel larinks cerrahi tekniklerinden SCPL grubundaki katılımcıların G, R ve B parametrelerinde orta-şiddetli, A ve S parametrelerinde hafif-orta derecede etkilenim bulunmuştur. Bu bulgu, çalışma grubunda G, R, B parametrelerinde en yüksek skora SCPL'li hastaların sahip olduğunu göstermektedir. Lallemand ve ark. (29), Bron ve ark. (30), Makeieff ve ark.'nın (31) belirttiğine göre, GRBAS skorlarında R ve G'de orta-şiddetli, B'de

hafif-orta, A'da hafif, S'de ise hafif ya da orta derecede etkilenim bulunmuştur. Bron (30) ve Makeieff'in (31) çalışmalarında en çok etkilenen parametreler R, B, S, A şeklinde tespit edilmiş olup, bunun nedeni olarak gözlemciler içi ve gözlemciler arası güvenilirlik ölçümlerinin yapılmamış olması yorumunu yazarlar kendileri belirtmiştir. Bizim çalışmamızda SCPL hasta grubunda en fazla etkilenen parametre sırasıyla G, R, B, A=S şeklindedir. Çalışmamızda, gözlemciler arası ve gözlemciler içi güvenilirlik ölçümleri yapılmış olup, oranları oldukça yüksektir. Bulgular, SCPL'de algısal olarak genel ses kalitesinde ve sesteki kabalıkta etkilenmenin belirgin olduğunu göstermektedir.

Literatürdeki VLS bulguları SCPL açısından incelendiğinde, Torrejano ve ark.'nın (32), VLS değerlendirmesinde neolarinksin vibrasyon yapan kısımlarının aritenoidlerin ön ve üst mukozal yüzeyleri, dil kökünün alt parçası ve bazen de hipofarinksin lateral duvarları olarak belirtilmektedir. Weinstein ve ark. (33) Krikohyoideopeksi (KHP) yönteminin uygulandığı SCPL'li hastalarda mukozal dalganın aritenoid kartilajların esnek mukozasında olmak ile beraber ana olarak aryteoid kartilajlarla epiglotun rijit yüzeyi arasında olduğunu söylemiştir.

Burada vurgulanması gereken bir nokta, larinksin VLS incelemesinde glottal kapanma, simetri, mukozal dalga gibi çalışmamızda değerlendirdiğimiz birçok parametre bulunmaktayken (22), bunların çoğunun parsiyel larinjektomili hastalarda kullanılamamakta olduğudur. Bazı araştırmacılar farklı cerrahilerin değerlendirilmesinde kullanılmak üzere farklı VLS formları geliştirmişlerdir (33). Çalışmamızda amaç, farklı ameliyat türlerini aynı değerlendirme yöntemleriyle karşılaştırmak olduğundan, standart VLS formu kullanılmıştır. Ancak bu hasta grubunda anatomik olarak değerlendirilmesi mümkün olmayan vokal foldlarla ilgili parametrelerden vokal fold sınırı, amplitüd ve simetri parametreleri değerlendirme dışı bırakılmış, mukozal dalga parametresi de bazı hastalarda değerlendirilememiştir. Literatürdeki diğer çalışmalarda, Weinstein ve ark. (33) korunan aritenoid sayısının ses kalitesini etkilemediği, bozulan ses kalitesinin glottal kapanmanın tam olmayışına bağlanabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, SCPL hasta grubunda VLS değerlendirmesinde incelenen Supraglottik kompresyon parametresinde oldukça yüksek değerler elde edilmiş olup, bu grupta ELC ve SGL'ye göre anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu farklılığın olası nedenleri arasında yeterli vibrasyonu sağlamak için kullanılan kontrolsüz ve aşırı supraglottik kompensasyon aktivitesi düşünülebilir. SCPL'li hasta grubunun VLS değerlendirmesinde incelenen mukozal dalga varlığı parametresi ise hastaların %90'ının üstünde azalmış/yok bulunmuştur.

Suprakrikoid parsiyel larinjektomi (SCPL)'li grubun Akustik Analiz sonuçları incelenirse, çalışmamızda F0 değeri 217,50 Hz olarak bulunmuştur. Literatürde Weinstein ve Webster'in (33, 34) çalışmalarında F0 düşerken Kuauhyama ve ark. (35) F0 değeri yükselmiştir. Kuauhyama'nın çalışmasında F0 değeri 243,7 Hz bulunmuştur.

Çalışmamızda Akustik Analiz değerlendirmesinde MDVP programında incelenen F0 haricindeki her parametre SCPL grubunda kontrol grubundan farklılık göstermiştir. Aynı zamanda SCPL, SGL'li grupla karşılaştırıldığında Shimmer, Jitter, değerleri açısından SCPL'li grubun daha kötü olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmamızdaki SCPL'li bireyler KHP ve krikohyoideoepiglettopeksi (KHEP) olarak ayrı gruplarda incelenmemiştir.

Literatürdeki benzer çalışmalar incelendiğinde, Lacourreye ve ark.'larının (36) çalışmasında, sonuçlarımıza paralel olarak jitter, shimmer ve GHO, SCPL'li grupta daha yüksek bulunmuştur. Pastore ve diğ. (37) çalışmasında şiddet dışındaki tüm akustik parametreler kontrol grubundan farklı bulunmuştur. Kuauhyama ve ark. (35) ve Heather ve ark.'nın (2) çalışmalarında da jitter ve shimmer değerlerinin arttığı tespit edilmiştir.

Çalışma gruplarından VPL, GRBAS skorlarına göre SCPL'den sonra en yüksek değeri alan gruptur. Literatürde, VPL sonrası gelişen glottik yetersizlik sonucunda disfoni olduğunu destekleyen birçok çalışma mevcutken (2, 7, 10) , GRBAS parametrelerinin incelendiği çalışma bulunamamıştır. VLS bulgularına gelindiğinde, VLS'de yetersiz glottal kapanma, irregüler mukozal dalgalar, amplitüdde azalma, vokal fold addüksiyonu boyunca anormal aritenoid hareketleri, dört hastada da laringeal ödem ve eritem görülmüştür (24).

Çalışmamızda VPL'li grubun VLS değerlendirmesinde, glottal kapanma parametresinin 5 hastada tamamlanmamış, 5 hastada kesintili ve 2 hastada tam olduğu görülmüştür. Diğer parametrelerden mukozal dalga ve amplitüd parametrelerinin VPL cerrahisi yapılan tarafta azaldığı görülmüştür.

Çalışmamızdaki VPL'li bireylerin F0 değeri 184,00 Hz'dir. Bu değer, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olmamakla beraber rakamsal olarak yüksektir. Literatürdeki bulgular incelendiğinde, Kim ve ark. (10); F0 değerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır. Bunun olası nedenleri olarak vibrasyon yapan alanın kısılması, sertliğin (*stiffness*) artıp kütle etkisinin azalmasını öne sürmüşlerdir. Ancak Hirano'nun (38) çalışmasında F0 kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda akustik analizde VPL'li hastaların ses kalitesinin kontrol grubundan oldukça farklı olduğu Jitter, Shimmer, GHO, STİ, YFİ değerlerinin farklılığıyla görülmektedir. VPL'li grupla SGL'li grup arasında ise Shimmer açısından anlamlı farklılık vardır. Bu sonuç, iki grup arasında akustik özelliklerden sadece şiddetle ilgili düzensizliklerin SGL'li grupta daha az olduğunu işaret etmektedir.

Literatürde, çalışmamızla paralel olarak kontrol grubuyla VPL'li grupta shimmer ve jitter parametrelerinde fark tespit edilmiştir (24). Jitter ve shimmer genel olarak vokal fold stabilitesini yansıtır ve vokal foldların asimetrisi, hava akışını da engeller (24). Glottal kapanmanın tam olamamasından kaynaklanan fazla gürültünün jitter ve shimmeri arttıran bir faktör olduğu düşünülmüştür (7, 39).

ELC grubunun VLS değerlendirmelerinde, glottal kapanmanın tam gerçekleştiği 1 hasta, kesintili olduğu 4 hasta, tamamlanmamış olduğu 7 hasta bulunmuştur. Mukozal dalga ve amplitüd parametrelerinde istatistiksel açıdan belli bir eğilim gözlenmemiştir. Supraglottik kompresyon parametresinin ELC grubu değerlerinin SCPL grubuna göre daha az olduğu bulunmuştur. Bu bulgular ELC grubunda glottik kapanma tam olmasa bile eforuz fonasyon yapılabildiğini işaret etmektedir.

Çalışmamızda incelenen ELClı bireylerin akustik analizinde kontrol grubuyla F0 haricinde tüm parametrelerde anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu bulgu, ELC sonrasında belirgin düzeyde akustik sinyalde bozulma görüldüğünü düşündürmektedir. Ancak akustik analizde diğer cerrahi grupların hiçbirisiyle arasında fark gözlenmemiştir. Bu da, ELC grubundaki bireylerin değişik derecelerde rezeksiyon derinliğine sahip olmasıyla ilişkili olabilir.

Literatürde, Ledda ve ark. (40) lamina proprianın yüzeyel tabakasına veya reinke boşluğu ve/veya vokal ligamentte sınırlı ekzisyonlu hastalarda glottal kapanma yüzdesini yüksek bulmuş, vokalis kasının medial parçasının, tiroid kartilajın internal perikondriumunun ve bunlara ek karşı vokal fold, aritenoid, ventriküler fold veya subglottik bölgeyi de içine alan rezeksiyonlarda glottal kapanma yüzdesini daha düşük bulmuşlardır. Bu çalışmada, rezeksiyon derinliğine bağlı olarak karşılaştırılan iki hasta grubu arasında VLS, GRBAS, MDVP bulgularında ilk grubun ses kalitesinin normal kişilerinkine yakın olduğu, diğer grupta (daha derin rezeksiyon) ise seste önemli ölçüde değişiklikler olduğunu belirtmiştir.

GRBAS sonuçlarına göre SGL grubu, ses kalitesinin en iyi olduğu gruptur. Bu hasta grubunda VLS değerlendirme sonuçlarına bakıldığında, glottal kapanması tam olan hasta sayısı 1, kesintili ve tamamlanmamış olan 6'şar hasta bulunmaktadır. VLS değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık bulunan tek parametre supraglottik kompresyondur. SGL ile SCPL arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu bulgu, SCPL'li bireylerin, fonasyonda vokal foldlarını kullandıklarından dolayı kompensasyon ihtiyacının az olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda incelenen VLS parametrelerinden glottal kapanma oranının bu cerrahide vokal foldlar korunduğu için daha yüksek olması beklenebilirdi, ancak VLS bulgularında bu parametre için alınan skorlar diğer gruplardan farklı bulunmamıştır.

Supraglottik larinjektomi (SGL)'de rezeksiyon genelde tüm epiglot, yalancı vokal foldlar, aryaepiglotik foldlar, preepiglotik boşluk ve tiroid kartilajın üst yarısının alınmasını içermektedir. Wein ve ark.'larının (41) belirttiğine göre, fonasyondan asıl sorumlu larinks kısmı vokal foldlar korunduğu oranda cerrahi sonrası ses kalitesi bu cerrahi türünde iyi olmaktadır. Nerdeyse normale yakın ses bulunmaktadır. Ancak Calcaterra ve ark. (42) krikotiroid kasa giden n.laryngeus superiorun kesilmesine bağlı olarak üst pitchlere ulaşamayabileceğini, ayrıca orofarenkdeki sekresyonların temizlenememesi, epiglot ve aryepiglotik foldun koruyucu fonksiyonlarının azalmasından dolayı sesin 'aspire' çıkabileceğini belirtmişlerdir. Sparano ve ark. (9) belirttiğine göre, cerrahinin bir diğer etkisi de, supraglottik larinksin rezeksiyonun sıklıkla sesin rezonans özelliklerinin değişmesine neden olmasıdır.

Çalışmamızda SGL cerrahisi geçiren grubun Akustik analizinde, kontrol grubu ile arasında Jitter, Shimmer, GHO, STİ parametre-

lerinde farklılık bulunmuştur. Diğer cerrahi türleriyle kıyaslandığında YFİ değerinde farklılık olmaması, vokal foldların kapanma gücünün bu grupta daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Ancak Jitterdeki farklılık vokal foldlardaki düzensiz kapanma ve asimetrik vibrasyonları, Shimmer değerlerindeki farklılıklar şiddetle ilgili düzensizliklerin mevcut olduğunu, GHO ise seste yine de gürültü varlığını işaret etmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz Algısal Analiz ve Akustik Analiz sonuçları, SGL cerrahisi geçiren hasta grubunda normale yakın ses elde edildiğini ancak ses sinyalinde birçok yönden bozulma olduğunu kanıtlamaktadır.

Literatürdeki bulgulara bakıldığında, Kim ve arkadaşlarının (10) çalışmasında Jitter ve Shimmerde kötüleşme görülmüş, ses kalitesi açısından sadece rezonans kavitesinin daraldığı üzerinde durulmuştur.

SONUÇ

Bu çalışmada elde edilen Akustik Analiz ve Algısal ses değerlendirmesi bulguları, genel olarak literatürle uyumlu olmakla beraber; çok yönlü bir ses değerlendirmesiyle dört ayrı parsiyel cerrahi türünü aynı anda karşılaştırması yönüyle farklılık göstermektedir. Grupları oluştururken farklı rekonstrüksiyon teknikleri gibi özellikler dikkate alınarak eşit sayıda alt grupların dahil edilmemesi çalışmanın en önemli limitasyonunu oluşturmaktadır.

İleriki araştırmalarda, farklı cerrahilerin ses üzerine etkisinin araştırılmasında hasta grubunun kendi içinde cerrahi rekonstrüksiyon, rezeksiyon derinliği ve/veya radyoterapi gibi faktörler dahil daha homojen grupların oluşturularak benzer çalışmaların yapılması ses kalitesi üzerine etki eden mekanizmaları anlamamızı kolaylaştırabilecektir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Hacettepe Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar Numarası: LUT 10/27-8).

Hasta Onamı: Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.A.; Tasarım - A.A.; Denetleme - A.A., Ş.H.; Kaynaklar - A.A., Ş.H.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Ş.H., F.E.A.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., Ş.H., F.E.A.; Literatür Taraması - A.A., F.E.A.; Yazılı Yazan - F.E.A., A.A.; Eleştirel İnceleme - A.A., Ş.H.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Hacettepe University (Approval number: LUT 10/27-8).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.A.; Design - A.A.; Supervision - A.A., Ş.H.; Resources - A.A., Ş.H.; Data Collection and/or Processing - Ş.H., F.E.A.; Analysis and/or Interpretation - A.A., Ş.H., F.E.A.; Literature Search - A.A., F.E.A.; Writing Manuscript - F.E.A., A.A.; Critical Review - A.A., Ş.H.

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

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

KAYNAKLAR

1. Batioğlu Karaaltın A, Binbay Z, Yiğit Ö, Dönmez Z. Evaluation of life quality, self-confidence and sexual functions in patients with total and partial laryngectomy. *Auris Nasus Larynx* 2017; 44: 188-94.
2. Heather M, Starmer MA, Donna C, Tippet MP, Kimberly T, Webster MA. Effects of Laryngeal Cancer on Voice and Swallowing. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41: 793-818.
3. Laccourreye OLL, Garcia D, Gutierrez-Fonseca R, Brasnu D, Weinstein G. Vertical partial laryngectomy versus supracricoid laryngectomy for selected carcinomas of the true vocal cord classified as T2N0. *An Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109: 965-71.
4. Dinescu FV, Tiple C, Chirila M, Muresan R, Drugan T, Cosgarea M. Evaluation of health-related quality of life with EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 in Romanian laryngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 2735-40.
5. Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ preservation for advanced larynx cancer: issues and outcomes. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3262-68.
6. Sadoughi B. Quality of life after conservation surgery for laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48: 655-65.
7. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head Neck Oncol* 2009; 1: 12.
8. Shumrick DA. Conservation Surgery of the Larynx. *Cincinnati J Med* 1968; 49: 1.
9. Sparano A, Ruiz C, Weinstein GS. Voice rehabilitation after external partial laryngeal surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 637-53.
10. Kim C, Lim YC, Kim K, Kim Y, Choi HS, Kim KM, et al. Vocal Analysis After Vertical Partial Laryngectomy. *Yonsei Med J* 2003; 44: 1034-9.
11. Sittel C, Eckel HE, Eschenburg C. Phonatory results after laser surgery for glottic carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 119: 418-24.
12. Peetres A, Van Gogh C, Goor K. Health status and voice outcome after treatment for T1 a glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261: 534-40.
13. Kandogan T, Sanal A. Quality of life, functional outcome, and voice handicap index in partial laryngectomy patients for early glottic cancer. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2005; 5: 3.
14. Khildr A, Ramos C, Bless DM, Heisy D. Resolving the battle between internal and external standards for visual perceptual ratings of laryngeal images: an essential step towards reliable research protocol. Meeting of the ASHA; 1997 November, Boston Massachusetts; 1997.
15. Kent BD, Ball MJ. Voice Quality Measurement, San Diego: Singular Publishing Group; 2000.
16. Zhang Y, Jiang JJ. Acoustic Analyses of Sustained and Running Voices From Patients With Laryngeal Pathologies. *J Voice* 2008; 22: 1-9.
17. Maryn Y, Corthals P, De Bodt M, Van Cauwenberge P, Deliyski D. Perturbation Measures of Voice: A Comparative Study between Multi-Dimensional Voice Program and Praat. *Folia Phoniatri Logop* 2009; 61: 217-26.
18. Wolfe V, Fitch J, Cornell R. Acoustic prediction of severity in commonly occurring voice problems. *J Speech Hear Res* 1995; 38: 273-9.
19. Bele IV. Reliability in perceptual analysis. *J Voice* 2005; 19: 555-73.
20. Webb AL, Carding PN, Deary IJ. The reliability of three perceptual evaluation scales for dysphonia. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2003; 261: 429-34.
21. Poburka BJ. A New Stroboscopy Rating Form. *J Voice* 1999; 13: 403-13.
22. Wendler J. Stroboscopy. *J Voice* 1999; 2: 149-54.
23. Kazi R, Venkitaraman R, Johnson C. EEG comparison of voice outcomes in patients with advanced laryngopharyngeal cancer treated by chemoradiotherapy or total laryngectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 70: 344-52.
24. Kazi R, Singh A. Multidimensional Assessment of Voice After Vertical Partial Laryngectomy: A Comparison With Normal and Total Laryngectomy Voice. *J Voice* 2008; 22: 740-5.
25. Yüçetürk AV, Günhan K. Multidimensional assessment of voice and speech after supracricoid laryngectomy. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 791-95.

26. vanAs-Brooks CJ, Koopmans-van Beinum FJ, Pols LC, Hilgers FJ. Acoustic signal typing for evaluation of voice quality in tracheoesophageal speech. *J Voice* 2006; 20: 355-68.
27. Kent RD, Vorperian HK, Duffy JR. Reliability of the Multi-Dimensional Voice Program for the analysis of voice samples of subjects with dysarthria. *Am J Speech Lang Pathol* 1999; 8: 129-136.
28. Yu P, Ouaknine M, Revis J, Giovanni A. Objective Voice Analysis for Dysphonic Patients: A Multiparametric Protocol Including Acoustic and Aerodynamic Measurements. *J Voice* 2001; 15: 529-42.
29. Lallemand JG, Bonnin P, El-Sioufi I, Bousquet J. Cricohyoepiglottopexy: Long-term results in 55 patients. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 532.
30. Bron L, Pasche P, Brossard E, Schweizer V. Functional analysis after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Laryngoscope* 2002; 112: 1289-93.
31. Makeieff M, Barbotte E, Giovanni A, Guerrier B. Acoustic and aerodynamic measurement of speech production after supracricoid partial laryngectomy. *Laryngoscope* 2005; 115: 546-51.
32. Torrejano G, Guimaraes I. Voice Quality after supracricoid laryngectomy and Total laryngectomy with insertion of voice prosthesis. *J Voice* 2007; 23: 240-6.
33. Weinstein GS, Laccourreye O, Ruiz C, Dooley P. Larynx preservation with supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111: 1.
34. Webster KT, Samlan RA, Jones B, Bunton K, Tufano RP. Supracricoid partial laryngectomy: swallowing, voice and speech outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2010; 119: 10-6.
35. Kuahuyuma, Nunez-Valencia ER, Tamez-Velarde M, Granados-Garcia M. Quality of life and functional evaluation after supracricoid partial laryngectomy with cricothyroidopexy in Mexican patients. *J Laryngol Otol* 2004; 118: 284-8.
36. Laccourreye O, Crevier-Buchmann L, Weinstein G, Biacabe B, Laccourreye H, Brasnu D. Duration and frequency characteristics of speech and voice following supracricoid partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 516-21.
37. Pastore A1, Yuceturk AV, Trevisi P. Evaluation of voice and speech following subtotal reconstructive laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 255: 371-4.
38. Hirano M, Kurita S, Matsuoka H. Vocal function following hemilaryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 586-9.
39. Tufano RP. Open supraglottic laryngectomy. *Oper techn otolaryngol head neck surg* 2003; 14: 22-6.
40. Ledda GP, Grover N, Pudvir V. Functional Outcomes after CO2 Laser treatment of early glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 1007-11.
41. Wein RO, Weber RS. The current role of vertical partial laryngectomy and open supraglottic laryngectomy. *Curr Probl Cancer* 2005; 29: 201-14.
42. Calcaterra TC, Zwitman DH. Vocal Rehabilitation after Partial or Total Laryngectomy. *Calif Med* 1972; 117: 12-5.



Calot Üçgeni Disseksiyon Süresinin Zor Kolesistektomi Tanımına Etkisi

Effect of Duration of Calot's Triangle Dissection on the Definition of Difficult Cholecystectomy

Emin Köse

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Köse E. Effect of Duration of Calot's Triangle Dissection on the Definition of Difficult Cholecystectomy. JAREM 2019; 9(1): 22-6.

ÖZ

Amaç: Elektif şartlarda gerçekleştirilen laparoskopik kolesistektominin açığa geçiş, uzamış ameliyat süresi (≥ 120 dk) ve komplikasyon gelişimi ile ilişkili zorluk durumunun öngörülmesinde, Calot üçgeni disseksiyonu süresi etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

Yöntemler: Mart 2015 ile Kasım 2016 tarihleri arasında kolelitiazis tanısı ile elektif şartlarda laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen toplam 300 hastanın demografik ve klinik verileri (geçirilmiş ameliyat, akut kolesistit, kolanjit ve pankreatit hikayesi, endoskopik retrograde kolanjiopankretografi hikayesi ve Calot disseksiyon süresi ile toplam ameliyat süresi) derlendi. Toplam ameliyat süresi 120 dk ve daha fazla olan, laparoskopiden açığa dönülen ve kolesistektomi ile ilişkili intraoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon (biliyer yaralanma, kontrol edilemeyen kanama) gelişen kolesistektomiler zor kolesistektomi olarak tanımlandı (Grup 1). Bunun dışında kalan hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Zor kolesistektomi gelişimine etki eden faktörler istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: Yaş ortalaması $50,6 \pm 14$ olan hastaların 203'ü (%68) kadın ve 97'si (%32) erkekti. Toplam 25 hasta (%8) zor kolesistektomi (Grup 1) olarak tanımlandı. Gruplar arasında cinsiyet ($p=0,002$), geçirilmiş akut kolesistit ($p=0,009$) ve akut kolanjit öyküsü ($p=0,009$) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu. Calot disseksiyon süresi ve ameliyat süresi Grup 1'de anlamlı olarak daha uzun idi (sırası ile $p=0,0001$ ve $p=0,0001$). Zor kolesistektomi kabul edilen hastalarda Calot disseksiyon optimum süresi 15 dk (%72 duyarlılık ve %84,7 özgüllük) olarak belirlendi. Calot disseksiyon süresinin 15 dk'dan uzun sürmesi ile zor kolesistektominin ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0,0001$).

Sonuç: Elektif kolesistektomi esnasında Calot üçgeni disseksiyonunun belirlenmiş bir süre içerisinde tamamlanamaması zor kolesistektomi gelişimi açısından bir kriter olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik kolesistektomi, zor kolesistektomi, Calot üçgeni disseksiyonu, açık kolesistektomi

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate the effect of Calot's triangle dissection time on switching from elective laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy, prolonged operation time (≥ 120 min), and prediction of the difficulty associated with complications development.

Methods: A retrospective analysis was performed in patients who were diagnosed with cholelithiasis and planned for laparoscopic cholecystectomy between March 2015 and November 2016. Demographic and clinical data (previous operation history, acute cholecystitis, a history of cholangitis and pancreatitis, history of endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and Calot's dissection duration and total operation time) were collected from 300 patients involved in the study. A total operation time lasting 120 minutes and longer, switching to open cholecystectomy from the laparoscopic technique, and intraoperative complication related with cholecystectomy (biliary injury, uncontrolled bleeding) were chosen as difficult cholecystectomy and named as Group 1. All other patients out of these findings were put in as Group 2. The factors that caused difficult cholecystectomy were analyzed statistically.

Results: The mean age of patients was 50.6 ± 14 years; 203 (68%) were female and 97 (32%) were male. A total of 25 patients (8%) were considered to have difficult cholecystectomy (Group 1). There was a statistically significant difference between the groups in terms of gender ($p=0.002$), acute cholecystitis ($p=0.009$), and acute cholangitis history ($p=0.009$). Calot's dissection duration and operation time were significantly longer in Group 1 ($p=0.0001$ and $p=0.0001$, respectively). Calot's dissection optimum time was defined as 15 minutes (72% sensitivity and 84.7% specificity) in patients who were considered to have difficult cholecystectomy. There was a significant correlation between the duration of Calot's dissection time that was longer than 15 minutes and the occurrence of difficult cholecystectomy ($p=0.0001$).

Conclusion: The failure to complete Calot's triangle within a specified time during elective cholecystectomy procedures can be considered as a difficult cholecystectomy criterion.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, difficult cholecystectomy, Calot's triangle dissection, open cholecystectomy

ORCID ID of the author: E.K. 0000-0002-0888-2576.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Emin Köse,
E-posta / E-mail: dreminkose@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received Date: 12.08.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 15.09.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2388

GİRİŞ

Laparoskopik kolesistektomi (LK) günümüzde semptomatik kolelitiazis ve benign safra kesesi patolojilerinin cerrahi tedavisinde altın standard olarak kabul edilmektedir (1, 2). Açık kolesistektomiye göre daha az postoperatif ağrı, hastanede kalış süresinin kısa olması, normal aktiviteye daha erken dönme ve kozmetik avantaj gibi belirgin üstünlükleri tanımlanmıştır (3-5).

LK' nin en önemli morbidite sebeplerinden biri, teknik zorluklar ya da intraoperatif komplikasyonlar nedeniyle laparoskopik olarak tamamlanamayıp açığa dönülmesidir (1). Açığa geçişin en önemli sebepleri arasında ise anatominin yeteri kadar ortaya konulamaması (%50), kanama (%14), koledokolitiazis şüphesi (%11), safra yolu yaralanması şüphesi (%8) ve diğer (%16) sebepler yer almaktadır (6). Kolesistektominin laparoskopik olarak tamamlanabilme olasılığının ameliyat öncesi ya da ameliyat sırasında bir komplikasyon açığa çıkmadan daha önce öngörülebilmesinin birçok avantajı olacaktır (3, 7). Zor kolesistektomi vakalarında deneyimli cerrahi ekibin ameliyatın başlangıç aşamasında katılımının sağlanması açığa geçiş, safra yolu yaralanması ve majör kanama gibi morbiditeyi arttıracak durumlar için önleyici olabilir. Bu konu ile ilgili daha önce yapılan çalışmalarda farklı faktörlerin açığa geçiş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 8-10). Bu çalışmalar dikkate alındığında zor kolesistektominin belirlenmesinde halen genel kabul görmüş objektif kriterlerin olmadığı dikkat çekmektedir.

Zor ya da çok zor kolesistektomi terimleri literatürde kullanılan fakat tanımlama ile ilgili belirsizliklerin olduğu bir konudur. Anestezi ve ameliyat süresinin uzamasının hastalarda morbidite gelişimi ile yakından ilişkili olması nedeniyle, ameliyat süresi ile ilgili farklı tanımlamalara rastlanmaktadır. Deneyimli bir cerrahın kendi standardı olan sürenin %50'sinden daha uzun bir sürede kolesistektomiye tamamlaması, zor kolesistektomi için bir kriter olarak değerlendirilmeye birlikte, elde edilen değerlerin başka cerrahlar için geçerli olmaması söz konusudur (4). Komplikasyon gelişimi ve açığa geçiş olmaksızın ameliyat süresinin 120 dk ve üzeri olması, zor kolesistektomi tanımı için objektif bir kriter olarak değerlendirilmektedir (11).

Daha önce yapılan çalışmalarda, Calot üçgeni disseksiyonunun hasta ya da cerraha bağlı faktörler nedeniyle anatomik olarak ortaya konulamamasının LK zorluğu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). Her ne kadar genel kabul edilebilir bir eşik (cut-off) değerini belirlenmesi teknik olarak zorluklar içerirse de, Calot üçgeni disseksiyonunun önceden belirlenmiş bir süre içerisinde tamamlanamaması, laparoskopik kolesistektominin gerek uzun ameliyat süresi ve gerekse komplikasyon gelişimi açısından erken bir habercisi olabilir (4, 12, 13). Calot disseksiyon süresi objektif olarak tanımlanarak perioperatif komplikasyonlar ve sonuçlara etkisi ortaya konulduğunda, zor kolesistektomimin basit ama etkin bir kriteri olması söz konusudur.

Bu çalışmada, elektif şartlarda gerçekleştirilen LK' nin açığa geçiş, uzamış ameliyat süresi (>120 dk) ve komplikasyon gelişimi ile zorluk durumunun öngörülmesinde, Calot üçgeni disseksiyon süresi etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

YÖNTEMLER

Bu retrospektif çalışmaya Mart 2015 ile Kasım 2016 tarihleri arasında kolelitiazis tanısı ile elektif şartlarda laparoskopik kolesistektomi planlanan 392 ardışık hasta değerlendirildi. Preoperatif akut

kolesistit tanısı olan hastalar, grupların homojenliğini bozacağı düşünülerek çalışmaya dahil edilmedi. Eş zamanlı ikinci biliyer girişim (n=16), sorumlu cerrahın insiyatifinde olmak üzere açık kolesistektomi (n=66), kronik karaciğer hastalığı (n=8) ve intraoperatif kolesistoduodenal fistül tespit edilen hastalar (n=2) çalışmadan çıkarıldı ve geriye kalan 300 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma hastane etik kurulu tarafından onaylandı ve Helsinki Bildirgesi ilkelerine uyularak hazırlandı.

Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m²) ve klinik verileri (geçirilmiş ameliyat, akut kolesistit, kolanjit ve pankreatit hikayesi, endoskopik retrograde kolanjiopankretografi (ERKP) hikayesi ve Calot disseksiyon süresi ile toplam ameliyat süresi) kliniğimizde tüm kolesistektomi hastalarının yer aldığı veri tabanından retrospektif olarak derlendi.

Cerrahi Teknik

Çalışmaya dahil edilen tüm kolesistektomiler, tek bir hepatobiliyer cerrah tarafından yapıldı.

Laparoskopik kolesistektomi tüm vakalarda standart olarak 4 trokar tekniği kullanılarak, 10 mm'lik bir trokar göbek deliğinden açık Hasson tekniği kullanılarak girildi ve CO₂ gazı ile 12 mm Hg pnömoperitoneum oluşturuldu. Epigastrik bölgeden 10 mm ve sağ subkostal hattın 2 cm inferioru ile sağ ön aksiller çizgi kesişme noktasından 5 mm, sağ midklaviküler çizgi ile göbeğin sağ lateralindeki transvers hattın kesişme noktasından diğer 5 mm'lik trokar girildi.

İlk trokar yerleştirilmesinden, son trokarın cilt insizyonunun sü-türe edilmesine kadar geçen süre total ameliyat süresi olarak kaydedildi. Kolesistoduodenal bölge disseksiyonuna başlanması ile, Calot üçgeni disseksiyonu tamamlanıp sistik arter ve kanalın kliplenip kesilmesine kadar geçen süre Calot üçgeni disseksiyon süresi olarak kayıt altına alındı.

Toplam ameliyat süresi 120 dk ve daha fazla olan, laparoskopiden açığa dönülen ve kolesistektomi ile ilişkili intraoperatif dönemde herhangi bir komplikasyon (biliyer yaralanma, kontrol edilemeyen kanama) gelişen kolesistektomiler zor kolesistektomi olarak tanımlandı (Grup 1). Laparoskopiden açığa dönülen olgularda gerekçe ayrıca belirtildi. Açık kolesistektomi, tüm hastalarda sağ subkostal insizyon ile batin açılarak ve açığa geçilme sebebine yönelik müdahale ile birlikte sistik arter ve kanalın bağlanmasını takiben safra kesesinin karaciğer yatağından ayrılması ile tamamlandı. Postoperatif dönemde, kolesistektomi ile ilişkili bir komplikasyon gelişmesi halinde bu durum zor kolesistektomi olarak değerlendirilmedi. Bir hastada birden fazla zor kolesistektomi kriteri olması durumu ayrıca belirtildi. Bunun dışında kalan hastalar Grup 2 olarak sınıflandırıldı.

İstatiksel Analiz

İstatiksel hesaplamalar NCSS (Number Cruncher Statistical System, 2007) ve PASS (Power Analysis and Sample Size) istatistik programları (Utah, USA, 2008) kullanılarak yapıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise ortanca±dağılım kullanılarak sunuldu. Parametrik değişkenler için Student's t-test, cinsiyete göre komplikasyon analizi için ki-kare testi kullanıldı. Açığa geçme ve komplikasyonlar gibi dikotomize edilen değişkenler için multipl regresyon analizi ve hastanede kalış süresi ve ameliyat

süreleri gibi sürekli değişkenler için lineer regresyon analizi yapıldı. Calot disseksiyon süresi ile ameliyatın zorluğunu tahmin etmek için ROC (receiver operating characteristic) eğrisi ve AUC (area under curve) kullanılarak optimum eşik değerler belirlendi. İstatistik sonuçları 95% güven aralığı kullanılarak, "odds" oranı ile birlikte verildi. İki grup arasındaki istatistiksel değerlendirme sonucunda p değeri 0,05 ve altında olursa anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Yaş ortalaması 50,6±14 yıl olan hastaların 203'ü (%68) kadın ve 97'si (%32) erkekti. Hastaların diğer demografik özellikleri Tablo 1'de verildi. Toplam 25 hasta (%8) zor kolesistektomi (Grup 1) olarak tanımlandı, 275 hasta (%92) Grup 2'yi oluşturdu. Zor kolesistektomi kriterleri ve her bir kriterine göre zor kolesistektomi olarak belirlenen hasta sayıları Tablo 2'de verildi. Zor kolesistektomi kriterlerinden en sık olarak laparoskopiden açığa geçme (17 hasta, %68) ve bunun da sebepleri arasında en sık olarak adezyon (11 hasta) ve kanama (6 hasta) olduğu görüldü. İntraoperatif biliyer komplikasyon gelişimi hasta gruplarında görülmedi.

Gruplar arasında yaş, VKİ, geçirilmiş cerrahi ve akut pankreatit öyküsü arasında fark olmamasına rağmen (hepsi için p>0,05), cin-

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Gruplar			p
	Toplam, n (%)	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	
n (%)	300	25 (8,3)	275 (91,7)	
Yaş (yıl)	50,6±14	52,4±12,7	50,44±14,1	0,512
Cinsiyet (K/E)	203/97	15/10	193/82	0,002
VKI	28,9±5,5	29,7±5,4	28,8±5,6	0,427
Geçirilmiş cerrahi	14	3	11	0,101
Geçirilmiş akut kolesistit	98	14	84	0,009
Geçirilmiş akut kolanjit	6	3	3	0,009
Geçirilmiş akut pankreatit	16	0	16	0,378
Geçirilmiş ERKP öyküsü	24	4	20	0,126

Tablo 2. Zor kolesistektomi kriterleri ve hasta sayıları

Endikasyon	n=25*	%
Açığa geçme	17	68
Ameliyat süresi >120 dk	12	48
Biliary injury	--	--
Kanama	6	24

*: Bir hastada birden fazla kriter olmak üzere

siyet (p=0,002), geçirilmiş akut kolesistit (p=0,009) ve akut kolanjit öyküsü (p=0,009) açısından istatistiksel anlamlı fark bulundu (Tablo 1). Geçirilmiş akut kolesistit ve kolanjit atağı ve erkek cinsiyet anlamlı olarak Grup 1'de daha fazla idi. Calot disseksiyon süresi ve ameliyat süresi Grup 1'de anlamlı olarak daha uzun idi (sırası ile p=0,0001 ve p=0,0001) (Tablo 3).

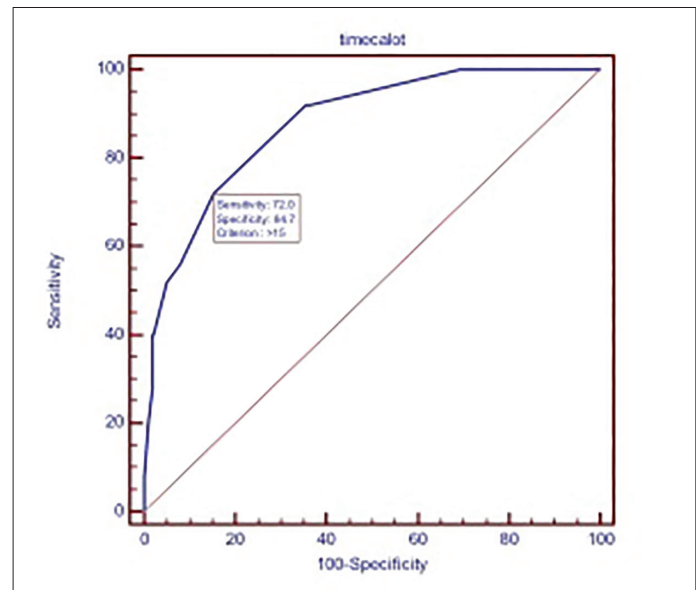
Zor kolesistektomi kabul edilen hastalarda Calot disseksiyon optimum süresini belirlemek için ROC analizi yapıldı ve %72 duyarlılık ve %84,7 özgüllük değerleri ile bu süre 15 dakika olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda Calot disseksiyon süresi 15 dakika ve üzerinde olan hastaların %50'si grup 1'de yer alırken, 15 dakika altında olanların %90,4'ü grup 2'de idi. Calot disseksiyon süresinin 15 dakikadan uzun sürmesi ile zor kolesistektominin ortaya çıkması arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p=0,0001) (Tablo 4) (Resim 1).

Tablo 3. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Toplam, n (%)	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	p
N (%)	300	25 (8,3)	275 (91,7)	
Ameliyat süresi (dk)	55,6±23,5	116,2±23,4	50,2±13,7	0,0001
Calot disseksiyon süresi (dk)	14,1±11,3	33,0±19,4	12,33±8,5	0,0001
Komplikasyonlar (n)	12	9 (36)	3 (1,1)	0,0001

Tablo 4. Hastaların klinik ve demografik özellikleri

	Süre(dk)	p	AUC	Sensitivity	Specificity
Calot disseksiyon süresi	≤15	0,0001	0,877	72	84,7



Resim 1. Optimum Calot disseksiyon süresi için ROC eğrisi

Her iki grupta toplamda 12 postoperatif komplikasyon görüldü. Grup 1'de dokuz komplikasyon (36%) görüldü, Grup 2'de üç komplikasyon (1,1%) görüldü ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,0001$) (Tablo 5). Grup 1'de 2 hastada postoperatif fark edilen sistik güdükten kaçak, erken dönemde fark edilerek bir hasta ERKP ile, bir hasta ise tekrar ameliyat edilerek tedavi edildi. Her iki grupta da postoperatif dönemde fark edilen kole-dokolitiazis ise ERKP ile tedavi edildi.

Cinsiyet, geçirilmiş akut kolesistit atağı hikayesi, akut kolanjit atağı hikayesi ve Calot disseksiyon süresinin 15 dakikanın üzerinde olması ile yapılan çoklu regresyon analizinde Calot disseksiyon süresinin 15 dakikanın üzerinde olmasının zor kolesistektomi öngörüsünde anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,0001$) (Tablo 6).

TARTIŞMA

İlk kez 1985 yılında Muhe tarafından tanımlanan LK, bugün hala altın standart olarak kolelitiazisin tedavisinde uygulanmaktadır (1, 2). Komplikasyon oranları % 1,5-17 arasında değişmektedir (14). Açığa geçişin en sık rastlanılan sebebi genelde ciddi inflamasyon ve adezyona bağlı olarak görülen calot disseksiyon zorluğudur. Diğer sebepler arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ciddi kolesistit, önceki üst batin operasyonu, obezite, koledok taşı ve buna bağlı yapılan ERKP, ciddi kardiyopulmoner hastalık, yüksek ASA skoru sayılabilir (6, 15, 16). Yapılan çalışmalar dikkate alındığında, laparoskopiden açığa dönülme ya da zor kolesistektomi açısından öngörüsül kriter ya da skorlama sistemlerinin olmaması ile karşılaşılmaktadır. Ayrıca zor kolesistektomi tanımı ile ilişkili genel kabul görmüş bir tanımlama da bulunmamaktadır.

İleri yaş (>50 yaş) birçok çalışmada açığa geçilme sebepleri arasında kabul görmüş ve zor LK için anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur (12). Literatürde özellikle yaş ilerledikçe kolesistit geçirme ve farklı operasyonları geçirme sıklığında artma olması nedeni ile zor kolesis-

tektomi oranında artma beklendiği belirtilmekle birlikte, Augustine ve ark. (2)'nin yaptığı çalışmada gruplar arasında benzer yaş grubu olması ve uç yaş değerlerinin daha az oranda görülmesi nedeniyle yaş ile zor kese arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Erkek cinsiyet birçok çalışmada bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmış ancak nedeni hakkında kesin bir kanıt yoktur (4). Genelde erkeklerin kadınlara göre ağır eşiklerinin yüksek olması, ağrıyı daha az ve geç hissetmeleri ve ayrıca hidrokspirolin düzeylerindeki farklılıktan dolayı olan fibrojenik yatkınlık bunu kısmen açıklamaktadır (2, 4, 17). Çalışmamızın birinci amacı olmasa da önceki çalışmalar ile paralel olarak, erkek cinsiyet zor kolesistektomi ile ilişkili olarak bulundu.

Obezite bazı çalışmalarda risk faktörü olarak tanımlanırken bazı çalışmalarda da anlamlı bulunmamıştır (12). Bu çalışmada da VKİ'nin zor kolesistektomi ile bir ilişkisi olduğu gösterilemedi.

Kolelitiazisin yanında koledokolitiazis ve akut kolesistit atağı olduğu tespit edilen hastalarda standart bir kolesistektominin yapılması daha düşük olasılık olduğuna inanılmaktadır (4, 12). Bu bulgular dikkate alınarak eşlik eden kolelitiazis dışı patolojiler, çalışma kapsamında bir dışlanma kriteri olarak kabul edilmiştir.

Bourgouin ve ark. (4) tarafından yapılan çalışmada sadece ameliyat süresi dikkate alınıp, açığa dönülen olgular zor kolesistektomi grubuna alınmamıştır. Hangi gerekçe ile olursa olsun laparoskopiden açığa dönmenin de bir zorluk olduğu düşüncesinden dolayı, çalışmamızda ameliyat süresi ile birlikte açığa dönülen hastalar da dahil edilmiş, böylelikle zorluk tanımının daha objektif kriterlerle tanımlanmasına yardımcı olunacağı düşünülmüştür.

Zor kolesistektomi tanımında bir çok preoperatif skorlama yöntemi tartışılmış olmasına rağmen operatif bulgularla yapılan skorlama yöntemleri henüz tam olarak tanımlanamamıştır (14, 18). Zor kolesistektominin adezyona ve kanamaya bağlı olduğu, anormal biliyer anatomi ve fibrozise bağlı olabileceği ya da obeziteye bağlı olabileceği tartışılmıştır (2, 19). Calot üçgeninde adezyon olması zor kolesistektomi için riski en az 3 kat arttırdığı literatürde belirtilmiştir (19, 20). Calot üçgeni disseksiyonunun zorluk derecesinin belirlenmesinde en objektif kriterin, işlemin tamamlanması için geçen süre olduğu düşünülmüştür. Bu düşünce dikkate alınarak yapılan analizde, Calot üçgeni disseksiyonunun 15 dakika içinde tamamlanamaması ile zor kolesistektomi gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu, yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak gösterilmiştir (4, 12). Dolayısıyla, bu anlamlı ilişkinin yapılacak prospektif çalışmalarla ispatlanması halinde, zor kolesistektomi tanımı için objektif bir kriter olarak kabul edilmesi mümkün olacaktır. Bu çalışmada prospektif olarak kaydedilen bir veri tabanı kullanılmasına rağmen verilerin retrospektif olarak

Tablo 5. Komplikasyonlar

Komplikasyon	Grup 1	Grup 2
Biliyer yaranama	--	--
Sistik güdükten biliyer kaçak	2	--
Koledokolitiazis	1	1
Hematom	2	1
Yara yeri enfeksiyonu	2	1
Kardiak komplikasyon	1	--

Tablo 6. Çoklu regresyon analizi

	Unstandardized Coefficients		p	%95 C.I. for OR	
	B	Std. Error		lower	upper
Cinsiyet	0,940	0,510	0,065	0,942	6,947
Akut kolesistit	1,375	0,526	0,374	0,569	4,467
Akut kolanjit	0,087	1,146	0,230	0,419	37,370
Calot disseksiyon >15 dk	0,011	0,016	0,0001	1,057	1,127

toplanmasının yani Calot disseksiyonunun her aşamasının kayıt altına alınmamış olmasının çalışmayı sınırladığını düşünüyoruz.

Laparoskopik cerrahi eğitimine başlanırken çoğu kez LK seçilmektedir, bu nedenle zor olacağı düşünülen kolesistektominin tahmin edilmesi asistan eğitimi verilen hastanelerde daha da önem kazanmaktadır (4, 20). Ayrıca eğitim hastaneleri ve referans merkezlerde genç ve tecrübesiz cerrahlar olduğu için bu hastanelerde zor kolesistektomi için skorlama yapılması faydalı olacaktır.

Tekrarlayan akut kolesistit ve akut kolanjit atakları zor kolesistektomi ve açığa geçiş için birçok çalışmada anlamlı risk faktörü olarak bulunmuştur (12, 21). Bu çalışmada da akut kolesistit atak hikayesi olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptandı. Fakat regresyon analizinde bu etkinin ortadan kalktığı, oluşan modelde sadece Calot üçgeni disseksiyon süresinin anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi.

Zor kolesistektominin önceden tahmin edilmesinin, hastaya açığa geçilebileceği ile ilgili bilgi verilmesi ve ameliyathane ekibinin ve programının düzenlenmesinde etkili olacağı ortadadır. Zor olacağı tahmin edilen kolesistektomilerde daha tecrübeli bir cerrahi ekibin operasyonu gerçekleştirilmesi, ameliyat odası programının buna göre düzenlenmesi, açığa geçilme kararının erken verilmesi, ameliyat sonrası yoğun bakım gerekebilecek hastalarda yoğun bakım yataklarının daha efektif kullanılması ve seçilebilecek olan diğer minimal invaziv laparoskopik kolesistektomi tekniklerin tercihinde ve de oluşabilecek komplikasyon risklerinin daha fazla olduğu konusunda hastaya daha net bilgi verilmesi gibi avantajlar sağlayacaktır (1).

Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü olarak, sadece Calot disseksiyon süresi ve bu disseksiyonun tüm aşamaları prospektif olarak kaydedilebilseydi disseksiyonun hangi aşamalarının zorluğu etkilediği analiz edilebilirdi. Calot disseksiyonunun objektif bir şekilde aşamalı olarak tanımlanması ve bu sürelerin kayıt altına alınmasını içeren çalışmalar, objektif sonuçlar vererek klinik uygulamalara daha fazla katkı sağlayacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazarın beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Okmeydanı Training and Research Hospital.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

KAYNAKLAR

1. Liu CL, Fan ST, Lai EC, Lo CM, Chu KM. Factors affecting conversion of laparoscopic cholecystectomy to open surgery. *Arch Surg* 1996; 131: 98-101.
2. Augustine A, Rao R, Vivek MAM. A comprehensive predictive scoring method for difficult laparoscopic cholecystectomy. *J Minim Access Surg* 2014; 10: 62.
3. Chong JU, Lee JH, Yoon YC, Kwon KH, Cho JY, Kim S-J, et al. Influencing factors on postoperative hospital stay after laparoscopic cholecystectomy. *Korean J Hepato-Biliary-Pancreatic Surg* 2016; 20: 12-6.
4. Bourgouin S, Mancini J, Monchal T, Calvary R, Bordes J, Balandraud P. How to predict difficult laparoscopic cholecystectomy? Proposal for a simple preoperative scoring system. *Am J Surg* 2016; 212: 873-81.
5. Morimoto Y, Mizuno H, Akamaru Y, Yasumasa K, Noro H, Kono E, et al. Predicting prolonged hospital stay after laparoscopic cholecystectomy. *Asian J Endosc Surg* 2015; 8: 289-95.
6. Bingener-Casey J, Richards ML, Strodel WE, Schwesinger WH, Sirinek KR. Reasons for conversion from laparoscopic to open cholecystectomy: a 10-year review. *J Gastrointest Surg* 2018; 6: 800-5.
7. Lipman JM, Claridge JA, Haridas M, Martin MD, Yao DC, Grimes KL, et al. Preoperative findings predict conversion from laparoscopic to open cholecystectomy. *Surgery* 2007; 142: 556-65.
8. Atmaram DC, Lakshman K. Predictive Factors for Conversion of Laparoscopic Cholecystectomy. *Indian J Surg* 2011; 73: 423-6.
9. Ali A, Saeed S, Khawaja R, Samnani SS, Farid FN. Difficulties in Laparoscopic Cholecystectomy: Conversion Versus Surgeon's Failure. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2016; 28: 669-71.
10. Bat O. The analysis of 146 patients with difficult laparoscopic cholecystectomy. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8: 16127-31.
11. Rattner DW, Ferguson C, Warshaw AL. Factors associated with successful laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *Ann Surg* 1993; 217: 233-6.
12. Gupta N, Ranjan G, Arora MP, Goswami B, Chaudhary P, Kapur A, et al. Validation of a scoring system to predict difficult laparoscopic cholecystectomy. *Int J Surg* 2013; 11: 1002-6.
13. Techniques I. *Surgical Endoscopy open surgery*. 2001; 965-8.
14. Sugrue M, Sahebally SM, Ansaloni L, Zielinski MD. Grading operative findings at laparoscopic cholecystectomy- A new scoring system. *World J Emerg Surg* 2015; 10: 1-8.
15. Diaz-Flores A, Cárdenas-Lailson E, Cuendis-Velázquez A, Rodríguez-Parra A, Trejo-Avila ME. C-Reactive Protein as a Predictor of Difficult Laparoscopic Cholecystectomy in Patients with Acute Calculous Cholecystitis: A Multivariate Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2017; 27: 1263-8.
16. Joshi MR, Bohara TP, Rupakheti S, Parajuli A, Shrestha DK, Karki D, et al. Pre-operative prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy. *J Nepal Med Assoc* 2015; 53: 221-6.
17. Akcakaya A, Okan I, Bas G, Sahin G, Sahin M. Does the Difficulty of Laparoscopic Cholecystectomy Differ Between Genders? *Indian J Surg* 2015; 77: 452-6.
18. Nassar AHM, Ashkar KA, Mohamed AY, Hafiz AA. Is laparoscopic cholecystectomy possible without video technology? *Minim Invasive Ther Allied Technol* 1995; 4: 63-5.
19. Shinde J, Pandit S. Innovative Approach to a Frozen Calot's Triangle During Laparoscopic Cholecystectomy. *Indian J Surg* 2015; 77: 554-7.
20. Atta HM, Mohamed AA, Sewefy AM, Abdel-Fatah AFS, Mohammed MM, Atiya AM. Difficult Laparoscopic Cholecystectomy and Trainees: Predictors and Results in an Academic Teaching Hospital. *Gastroenterol Res Pract* 2017; doi: 10.1155/2017/6467814.
21. Maehira H, Kawasaki M, Itoh A, Ogawa M, Mizumura N, Toyoda S, et al. Prediction of difficult laparoscopic cholecystectomy for acute cholecystitis. *J Surg Res* 2017; 216: 143-8.



Erektile Disfonksiyon ile Nötrofil Lenfosit Oranı ve Trombosit Lenfosit Oranı Arasındaki İlişki

Relationship Between Erectile Dysfunction, the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio

Mehmet Karabakan¹ , Aliseydi Bozkurt² 

¹Mersin Toros Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

²Erzincan Üniversitesi, Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Cite this article as: Karabakan M, Bozkurt A. Relationship Between Erectile Dysfunction, the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio. JAREM 2019; 9(1): 27-31.

ÖZ

Amaç: Erektile disfonksiyon (ED) etyolojisinde; hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) dahil çeşitli kronik hastalıklar ile bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar olduğu düşünülmektedir. Nötrofil - lenfosit oranı (NLO) ve trombosit - lenfosit oranı (TLO) birçok hastalık hakkında bilgi vermektedir. NLO ve TLO, sistemik inflamasyon, bazı jinekolojik ve gastrointestinal kanserler, koroner arter hastalıkları, çeşitli onkolojik hastalıklar ve özellikle akut koroner sendromda artmaktadır. Bu çalışmada, ED hastalarında TLO, NLO ve ED şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

Yöntemler: Hastalardan alınan tüm veriler retrospektif olarak tarandı. Vücut kütle indeksi (VKİ), Uluslararası Erektile İşlev İndeksi-5 (IIEF-5) skorları, yaş, açlık kan şekeri, tam kan sayımı, lipit ve hormon profili değerleri ölçüldü. Hem hasta hem de kontrol gruplarından TLO ve NLO sonuçları değerlendirildi. Tüm gruplarda ereksiyon derecesini değerlendirmek için Uluslararası Erektile İşlev İndeksi (IIEF-5) anketi kullanıldı. ED ile başvuran toplam 131 hasta; şiddetli ED (34 hasta), orta ED (32 hasta), hafif-orta ED (36 hasta) ve hafif ED (29 hasta) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ayrıca 26 sağlıklı erkek ile kontrol grubu oluşturuldu.

Bulgular: Ortalama yaş, hipertansiyon, sigara içme durumu, alkol kullanımı, DM, KAH, ile kolesterol ve trigliserit düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ortalama TLO değeri şiddetli, orta, hafif-orta, hafif ED ve kontrol gruplarından sırasıyla 125,3±41,4, 120,6±36,1, 118,2±50,4, 104,9±34,2, 107,5±37,4 idi. ED grupları ve kontroller arasında TLO oranında anlamlı fark yoktu (p>0,05). Ortalama NLO değerleri sırasıyla şiddetli, orta, hafif-orta, hafif derecede ED ve kontrol gruplarında; 2,40±1,22, 2,34±0,88, 2,26±1,22, 2,1±0,87, 1,76±0,7 idi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, bu değerler tüm ED grubu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05).

Sonuç: ED hastalarında NLO değeri daha yüksek bulundu. NLO değeri ED ile ilişkili olabilir ve ED hastalarında değerli bilgiler verebilir.

Anahtar kelimeler: Erektile disfonksiyon, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı

ABSTRACT

Objective: Various chronic diseases, including hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), and coronary artery disease (CAD), together with the medications used in the treatment of these conditions, are considered a part of the erectile dysfunction (ED) etiology. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) provide information about many diseases. The NLR and PLR increase in systemic inflammation, certain gynecological and gastrointestinal cancers, CAD, various oncological diseases, and especially in acute coronary syndromes. In this study, the relationship between PLR, NLR, and ED severity were examined in patients with ED.

Methods: All data from patients were screened retrospectively. Body mass index, the International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5) scores, age, fasting blood glucose, whole blood count, lipid, and hormone profile values were measured. The PLR and NLR values from both the patient and control groups were evaluated. The IIEF-5 questionnaire was used to measure the quality of erection in all the groups. A total of 131 patients with ED were divided into four groups: severe (34 patients), moderate (32 patients), mild-to-moderate (36 patients), and mild ED (29 patients). In addition, a control group was formed with 26 healthy men.

Results: No statistically significant difference was observed between the groups in terms of the mean age, hypertension, smoking status, alcohol use, DM, CAD, and cholesterol and triglycerides levels. The mean PLR values were 125.3±41.4, 120.6 ±36.1, 118.2±50.4, 104.9±3.2, and 107.5±37.4 in the severe, moderate, mild-to-moderate, mild ED, and control groups, respectively. There was no significant difference in the PLR ratio among the ED groups and controls (p>0.05). The mean NLR values were 2.40±1.22, 2.34±0.88, 2.26±1.22, 2.1±0.87, and 1.76±0.7 in the severe, moderate, mild-to-moderate, mild ED, and control groups, respectively. Compared with the control group, this value was statistically significant for patients with all ED groups (p<0.05).

Conclusion: The NLR value was found to be higher in patients with ED. The NLR value may be related to ED, and it can give valuable information in patients with ED.

Keywords: Erectile dysfunction, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio

ORCID IDs of the authors: M.K. 0000-0002-8302-4520; A.B. 0000-0003-3367-8523.

GİRİŞ

Eretil disfonksiyon (ED), erkeklerde en sık tedavi edilen cinsel işlev bozukluğu olup tatmin edici bir cinsel ilişki için gerekli ereksiyonun sağlanamaması ya da sürdürülememesi olarak tanımlanmaktadır (1). ED etiyojisinin altta yatan en sık nedenleri arasında hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi kronik hastalıklar ile bu durumlar için kullanılan ilaçların olumsuz etkileri de bulunmaktadır (2). Bu hastalıkların altında yatan ortak patolojik mekanizma, endotelial disfonksiyon ile sonuçlanan dejeneratif değişiklikler olabilir (3). Endotel disfonksiyona sahip fakat aterosklerozis kanıtları olmayan erkeklerde ED, KAH'nın gelişimin erken belirteci olduğu düşünülmektedir (4). ED ve artmış kardiyovasküler olay riski arasındaki ilişki altta yatan endotelial disfonksiyon ile açıklanabilir. Endotelial disfonksiyon genellikle aterosklerotik lezyonların öncesinde bozulmuş nitrik oksid biyoyararlanımı, azalmış vazodilatasyon ve kötüleşen inflamasyon olarak tanımlanmıştır (5). Son yıllarda yapılan çalışmalar, aterosklerozun lipit infiltrasyonunun sebep olduğu pasif vasküler hasardan ziyade aktif inflamatuvar bir süreç olduğu gösterilmiştir (6, 7).

Subklinik inflamasyonun bir biyobelirteçi olarak önerilen Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), hem KAH'da hem de kardiyak yetmezlikte prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 9). Yine trombosit / lenfosit oranının (TLO) inflamasyonun önemli bir belirteci olduğu saptanmıştır. Son dönem çalışmalarda, TLO'nin önemli kardiyovasküler olumsuz sonuçlar ve aterosklerozis ile güçlü ilişkisi olduğunu göstermiştir (10, 11). Sistemik inflamasyonda, belirli jinekolojik ve gastrointestinal kanserlerde ve kardiyovasküler hastalıklarda NLO ve TLO'nun arttığı da bilinmektedir (12, 13). Düşük dereceli subklinik inflamasyon, endotel fonksiyonunu etkileyebilmekte ve protrombotik olayları indükleyebilmektedir. Birçok çalışma, ED'nin başlangıcının ve şiddetinin, yükselmiş düzeyde inflamatuvar belirteçlerle yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (14, 15). Bu çalışmada eretil disfonksiyon ile NLO ve TLO değerleri arasındaki ilişki araştırıldı.

YÖNTEMLER

Yerel etik komitesinden çalışma onayı alındıktan sonra, ED ile başvuran toplam 131 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı ve hastalar; şiddetli ED (34 hasta), orta ED (32 hasta), hafif-orta (36 hasta) ve hafif ED (29 hasta) olmak üzere dört gruba ayrıldı. Ayrıca 26 sağlıklı erkek ile kontrol grubu oluşturuldu. Tüm hastaların son 6 içinde cinsel aktivitelerinde ED şikayeti vardı. ED hastaları kliniğimiz üroloji polikliniğinden; kontrol grubunun üyeleri ise sağlıklı bireylerin verileri ile oluşturuldu. Tüm hastaların ereksiyon işlevleri, Uluslararası Eretil İşlev İndeksi-5 (IIEF-5) skorlamasına göre belirlendi (16). Katılımcılar IIEF-5 sonuçlarına göre 5-7, 8-11, 12-16, 17-21 ve 22-25 olarak sırasıyla şiddetli ED, orta ED, hafif-orta ED, hafif ED ve sağlıklı grup olarak sınıflandırıldılar. Tüm katılımcılar seksüel aktifti, son 6 ay içindeki cinsel aktivitelerine dayanan IIEF-5 sorularını tamamlamışlardı.

Nörolojik hastalık, psikojenik ED, ürogenital, jinekolojik ve gastrointestinal kanser hikayesi, pelvik travma hikayesi, anemi, psikiyatrik hastalığı, tiroid hastalığı, akut veya kronik üriner sistem hastalığı ve son dönem böbrek hastalığı bulunan hastalar ile, çalışmanın başlangıcında 3 ay içinde sex hormon düzeylerini ve

vitamin metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar veya ED için tedavi sürecinde olan katılımcılar çalışmanın dışlama kriteri olarak kabul edildi.

Tıbbi Öykü ve Fiziksel Muayene

Tüm katılımcıların geçmiş tıbbi hikayesi, hipertansiyon, sigara, alkol kullanım durumu, seksüel disfonksiyonun süresi, yaşları da dahil olmak üzere tıbbi bilgileri alındı. Fizik muayene; rektal tuşe, boy-kilo ölçümü ve Vücut kütle indeksi (VKİ)'ni içerdi. VKİ kilo(kg)'ın boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı) (kg/m²). Prostat kanseri veya hipogonadizm şüphesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Laboratuvar Analizi

Açlık kan şekeri (AKŞ), total testosteron (TT), trigliserit (TG), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) düzeyi ölçüldü. Serum testosteron düzeyi enzyme-linked immunosorbent assay (Siemens Centaur XP Kit, Germany) yöntemi ile ölçülmüştür

Nötrofil lenfosit oranı (NLO), nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ve trombosit lenfosit oranı, trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilmişti.

İstatiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 20,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket programı kullanılmıştır. Değişkenler ortalama±standart sapma ve yüzde ile frekans değerleri kullanılmıştır. Ayrıca parametrik testlerin ön şartlarından varyansların homojenliği "Levene's" testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımına ise "Shapiro-Wilk" testi ile bakıldı. Üç ve daha fazla grup karşılaştırması için Tek Yönlü Varyans Analizi ve çoklu karşılaştırma testlerinden Tukey HSD testi ile sağlanmadığında ise Kruskal Wallis ve çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni-Dunn testi kullanılmıştır.

Sürekli iki değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ile parametrik test ön şartlarını sağlamadığı durumda ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Fisher's Exact Test ve Ki Kare testi ile analiz edilmiştir. Beklenen frekansların % 20'den küçük olduğu durumlarda bu frekansların analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simulasyon Yöntemi" ile değerlendirme yapılmıştır. p<0,05 düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BÜLGULAR

Çalışma gruplarında yer alan katılımcıların ortalama yaşı şiddetli ED'de 57,8±8,6, orta ED'de 52,9±8,8, hafif-orta ED: 56,2±6,9, hafif ED'de 51,3±8,4 ve kontrol grubunda 53,3±8,3 idi. Ortalama yaş, hipertansiyon, sigara içme durumu, alkol kullanımı, DM, KAH, LDL, HDL, total kolesterol ve TG düzeyi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Veriler Tablo'1 de mevcuttur. Serum testosteron düzeyi şiddetli ED grubunda 438,3±148,1 ng/dL, orta ED grubunda 458,5±155,4, hafif-orta ED grubunda 366,19±92,9, hafif ED grubunda 422,8±128,1 ve kontrol grubunda 485,5±172,5 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05) Ortalama TLO değeri şiddetli, orta, hafif-orta, hafif ED ve kontrol gruplarında sırasıyla 125,3±41,4, 120,6±36,1, 118,2±50,4, 104,9±34,2, 107,5±37,4 idi. ED grupları ve kontroller arasında TLO oranında

Tablo 1. Katılımcıların klinik verileri ve aalık endokrin değerleri

Gruplar	Şiddetli ED n=34	Orta ED n=32	Hafif-Orta ED n=36	Hafif ED n=29	Kontrol n=26	p
Klinik Veriler						
Yaş (yıl)	57,8±8,6	52,9±8,8	56,2±6,9	51,3±8,4	53,3±8,3	0,329
VKİ (kg/m ²)	26,0±3,1	25,5±2,7	26,3±2,3	24,9±2,1	27,3±2,2	0,254
DM (%)	21,6	24,3	13,5	18,9	21,6	0,568
HT (%)	22,2	14,8	25,9	18,5	18,5	0,882
Alkol kullanımı (%)	26	22	16,7	17	18,3	0,38
Sigara kullanımı (%)	20,7	27,6	27,6	13,8	10,3	0,38
IIEF-5	6,17±0,6	9,1±0,7	12,7±1,4	18,3±1,5	24,2±1,12	0,001
KAH (%)	33,3	20,8	16,7	16,7	12,5	0,603
Biyokimyasal veriler						
AKŞ (mg/dL)	111,2±50,9	103,7±29,1	106,9±25,1	99,2±29,5	91,7±30,0	0,07
TT (ng dL-1)	438,3±148,1	458,5±155,4	366,2±92,9	422,8±128,1	485,5±172,5	0,015
Total kolesterol (mg/dL)	192,8±53,1	190,1±32,9	193,9±33,1	205,7±28	218,3±28,1	0,415
TG	184,24±63,72	171,8±62,1	181,1±68,5	181,8±76,8	155,9±58,6	0,387
HDL	40,9±6,7	41,3±11,0	41,6±7,9	40,2±10,2	41,8±8,2	0,717
LDL	115,6±35,1	123,1±30,1	117,3±27,2	131,4±30,2	126±35,5	0,419
NLR	2,4±1,22	2,34±0,88	2,26±1,22	2,08±0,87	1,76±0,7	0,044
PLR	125,3±41,4	120,6±36,1	118,2±50,4	104,9±34,2	107,5±37,4	0,130
VKİ: vücut kitle indeksi; DM: diabetes mellitus, HT; hipertansiyon, (DM) ve KAH; koroner arter hastalığı; IIEF-5: uluslararası eretil işlev indeksi-5; AKŞ: aalık kan şekeri; NLR: nötrofil lenfosit oranı; PLR: platelet lenfosit oranı; TG: trigliserit; TT: total testosteron; LDL: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol						

anlamli fark yoktu ($p>0,05$). Ortalama NLO değerleri sırasıyla şiddetli, orta, hafif-orta, hafif derecede ED ve kontrol gruplarında; $2,40±1,22$, $2,34±0,88$, $2,26±1,22$, $2,1±0,87$, $1,76±0,7$ idi. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, şiddetli ED, hafif-orta ED ve orta ED gruplarında bu değerler istatistiksel olarak anlamli bulundu ($p<0,05$). Ancak kontrol grubu ile hafif ED grubunda arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmadı ($p>0,05$)

TARTIŞMA

Eretil disfonksiyon (ED) çoğunlukla vasküler orjinli bir hastalıktır ve koroner arter hastalığı (KAH),yaşlanma, HT, DM, obezite, sigara kullanımı ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ile bir çok risk faktörü ortaktır (5, 17). ED kendisi, KAH'in sadece güçlü bir prediftif değeri olmayıp aynı zamanda KVH olan erkeklerde, gelecekte görülebilecek ciddi kardiyovasküler olayların ve bu nedenlere bağlı ölümlerin öngörücüsü olabileceği düşünölmektedir (18). Yapılan çalışmalarda, inflamasyonun aterosklerozun başlangıcında ve ilerlemesinde önemli olduğu ve stabil bir aterosklerotik lezyonun stabil olmayan bir plağa dönüşümünde rol aldığını göstermiştir (19). Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda, ED'nin başlangıcı ve şiddetinin, yüksek düzeyde inflamatuvar markırlar ile yakından ilişkili olduğunu ve bu markırların (ör., CRP, interlökin (IL) -6, IL-10, IL-1β ve TNF-a) ED'li hastalarda artan üretimini göstermiştir (14, 15, 20). Subklinik inflamasyonla

ilişkili olduğu saptanan NLO ve inflamasyonun önemli göstergesi sayılan TLO'nun kardiyovasküler olumsuz sonuçlar ve ateroskleroz ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. (8-11). Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda hem NLO hemde TLO nun ED ile ilişkili anlamli sonuçlar saptanmıştır (21).

Ateroskleroz ve ED arasındaki bilinen ilişki yine kardiyak hastalıklar ile TLO ve NLO değerlerinin anlamli ilişkisi, ED hastalarında TLO ve NLO değerlerinin son dönemde araştırılmasını gündeme getirmiştir. Yakın zamanlı Sambel ve ark. (21) tarafından yapılan çalışmada kontrol grubu ile kıyaslandığında ED hastalarında hem NLO hemde TLO değerleri anlamli oranda yüksek saptanmıştır. Ancak bu çalışmada NLO ve TLO değerlerinin ED şiddetiyle korelasyonu saptanmamıştır. Yine Akbaş ve ark. (22) çalışmasında ED hastalarında kontrol grubuna kıyasla TLO değeri istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Ayrıca bu çalışmada TLO değeri ED şiddeti ile korelasyonu olduğu belirlendi. Bizim çalışmamızda ise ED ve kontrol grubu karşılaştırıldığında NLO oranı ED hastalarında istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ancak TLO değerleri arasında anlamli fark saptanmadı. NLO değerlerinde saptanan bu anlamli fark ancak aterosklerozisle olan yakın ilişkisi ile açıklanabilir. Kalay ve ark. (23) NLO'nun aterosklerozisli hastalarda daha yüksek olduğunu, Demirkol ve ark. (24) NLO'nun kardiyak sendrom X ve koroner arter hastalığı olanlar arasında anlamli

olarak daha yüksek seviyelerde olduğunu saptamışlardır. Birçok çalışmada, TLO 'nin inflamasyon ile yakın bir ilişkide olduğu rapor edildiği (25) ve TLO'nin majör olumsuz kardiyovasküler sonuçlar ve ateroskleroz ile sıkı ilişkisini göstermiştir (11, 26). Ayrıca inflamasyon vakalarında artmış trombosit sayısı aktif aterosklerozisli hastalarda görülebilir ve aterosklerozis'in şiddeti ile korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (25). Çalışmamızda TLO değerleri arasında anlamlı fark olmamasına rağmen ortalama TLO değerleri, şiddetli, orta ve hafif-orta ED grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

Bulgularımıza göre NLO ve TLO'nun, ED etyolojisinde aterosklerozis tanısını destekleyebileceği düşünülmektedir. ED'nin değerlendirilmesinde NLO'nun TLO'dan daha değerli olduğuna inanıyoruz. Çalışmamızın kısıtlılığı, küçük katılımcı grupları ve ED'li hastalarda penil doppler ultrasonografinin yapılamamış olmasıdır.

SONUÇ

Eretil disfonksiyon (ED) hastalarında NLO ve TLO'nun, ED'nin vasküler kaynaklı etyolojiyi değerlendirmede kullanılması açısından geniş kapsamlı ve çok merkezli çalışmalar ihtiyaç duyulmaktadır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (24.01.2018).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımından dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Erzincan University School of Medicine (24.01.2018).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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

KAYNAKLAR






1. Porst H, Burnett A, Brock G, Ghanem H, Giuliano F, Glina S, et al. SOP conservative (medical and mechanical) treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med* 2013; 10: 130-71.
2. Shaeer O, Shaeer K. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): erectile dysfunction among Arabic-speaking internet users in the Middle East. *J Sex Med* 2011; 8: 2152-60.
3. Berrada S, Kadri N, Mechakra-Tahiri S, Nejari C. Prevalence of erectile dysfunction and its correlates: a population-based study in Morocco. *Int J Impot Res*; 2003; 15: 3-7.
4. Vlachopoulos C, Rokkas K, Ioakeimidis N, Stefanadis C. Inflammation, metabolic syndrome, erectile dysfunction, and coronary artery disease: common links. *Eur Urol* 2007; 52: 1590-600.
5. Yao F, Huang Y, Zhang Y, Dong Y, Ma H, Deng C, et al. Subclinical endothelial dysfunction and low-grade inflammation play roles in the development of erectile dysfunction in young men with low risk of coronary heart disease. *Int J Androl* 2012; 35:653-9.
6. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-52.
7. Falk E, Shah P, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
8. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008; 102: 653-7.
9. Uthamalingam S, Patvardhan EA, Subramanian S, Ahmed W, Martin W, Daley M, et al. Utility of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term outcomes in acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 107: 433-8.
10. Azab B, Shah N, Akerman M, McGinn JT Jr. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of all-cause mortality after non-ST elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34: 326-34.
11. Yuksel M, Yildiz A, Oylumlu M, Akyuz A, Aydin M, Kaya H, et al. The association between platelet/lymphocyte ratio and coronary artery disease severity. *Anatol J Cardiol* 2015; 15: 640-7.
12. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueir G, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013; 11: 55-9.
13. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* 2012; 107: 695-9.
14. Arana Rosainz Mde J, Ojeda MO, Acosta JR, Elías-Calles LC, González NO, Herrera OT, et al. Imbalanced low-grade inflammation and endothelial activation in patients with type 2 diabetes mellitus and erectile dysfunction. *J Sex Med* 2011; 8: 2017-30.
15. Bocchio M, Desideri G, Scarpelli P, Necozione S, Properzi G, Spertiera C, et al. Endothelial cell activation in men with erectile dysfunction without cardiovascular risk factors and overt vascular damage. *J Urol* 2004; 171: 1601-4.
16. Rosen RC1, Riley A, Wagner G. The international index of erectile function [IIEF]: a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-30.
17. Raheem OA, Su JJ, Wilson JR, Hsieh TC. The Association of Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease: A Systematic Critical Review. *Am J Mens Health* 2017; 11: 552-63.
18. Montorsi F, Briganti A, Salonia A, Rigatti P, Margonato A, Macchi A, et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003; 44: 360-4.
19. Ross R, The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
20. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Ioakeimidis N, Rokkas K, Vasiliadou C, Alexopoulos N, et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2640-8.
21. Sambel M, Kilic M, Demirbas M, Onen E, Oner S, Erdogan A, et al. Relationship between erectile dysfunction and the neutrophil to

- lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios. *Int J Impot Res* 2018; 30: 27-35.
22. Akbas A, Gulpınar MT, Sancak EB, Gunes M, Ucar M, Altok M, et al. The relationship between platelet-lymphocyte ratio and severity of erectile dysfunction. *Kaohsiung J Med Sci* 2016; 32: 91-5.
 23. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglu M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. *Angiology* 2012; 63: 213-7.
 24. Demirkol S, Balta S, Unlu M, Arslan Z, Cakar M, Kucuk U, et al. Neutrophils/lymphocytes ratio in patients with cardiac syndrome X and its association with carotid intima-media thickness. *Clin Appl Thromb Hemost* 2014; 20: 250-5.
 25. Gary T, Pichler M, Belaj K, Hafner F, Gerger A, Froehlich H, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in peripheral arterial occlusive disease patients. *PLoS ONE* 2013; 8: e67688.
 26. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36: 217-21.



Evaluation of Changes in Macular Thickness Using Optical Coherence Tomography After Cataract Surgery in Diabetic and Nondiabetic Patients

Diyabetik ve Nondiyabetik Hastalarda Katarakt Cerrahisi Sonrası Makula Kalınlıklarının Optik Koherens Tomografi ile Değerlendirilmesi

Özge Pınar Akarsu Açar¹ , Ali Olgun² , Erdem Ergen² , Atila Gökçe Demir² , Dilek Güven² 

¹Department of Eye Diseases, Bakırköy Dr Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

²Department of Eye Diseases, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Akarsu Açar ÖP, Olgun A, Ergen E, Demir AG, Güven D. Evaluation of Changes in Macular Thickness Using Optical Coherence Tomography After Cataract Surgery in Diabetic and Nondiabetic Patients. *JAREM* 2019; 9(1): 32-7.

ABSTRACT

Objective: To evaluate and compare the changes in central macular thickness (CMT) after uncomplicated phacoemulsification surgery between diabetic and nondiabetic patients using optical coherence tomography (OCT).

Methods: This prospective study included patients who were scheduled for phacoemulsification surgery and intraocular lens (IOL) implantation in the Department of Ophthalmology between November 2012 and February 2013. A total of 28 eyes of 28 patients affected by diabetes mellitus (DM) without preoperative macular edema and 40 eyes of 40 nondiabetic patients having elective phacoemulsification surgery were evaluated. The CMT values were examined using OCT preoperatively and at the postoperative Week 1, Month 1, Month 3, and Month 6. The duration of DM, antidiabetic medications used, and the presence of mild nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) were also investigated.

Results: The CMT measured by OCT increased significantly in both diabetic and nondiabetic groups after cataract surgery. There was no significant difference between the observed changes of CMT in diabetic and nondiabetic subjects. The correlation between the duration of DM, antidiabetic medications used, the presence of mild NPDR, and CMT changes in diabetics was not significant.

Conclusion: Similar induced CMT changes can be expected in both diabetics with or without mild NPDR and in nondiabetic healthy patients after uncomplicated cataract surgery.

Keywords: Optic coherence tomography, central macular thickness, diabetic retinopathy, cystoid macular edema

ÖZ

Amaç: Diyabetik olan ve olmayan hastalarda komplikasyonsuz katarakt cerrahisi sonrası makula kalınlıklarındaki değişimin optik koherens tomografi (OKT) cihazı ile değerlendirilmesi.

Yöntemler: Kasım 2012- Şubat 2013 tarihleri arasında katarakt cerrahisi için Göz Hastalıkları Kliniği'ne başvuran hastalar bu prospektif çalışmaya dahil edildi. Elektif fakoemulsifikasyon cerrahisi uygulanan, preoperatif makula ödemi olmayan 28 diyabetik hastanın 28 gözü ve diyabetik olmayan 40 hastanın 40 gözü değerlendirildi. Hastaların santral makula kalınlık (SMK) ölçümleri ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 1.hafta, 1.ay, 3.ay ve 6.ayda OKT cihazı ile değerlendirildi. Diyabetin süresi, diyabet regülasyonu için alınan tedavi ve hafif nonproliferatif diyabetik retinopati (NPDR) varlığı ayrıca incelendi.

Bulgular: Katarakt cerrahisi sonrası OKT ile değerlendirilen SMK değerlerinin her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği saptandı. SMK değerlerinde gözlenen değişimlerde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmedi. Diyabetik hastalarda; diyabetin süresi, diyabet regülasyonu için alınan tedavi, hafif NPDR varlığı ile SMK değişimleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Sonuç: Komplikeşonsuz katarakt cerrahisi sonrası hafif NPDR olan veya olmayan diyabetik hastalar ile diyabetik olmayan sağlıklı kişilerde benzer SMK değişiklikleri beklenebilir.

Anahtar kelimeler: Optik koherens tomografi, santral makula kalınlığı, diyabetik retinopati, kistoid makula ödemi

ORCID IDs of the authors: Ö.P.A.A. 0000-0003-4424-2215; A.O. 0000-0003-2757-0997; E.E. 0000-0001-5085-9508; A.G.D. 0000-0002-1739-0792; D.G. 0000-0002-1606-9075.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Özge Pınar Akarsu Açar,
E-mail / E-posta: akarsupinar@yahoo.com

Received Date / Geliş Tarihi: 14.04.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 29.06.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.2108

INTRODUCTION

Despite all developments in phacoemulsification surgery, cystoid macular edema (CME) is still a common reason of a poor visual outcome of uncomplicated cataract surgery (1, 2). Macular edema, which generally affects the outer segments of the retina after uncomplicated phacoemulsification surgery, can be detected in 1% of all patients with clinical examination (3). However, the incidence of CME rises to 10%-20% when evaluated with fluorescein angiography (FA) or optical coherence tomography (OCT) (4, 5). Macular edema is especially common in diabetic patients following cataract surgery (6-8). The level of the preexisting diabetic retinopathy (DR), the presence of clinically significant macular edema (CSME) before the surgery, and duration and regulation of diabetes are all important indicators of postoperative CME. The incidence of CME detected by OCT was reported to be 22% in the eyes of diabetics after cataract surgery (6). The CSME in the eyes of diabetics showed persistence 12 months after the surgery (9).

Recently, the OCT has become a common, effective, and non-invasive alternative to FA for detecting macular edema (7). With OCT technology, retinal layers can be imaged specifically, and subtle changes in the macular thickness can be detected (8).

In this study, we aimed to assess changes in the macular thickness with OCT after uncomplicated phacoemulsification surgery in diabetic patients without CSME or severe nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) at the time of surgery, and in nondiabetics without any chronic systemic disease. We investigated the association between the CME development and patient characteristics and treatment in diabetics. We also assessed the effectiveness of OCT in evaluating changes in the macular thickness.

METHODS

All diabetic and nondiabetic patients older than 18 years who were scheduled for phacoemulsification surgery and intraocular lens (IOL) implantation in the Department of Ophthalmology, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between November 2012 and February 2013 were screened for inclusion in this prospective nonrandomized study after an approval of the Institutional Review Board. Subjects with a history of uveitis or any other disease that could affect the retinal thickness, prior intraocular surgery such as pars plana vitrectomy or trabeculectomy, mature cataracts that prevented an OCT examination, planned extracapsular cataract extraction, and any systemic disorder that could affect the retinal thickness other than diabetes were excluded from the study. We also excluded patients with Type 1 DM, moderate-to-severe NPDR, proliferative diabetic retinopathy (PDR), or CSME cases at the time of cataract surgery, and those with a history of laser photocoagulation for macular edema. Only one eye of the subjects having bilateral surgery was included in the study. Diabetic patients were assigned to the study group, and the nondiabetics comprised the control group. Subjects underwent phacoemulsification with the IOL insertion, and the results of the two groups were compared.

We conducted this study in accordance with good clinical practices and the ethical principles described in the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Preoperatively, information regarding patient characteristics including their age, gender, and duration of diabetes and the anti-diabetic medication use was obtained from the subjects, and detailed ophthalmic examinations including best corrected visual acuity (BCVA), the intraocular pressure measurement, biometric testing of axial length and determination of intraocular lens power, slit-lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, and optical coherence tomography testing were carried out. An assistant practiced the optical coherence tomography (Optovue RT100 Fourier Domain OCT) testing and measured the maximal retinal thickness (in micrometers) at the center point of the fovea. The MM6 protocol of the Optovue RT100 OCT consists of 12 radial lines each 6mm long centred at the fovea to provide 1024 A-scans each. The full retinal thickness is reported at three concentric zones: a circle of 1 mm diameter centred at the fovea, a parafoveal region that has inner diameter of 1mm and outer diameter of 3 mm and a perifoveal region that has an inner diameter of 3mm and outer diameter of 6 mm. We recorded the retinal thickness of 1 mm diameter centred at the fovea on the thickness map for this study. Preoperatively, we used 1% tropicamide, 1% cyclopentolate, and 2.5% phenylephrine for the pupil dilatation in all patients. No other medication, including nonsteroidal anti-inflammatory drugs, was used for prophylaxis before the surgery. Cataract surgery was performed using the standard phacoemulsification technique under local anesthesia. No complications occurred in any of the cases.

At the postoperative Week 1, we gave the same medication to all patients as topical 1% prednisolone, 0.3% ofloxacin, 1% cyclopentolate, and 0.3% tobramycin pomade. The treatment was tapered off over one month in all subjects. All subjects were discharged at the postoperative Day 1 and were called for follow-up at Week 1, Month 1, Month 3, and Month 6.

Statistical Analysis

The Statistical Package for Social Sciences, version 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used for the statistical analysis. Descriptive statistics, including the mean and standard deviation, were calculated for each group. Group comparisons were performed using the Student's t-test and Mann-Whitney U test. A p-value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

Sixty-eight eyes of 68 patients were included in the study. The study group included 28 eyes of 28 diabetic patients, and the control group included 40 eyes of 40 nondiabetics. There was no statistical difference between the mean age and gender distributions of the diabetic and nondiabetic groups ($p>0.05$). Demographic characteristics of the groups and operated eyes are summarized in Table 1.

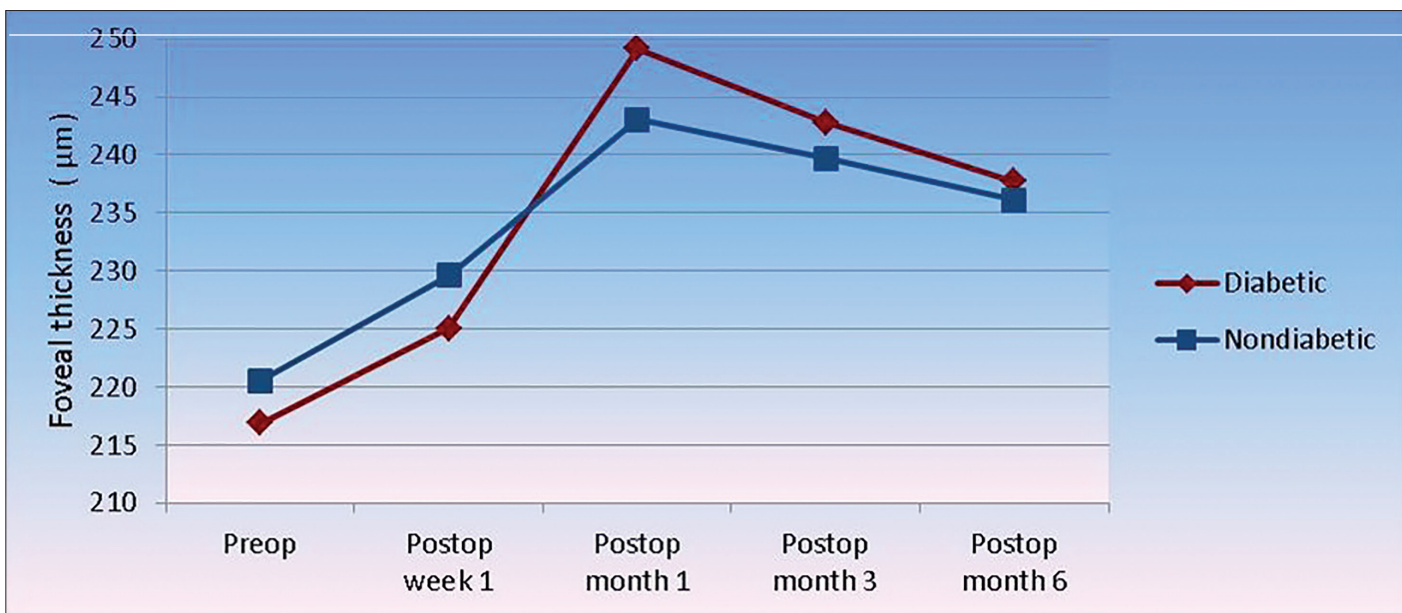
The center point thickness was normal in all eyes on the preoperative OCT examination. During the postoperative follow-up of both diabetic and control groups, we found the central macular thickness (CMT) values examined by OCT significantly higher than the preoperative values at all intervals (at the postoperative Week 1, Month 1, Month 3, and Month 6) ($p<0.05$) (Figure 1).

In diabetic patients, the CMT values at the postoperative Month 1 (mean±standard deviation [SD], 249.2±64.8 μ m) were

Table 1. Patient characteristics

		Diabetic		Nondiabetic		p
		Mean±SD	Median(Min-Max)	Mean±SD	Median(Min-Max)	
Age		64.6±11.2	67 28-76	65.9±8.9	67 43-80	0.599**
Gender	Female	14 50.0%		22 55.0%		0.684**
Eye	Right	16 57.1%		19 47.5%		0.484*
Antidiabetic	None	3 10.7%				
Treatment	Insulin	5 17.9%				
	OAD	18 64.3%				
	OAD+Insulin	2 7.1%				
Fundus	Normal	19 67.9%				
	Mild NPDR	9 32.1%				
Duration of DM (years)	9.3±9.6	6 0-40				

SD: standard deviation; Min: minimum; Max: maximum; OAD: oral antidiabetic; NPDR: non-proliferative diabetic retinopathy; DM: diabetes mellitus; Independent samples T-test*, Chi-square test**

**Figure 1.** Relative change in the central foveal thickness in both diabetic and nondiabetic patients

significantly higher than the CMT values measured at the postoperative Week 1 (mean±SD, 225.1±22.7 µm) ($p<0.05$). There was no significant difference detected between the mean CMT values measured at Month 1 (mean±SD, 249.2±64.8 µm) and Month 3 (mean±SD, 242.8±26.8 µm) ($p>0.05$) (Figure 1). However, the mean CMT at the postoperative Month 6 (mean±SD, 237.7±26.1 µm) was significantly lower than the mean thickness at the postoperative Month 3 (mean±SD, 242.8±26.8 µm) ($p<0.05$) (Table 2).

In the control group, the mean CMT at the postoperative Month 1 (mean±SD, 243.1±26.6 µm) was significantly higher than the mean thickness at the postoperative Week 1 (mean±SD, 229.6±19.7 µm) ($p<0.05$) like the study group. Also, in accordance

with the study group, no significant difference was found between the mean macular thickness at the postoperative Month 1 (mean±SD, 243.1 ± 26.6 µm) and Month 3 (mean±SD, 239.7±18.4 µm) ($p>0.05$) in the control group. But in contrast with the study group, the mean CMT did not change significantly between the postoperative Month 3 (mean±SD, 239.7±18.4 µm) and Month 6 (mean±SD, 236.1±22.3 µm) in the control group ($p>0.05$) (Table 2 and Figure 1).

As a result, there was no significant difference between the mean macular thickness values of diabetic and nondiabetic groups at the baseline and the postoperative Week 1, Month 1, Month 3, and Month 6 ($p>0.05$ for all comparisons) (Table 2). Comparison of the change in the macular thickness measurements did

not show any significant difference between consecutive visits ($p>0.05$ for all comparisons) (Table 2 and Figure 2).

There was no significant correlation between the CMT and duration of DM ($p>0.05$). We also examined the effect of antidiabetic medications on macular thickness by comparing the OAD users with insulin (with or without OAD) users and found no significant difference ($p>0.05$).

Two eyes from the diabetic group and one eye from the control group with normal findings at the macular examination before surgery developed CME one month after the surgery. No additional treatment was applied, and all three CME cases were re-evaluated at the postoperative Month 2 by OCT. The OCT measurement showed that CME and the intraretinal cysts resolved spontaneously in all patients. OCT results for the CMT of these

Table 2. Comparison of the changes in central macular thickness (CMT) between the groups

	Diabetic		Nondiabetic		p
	Mean±SD	Median (Min–Max)	Mean±SD	Median (Min–Max)	
Central macular thickness (CMT)					
Preoperative	216.9±23.0	217 172-255	220.6±19.4	222 172-261	0.481*
Postop Week 1	225.1±22.7	231 175-266	229.6±19.7	228 180-269	0.382*
Postop Month 1	249.2±64.8	242 179-544	243.1±26.6	242 203-358	0.592*
Postop Month 3	242.8±26.8	251 177-273	239.7±18.4	242 208-282	0.578*
Postop Month 6	237.7±26.1	237 175-283	236.1±22.3	239 191-304	0.782*
Difference from the preoperative values					
Postop Week 1	8.2±13.1	6 -14-45	9.1±12.6	8 -24-33	0.778*
Postop Month 1	32.3±64.2	15 -16-338	22.5±29.4	20 -10-176	0.990**
Postop Month 3	25.9±16.9	26 -13-60	19.2±14.2	17 -3-61	0.081*
Postop Month 6	20.8±18.7	20 -15-64	15.5±18.1	12 -17-73	0.245*
Comparison of the consecutive values					
Week 1/Month 1	24.1±58.0	13 -21-303	13.4±27.0	9 -36-154	0.558**
Month 1/Month 3	-6.4±57.1	4 -278-52	-3.3±22.2	-2 -115-41	0.170**
Month 3/Month 6	-5.1±12.6	-2 -34-19	-3.7±12.5	-5 -37-41	0.648*

SD, standard deviation; Min, minimum; Max, maximum; Postop, postoperative
Independent samples T-test* / Mann-Whitney U test**

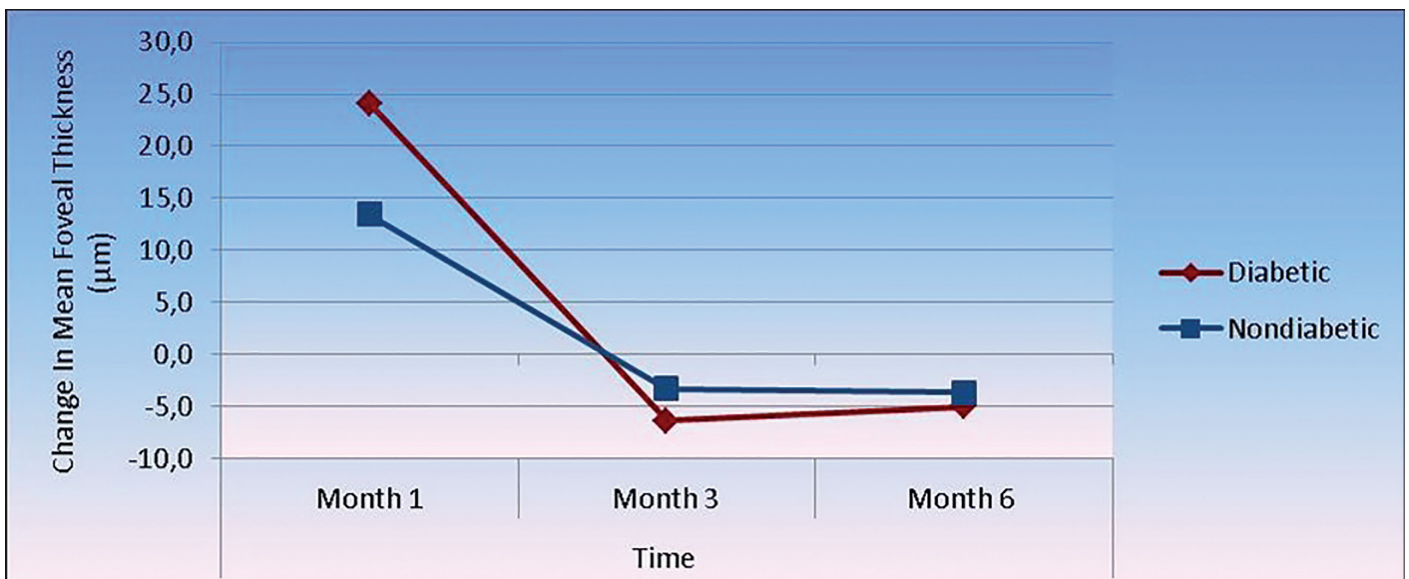


Figure 2. Mean change in the central foveal thickness on consecutive visits. Month 1 value represents the mean foveal thickness at the third month visit minus the mean measurement at the first week. Month 3 value is the difference between Month 3 and Month 1, and Month 6 value is the difference between Month 6 and Month 3

three cases at the postoperative months 3 and 6 were within the normal limits, and the foveal contours were evaluated as normal without any intraretinal microcystic spaces.

DISCUSSION

Despite recent surgical and technical progress, CME is still a common cause of low BCVA after cataract surgery. It has been reported that the incidence of CME after cataract surgery ranges between 0% and 9% (1, 10, 11).

Our study shows that the CMT increases after standard phacoemulsification surgery in both diabetic and nondiabetic patients, and that the increase from the baseline is the highest at the postoperative Month 1, decreasing gradually afterwards.

Different definitions have been proposed for CME. Ching et al. (12) defined postoperative CME as the appearance of cystic changes and an increase in the retinal thickness indicated by OCT. Kim et al. (6) suggested an increase in the CMT greater than 30% (or at least 50 μm) for CME after phacoemulsification surgery (12), and Sanchez-Tocino et al. (13) defined postoperative CME as an increase of at least three standard deviations in CMT. We defined postoperative CME as an increase greater than 30% in CMT compared to the preoperative level and the presence of intraretinal cysts detected by OCT.

It is often stated that the increase in CMT after cataract surgery reaches the maximum values at the postoperative first or second month. After the postoperative third month, a progressive decrease begins in the CMT until it reduces back to the preoperative values around the postoperative Month 6 (14-16). We found the maximum increase in the postoperative CMT of 40 nondiabetic subjects at the postoperative Month 1 by OCT (Figure 1). We also detected CME in one subject in the nondiabetic group at the postoperative Month 1.

Macular edema in diabetics with DR can be an important reason of low BCVA after cataract surgery (17, 18). CME after cataract surgery in diabetic patients may be caused by the surgical practice (Irvine-Gass Syndrome) or only having DM could be the cause of CME. Most of CME cases detected after cataract surgery resolve spontaneously within 6 months, but DME resists to resolve (6, 19, 20). Therefore, laser therapy for macular edema could be delayed until 6 months after surgery (19, 20). Dowler et al. (9) reported that the CSME in patients with mild DR commonly resolved after cataract surgery (20).

In our study, two eyes in the diabetic group without apparent macular edema or DR before surgery developed CME at the postoperative Month 1. No additional treatment was applied, and the OCT examination at the postoperative Month 2 showed that CME and the intraretinal cysts resolved spontaneously in both subjects.

Kim et al. (6) suggested that there was an association between the level of DR and central retinal thickening. The increase in the central retinal thickness in subjects with moderate or severe NPDR or PDR was much higher than in the patients without DR. Insulin use for the regulation of DM, a history of diabetes longer than 10 years, a history of focal photocoagulation for CSME and DR levels were all correlated with an increased central retinal

thickening at Month 1 and Month 3. Hayashi et al. (21) reported an increase in the CMT after cataract surgery in both diabetic patients with or without DR. The increase from the baseline was maximum at the postoperative Month 3 and was greater in eyes affected by DR. However, this study could not detect a relationship between the duration of DM, OAD or insulin use, hypertension or nephropathy, and the degree of macular edema. In another study, the change in the CMT was examined for 6 months in 26 diabetic subjects without preoperative DR and in 60 nondiabetics, and there was no significant difference detected between the groups. This study also reported that the duration of DM and the antidiabetic medication application were not associated with the CMT after cataract surgery (14). Similarly, we found no significant correlation between the duration of DM or antidiabetic medication application and the change in CMT. It is also stated in the literature that topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can also be used after cataract surgery to prevent the development of CME, especially in diabetic eyes (16, 20, 22). The multicenter and randomized study by Singh et al. (23) including 263 adult diabetic patients with NPDR undergoing cataract surgery reported that adding a topical NSAID to a standard steroid medication after uncomplicated surgery helps to prevent the development of postoperative CME. Intraoperative triamcinolone acetonide or anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) injections have also been suggested for diabetics with CSME or a history of focal photocoagulation for CSME (6, 20). The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study recommends considering photocoagulation before cataract surgery in patients with severe NPDR or CSME, which may provide relatively good visual reports (24, 25).

Previous studies considered FA as the gold standard for diagnosing subclinical CME following cataract surgery (11, 26). The incidence of subclinical CME diagnosed by this method was reported to range between 9.1% and 25.5% (1, 11, 26). Nevertheless, the invasive nature of this method renders it impractical, as well as ethically questionable to be performed on all postoperative cataract patients. In addition, FA can detect the retinal vascular leakage, but it cannot quantify the retinal thickening in postoperative CME (16). As an alternative to FA, non-invasive retinal imaging with OCT may be equally effective at detecting the CME, and it offers the ability to quantify and repeat the results over time (16).

In this study, we accepted OCT as an effective, non-invasive, and useful diagnostic tool in determining CME and CMT in patients undergoing uncomplicated cataract surgery.

Study Limitations

The number of subjects in this study was insufficient to evaluate the effect of mild NPDR in CMT. Further studies designed to investigate the effect of NPDR on macular thickness in larger groups are necessary to analyze this relationship.

CONCLUSION

We have demonstrated a significant increase in CMT after uncomplicated cataract surgery measured by OCT, both in diabetic subjects with or without mild NPDR and in nondiabetics. The increase in the CMT after the cataract surgery reached maximum in both groups during the first month. We found no significant difference in the CMT increase between diabetic and healthy patients. We

found no significant correlation between the duration of DM, anti-diabetic medication, or the presence of mild NPDR and CMT changes in diabetics. The difference in CMT between the subjects with mild NPDR and without DR was not significant either.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Clinical Research of Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital (Approval number: 110/23.10.2012).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patients included in the study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar Numarası: 110/23.10.2012).

Hasta Onamı: Çalışmaya dahil edilen hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

- Mentes J, Erakgun T, Afrashi F, Kerçi G. Incidence of cystoid macular edema after uncomplicated phacoemulsification. *Ophthalmologica* 2003; 217: 408-12.
- Francois J, Verbraeken H. Complications in 1.000 consecutive intracapsular cataract extractions. *Ophthalmologica* 1980; 180: 121-8.
- Quillen DA, Blodi BA, Bennett TJ. Clinical Features of Retinal Disease. In: *Clinical Retina*. ed. AMA Press 2002:41-70.
- Fu A, Ahmed I, Al E. Cystoid Macular Edema. In: Yanoff M, Duker JS ed *Ophthalmology* St. Lois, Mosby Inc, 2004: 956-62.
- Gucukoglu A. Komplikasyonlar. In: *Fakoemulsifikasyon Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları* No: 2 Bursa, Fikret Ozsan Matbaası; 2004: 213-223.
- Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 881-9.
- Von Jagow B, Ohrloff C, Kohnen T. Macular thickness after uneventful cataract surgery determined by optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 1765-71.
- Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye* 2008; 22: 8-12.
- Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106: 663-8.
- Nicholas S, Riley A, Patel H, Nevelsdon B, Purdie G, Wells AP. Correlations between optical coherence tomography measurement of macular thickness and visual acuity after cataract extraction. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 124-9.
- Gulkilik G, Kocabora S, Taskapili M, Engin G. Cystoid macular edema after phacoemulsification: risk factors and effect on visual acuity. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 699-703.
- Ching H, Wong A, Wong C, Woo D, Chan C. Cystoid macular oedema and changes in retinal thickness after phacoemulsification with optical coherence tomography. *Eye* 2006; 20: 297-303.
- Sanchez-Tocino H, Alvarez-Vidal A, Maldonado M, Moreno-Montanes J, Garcia-Layana A. Retinal thickness study with optical coherence tomography in patients with diabetes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 25: 1492-7.
- Jurecka T, Batkova Z, Ventruba J. Macular edema after an uncomplicated cataract surgery. *Cesk Slov Oftalmol* 2007; 63: 262-73.
- Cagini C, Fiore T, Iaccheri B, Piccinelli F, Ricci MA, Fruttini D. Macular thickness measured by optical coherence tomography in a healthy population before and after uncomplicated cataract phacoemulsification surgery. *Curr Eye Res* 2009; 34: 1036-41.
- Vukicevic M, Gin T, Al-Qureshi S. Prevalence of optical coherence tomography diagnosed postoperative cystoid macular oedema in patients following uncomplicated phaco-emulsification cataract surgery. *Clin Experiment Ophthalmol* 2012; 40: 282-7.
- Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 39-43.
- Krepler K, Biowski R, Schrey S, Jandrasits K, Wedrich A. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy and incidence of diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 735-8.
- Benson WE. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1992; 3: 396-400.
- Kwon SI, Hwang DJ, Seo JY, Park IW. Evaluation of changes of macular thickness in diabetic retinopathy after cataract surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25: 238-42.
- Hayashi K, Igarashi C, Hirata A, Hayashi H. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. *Eye* 2009; 23: 389-96.
- Sahin M, Cingu AK, Gozum N. Evaluation of cystoid macular edema using optical coherence tomography and fundus autofluorescence after uncomplicated phacoemulsification surgery. *J Ophthalmol* 2013; 2013: 376013.
- Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, Lehmann RP, Lim J, Reiser HJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1259-69.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1*. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
- Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular edema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 221-4.
- Ursell P, Spalton D, Whitcup S, Nussenblatt R. Cystoid macular edema after phacoemulsification: relationship to blood-aqueous barrier damage and visual acuity. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25: 1492-7.



Genç Bireylerde Müzik Maruziyeti Sonrası Olivokoklear Efferent Sistem Aktivasyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of the Olivocochlear Efferent System Activation After Exposure to Music in Young Individuals

Erdoğan Bulut¹ , Elçin Nurçin¹ , Şule Yılmaz¹ , Selis Gülseven Güven² , Memduha Taş¹ 

¹Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Odyoloji Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

²Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

Cite this article as: Bulut E, Nurçin E, Yılmaz Ş, Gülseven Güven S, Taş M. Evaluation of the Olivocochlear Efferent System Activation After Exposure to Music in Young Individuals. JAREM 2019; 9(1): 38-44.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada müzik maruziyeti sonrası genç bireylerde olivokoklear efferent sistem aktivasyonun işitme sistemi üzerindeki koruyucu rolü araştırılmıştır.

Yöntemler: Yaşları 19-22 yıl arasında değişen (Yaş ort±SS=19,63±0,83) işitmesi normal 22 genç-yetişkin birey çalışma kapsamına alındı. Tüm bireyler 30 dakika boyunca 85.4 dBA seviyesinde müzik dinletildi. Müzik maruziyeti öncesi, hemen sonrası ve 300 dakika dinlenme sonrası üç aşamada katılımcılara saf ses odyometri, immittansmetrik ölçümler, Distortion Product Otoakustik Emisyon (DPOAE) testleri ve kontralateral akustik uyararı yokluğunda ve varlığında Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE) ölçümlerini içeren odyolojik değerlendirme yapıldı.

Bulgular: Müziğe maruziyet öncesi, sonrası ve dinlenme sonrası üç aşamada yapılan odyolojik değerlendirmelerde bireylerde işitme eşikleri ve DPOAE Sinyal-gürültü oranı (S/N-R) yanıtları açısından ölçülen tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Müzik maruziyeti hemen sonrasında kontralateral 0.5 kHz stapes refleksi eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış elde edilirken ($p=0,02$), dinlenme sonrası yapılan ölçümlerde ise ölçülen tüm frekanslarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). TEOAE S/N-R yanıtlarında müzik maruziyeti hemen sonrasında 1 kHz ($p=0,016$) ve 1.4 kHz ($p=0,009$)’de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı iken, dinlenme sonrası yapılan ölçümlerde ise maruziyet öncesine göre ölçülen tüm frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Kontralateral akustik uyararı varlığında elde edilen TEOAE amplitüdlerinde müzik maruziyeti öncesine göre hemen sonrasında ve dinlenme sonrasında da ölçülen tüm merkez frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlendi ($p<0,001$).

Sonuç: Müziğe maruziyet sonrası kontralateral stapes refleksi eşik artışı ve kontralateral akustik uyararı varlığında TEOAE amplitüdlere düşmesi ile gözlenen anlamlı supresyon etkisi olivokoklear efferent sistemin akustik travma karşısında koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Efferent yol, akustik, gürültüye bağlı işitme kaybı, otoakustik emisyon, müzik

ABSTRACT

Objective: In this study, a protective role of the olivocochlear efferent system activation on the hearing system in young individuals after music exposure (ME) was investigated.

Methods: Twenty two young adults aged 19–22 years (mean age±standard deviation, 19.63±0.83) with normal hearing participated in the study. All participants listened to music at 85.4 dBA for 30 minutes. An audiological evaluation including pure tone audiometry, immittance measurements, Distortion Product Otoacoustic Emissions (DPOAEs), and Transient Evoked Otoacoustic Emissions (TEOAEs) with and without contralateral acoustic stimuli (CAS) was done before ME, immediately after ME, and after a rest period.

Results: No significant differences in pure tone audiometry and the DPOAE signal-to-noise ratio (S/N-R) results were found among the three measurement sessions (before ME, immediately after ME, and after the rest period) in all measured frequencies ($p>0.05$). There was a significant increase in the contralateral stapes reflex threshold at 0.5 kHz, measured immediately after ME ($p=0.02$), while no significant difference was found in the measured frequency after resting ($p>0.05$). In the TEOAE S/N-R responses, a statistically significant decrease was found at 1 kHz ($p=0.016$) and 1.4 kHz ($p=0.009$) immediately after ME, whereas no significant difference was found between the TEOAE S/N-R responses measured before ME and after resting ($p>0.05$). Compared to the conditions before the exposure, there was a statistically significant decrease ($p<0.001$) in all center frequencies measured immediately after ME and after resting conditions in the TEOAE amplitudes obtained in the presence of CAS.

Discussion: The contralateral stapes reflex thresholds increase after ME, and a significant suppression effect of the TEOAE amplitudes in the presence of CAS suggests that the olivocochlear efferent system plays a role in protecting the auditory system from acoustic trauma.

Keywords: Efferent pathway, acoustic, noise-induced hearing loss, otoacoustic emission, music

ORCID IDs of the authors: E.B. 0000-0003-2036-6870; E.N. 0000-0002-4740-7401; Ş.Y. 0000-0002-4342-5063; S.G.G. 0000-0002-7862-0758; M.T. 0000-0002-8937-7212.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Erdoğan Bulut,
E-posta / E-mail: erdoganbulut@trakya.edu.tr

Geleş Tarihi / Received Date: 10.04.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 08.06.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2090

GİRİŞ

Ses, etrafımızdaki havada oluşan sıkışma ve gevşeme, yani basınç azalması ve artması sonucunda meydana gelen titreşimlerden oluşmaktadır (1). Gürültü genelde hoşnutsuz veya istenmeyen sesi gösterir (2). Dünya nüfusunun yaklaşık %5'i büyük ekonomik maliyetlere neden olan ve etkilenen bireyin yaşam kalitesine zarar veren, endüstriyel, askeri, eğlence yerleri ve rekreasyon alanlarından kaynaklanan gürültüye bağlı işitme kaybına sahiptir (3). Özellikle eğlence yerleri ve rekreasyon alanlarından kaynaklanan gürültülere maruz kalmanın işitme sistemi üzerindeki etkisi endişe uyandırmaktadır (4). Harris (5) endüstriyel gürültüye bağlı işitme kaybını, gürültüye bağlı geçici işitme değişikliği, kalıcı işitme değişikliği ve akustik travma olmak üzere üç kategoriye ayırmaktadır. Gürültüye bağlı işitme kaybında travma, işitme organı olan kokleada maruz kalmanın yoğunluğuna ve süresine bağlı olarak işitme keskinliğinde geçici azalma veya geçici eşik değişikliğine neden olabilir (6). Gürültü etkisiyle meydana gelen bu işitme eşiği değişiklikleri belli bir süre sonra ortadan kalktığı için geçici işitme kaybı olarak isimlendirilmektedir. Gürültüye maruz kalınan sürenin yaklaşık 10 katı kadar bir geçtikten sonra işitme eşiklerinin bireyin normal işitme eşiği değerlerine döndüğü gözlenmektedir (7). Gürültüye bağlı işitme kaybında ilk olarak 4 kHz daha sonra 6 kHz ve 3 kHz frekanslarındaki etkilenme odyolojik olarak saptanabilmektedir. İlerleyen zaman içinde işitme kaybı 0,5 kHz, 1 kHz ve 2 kHz frekanslarını da etkilemektedir (8). Hafif derecede işitme kaybı (15-20 dB) ile başlayan işitme eşik değişiklikleri gündelik hayatta veya bire bir görüşmelerde fark edilmemesine rağmen, arka plan gürültünün olduğu ortamlarda bireylerin konuşmayı ayırt etmekte güçlük çekmelerine neden olmaktadır (9). Çalışmalar, geçici işitme eşiği değişikliklerinin kısa bir süre sonra düzelse de yaşa bağlı olarak işitme kaybını hızlandırdığı (10) ve özellikle eğlence yerleri ve rekreasyon alanlarından kaynaklı gürültü maruziyetinin yaşa bağlı işitme kaybını artırarak yaşam kalitesini olumsuz etkilediğini göstermektedir (3). Yaşamın erken dönemlerinde gürültüye bağlı işitme kaybı prevelansındaki artışın bildirilmesiyle birlikte genç kulaklarda gürültüye maruz kalmanın uzun vadeli etkileri hakkındaki endişeler de artmaktadır (11). Geçmişte işyeri gürültüsü kaynaklı olarak işçilerde gözlenen gürültüye bağlı işitme kaybı, günümüzde çevresel koşullardan veya eğlence mekanlarından kaynaklı gürültüye bağlı işitme kaybı şeklinde de kendini göstermektedir (12). Son yıllarda taşınabilir MP3 çalarlar ve cep telefonu ile müzik dinlemenin hızla yayılması yüksek ses şiddet seviyelerine maruziyeti önemli ölçüde arttırmakta (13) ve özellikle genç popülasyonun sevdikleri müzikleri dinlemelerinin kalıcı işitme kaybı açısından bir risk faktörü oluşturabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda bu cihazlarla 15 dakika 100 dBA seviyesinde müzik dinlendiğinde 85 dBA seviyesinde gürültülü bir işyerinde 8 saat çalışmak durumunda kalan bir işçi kadar gürültü seviyesine maruz kalındığı gösterilmiştir (14). Tercih edilen yüksek dinleme seviyeleri, MP3 çaların kazanç ayarının %60'ından %90'a kadar değişmekte ve bu da 82,52 dBA ile 98,70 dBA arasındaki çıktı seviyelerine karşılık gelmektedir (15). Kişisel dinleme cihazı tüketicilerine yönelik bir anket çalışmasında, yüksek okul öğrencilerinin ve yetişkinlerin yaklaşık beşte ikisinin tipik olarak MP3 çalarıyla "yüksek" ses seviyesinde müzik dinlediği tespit edilmiştir (16). MP3 müzik çaların dış kulak kanalındaki etkisinin 110 dBA'ya kadar yüksek seviyelerde ölçülmüş olması (17) ve müzik kaynaklı işitme kaybı prevelansındaki artışın bildirilmesi

(18) MP3 çaların işitme fonksiyonu üzerindeki etkisinin araştırılmasının önemini arttırmıştır. İnsanlarda geçici işitme eşik değişiklikleri üzerine yapılan çalışmalarda (6) süre, yıllık olarak günlük maruziyet süreleri (genellikle 5 gün/hafta) üzerinden tanımlanmakla birlikte, tipik olarak 4 kHz' de ilk 10-15 yıl, 2 kHz için ise ilk 10-20 yıl boyunca işitme eşik değişikliğinin en hızlı şekilde arttığı gösterilmiştir.

Gürültüye bağlı işitme kayıplarının karakteristik patolojik özelliği tüylü hücrelerin kaybedilmesidir (19). Yaklaşık 30 yıldır kronik mesleki gürültüye maruz kalmış insan deneklerde yapılan temporal kemik çalışmalarında kokleanın bazal dönüşünde iç tüylü hücre kaybı sınırlı olmakla birlikte belirgin bir şekilde dış tüylü hücre (DTH) kaybı gözlenmiştir (20). Deneysel hayvan çalışmalarında da (21-23) akut olarak gürültüye bağlı işitme kaybında primer hedef hücre grubunun DTH olduğu bildirilmektedir. Gürültünün süre ve şiddetinin artması ile birlikte bu iç tüylü hücreler ve Corti Organı'nın tamamının yapısal olarak bozulmasına neden olmaktadır (23). Dış tüylü hücre kaybında işitsel duyarlılığın 40-60 dB azaldığı gösterilmiştir (24).

Otoakustik emisyonlar (OAE), gürültüye bağlı işitme kaybının neden olduğu erken koklear hasarın tespitinde önemli bir ölçüm yöntemi olarak kabul edilmekte ve yoğun gürültüye maruziyet sonucu DTH aktivitesi OAE' ler tarafından gösterilebilmektedir (25, 26). Bu nedenle OAE yanıtlarının düşük düzeylerde oluşu veya yokluğu iç kulak hasarının klinik öncesi bir belirticidir (27). Ayrıca OAE'ler ipsilateral, contralateral veya binaural akustik uyarılar ile olivokoklear efferent işitme sistemini non-invaziv olarak araştırılmasına olanak sağlamaktadır (28). Olivokoklear sistem, beyin sapı içerisindeki superior oliver kompleksten kokleaya uzanan lateral ve medial liflerden oluşmaktadır (12). İpsilateral işlev gösteren lateral lifler kokleada iç tüylü hücrelerdeki sinir lifleri ile sinaps yaparken, kontralateral olarak uzanan medial lifler DTH ile sinaps yapmaktadır (29). Medial olivokoklear (MOK) liflerin dış tüylü hücreler aracılığı ile işitme sistemini akustik travmadan korumaya yardımcı olduğu ve ayrıca gürültülü ortamlarda konuşmanın ayırt edilebilmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (30). OAE ölçümleri ile MOK sistemin işlevinin objektif bir şekilde değerlendirilmesi mümkün olmaktadır (31). Dış tüylü hücrelerin ses uyarısı karşısındaki yanıtını yansıtan OAE değerlerinin, ölçüm sırasında aynı zamanda kontralateral akustik uyarı (KAU) verilmesi durumunda kontralateral uyarı yokluğundakinden daha düşük çıktığı ve bu düşüşün MOK sistemin DTH üzerindeki baskılayıcı etkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir (32). Bu nedenle KAU kullanılarak ölçülen olivokoklear efferent refleksi, gürültüye bağlı işitme kaybı duyarlılığının değerlendirilmesinde bir araç olarak önerilmektedir (33). Literatürde, işitme eşiğinde herhangi bir değişiklik olmasa da, 30 dakikalık MP3 çalar müzik maruziyetinin Distortion Product Otoakustik Emisyon (DPOAE) amplitüdlerinde belirgin bir düşüşe neden olabileceği bildirilmiştir (34). Yapılan diğer çalışmalarda 90 dBA'ya aşan gürültü maruziyetlerinde, maruziyet süresinin 1 ile 4 saat arasında değiştiğinde, sırasıyla OAE amplitüdlerinde azalma ve geçici eşik değişikliğine sebep olduğu gösterilmiştir (4, 15). Gürültünün işitme üzerindeki etkileri alanlarında uygulanması için, ses seviyeleri genellikle A-ağırlıklandırma olarak bilinen standartlaştırılmış bir filtreleme ağı üzerinden geçirildikten sonra ölçülür ve sesin amplitüdünü 0,5 kHz'in altındaki ve 10 kHz'in üzerindeki frekanslarda zayıflatır. Algılanan ses yüksekliği ve bu filtre-

leme ağıyla ölçülen ses seviyeleri dBA olarak belirlenmiştir (4, 6).

Çalışmamızda genç-yetişkin bireylerde 85,4 dBA ses seviyesinde 30 dakika müziğe maruziyet sonrası geçici işitme değişikliğine bağlı olarak olivokoklear efferent sistemin işitme sistemi üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

YÖNTEMLER

Katılımcılar

Etik kurul onayı ve gönüllü bireylerden yazılı olarak bilgilendirilmiş onam formu alındıktan sonra, araştırma 11 erkek ve 11 kız olmak üzere 22 genç-yetişkin birey üzerinde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada yer alan genç-yetişkin bireylerin yaş aralığı 19 ile 22 yaş arasında değişmektedir (Yaş ort±SS=19,63±0,83). Gönüllü olarak araştırmaya katılan bireylerde otoskopik muayene ve odyolojik değerlendirme sonrası sistemik hastalığı bulunmayan, ototoksik ilaç kullanımı, akustik travmaya maruziyet, geçirilmiş kulak hastalığı ve soy geçmişinde ailesinde kalıtsal kulak hastalığı bulunmayan işitmesi normal bireyler çalışma kapsamına alınmıştır.

Araştırma Protokolü

Çalışma kapsamına alınan bireylerde müzik maruziyeti öncesi yapılan odyolojik değerlendirmede immittansmetrik ve saf ses odyometrik ölçümler, Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOAE) ve DPOAE testleri ile KAU yokluğunda ve varlığında TEOAE yanıtları değerlendirilmiştir. Bireylere müzik maruziyeti öncesi (MMÖ), 30 dakika müzik dinletildikten hemen sonra (MM30) ve maruziyet süresinin 10 katı (MM300) kadar geçen sürede (=300 dakika) tüm test protokolü her aşamada tekrarlanmıştır. Araştırmaya katılan tüm katılımcılara iPhone 4s marka A1387 model (iOS 5,0, 16 GB, Apple Inc.) cep telefonunda oluşturulan müzik çalma listeleri her bireyde aynı olacak şekilde ve aynı iPhone kulaklıklar (Apple Inc.) ile 30 dakika boyunca dinletilmiştir. Her katılımcıda müzik çalma listeleri dinletilmeden önce, cihaz kazancı maksimum volümde olacak şekilde ayarlanarak dBA cinsinden ses çıkış düzeyi Sound Level Meter (Larson Davis-824, NY USA) ile 2 cc coupler (Gras-Ra0038, Denmark) kullanılarak $L_{Aeq, 30 \text{ min}}$ 85.4 dBA düzeyinde ölçülmüştür.

Odyolojik Değerlendirmeler

İmittansmetrik Ölçümler

İmittansmetrik ölçümler AT235H cihazında (Interacoustics, Tastrup, Denmark), TDH-39 (Telephonics, USA) kulaklıklar kullanılarak, 226 Hz prop tonda 75 dB SPL' de gerçekleştirilmiştir. 0.5-4kHz aralığında kontralateral stapes refleksi eşikleri değerlendirilmiştir. +100 daPa ve -50 daPa basınç aralığında tepe eğrisi "A tip" veren tip normal timpanogram olarak kabul edilmiştir.

Saf Ses Odyometri

Gönüllü bireylerin işitmelerinin normal olması araştırma örnekleminin oluşturulmasında özellikle üzerinde durulan bir kriter olduğu için öncelikle tüm genç yetişkin bireylerde işitmenin normalliği değerlendirilmiştir. Normal işitmenin varlığı için yapılan odyolojik değerlendirme, saf ses odyometrisi (Interacoustic AC 40 Clinical Audiometry, Denmark) ve immittansmetrik (Interacoustic AT 235H, Denmark) ölçümleri içermektedir. Odyometrik değerlendirmeler ANSI standartlarına göre standart ses geçirmez kabinlerde odyometrik değerlendirme prosedürleri izlenerek yapılmıştır. Tüm saf ses hava yolu odyometrik değerlendirmeler 0,25-8 kHz aralığında Telephonic TDH-39 (Telephonics, USA) kulaklıklar, kemik yolu

değerlendirmeler ise 0,5-4kHz aralığında Radioear B-71 (Radioear, USA) marka kemik yolu vibratörü kullanılarak yapılmıştır. "A tip" veren tip normal timpanogram, stapes reflekslerin olması ve bilateral işitmesi 20 dB HL ve altında olan katılımcıların işitmesi normal olarak değerlendirilmiştir.

DPOAE

Dış tüylü hücre fonksiyonlarının değerlendirmesi DPOAE testi ile 2f1-f2 modunda ILO 292 USB II Echoport ve Clinical OAE ILO V6 yazılımı (Otodynamics, London) kullanılarak binaural olarak yapılmıştır. F2 ve f1 frekans için oran f2/f1: 1,22, uyarın şiddeti f1 frekansı için L1=65dB SPL, f2 frekansı için L2=55dB SPL düzeyinde tutulmuştur. Sonuçlar f1 ve f2 primer tonların geometrik ortalamasında, 2f1-f2 modunda ölçülmüştür. 1 kHz ve 8 kHz arası frekanslarda, gürültü eşığının 3 dB SPL üstündeki sinyal değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir ve DPOAE testinde elde edilen sonuçlarda sinyal gürültü oranı "Signal/Noise-Ratio (S/N-R)" esas alınmıştır (35).

TEOAE ve Kontralateral Akustik Uyarın

İşitmelerinin normal olduğu saptanarak araştırmaya dahil edilen olgular için kontralateral uyarın yokluğunda ve varlığında Transient Evoked Otoakustik Emisyon (TEOE) ölçümleri de yapılmıştır. Tüm OAE ölçümleri ILO 292 Echoport USB II ve ILO V6 Clinical OAE yazılımı (Otodynamics, London) kullanılarak binaural olarak yapılmıştır. Prob, her ölçüm seansından önce üretici tarafından sağlanan 1 cc kalibrasyon boşluğunu kullanarak kalibre edilmiştir. TEOAE test parametrelerinde nonlineer ölçümler için binaural olarak 80±4 dB peSPL şiddetinde 80 µsn süreli saniyede 50 klik uyarın kullanılarak 260 uyarım yapılarak, gürültü dışlama düzeyi 45 dB SPL ve altında tutulmuştur. 1 kHz -1,4 kHz -2 kHz-2,8 kHz-4 kHz merkez frekanslarında S/N-R yanıtları MMÖ, MM30 ve MM300 de olmak üzere üç aşamada da ölçülmüştür. KAU verilerek yapılan TEOAE testi ölçümlerinde bir kulaktan 80± 4 dB peSPL şiddetinde linear 80 µsn süreli saniyede 50 klik uyarın kullanılır iken, kontralateral kulaktan ise linear stimulus modunda 60 dB peSPL şiddetinde beyaz gürültü verilmiş ve 260 TEOAE uyarını kullanılmıştır. 1 kHz -1,4 kHz -2 kHz-2,8 kHz-4 kHz merkez frekanslarında binaural olarak ölçüm yapılarak TEOAE yanıtları ile kontralateral akustik uyarın varlığında supresyon yanıtları karşılaştırılmıştır. TEOAE ölçümlerinde sinyal amplitüdüleri incelenmiştir. Supresyon amplitüdülerinin hesaplanması için kontralateral uyarın yokluğunda elde edilen değerler ile kontralateral uyarın varlığında elde edilen değerler arasındaki fark hesaplanmıştır (36).

İstatistiksel Analiz

Veriler Statistical Package for Social Sciences programı 17. versiyon (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile sınınanmış ve odyolojik değerlendirme verileri ortalama ± Standart Sapma üzerinden verilerek MMÖ, MM30 ve MM300 aşamalarında One-way ANOVA testi ile Post-hoc çoklu karşılaştırma testi, grup içi karşılaştırmada ise Paired Sample t-test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

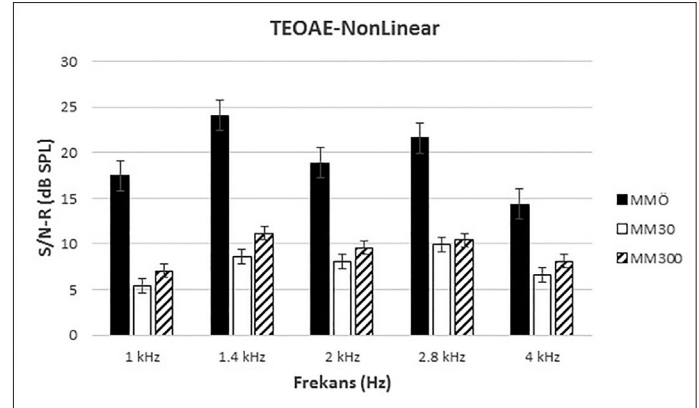
BULGULAR

Araştırmaya katılan bireylerde MMÖ, MM30 ve MM300 dakika sonra yapılan odyolojik değerlendirmelerde her üç aşamada da saf ses odyogramlarında 0,25 kHz ve 8 kHz arasında işitme eşikleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık

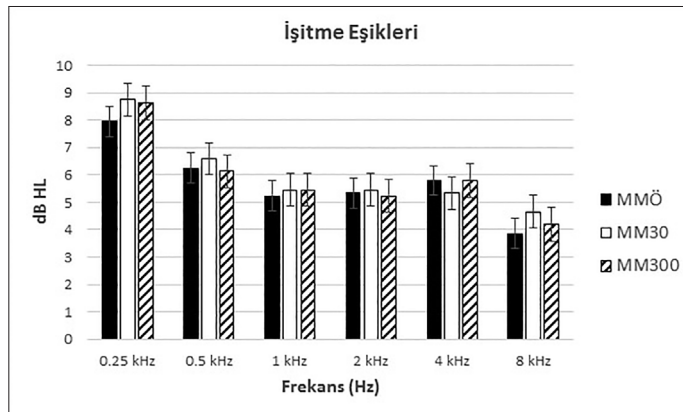
saptanmamıştır ($p>0,05$). Şekil 1’de gönüllü bireylerin saf ses od-yogramlarında işitme eşiklerine ait ortalama değerler verilmiştir. İmmittansmetrik ölçümlerde (Şekil 2), kontralateral olarak ölçülen stapes reflekslerinde de 0,5 kHz’ de maruziyet öncesine göre, 30 dakika müzik dinletildikten hemen sonra yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş elde edilirken ($p=0,02$), 1, 2 ve 4 kHz’ de anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Müzik maruziyeti öncesi ve 300 dakika dinlenmesonrası yapılan karşılaştırılmada ise 0,5 kHz, 1kHz, 2kHz ve 4 kHz’de ölçülen stapes refleks eşiklerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0,05$). TEOAE ölçüm sonuçlarını değerlendirdiğimizde ise S/N-R yanıtlarında merkez frekanslarda (Şekil 3) müzik maruziyet öncesine göre dinletildikten hemen sonrasında 1 kHz ($p=0,016$) ve 1,4 kHz ($p=0,009$)’de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanır iken, 2 kHz-2,8 kHz ve 4 kHz merkez frekanslarında anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Üç yüz dakika sonra yapılan ölçümlerde de maruziyet öncesine göre tüm ölçüm frekanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p>0,05$). DPOAE ölçümlerini değerlendirdiğimizde (Şekil 4) ise müzik maruziyet öncesi, dinletildikten hemen sonrası ve 300 dakika sonra S/N-R yanıtları karşılaştırıldığında da 1kHz ve 8 kHz arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). MMÖ, MM30 ve MM300 dakika sonrası ölçülen değerlerde sağ ve sol kulaklarda KAU yokluğunda ve varlığında elde edilen TEOAE amplitüd değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulun-

mamıştır ($p>0,05$). Bu nedenle MMÖ, MM30 ve MM300 dakika sonrası ölçülen değerlerin karşılaştırılmasında sol-sağ kulaklardan elde edilen ölçümler birlikte değerlendirilerek istatistiksel analizler 44 kulak üzerinden yapılmıştır.

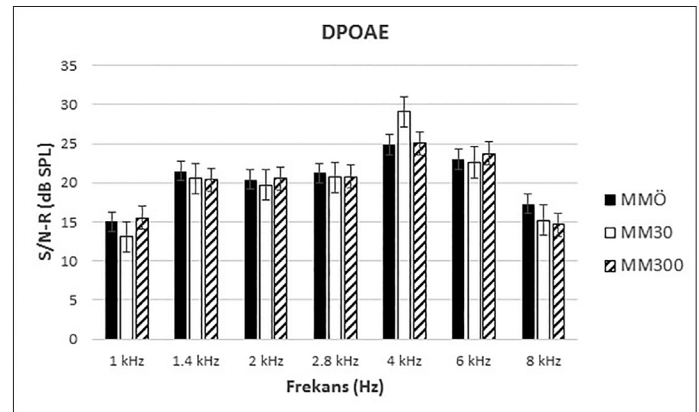
Şekil 5’ te MMÖ, MM30 ve MM300 dakika sonrası supresyon açısından TEOAE amplitüd değerleri arasındaki fark gösterilmiştir. Kontralateral akustik uyarın yokluğunda ve varlığında ölçülen TEOAE amplitüdü değerleri 1kHz -1,4 kHz -2 kHz-2,8 kHz ve 4 kHz merkez frekanslarında müzik maruziyet öncesi karşılaştırıldı-



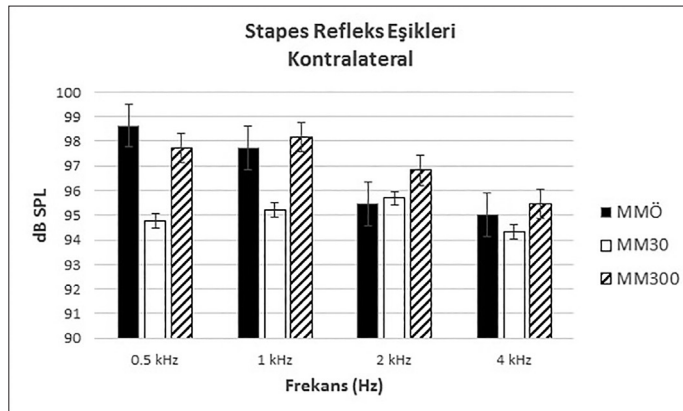
Şekil 3. Müzik maruziyet öncesi, 30 dakika dinletildikten sonra ve 300 dakika sonrası genç bireylerin TEOAE S/N-R yanıtları



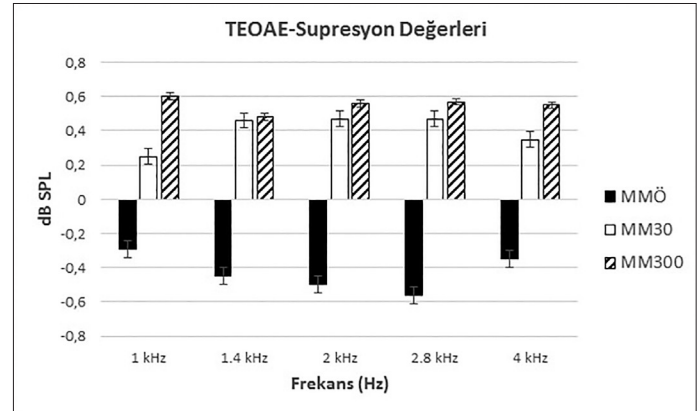
Şekil 1. Müzik maruziyet öncesi, 30 dakika dinletildikten sonra ve 300 dakika sonrası genç bireylerin işitme eşikleri



Şekil 4. Müzik maruziyet öncesi, 30 dakika dinletildikten sonra ve 300 dakika sonrası genç bireylerin DPOAE S/N-R yanıtları



Şekil 2. Müzik maruziyet öncesi, 30 dakika dinletildikten sonra ve 300 dakika sonrası genç bireylerin kontralateral stapes refleks eşikleri



Şekil 5. Müzik maruziyet öncesi, 30 dakika dinletildikten sonra ve 300 dakika sonrası genç bireylerin TEOAE supresyon değerleri

ğında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmaz iken ($p>0,05$), 30 dakika müzik dinletildikten hemen sonra yapılan ölçümlerde ise tüm merkez frekanslarda istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p<0,001$). 300 dakika sonrası veya dinlenme sonrası ölçümler yapıldığında ise müzik maruziyeti sonrası yapılan ölçümlere benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,0002$).

TARTIŞMA

Son yıllarda özellikle genç bireylerde taşınabilir kişisel müzik dinleme cihazlarına (MP3 çalar, iPod, Cep telefonları) artan ilgi nedeni ile gürültüye bağlı işitme kaybı geliştiği ve bununla birlikte yaşa bağlı işitme kaybının daha erken dönemlerde ortaya çıkmasına neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (4, 10, 12, 13). Efferent işitme sistemi, insanlarda işitsel algıda önemli bir rol oynamaktadır. Özellikle üzerinde en çok çalışılan efferent sistemin medial kısmı yani MOK sistemin, ses kaynağının lokalizasyonu, işitsel dikkat, akustik sinyallerde gelişmiş algılama ve arka plan gürültüde konuşmanın ayırılması için önemli olmasının yanı sıra, işitme sistemini akustik travmadan korumaya yardımcı olduğu da bilinmektedir (30, 33). Akustik travmaya karşı koruyuculuk gösteren bir diğer işitsel sistem mekanizması ise yüksek şiddetli ses uyarı karşısında stapes kasının kasılmasını ve ses şiddetinin azalmasını sağlayan akustik reflektir (37). Akustik refleksin kontralateral supresyonu yüksek şiddetli ses uyarılarında efferent sisteminin işlevini değerlendiren bir gösterge olabileceği gibi bu kontralateral supresyon orta kulak kas refleksinde bir amplitüd düşüşü veya eşik artışı şeklinde de saptanabilir (38). Bu amaçla çalışmamızda işitsel sistemin koruyuculuğu açısından 85,6 dB A civarında müzik dinlemede genç bireylerin akustik refleks cevapları ve MOK aktivasyonları değerlendirilmiştir. Kontralateral uyarı varlığında OAE amplitüplerinde azalma ortaya çıkması MOK efferent sistem fonksiyonunun etkisiyle dış tüylü hücre aktivasyonunun baskılanması sonucunda gerçekleşen bir durumdur (39). Yapılan deneysel çalışmalarda (40-42) MOK efferent sistemin elektriksel veya akustik uyarılmasının geçici eşik değişikliklerini önlediği gösterilmiştir. MOK efferent sistemin disseke edilmesi gürültü maruziyeti sonrası kalıcı eşik değişikliklerini arttırmıştır (40-43) ve olivokoklear efferent refleks veya MOK efferent sistemin gürültüye bağlı işitme kayıplarında duyarlılığı ölçmek için noninvaziv bir yöntem olduğu bulunmuştur (43). MOK aktivasyonunu özellikle geçici eşik değişikliği açısından değerlendiren Hannah ve ark.'nın (15) yaptıkları çalışmada genç bireylerde müzik maruziyeti sırasıyla 82,52 dBA, 87,46 dBA, 92,25 dBA ve 98,70 dBA seviyelerinde ölçülmüş ve buna bağlı olarak maruziyet öncesi, sonrası ve dinlenme sonrası KAU yokluğunda ve varlığında ölçülen TEOAE amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir supresyon etkisi saptanmamıştır. Çalışmamızda özellikle maruziyet öncesine göre sonrasında ve dinlenme sonrasında da KAU varlığında elde edilen TEOAE amplitüd değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir supresyon etkisinin gözlenmesi olivokoklear efferent sistemin akustik travma öncesi koruyuculuk açısından önemli olduğunu düşündürmektedir. Efferent sistemin stapes refleksi arkı üzerinden yapılan çalışmalarda gürültünün devamı süresince stapes kası kasıldığı (43) ve kronik gürültü ile birlikte kasın sürekli kasılarak antrenmanlı hale geldiği ve verimliliğin arttığı gösterilmiştir (44). Weidenar (45) ve Sarıkaya 'nın (46) yaptıkları çalışmalarda 0,5 kHz' de stapes refleksi eşiklerinin 10 dB üzerinde bir şiddetle ve 5 dakika boyunca kontra-

lateral uyarı verilerek akustik refleks latensları incelenmiş ve özellikle gürültüye bağlı işitme kayıplarının ayırıcı tanısı için önerdikleri bu yöntemde kronik gürültü maruziyetine bağlı olarak refleks decay olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda bu amaçla genç bireylerde müzik maruziyeti sonucu akustik refleks latanslarından ziyade refleks eşiklerini kontralateral olarak değerlendirdik ve gürültüye bağlı işitme kayıplarının ayırıcı tanısı için önerilen 0,5 kHz de yapılan çalışmaları destekler tarzda istatistiksel olarak eşik yanıtlarda artış elde ettik. Amplifiye edilen müziğin işitsel sistem özelliklerine etkisi üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Taşınabilir kişisel müzik dinleme cihazlarında dış kulak kanal hacminden dolayı ses seviyesinde 5-5,5 dB artış gözlenmektedir ve ses ayarlarında %5-%10 farklılığın gözlemlendiği 6 adet taşınabilir cihazda ses çıkış seviyeleri üzerine yapılan bir çalışmada (47) ortalama ölçülen gürültü düzeyinin 85 dBA olduğu ve bu gürültü düzeyinin 80 dBA ile 110 dBA değiştiği gösterilmiştir. Çalışmamızda müzik maruziyeti oluşturmak için genç bireylerde 30 dakika boyunca ortalama 85,6 dBA bir gürültü düzeyi oluşturduk ve bu düzeyde işitme eşikleri açısından değerlendirdiğimizde Trzaskowski (48) ve Bhagat (34)'ın bulgularına benzer şekilde özellikle 2-8 kHz arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik elde etmedik. Yapılan çalışmalarda (25-27) gürültü maruziyetinin bireylerin işitme eşiklerinde değişiklik gözlenmeden otoakustik emisyon parametrelerinde değişiklik gösterdiği ve iç kulakta gürültüye bağlı işitme kaybı için bir tanı belirteci olabileceği önerilmiştir. 338 gönüllü birey üzerinde uçak gemisinde yapılan uzun süreli bir çalışmada altı ay gürültüye maruziyet öncesi ve sonrası ölçülen saf ses odyogramları, TEOAE ve DPOAE yanıtları değerlendirildiğinde otoakustik emisyon amplitüplerinde anlamlı derecede azalma gözlenir iken, bireylerin işitme eşiklerinde herhangi bir değişiklik elde edilememiştir (25). Bulgularımızda müzik maruziyeti sonrası genç bireylerde TEOAE S/N-R yanıtlarında 1 kHz ve 1,4 kHz de istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün saptanması yapılan çalışmaları destekler tarzda olmasına rağmen DPOAE yanıtlarında anlamlı bir değişiklik elde edilemedi. 28 genç gönüllü birey üzerinde yapılan bir başka çalışmada gürültü maruziyet öncesi, sonrası ve dinlenme sonrası yapılan odyolojik değerlendirmelerde işitme eşiklerinde çalışmamıza benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler gözlenmez iken, otoakustik emisyon parametrelerinde anlamlı değişiklikler elde edilmiştir (15). Yapılan çalışmalarda özellikle 90 dBA üzerinde gürültünün geçici işitme eşik değişikliğine neden olduğu, sürekli olması halinde kalıcı eşik değişikliğine yol açtığı ve bu değişikliğin 4-8 kHz olduğu gösterilmiştir (49, 50).

SONUÇ

Çalışmamızda 85.4 dBA düzeyinde 30 dakika müzik maruziyetinin taşınabilir kişisel müzik dinleme cihazları için saf ses odyogramlarında eşik cevaplarında ve DPOAE yanıtlarında değişiklik oluşturmadığı yönünde bulgular elde edilmiştir. Bununla birlikte müzik maruziyetinde 0,5 kHz kontralateral stapes refleksi eşik artışı, TEOAE non-linear S/N-R yanıtlarındaki azalmalar ve KAU varlığında gözlenen TEOAE lineer amplitüplerin supresyonu bu testlerin akustik travma öncesi bir belirteç ve olivokoklear efferent sistemin akustik travma karşısında koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu (TÜTFBAEK 2015/207)'ndan alınmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Scientific Researches of Trakya University School of Medicine (Approval number: TÜTF-BAEK 2015/207).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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

KAYNAKLAR




- Bulut E. Corti organı frekans seçiciliğinde dış tüylü hücrelerin rolü. (Doktora Tezi). Edirne: Trakya Üniv. 2009.
- Devren M. Gürültüye Bağlı İşitme Kayıplı Olguların Odyolojik Bulguları ve Psiko-sosyal Yönden Karşılaştırılması. Edirne: Trakya Üniv. 1998.
- Oishi N, Schacht J. Emerging treatments for noise-induced hearing loss. *Expert Opin Emerg Drugs* 2011; 16: 235-45.
- Keppler H, Dhooge I, Maes L, D'haenens W, Bockstael A, Philips B, et al. Short-term auditory effects of listening to an MP3 player. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 538-48.
- Haris JD. Audition. *Ann Rev Psychol* 1972; 23: 313-46.
- Humes L, Joellenbeck LM, Durch J, editors. Noise and Military Service. Implications for hearing loss and tinnitus. Washington DC: National Academies Press; 2001.
- Esmer N, Akıner M, Karasalihoğlu A.R, Saatçi M. Klinik Odyoloji. Ankara: Bilim Yayınları; 1995.
- Şenkal ÖA, Aydın E. Havaçlıkta İşitme ve Gürültüye Bağlı İşitme Kayıpları. *KBB ve BBC Dergisi* 2013; 21: 47-54.
- Bess FH, Humes L. Audiology: the fundamentals. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Kujawa SG, Liberman MC. Acceleration of age-related hearing loss by early noise exposure: evidence of a misspent youth. *J Neurosci* 2006; 26: 2115-23.
- Folmer RL, Griest SE, Martin WH. Hearing conservation education programs for children: a review. *J Sch Health* 2002; 72: 51-7.
- Yu J, Lee D, Han W. Preferred listening levels of mobile phone programs when considering subway interior noise. *Noise Health* 2016; 18: 36-41.
- Naik K, Pai S. High frequency hearing loss in students used to ear phone music: A randomized trial of 1,000 students. *J Otol* 2014; 20: 29-32.
- Kageyama T. Loudness in listening to music with portable headphone stereos. *Percept Mot Skills* 1999; 88: 423.
- Hannah K, Ingeborg D, Leen M, Annelies B, Birgit P, Freya S, et al. Evaluation of the olivocochlear efferent reflex strength in the susceptibility to temporary hearing deterioration after music exposure in young adults. *Noise Health* 2014; 16: 108-15.
- Zogby International. 2006. Survey of Teens and Adults about the Use of Personal Electronic and Head Phones. Available from: http://www.asha.org/NR/rdonlyres/10B67FA1-002C-4C7B-BA0B-1C0A-3AF98A63/0/zogby_survey2006.pdf. Retrieved December 20, 2007.
- Hodgetts WE, Rieger JM, Szarko RA. The effects of listening environment and earphone style on preferred listening levels of normal hearing adults using an MP3 player. *Ear Hear* 2007; 28: 290-97.
- Morata TC. Young people: Their noise and music exposures and the risk of hearing loss. *Int J Audiol* 2007; 46: 111-2.
- Schuknecht HF. Pathology of the ear. Cambridge, Mass: Harvard University Press; 1974.
- Nakamoto Y, Iino Y, Kodera K. Temporal bone histopathology of noise-induced hearing loss. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2005; 108: 172-81.
- Bulut E, Uzun C, Öztürk L, Turan P, Kanter M, Arbak S. A New Hypothesis on the Frequency Discrimination of the Cochlea. *J Int Adv Otol* 2017; 13: 204-10.
- Yıldırım C, Yağız R, Uzun C, Taş A, Bulut E, Karasalihoğlu A. The protective effect of oral magnesium supplement on noise-induced hearing loss. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2006; 16: 29-36.
- Hirose K, Liberman MC. Lateral wall histopathology and endocochlear potential in the noise damaged mouse cochlea. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003; 4: 339-52.
- Ryan A, Dallos P. Effect of absence of cochlear outer hair cells on behavioural auditory threshold. *Nature* 1975; 253: 44-6.
- Lapsley Miller JA, Marshall L, Heller LM, Hughes LM. Low-level otoacoustic emissions may predict susceptibility to noise-induced hearing loss. *J Acoust Soc Am* 2006; 120: 280-96.
- Marshall L, Lapsley Miller JA, Heller LM, Wolgemuth KS, Hughes LM, Smith SD, et al. Detecting incipient inner-ear damage from impulse noise with otoacoustic emissions. *J Acoust Soc Am* 2009; 125: 995-1013.
- Lapsley Miller JA, Marshall L. Otoacoustic emissions as a preclinical measure of noise-induced hearing loss and susceptibility to noise-induced hearing loss. In: Robinette MS, Glatke TJ, editors. Otoacoustic Emissions: Clinical Applications. New York: Thieme Medical Publishers; 2007. p. 321-41.
- Collet L, Veuille E, Bene J, Morgon A. Effects of contralateral White noise on click-evoked emissions in normal and sensorineural ears: Towards an exploration of the medial olivocochlear system. *Audio-logy* 1992; 31: 1-7.
- Guinan JJ. Jr. Olivocochlear Efferents; Anatomy, Physiology, Function, and the Measurement of Efferent Effects in Humans. *Ear Hear* 2006; 27: 589-607.
- Muchnik C, Rotha DAE, Othman-Jebaraa R, Putter-Katz H, Shabtai EL, Hildesheimera M. Reduced Medial Olivocochlear Bundle System Function in Children with Auditory Processing Disorders. *Audiol Neurootol* 2004; 9: 107-14.
- Collet L, Kemp DT, Veuille E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A. Effects of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hearing Research* 1990; 43: 251-62.
- Guinan JJ Jr, Backus BC, Lilaonitkul W, Aharonson V. Medial olivocochlear efferent reflex in humans: Otoacoustic emission (OAE) measurement issues and the advantages of stimulus frequency OAES. *J Assoc Res Otolaryngol* 2003; 4(4):521-40.

34. Bhagat SP, Davis AM. Modification of otoacoustic emissions following ear-level exposure to MP3 player music. *Int J Audiol* 2008; 47(7): 751-60.
35. Hall JW, McCoy MJ, Whitehead ML, Martin GK. Clinical testing of distortion-product otoacoustic emissions. *Ear Hear* 1993; 14: 11-22.
36. Didone DD, Kunst LR, Weich TM, Tochetto TM, Mota HB. Function of the medial olivocochlear system in children with phonological disorders. *J Soc Bras Fonoaudiol* 2011; 23: 358-63.
37. Kumar A, Barman A. Effect of efferent-induced changes on acoustic reflex. *Int J Audiol* 2002; 41: 144-7.
38. Mishra SK. Medial efferent mechanisms in children with auditory processing. *Front Hum Neurosci* 2014; 8: 860.
39. Bulut E, Yılmaz S, Tas M, Türkmen M T, Polat Z. Contralateral Suppression of Transient Evoked Otoacoustic Emissions in Children with Fluency Disorders. *JAREM* 2017; 7: 144-48.
40. Cody AR, Johnstone BM. Temporary threshold shift modified by binaural acoustic stimulation. *Hear Res* 1982; 6: 199-205.
41. Rajan R. Involvement of cochlear efferent pathways in protective effects elicited with binaural loud sound exposure in cats. *J Neurophysiol* 1995; 74: 582-97.
42. Rajan R. Frequency and loss dependence of the protective effects of the olivocochlear pathways in cats. *J Neurophysiol* 1995; 74: 598-615.
43. Maison SF, Liberman MC. Predicting vulnerability to acoustic injury with a noninvasive assay of olivocochlear reflex strength. *J Neurosci* 2000; 20: 4701-7.
44. Borg E. On the neuronal organization of the acoustic middle ear reflex. A physiological and anatomical study. *Brain Res* 1973; 49: 101-23.
45. Weidenar H, Lenarz T. Verhalten des stapediussreflexes bei akustischer. *Rhinol Otol* 1982; 61; 674-77.
46. Sarıkaya İ, Karasalihoğlu AR, Havza B. Gürültüye bağlı işitme kayıplarının ayırıcı tanısında stapes refleksi cevaplarının yeri. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 1987; 4: 16-21.
47. Fligor BJ, Cox LC. Output levels of commercially available portable compact disc players and the potential risk to hearing. *Ear Hear* 2004; 25: 513-27.
48. Trzaskowski B, Jędrzejczak WW, Piłka E, Cieslicka M, Skarżyński H. Otoacoustic emissions before and after listening to music on a personal player. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1426-31.
49. Hellström PA, Axelsson A, Costa O. Temporary threshold shift induced by music. *Scand Audiol Suppl* 1998; 48: 87-94.
50. Santos L, Morata TC, Jacob LC, Albizu E, Marques JM, Paini M. Music exposure and audiological findings in Brazilian disc jockeys (DJs). *Int J Audiol* 2007; 46: 223-31.



Analysis of the BACE1 and Clusterin Genes Expression Levels in Alzheimer's Disease

Alzheimer Hastalığında BACE1 ve Clusterin Genleri Ekspresyon Seviyelerinin Analizi

Hani Alsaadoni¹ , Burcu Çaykara¹ , Sadrettin Pençe¹ , Saffet Tüzgen² , Halime Hanım Pençe³ 

¹Department of Molecular Medicine, İstanbul University Aziz Sancar Institute of Experimental Medicine (ASDETAE), İstanbul, Turkey

²Department of Neurosurgery, İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa School of Medicine, İstanbul, Turkey

³Department of Medical Biochemistry, University of Health Sciences, School of Medicine, İstanbul, Turkey

Cite this article as: Alsaadoni H, Çaykara B, Pençe S, Tüzgen S, Pençe HH. Analysis of the BACE1 and Clusterin Genes Expression Levels in Alzheimer's Disease. JAREM 2019; 9(1): 45-9.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to explore the mRNA expressions of the β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1 (BACE1) and clusterin (CLU) genes in blood samples of patients with Alzheimer's disease (AD) and healthy subjects.

Methods: The expression levels of CLU and BACE1 in blood samples of subjects were examined using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). The expression levels of patient and control groups were calculated using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis, and a p of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results: The BACE1 and CLU genes were found 14-fold and 13-fold more expressed in the blood of the AD group than on the control group, respectively.

Conclusion: Our study showed that the blood mRNA levels of the BACE1 and CLU genes were associated with AD.

Keywords: BACE1, clusterin, alzheimer's disease, gene expression

ÖZ

Amaç: Çalışmamızda Alzheimer hastaları ve sağlıklı bireylerin kan örneklerinde β -amiloid öncü protein parçalayıcı enzim 1 (BACE1) ve clusterin (CLU) genlerinin mRNA ekspresyonunu araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Kan örneklerinde Clusterin ve BACE1 ekspresyon seviyeleri Real Time polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile incelenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ekspresyon düzeyleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemine göre hesaplandı. İstatistiksel analiz için SPSS versiyon 22 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanıldı ve $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Alzheimer hasta grubunun kanlarında kontrol grubuna kıyasla BACE1 ve Clusterin gen ekspresyonları sırasıyla 14 ve 13 kat daha yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda BACE1 ve Clusterin genleri kan mRNA düzeylerinin Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğunu belirledik.

Anahtar kelimeler: BACE1, Clusterin, alzheimer hastalığı, gen ekspresyonu

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) currently affects 44.4 million people worldwide (1), including 5.3 million Americans, and this number is estimated to triple by the year 2050 (2). As the prevalence of AD increases, the AD-associated economic burden will also increase (2). Early-onset AD (EOAD) occurs before the age of 65, and late-onset Alzheimer disease (LOAD) appears after the age of 65 (3). Alzheimer's prevalence is found to be 6.4% in individuals aged 65 years and older in Turkey (4).

The accumulation of amyloid beta peptide (A β) and fibrillar plaques in brain regions characterize AD (5). Moreover, intracellular neurofibrillary tangles, neuronal dysfunction, neuroinflammation, and death further characterize AD (6). The actual neurodegenerative process begins 20 to 30 years before first clinical symptoms (7). Amelioration of these pathological alterations before their expansion is crucial for an actual cure. Defining of a marker present in blood will facilitate discovery of a therapeutic procedure at the onset of the neurodegenerative process.

ORCID IDs of the authors: H.A. 0000-0001-9943-3364; B.Ç. 0000-0001-7063-2140; S.P. 0000-0001-9453-4166; H.H.P. 0000-0002-8346-1018.

A β fragments are produced through amyloid precursor protein (APP), which is a type I transmembrane glycoprotein (8). The proteolysis of the APP by enzymes including the β - and γ -secretase activity is called amyloidogenesis. The beta-site APP-cleaving enzyme 1 (BACE1) has been identified as an important β -secretase in that process (9). Many studies suggested that BACE1 is essential for the amyloid β protein production, causing AD (10, 11). BACE1 is also found in several tissues including blood, and for this reason, BACE1 could be a good candidate for biomarker analysis (12, 13).

Another AD risk gene is clusterin (CLU) known as apolipoprotein J (APOJ) (14), and it directly binds A β and regulates the A β pathology (15). It has been shown that CLU also regulates the inflammation and oxidative stress in the brain (16). Therefore, CLU causes neuronal dysfunction via the accumulation of fibrillar amyloid plaque (17). The CLU protein levels were found elevated in the frontal cortex and hippocampus in AD (18).

These data strongly suggested that BACE1 and CLU may play an important role in the pathogenesis of AD via regulation of the brain amyloid burden. This study was conducted to show the relation between the CLU and BACE1 mRNA levels and AD.

METHODS

The study protocol was approved by the Ethical Committee of Clinical Research of Istanbul University School of Medicine. Fifty patients with AD were included in the patient group, and 50 healthy volunteers were included in the control group. Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

RNA Isolation and Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction

The peripheral blood at the amount of 3 mL was collected from the patient and control groups and transported in an Ethylene-

diaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant solution. The RNA was extracted from blood using the TRIzol reagent (Qiagen Inc., Germany) according to the manufacturer's protocol. The concentration of the RNA solution was tested, with the ratio of OD260/OD280 > 1.80. The reverse transcriptase reactions were performed with the SensiFAST CDNA Synthesis kit (Bioline USA Inc.). The polymerase chain reactions (PCR) were carried out with a total volume of 20 μ L containing 2 μ L of Total RNA, 4 μ L of 5x TransAmp Buffer, 1 μ L of reverse transcriptase and 13 μ L of DNase/RNase free-water. The reactions were subjected to 25°C for 10 min, 42°C for 15 min, 85°C for 5 min, and 4°C hold.

For quantitative real-time PCR (qPCR), the GAPDH gene was used as an endogenous reference gene for the RNA expression detection. The qPCR reactions were performed with the SensiFAST SYBR No-ROX Kit (Bioline USA Inc.). The PCR primers were 5'-AAC CTG CCA AAT ATG ATG AC-3' (forward) and 5'-TTG AAG TCA GAG GAG ACC AC-3' (reverse) for GAPDH, 5'-TGA TCC CAT CAC TGT GAC GG-3' (forward) and 5'-GCT TTT TGC GGT ATT CCT GC-3' (reverse) for the CLU gene, 5'-TGG AGG GCT TCT ACG TTG TC-3' (forward), and 5'-CAG AGT GGC AGC AGC ATG AAG AG-3' (reverse) for the BACE-1 gene. The qPCR reactions were carried out with a total volume of 20 μ L containing 10 μ L of 2x SensiFAST SYBR No-ROX Mix, 1.6 μ L of primers, 5 μ L of template, and 8.4 μ L of DNase/RNase free-water. The qPCR reactions were subjected to hot start at 95°C for 2 min, followed by denaturation at 95°C for 5 s, annealing 60°C for 10 s, and extension at 52°C for 10 s using the real-time detection system. The expression of genes was quantified by measuring the cycle threshold (Ct) values and normalized using the $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method relative to the GAPDH RNA.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)

Table 1. Clinical parameters of Alzheimer's disease group

Parameters	Alzheimer's disease group			Control group			
	Min	Max	Mean \pm SD	Min	Max	Mean \pm SD	p
Age (year)	58	102	81.64 \pm 8.39	24	66	37.4 \pm 10.06	<0.001
Height (cm)	150	187	165 \pm 9	150	189	169 \pm 9.6	0.022
Weight (kg)	48	98	70.78 \pm 13.7	50	108	76.9 \pm 16.05	0.040
Glucose (mg/dL)	64	366	124.7 \pm 52.68	74	125	92.15 \pm 10.5	<0.001
Total cholesterol (mg/dL)	92	264	197.28 \pm 35.89	109	311	195.1 \pm 42.3	0.28
LDL (mg/dL)	53	176	109.94 \pm 21.67	48	224	114.65 \pm 34.1	0.694
HDL (mg/dL)	21	89	45 \pm 12.58	30	87	51 \pm 12.62	0.015
Triglycerides (mg/dL)	48	475	209.54 \pm 104.54	45	278	111.17 \pm 60.1	<0.001
B12 (pg/mL)	94	580	287.5 \pm 80.74				
Folate (μ g/dL)	1.69	60	10.03 \pm 9.21				
TSH (mIU/l)	0.01	8.33	2.5 \pm 2.2				
T3 (ng/dL)	0.98	4.8	2.6 \pm 1				
T4 (μ g/dL)	0.47	4.11	2.03 \pm 0.86				

LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein; TSH: thyroid-stimulating hormone; T3: triiodothyronine; T4: tetraiodothyronine; SD: standard deviation

Table 2. Correlation analysis of BACE1, CLU, and other parameters

Spearman's rho correlation	CLU expression in AD group	BACE1 expression in AD group	Total cholesterol	HDL	T4
CLU expression in AD group	-	0.000*	0.46	0.14	0.46
BACE1 expression in AD group	0.000*	-	0.9	0.17	0.94
Total cholesterol	0.46	0.9	-	0.000*	0.002*
HDL	0.14	0.17	0.000*	-	0.13
T4	0.46	0.94	0.002*	0.13	-

BACE1: beta-site APP-cleaving enzyme 1; CLU: clusterin; AD: Alzheimer's disease; HDL: high-density lipoprotein; T4: tetraiodothyronine
*p<0.002

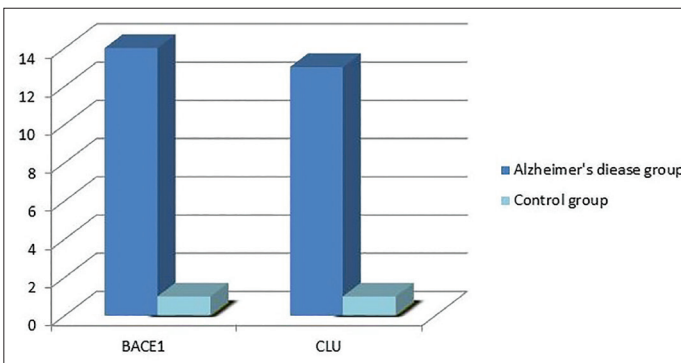


Figure 1. BACE1 and CLU gene expression changes in groups
BACE1: β -site amyloid precursor protein-cleaving enzyme 1; CLU: clusterin

package program. The Kolmogorov-Smirnov, analysis of variance, and the Mann-Whitney U and Spearman's rho tests were used in the statistical analysis of the data. A $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

RESULTS

A total of 100 samples were included in the study: 50 samples in the AD group and 50 samples in the control group. The AD group consisted of 33 males and 17 females, while the control group consisted of 24 males and 26 females. The number of patients with dementia was 42 in the AD group, and the mean duration of dementia was 5.71 ± 3.4 years. The mean age of the AD group was 81.64 ± 8.39 , and the mean age of the control group was 37.4 ± 10.06 ($p < 0.001$). Only 1 patient had EOAD, while others had LOAD. The clinical parameters of the AD group are given in Table 1. Vitamin B12, folate, thyroid-stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T3), and tetraiodothyronine (T4) values were not found in the control group of the clinical parameters given in Table 1. When the parameters in the patient and control groups were compared, they were significantly different between the groups ($p < 0.05$), except for the total cholesterol and low-density lipoprotein (LDL). There was no statistically significant difference in the expression of BACE1 and CLU genes in the patient and control groups ($p = 0.64$ and $p = 0.53$, respectively). However, BACE1 was 14-fold overexpressed in the AD group. Also, CLU was 13-fold overexpressed in the patient group compared to the control group (Figure 1). A positive correlation was found between the BACE1 and CLU gene expressions in the AD group ($p < 0.001$). Furthermore, total cholesterol was positively correlated with the high-density lipoprotein and T4 levels ($p = 0.039$) in the control group (Table 2).

DISCUSSION

The BACE1 and CLU genes were found to be overexpressed in the AD group. Although our results were not statistically significant between the groups, we observed the 13- and 14-fold expression changes. Moreover, the expression of BACE1 and CLU was positively correlated in the AD group ($p < 0.001$).

Alzheimer's disease (AD), the most common encountered neurodegenerative disease, is often characterized by progressive dementia affecting the episodic memory (3). A number of novel risk genes were identified for LOAD, the most common type of AD, and CLU is one of these genes (19). Normally, CLU released from cells is a stress-activated adenosine triphosphate-independent molecular chaperone, and it plays a role in the inhibition of apoptosis and protein homeostasis/proteostasis (20). Chen et al. (20) showed that CLU interacted with β -amyloid peptide (21) and was associated with AD. Furthermore, CLU variants have been shown to increase the AD risk in association with Tau protein (22). Yu et al. (23) reported that elevated CLU expression levels in AD affected brain tissues. Modestly increased CLU expression levels in the frontal and temporal cortex were observed in another study (24). Plasma CLU levels were also found to be positively associated with a rapid clinical progression in AD (25). Thus, researchers suggested that CLU might be evaluated as a potential biomarker in the diagnosis of AD (23, 14). However, some studies did not find a diagnostic value of CLU in AD (26, 27). We found elevated CLU expression levels (13-fold higher) in the peripheral blood of AD patients, but our result was not statistically significant ($p > 0.05$).

One of the early pathogeneses of AD is $A\beta$, and the BACE1 regulates the production of $A\beta$. BACE1 is mostly presented within late endosomes at the presynaptic terminals of patient brains, and it increases synaptic $A\beta$ levels (28). The role in the formation of $A\beta$ peptides has made BACE1 a therapeutic target for AD (29). BACE1 showed an increased activity in the brain tissue and cerebrospinal fluid of subjects with mild cognitive impairment and probable AD (30). Studies showed the upregulation of BACE1 in the brain tissues (29) and plasma of patients with AD (31). High plasma levels of BACE1 were suggested as a possible biomarker for the AD risk (30). When we compared the AD group to the control group, we observed the overexpression of BACE1 (14-fold higher). Moreover, we found positively correlated BACE1 and CLU expression levels in the

AD group. This may be derived from the effects each protein has on A β peptides.

CONCLUSION

Our results show that BACE1 and CLU play a role in the pathology of AD. High expression levels of these genes in plasma could make possible biomarkers for AD. Furthermore, these genes may be evaluated as potential therapeutic targets. More studies are required to elucidate the role of these genes in the mechanism of AD pathology.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethical Committee of Clinical Research of İstanbul University School of Medicine.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Financial Disclosure: This study was supported by İstanbul University Scientific Research Project Unit (Project No: 29034).

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 29034).

REFERENCES







- Chiorcea-Paquim AM, Enache TA, Oliveira-Brett AM. Electrochemistry of Alzheimer disease amyloid beta peptides. *Curr Med Chem* 2018; 25: 4066-83.
- Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 332-84.
- Tellechea P, Pujol N, Esteve-Belloc P, Echeveste B, Garcia-Eulate MR, Arbizu J, et al. Early- and late-onset Alzheimer disease: Are they the same entity? *Neurologia* 2018; 33: 244-53.
- Nural N, Alkan S. Individuals with Alzheimer's in Home Care. *Turkiye Klinikleri J Intern Med Nurs-Special Topics* 2018; 4: 53-9.
- Cabrera E, Mathews P, Mezhericher E, Beach TG, Deng J, Neubert TA, et al. A β truncated species: Implications for brain clearance mechanisms and amyloid plaque deposition. *Biochim Biophys Acta* 2018; 1864: 208-25.
- Ising C, Heneka MT. Functional and structural damage of neurons by innate immune mechanisms during neurodegeneration. *Cell Death Dis* 2018; 9: 120.
- Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011; 3: 77.
- Sosa LJ, Cáceres A, Dupraz S, Oksdath M, Quiroga S, Lorenzo A. The physiological role of the amyloid precursor protein as an adhesion molecule in the developing nervous system. *J Neurochem* 2017; 143: 11-29.
- Decourt B, Sabbagh MN. BACE1 as a potential biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011; 24: 53-9.
- Zhang S, Wang Z, Cai F, Zhang M, Wu Y, Zhang J, et al. BACE1 Cleavage Site Selection Critical for Amyloidogenesis and Alzheimer's Pathogenesis. *J Neurosci* 2017; 37: 6915-25.
- Bao J, Qin M, Mahaman YAR, Zhang B, Huang F, Zeng K, et al. BACE1 SUMOylation increases its stability and escalates the protease activity in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: 3954-9.
- Nafisi-Far N, Ghafouri-Fard S, Panah AST, Sayad A, Taheri M. A gender dimorphism in up-regulation of BACE1 gene expression in schizophrenia. *Metab Brain Dis* 2018; 33: 933-7.
- Andaleon A, Mogil LS, Wheeler HE. Gene-based association study for lipid traits in diverse cohorts implicates BACE1 and SIRT2 regulation in triglyceride levels. *PeerJ* 2018; 6:e4314.
- Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan CC, Zhu XC, Miao D, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Effect of CLU genetic variants on cerebrospinal fluid and neuroimaging markers in healthy, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease cohorts. *Sci Rep* 2016; 6: 26027.
- Kang SS, Kurti A, Wojtas A, Baker KE, Liu CC, Kanekiyo T, et al. Identification of plexin A4 as a novel clusterin receptor links two Alzheimer's disease risk genes. *Hum Mol Genet* 2016; 25: 3467-75.
- Woody SK, Zhao L. Clusterin (APOJ) in Alzheimer's Disease: An Old Molecule with a New Role. In: Moretti D, editor. *Update on Dementia*. IntechOpen, 2016; DOI: 10.5772/64233.
- Wojtas AM, Kang SS, Olley BM, Gatherer M, Shinohara M, Lozano PA, et al. Loss of clusterin shifts amyloid deposition to the cerebrovasculature via disruption of perivascular drainage pathways. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 6962-71.
- Lidström AM, Bogdanovic N, Hesse C, Volkman I, Davidsson P, Blennow K. Clusterin (apolipoprotein J) protein levels are increased in hippocampus and in frontal cortex in Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 1998; 154: 511-21.
- Karch CM, Jeng AT, Nowotny P, Cady J, Cruchaga C, Goate AM. Expression of novel Alzheimer's disease risk genes in control and Alzheimer's disease brains. *PLoS One* 2012; 7: e50976.
- Wilson MR, Zoubeidi A. Clusterin as a therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets* 2017; 21: 201-13.
- Chen P, Wang C, Ma X, Zhang Y, Liu Q, Qiu S, et al. Direct Interaction of Selenoprotein R with Clusterin and Its Possible Role in Alzheimer's Disease. *PLoS One* 2013; 8: e66384.
- Zhou Y, Hayashi I, Wong J, Tugusheva K, Renger JJ, Zerbinatti C. Intracellular clusterin interacts with brain isoforms of the bridging integrator 1 and with the microtubule-associated protein Tau in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2014; 9: e103187.

23. Yu JT, Tan L. The role of clusterin in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis, and therapy. *Mol Neurobiol* 2012; 45: 314-26.
24. Baig S, Palmer LE, Owen MJ, Williams J, Kehoe PG, Love S. Clusterin mRNA and protein in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 28: 337-44.
25. Thambisetty M, Simmons A, Velayudhan L, Hye A, Campbell J, Zhang Y, et al. Association of plasma clusterin concentration with severity, pathology, and progression in Alzheimer disease. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 739-48.
26. Silajdžić E, Minthon L, Björkqvist M, Hansson O. No diagnostic value of plasma clusterin in Alzheimer's disease. *PLoS One* 2012; 7: e50237.
27. IJsselstijn L, Dekker LJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Sillevis Smitt PA, Breteler MM, et al. Serum clusterin levels are not increased in presymptomatic Alzheimer's disease. *J Proteome Res* 2011; 10: 2006-10.
28. Ye X, Feng T, Tammineni P, Chang Q, Jeong YY, Margolis DJ, et al. Regulation of Synaptic Amyloid- β Generation through BACE1 Retrograde Transport in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *J Neurosci* 2017; 37: 2639-55.
29. Gong G, An F, Wang Y, Bian M, Yu LJ, Wei C. miR-15b represses BACE1 expression in sporadic Alzheimer's disease. *Oncotarget* 2017; 8: 91551-7.
30. Shen Y, Wang H, Sun Q, Yao H, Keegan AP, Mullan M, et al. Increased Plasma Beta-Secretase 1 May Predict Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 447-55.
31. Feng L, Liao YT, He JC, Xie CL, Chen SY, Fan HH, et al. Plasma long non-coding RNA BACE1 as a novel biomarker for diagnosis of Alzheimer disease. *BMC Neurol* 2018; 18: 4.



Bir Yanık Merkezindeki Çocuk Hastalarda Gelişen Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonların Değerlendirilmesi

Evaluation of Healthcare-Associated Infections in Children in a Burn Center

Zeynep Gökçe Gayretli Aydın¹ , Nihal Özden Eyüpoğlu² , Esra Özkaya³ , Elif Bahat Özdoğan⁴ , Murat Livaoglu⁵ , Serdar Türkyılmaz⁶ 

¹Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

²Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

³Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁴Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁵Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

⁶Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

Cite this article as: Gayretli Aydın ZG, Eyüpoğlu NÖ, Özkaya E, Bahat Özdoğan E, Livaoglu M, Türkyılmaz S. Evaluation of Healthcare-Associated Infections in Children in a Burn Center. JAREM 2019; 9(1): 50-4.

ÖZ

Amaç: Enfeksiyonlar, yanık hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. En sık görülen enfeksiyonlar, cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. En sık saptanan etkenler; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'tur. Bu çalışmanın amacı, yanık merkezinde takip edilen çocuk hastaların epidemiyolojik özelliklerini, yanık nedenlerini, hastalarda gelişen enfeksiyonları, sorumlu mikroorganizmaları ve uygulanan tedavileri belirlemektir.

Yöntemler: Bu çalışma, yanık merkezinde 2012-2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1 ay-18 yaş arası hastaların dosyalarının ve bilgisayar kayıtlarının geriye dönük olarak incelendiği kesitsel bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, yatış süresi, yanık şiddeti, yanık çeşidi, yanık yeri, yanık yüzdesi, uygulanan girişimler, geçirilen enfeksiyon, uygulanan tedavi ve prognoza ait veriler kaydedildi. Enfeksiyon tanımlamaları Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi' ne göre belirlendi. Hastaların cerrahi alan, kan, idrar ve trakeal aspirat örneklerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya 878 hasta dahil edildi. Hastaların %77,3'ünde sıcak su yanığı, %59,1'inde ekstremiteler-gövde yanıkları saptandı. Yanık yüzde ortancası 10 (minimum:1, maksimum: 90) idi. Hastalarda gelişen total enfeksiyon prevalansı %12.6 idi. Hastaların 44 (%5)'ünde sepsis, 23 (%2,6)'ünde cerrahi alan enfeksiyonu, 19 (%2,2)'ünde idrar yolu enfeksiyonu, 17 (%1,9)'ünde kan dolaşımı enfeksiyonu, yedi (%0,8)'sinde santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve bir hastada ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Hastaların beşinde *P. aeruginosa*, 17'sinde *Escherichia coli*, üçünde *Klebsiella pneumoniae*, sekizinde *S. aureus* 16'sında *Enterokok spp.*, 20'sinde koagülaz negatif stafilokok tespit edildi. Enfeksiyonu olan hastalarda; kateter varlığı, yanık yüzdesi anlamlı olarak fazla ve yatış süresi anlamlı olarak uzundu ($p<0,05$).

Sonuç: Yanık hastalarının takip edildiği merkezlerde; enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi, doğru ve etkin antibiyotik stratejileri geliştirilmesi, profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılması, izolasyon önlemlerine çok sıkı uyulması enfeksiyon gelişme riskini azaltacaktır.

Anahtar kelimeler: Çocuk, enfeksiyon, yanık, yanık merkezi

ABSTRACT

Objective: Infections are major causes of morbidity and mortality in burn patients. The most common infections include wound infection, bloodstream infections, and sepsis. *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* are the most common organisms. The aim of this study was to determine the epidemiological characteristics of patients, causes of burns, infections, responsible microorganisms, and treatment strategies.

Methods: This was a cross-sectional study. The medical records of burn patients aged between 1 month and 18 years in 2012-2018 were retrospectively reviewed. Age, sex, length of hospital stay, severity of burns, burn type, burn site, burn percentage, applied interventions and treatments, infections, and prognosis were recorded. Infection definitions were determined according to the National Health Service Associated Infections Surveillance Guide. Microorganisms at surgical sites and in blood, urine, and tracheal aspirate samples, and antimicrobial susceptibilities were recorded.

Results: In total, 878 patients were included in the study. The most common etiology was scalding (77.3%), and the most frequently injured anatomical areas were the trunk and extremities (59.1%). The prevalence of total infection was 12.6%. Forty-four of the total infections were sepsis, 23 were wound infections, 19 were urinary tract infections, and 17 were bloodstream infections. *P. aeruginosa* was detected in 5 patients, *Escherichia coli* in 17, *Klebsiella pneumoniae* in 3, *S. aureus* in 8, *Enterococcus spp.* in 6, and coagulase-negative staphylococci in 20. Presence of catheter and percentage of burn surface area were significantly higher and the duration of hospitalization was significantly longer in patients with infection.

Conclusion: At pediatric burn centers, the identification of infectious agents, development appropriate antibiotic strategies, avoidance of the use of prophylactic antibiotics, and strict adherence to isolation measures will reduce the risk of infection.

Keywords: Burn, burn center, children, infection

ORCID IDs of the authors: Z.G.G.A. 0000-0003-4291-1067; N.Ö.E. 0000-0002-5056-4512; E.Ö. 0000-0002-0685-0714; E.B.Ö. 0000-0002-9785-8067; M.L. 0000-0001-6828-3981; S.T. 0000-0001-7801-8081.

GİRİŞ

Yanıklar, özellikle ev kazaları sonucu ortaya çıkan önemli bir halk sağlığı problemidir. Cilt, mikroorganizmalara karşı ilk korumayı sağlayan fiziksel bir bariyerdir. Yanık sonucu cilt bütünlüğünün bozulması, mikroorganizmaların vücuda girişine ve dolayısıyla invaziv enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (1). Ayrıca yanık sonrası oluşan nekrotik dokular da mikroorganizmaların üremesi için uygun bir vasat oluşturur. Yanık yüzeyi başlangıçta çoğunlukla steril iken, kısa süre içinde mikroorganizmalarla kontamine hale gelir. Yanık hastalarında ısı hasarının nedeni, uygulanan invaziv işlemler, kateter varlığı, yanık yaranın kolonizasyonu, gastrointestinal mikrobiyotanın translokasyonu, yatış süresinin uzun olması gibi birçok faktöre bağlı olarak enfeksiyon riskinde artış görülür (2, 3). Enfeksiyonlar yanık hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. En sık görülen enfeksiyonlar, merkezlere göre değişiklik göstermekle birlikte; cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır (İYE). En sık saptanan etkenler; cerrahi alan enfeksiyonunda *Pseudomonas aeruginosa*, kan dolaşımı enfeksiyonunda metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*, İYE' de *P. aeruginosa*'dır (3, 4). Bu çalışmanın amacı yanık merkezinde takip edilen çocuk hastaların epidemiyolojik özelliklerini, yanık nedenlerini, hastalarda gelişen enfeksiyonları, sorumlu mikroorganizmaları, mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıklarını ve uygulanan tedavileri belirlemektir.

YÖNTEMLER

780 servis ve 77 yoğun bakım yatağı olan Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi dört yoğun bakım ve sekiz servis yataklı yanık ünitesi ile Karadeniz Bölgesi'nde hizmet vermektedir. Yanık ünitesinde yıllık 150-200 arasında çocuk hasta takip edilmektedir. Bu çalışma, KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi yanık merkezinde 2012-2018 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 1 ay-18 yaş arası çocuk hastaların dahil edildiği kesitsel bir çalışmadır. Hasta bilgileri dosya ve bilgisayar kayıtlarından geriye dönük olarak incelendi. Çalışma geriye dönük olduğu için hasta ve hasta yakınlarından onam alınmadı. Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaş, cinsiyet, yatış süresi, yanık şiddeti, yanık çeşidi, yanık yeri, yanık yüzdesi, uygulanan girişimler, geçirilen enfeksiyon, uygulanan tedavi ve prognoza ait veriler kaydedildi. Yanık çeşitleri; alev yanığı, sıcak sıvı yanığı, elektrik yanığı, sıcak obje yanığı olarak, yanık yeri; özellikli bölgeler göz önünde bulundurulmuş, el, baş-boyun-yüz, perine, ekstremit-gövde yanıkları olarak sınıflandırıldı. Yanık yüzdesi hasta bilgi notlarından kaydedildi. Hastaların başvuru anındaki ve enfeksiyon düşünülen dönemdeki laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastaların cerrahi alan, kan, idrar ve trakeal aspirat örneklerinde üreyen mikroorganizmalar ve antimikrobiyal duyarlılıkları kaydedildi. Hastaların geçirdiği enfeksiyonlar; cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonu olarak sınıflandırıldı. Enfeksiyon tanımlamaları Ulusal Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyonlar Sürveyans Rehberi' ne göre belirlendi (5). Rehberdeki tanımlara göre hastalar enfeksiyon geçirenler ve geçirmeyenler olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup yaş, cinsiyet, yanık yeri, yanık çeşidi, yanık yüzdesi, hastanede kalış süresi, mortalite açısından karşılaştırıldı. Kullandıkları antibiyotikler kaydedildi. Mortalite ile seyreden ve seyretmeyen hastaların yaş, cinsiyet, yanık yüzdesi, hastanede kalış süresi karşılaştırıldı.

Çalışmadaki istatistiksel hesaplamalar için veriler, sürekli değişkenlerde ortalama \pm standart deviasyon (SD), kategorik değişkenlerde ise yüzde (%) ile ifade edildi. Grupların ölçümsel (nicel) verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlara Student-T testi, uymayanlara Mann Whitney U testi uygulandı. Ölçümsel olmayan kategorik verilerin (nitel) karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi uygulandı. $p < 0,05$ olanlar anlamlı olarak kabul edildi.

Çalışma için Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 878 çocuk hasta dahil edildi. Hastaların 520 (%59,2)' si erkek, 358 (%40,8)'i kız idi. Hastaların yaş ortalaması $3,4 \pm 4,9$ yıl idi. Hastaların 679 (%77,3)' unda sıcak su yanığı, 82 (%9,3)'inde alev yanığı, 59 (%6,7)' unda elektrik yanığı, 17 (%1,9)' sinde sıcak süt yanığı, 15 (%1,7)' inde sıcak metal yanığı, 10 (%1,1)' unda kızgın yağ yanığı, 2 (%0,2)' sinde benzin yanığı, 3 (%0,3)' ünde yıldırım yanığı, 3 (%0,3)' ünde kimyasal yanık ve 1(%0,1) hastada güneş yanığı vardı. Hastaların 169 (%19,2)' unda el, 268 (%30,5)' inde baş-boyun-yüz, 41 (%4,7)' inde perine, 519 (%59,1)' unda ekstremit-gövde yanıkları saptandı. Yanık yüzde ortancası 10 (minimum:1, maksimum:90) idi.

Hastalarda gelişen total enfeksiyon prevalansı %12,6 idi. Hastaların 44 (%5)'ünde sepsis, 23 (%2,6)'ünde cerrahi alan enfeksiyonu, 19 (%2,2)'unda İYE, 17 (%1,9)'sinde kan dolaşımı enfeksiyonu, yedi (%0,8)'sinde santral kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ve bir hastada ventilatör ilişkili pnömoni gelişti. Enfeksiyon etkenleri Tablo 1' de gösterildi. Hastalarda üreyen beş *P. aeruginosa* izolatının ikisinde karbapenem direnci, 17 *Escherichia coli* izolatının beşinin genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) ürettiği, üç

Tablo 1. Enfeksiyon etkenleri

	Kan	İdrar	Cerrahi Alan	Trakeal Aspirat	Kateter
<i>Enterococcus spp.</i>	3	6	7	-	-
KNS	11	1	8	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	11	6	-	-
<i>Candida spp.</i>	4	10	7	1	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	3	1	2	-	-
<i>Acinetobacter spp.</i>	1	2	5	-	-
<i>Klebsiella spp.</i>	1	2	-	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	-	4	1	1
<i>Proteus spp.</i>	-	2	-	-	-
<i>Corynebacterium spp</i>	-	-	2	-	-
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	-	-	1	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	1	-	-	-	-

KNS: Koagülaz negatif stafillokok

Tablo 2. Enfeksiyon olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Enfeksiyon olan n=111	Enfeksiyon olmayan n=767	
	ort±ss	ort±ss	p
Yaş (yıl)	1,8±1,3	3,4±4,2	0,190
Yatış Süresi (gün)	23,3±20,3	6,3±7,7	<0,001
	n	n	
Cinsiyet			
Kız	47 (%42,3)	311 (%40,5)	0,719
Erkek	64(%57,7)	456 (%59,5)	
Yanık Yüzdesi (%)			
0-29	73 (%67,0)	658 (%97,5)	
p<0,001			
30-59	29 (%26,6)	14 (%2,1)	
60-90	7 (%6,4)	3 (%0,4)	
Yanık Çeşidi			
Sıcak su (n=679)	80 (%72,1)	599 (%78,1)	0,156
Alev (n=82)	18 (%16,2)	64 (%8,3)	0,008
Elektrik (n=59)	5 (%4,5)	54 (%7,0)	0,427
Süt (n=17)	7 (%6,3)	10(%1,3)	0,003
Sıcak yüzey (n=15)	0 (%0)	15 (%2,0)	0,239
Yağ (n=10)	1 (%0,9)	9 (%1,2)	1,000
Benzin (n=2)	0 (%0)	2 (%0,3)	1,000
Yıldırım (n=3)	0 (%0)	3 (%0,4)	1,000
Kimyasal (n=3)	0 (%0)	3 (%0,4)	1,000
Güneş (n=1)	0 (%0)	1 (%0,1)	1,000
Yanık Yeri			
El (n=169)	16 (%14,4)	153 (%19,9)	0,210
Baş-Boyun (n=268)	35 (%31,5)	233 (%30,4)	0,835
Perine (n=41)	12 (%10,8)	29 (%3,8)	0,002
Ekstremitte-Gövde (n=519)	95 (%85,6)	424 (%53,3)	<0,001
Kateter Varlığı			
Var	29 (%26,1)	11 (%1,4)	<0,001
Yok	82 (%73,9)	756 (%98,6)	
Prognoz			
Taburcu (n=869)	110 (%99,1)	759 (%99,0)	1,000
Ölüm (n=9)	1 (%0,9)	8 (%1,0)	

Klebsiella pneumonia izolatının ikisinin GSBL ürettiği saptandı. *S. aureus* üreyen sekiz izolatın üçünde metisilin direnci, *Enterokok* spp. üreyen 16 izolatın dördünde vankomisin direnci, koagülaz negatif stafilkok üreyen 20 izolatın sekizinde metisilin direnci

tespit edildi. Enfeksiyonu olan hastalarda; kateter varlığı, yanık yüzdesi anlamlı olarak fazla ve yatış süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p<0.001$). Ayrıca *Candida* spp. üreyen hastaların yanık yüzde ortalaması $41\pm 20,6$ olup, üremeyen hastalara göre anlamlı olarak fazla idi. Enfeksiyonu olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 2' de gösterildi.

Ampirik antibiyotik tedavisi başlanan 292 (%33,3) hastanın; 214(%73,3)' üne sulbaktam-ampisilin, 121 (%41,4)' ine sefalosporin, 56 (%19,2)' sine aminoglikozid, 23 (%7,9)'üne antipseudomonal betalaktam, 27(%9,2)' sine karbapenem, 18 (%6,2)' ine glikopeptid, 13 (%4,5)' üne antifungal tedavi başlandı. Dökümente enfeksiyonu olan 111 (%12,6) hastada, enfeksiyonu olmayan 181 (%55,5) hastada ampirik antibiyotik tedavisi kullanıldı. Lokal antibiyotik tedavisi kullanılmadı.

Kırk (%4,6) hastaya santral venöz kateter takıldı, 10 hasta (%1,14) entübe edildi. Hastaların 467' sine cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi girişim olarak 62 hastada greftleme, 391 hastada debridman, 9 hastada fasyotomi, 4 hastada eskarektomi, 1 hastaya amputasyon uygulandı. Takip edilen 9 (%1) hasta kaybedildi. Mortalite ile seyreden hastaların %55,5' i kız, yaş ortancası 2 yaş (minimum:0 yaş, maksimum 3 yaş) ($p=0,56$), hastanede yatış süresi ortancası 5 gün (minimum: 2 gün, maksimum 33 gün) ($p=80$) olup mortalite ile seyretmeyenlerle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Mortalite ile seyreden hastalarda yanık yüzde ortancası 60 (minimum: 15, maksimum: 90) olup, mortalite ile seyretmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla idi ($p<0,001$). Mortalite ile seyreden hastaların özellikleri Tablo 3' te gösterildi.

TARTIŞMA

Ev kazaları içinde yanıklar çocukluk yaş grubunda morbidite ve mortalitenin önemli sebepleri arasındadır. Tıp ve teknolojik ilerlemelere rağmen yanık, halen yaşamı tehdit eden ciddi bir sorundur. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada çocuk ölümlerinde, yanığa bağlı ölümler 3. sırada yer almaktadır (6). Bu nedenle önemli olan yanığın olmasını engelleyecek koruyucu önlemleri alabilmektir.

Yanıklar daha çok okul öncesi dönemde ve özellikle 0-4 yaş arası çocuklarda görülmektedir. Bizim çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalara benzer olarak yanık hastalarının yaş ortalaması 3,4 yıl ($\pm 4,9$ yıl) idi (7, 8). Bu yaş grubunda, çocukların motor becerileri tam gelişmediği ve çevrelerini merak edip, keşfetmek istedikleri için yanıklar daha çok meydana gelmektedir. Yanıklara bağlı meydana gelen kazalar erkek çocuklarda kız çocuklara göre daha sık görülmektedir (8, 9). Çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde erkek hastalar kız hastalardan daha çok idi.

Çocuklarda yanık nedenlerinin araştırıldığı bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde yanık yaralanmaları arasında en sık haşlanma yanıkları (%75) olduğu belirtilmiştir. Haşlanma yanıklarını sırasıyla elektrik, temas ve alev yanıkları izlemektedir (7). Ülkemizden yapılan 175 çocuk hastanın geriye dönük incelendiği bir çalışmada hastaların %49,1' inde gövde ve ekstremitte bölgesinde, %36'sında yüz-baş-boyun bölgesinde, %10,3' ünde el bölgesinde, %3,4' ünde ise perine bölgesinde yanık gözlenmiştir. Çin'den bildirilen 400 çocuk hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise en sık yanan bölgeler sırası ile baş boyun (%53,5), alt ekstremitte yanıkları (%52,3) ve üst ekstremitte yanıkları (%48) ola-

Tablo 3. Mortalite ile seyreden hastaların özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Yaş (n, yıl)	Yatış süresi (n, gün)	Yanık çeşidi	Yanık yüzdesi (%)	Girişim	Enfeksiyon Durumu	Antibiyotik kullanımı
1	K	3	1,00	Sıcak süt	70	-	-	-
2	K	3	1,00	Alev	60	D	-	Amikasin, seftriakson
3	K	0	2,00	Sıcak su	23	D	KDE	İmipenem, amikasin
4	E	1	5,00	Alev	60	D	-	İmipenem, seftriakson
5	E	5	1,00	Alev	80	D+F+E	-	Seftriakson
6	E	9	58,00	Alev	90	D+F+E+G	KDE, İYE CAE, VİP	Seftazidim, meropenem, vankomisin, teikoplanin, seftriakson, amikasin, liposomal amfoterisin b, levofloksasin
7	E	0	1,00	Sıcak su	15	-	-	Seftriakson, piperasilin tazobaktam
8	K	4	39,00	Alev	55	D+E	CAE, İYE	Piperasilin tazobaktam, vankomisin, sefazolin, mikafungin, meropenem, kolistin
9	K	0	1,00	Alev	80	-	-	-

D: debridman; F: fasyotomi, E: eskarotomi, G: greft; K: kız; E: erkek; KDE: kan dolaşımı enfeksiyonu; İYE: idrar yolu enfeksiyonu; CAE: cerrahi alan enfeksiyonu; VİP: ventilatör ilişkili pnömoni

rak bildirilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde en sık ekstremitte-gövde ve baş boyun yanıkları saptanmıştır. Ülkemizden çocuk yanık hastalarında enfeksiyonların değerlendirildiği çeşitli çalışmalar olmakla birlikte, bildiğimiz kadarıyla bu çalışma Türkçe literatürdeki en geniş hasta serisine sahip çalışmadır.

Yanık sonucu cilt bütünlüğünün bozulması, mikroorganizmaların vücuda girişine; yanık yüzeyinde oluşan nekrotik doku ise mikroorganizmaların üremesi için vasat oluşturarak invaziv enfeksiyonların gelişmesine neden olabilir (1). Enfeksiyonlar yanık hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Isı hasarının etyolojisi, uygulanan invaziv işlemler, kateter varlığı, yanık yaranın kolonizasyonu, gastrointestinal mikrobiyotanın translokasyonu, yatış süresinin uzun olması gibi faktörlere bağlı olarak bu hastalarda enfeksiyon riski yüksektir. Ülkemizden yapılan 63 yanık hastasının incelendiği bir çalışmada yanık yüzey alanının büyüklüğü, üriner ve santral kateter varlığı, transfüzyon uygulanması ve hastanede yatış süresinin uzun olması, sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (12). Hindistan'dan yapılan 71 yanık hastasının ileriye dönük incelendiği bir çalışmada enfeksiyonu olan hastalarda daha uzun süre hastanede yatış, daha fazla santral venöz kateter varlığı ve mortalitenin yüksek olduğu tespit edilmiştir (13). Ayrıca yanık yüzey alanı geniş olanlarda sepsis riski daha fazla bulunmuştur ($p < 0,05$). Bizim çalışmamızda da enfeksiyonu olan hastalar için risk faktörleri benzer şekilde kateter varlığı, yanık yüzdesinin fazla ve yatış süresinin uzun olması bulundu. Yanık yüzey alanı arttıkça, hastanede yatış süresi uzamakta, hastalara uygulanan girişimsel işlemler artmakta ve bunların sonucunda da enfeksiyon riski artmaktadır. Mortaliteye etki eden en

önemli faktörler ise hastanın yaşı, yanık yüzey alanı, yanığın derinliği ve enfeksiyon gelişmesidir. Ülkemizden yapılan 175 çocuk hastanın geriye dönük incelenmesinde mortalite %2,8 bulunmuş olup; yanık yüzey alanı, yanık çeşidi ve şiddeti ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (8). Bizim çalışmamızda mortalite ile seyreden hastaların, yanık yüzey alanı istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla idi.

En sık görülen enfeksiyonlar, merkezden merkeze farklılıklar olmakla birlikte; cerrahi alan enfeksiyonu, kan dolaşımı enfeksiyonu, sepsis, ventilatör ilişkili pnömoni ve idrar yolu enfeksiyonlarıdır. Çalışmamızda takip edilen hastalarda en sık sepsis ve kan dolaşımı enfeksiyonu gelişti. Literatürdeki çalışmaların aksine ventilatör ilişkili pnömoni daha az gözlemlendi. Bunun nedeni diğer çalışmalara göre hastaların ventilatör ihtiyacının daha az olması ve inhalasyon yanığının olmaması olabilir. Enfeksiyon etkenleri hastanede yatış süresine göre değişiklik gösterir (11, 13). Erken dönemde gram pozitif mikroorganizmalar etken olurken, geç dönemde gram negatif mikroorganizmalar baskın hale gelir. Bunun nedeni sağlık hizmeti ilişkili etkenlerle kolonize olan hastalarda bu etkenlerin enfeksiyona neden olmasıdır. Bizim çalışmamızda en sık enfeksiyon etkenleri gram pozitif mikroorganizmalardır. 206 yanık çocuk hastanın incelendiği bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde gram pozitif mikroorganizma oranının %66,4 olduğu tespit edilmiştir (2). Ancak yapılan diğer çalışmalarda *Pseudomonas spp.* ve *Acinetobacter spp.* başta olmak üzere gram negatif mikroorganizmaların daha sık izole edildiği gösterilmiştir. Diğer gram negatif etkenler arasında *Klebsiella spp.* ve *E. coli* yer almaktadır (2, 11-13). Ampirik tedavide vankomisin kullanan merkezlerde ise *Enterococcus spp.* sık olarak görülmektedir (14). Görülmektedir ki enfeksiyon etkenleri merkezden merkeze farklılık göstermektedir. Bu nedenle her merkezin

kendi srveyans verilerini değerlendirerek, etkin ve uygun ampirik antimikrobiyal tedavi başlaması gerekmektedir. Yapılan çalışmalarında yanık yüzeyi geniş olan (zellikle >%50) ve uzun süreli geniş spektrumlu çoklu antibiyotik tedavisi alan hastalarda *Candida spp.* etken olarak saptanmıştır (15). Çalışmamızda 26 hastada *Candida spp.* tespit edilmiş olup, bu hastalar çoklu antibiyotik tedavisi alan ve yanık yüzey alanları da literatürdeki çalışmalara benzer olarak fazla olan hastalardır.

Çalışmamızda *P. aeruginosa* izolatlarının %66'sı karbapenemlere dirençlidir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada %95' lere ulaşan karbapenem direnci bildirilmeye başlanmıştır (16, 17). Ayrıca dünyadaki artışla birlikte, ülkemizden yapılan yanık ocuk hastalarındaki kan dolaşımı enfeksiyonlarının incelendiği bir çalışmada GSBL reten *E. coli* (%22,2) ve *K. pneumonia* (%12,5) izolatları tespit edilmiştir. Dirençli mikroorganizmaların artmasının nedeni uygunsuz ve gereksiz, profilaktik ve ampirik antibiyotik tedavilerin kullanılması olarak dşnlmektedir.

Staphylococcus spp. izolatlarında metisilin direnci, özellikle çocuklarda kullanılabilecek antibiyotik seçeneğinin az olması nedeniyle önemlidir. Yanık merkezlerinde metisilin dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkoklar daha sık görülmektedir. Bunun nedeni, profilaktik ve ampirik tedavide kullanılan ajanların metisilin dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilkoklara etkin olmaması sonucu bu mikroorganizmalarla kolonizasyon ve enfeksiyon gelişmesi olabilir. Bizim alışmamızda da *S. aureus* izolatlarının %37,5'unda, koagülaz negatif stafilkokizolatlarının % 40'ında metisilin direnci saptandı.

Çalışma Kısıtlılıkları

Retrospektif olması nedeniyle hastaların bilgileri dosya kayıtlarından edinildi. Notları eksik olan hastaların bilgilerindeki eksiklikler çalışma sonuçlarını etkileyebilmektedir. Enfeksiyon tanımlamaları da kayıtlardan edinilen bilgilere göre yapıldı. Bu durum da tanımlarda yanlılıklar oluşturup çalışma sonuçlarını etkileyebilir.

SONUÇ

Yanık hastalarının takip edildiği merkezlerde; enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi, doğru ve etkin antibiyotik stratejileri geliştirilmesi, profilaktik antibiyotik kullanımından kaçınılması, mümkün olduğunca hastaların kısa süreli hastanede yatırılması ve izolasyon önlemlerine çok sıkı uyulması enfeksiyon gelişme riskini azaltacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu alışma için etik komite onayı Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Kabul No: 2018/39, Kabul Tarihi: 30.03.2018).

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımıdan dolayı hasta onamı alınamamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Tasarım - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Denetleme - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Z.G.G.A., N..E., E..; Analiz ve/veya Yorum - Z.G.G.A., E.B.., S.T., M.L.; Literatür Taraması - Z.G.G.A., N..E., E..; Yazıyı Yazan - Z.G.G.A.; Eleştirel İnceleme - Z.G.G.A., E.B.., M.L., S.T.

ıkar atışması: Yazarların beyan edecek çıkar atışması yoktur.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the Ethics Committee of Karadeniz Technical University School of Medicine (Approval No: 2018/39 Approval Date: 30.03.2018).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Design - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Supervision - Z.G.G.A., N..E., E.., E.B.., M.L., S.T.; Data Collection and/or Processing - Z.G.G.A., N..E., E..; Analysis and/or Interpretation - Z.G.G.A., E.B.., S.T., M.L.; Literature Search - Z.G.G.A., N..E., E..; Writing Manuscript - Z.G.G.A.; Critical Review - Z.G.G.A., E.B.., M.L., S.T.

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

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

KAYNAKLAR

- Sharma BR, Singh VP, Bangar S, Gupta N. Septicemia: the principal killer of burn patients. *Am J Infect Dis* 2005; 1: 132-8.
- Devrim İ, Kara A, Dzgl M, Karkiner A, Bayram N, Temir G, et al. Burn-associated bloodstream infections in pediatric burn patients: Time distribution of etiologic agents. *Burns* 2017; 43: 144-8.
- Ressner RA, Murray CK, Griffith ME, Rasnake MS, Hospenthal DR, Wolf SE. Outcomes of bacteremia in burn patients involved in combat operations overseas. *J Am Coll Surg* 2008; 439-44.
- Peck MD. Epidemiology of burns throughout the world. Part I: Distribution and risk factors. *Burns* 2011; 37: 1087-100.
- Available from: <https://dosyaism.saglik.gov.tr/Eklenti/15719,ulusal-saglik-hizmeti-iliskili-enf-surveyansi-rehberipdf.pdf?0>
- Deveci M, şengezer M, Er E, Selmanpakoğlu N. Yanıkta mortalite analizi. *Türk Plast Cer Derg* 1998; 6: 108-13.
- Akansel N, Yılmaz S, Aydın N, Kahveci R. Etiology of burn injuries among 0-6 aged children in one University Hospital Burn Unit, Bursa, Turkey. *Int J Caring Sci* 2013; 6: 208-16.
- Diler B, Dalgıç N, Karadağ E, Dokucu Aİ. Bir Pediatrik Yanık nitesinde Epidemiyoloji ve Enfeksiyonlar:  Yıllık Deneyimimiz. *J Pediatr Inf* 2012; 6: 40-5.
- ztorun Cİ, Demir S, Azılı MN, şenaylı A, Livanelioğlu Z, şenel E. The outcomes of becoming a pediatric burn center in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016; 22: 34-9.
- Wang S, Li D, Shen C, Chai J, Zhu H, Lin Y, et al. Epidemiology of burns in pediatric patients of Beijing City. *BMC Pediatr* 2016; 16: 166.
- Oncul O, Yksel F, Altunay H, Aikel C, Celikz B, Cavuşlu S. The evaluation of nosocomial infection during 1-year-period in the burn unit of a training hospital in Istanbul, Turkey. *Burns* 2002; 28: 738-44.
- Rosanova MT, Stamboulia D, Lede R. Risk factors for mortality in burn children. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 144-9.
- Taneja N, Emmanuel R, Chari PS, Sharma M. A prospective study of hospital-acquired infections in burn patients at a tertiary care referral centre in North India. *Burns* 2004; 30: 665-9.
- Snmezer M, Tezer H, şenel E, Parlakay A, Kanık Yksel S, Glhan B ve ark. Bir Pediatrik Yanık nitesinde Gelişen Hastane Enfeksiyonları, İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Dirençleri. *Türkiye ocuk Hast Derg* 2014; 8: 171-5.
- Luo G, Peng Y, Yuan Z, Cheng W, Wu J, Fitzgerald M. Yeast from burn patients at a major burn centre of China. *Burns* 2005; 31: 471-5.
- Lee HG, Jang J, Choi JE, Chung DC, Han JW, Woo H, et al. Blood stream infections in patients in the burn intensive care unit. *Infect Chemother* 2013; 45: 194-201.
- Ronat JB, Kakol J, Khoury MN, Berthelot M, Yun O, Brown V, et al. Highly drug-resistant pathogens implicated in burn-associated bacteremia in an Iraqi burn care unit. *PLoS One* 2014; 9: e101017.



Foliküler Tiroit Karsinomunun Skalp ve Üst Ekstremitelerde Kitlesel Cilt Metastazları

Multiple Cutaneous Metastasis of Follicular Thyroid Carcinoma in the Scalp and Upper Extremities

Sibel Yıldırım , Zahide Çiler Büyükkatalay , Gürsel Dursun 

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Yıldırım S, Çiler Büyükkatalay Z, Dursun G. Multiple Cutaneous Metastasis of Follicular Thyroid Carcinoma in the Scalp and Upper Extremities. JAREM 2019; 9(1): 55-7.

ÖZ

Differansiye tiroit kanserlerinin seyrinde cilt metastazı nadir görülmektedir ve genellikle ileri tümör evrelerine işaret eder. Skalp, bu metastazların en çok görüldüğü cilt bölgesidir. Lezyonlar; tek ya da çoklu olabilir. Tipik olarak yavaş büyüyen, eritematöz ya da mor renkli, ciltten kabarık, ülserasyon göstermeyen kitleler şeklindedirler. Bu olgu sunumunda, differansiye tiroit kanserlerinde beklenen klinik seyrin dışında yaygın cilt metastazları ile agresif seyreden, literatürde nadir olarak bildirilen folliküler tiroit karsinomu hastası, literatür gözden geçirilerek tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Cilt metastazı, folliküler tiroit karsinomu, skalp metastazı

ABSTRACT

Cutaneous metastasis of differentiated thyroid carcinoma is rare, and it usually indicates advanced tumor stages. Most of these metastases are seen in the scalp. Lesions can be solitary or multiple. The metastatic deposits are typically present as slow-growing, erythematous or purple-colored, puffy, and ulcerated masses. In this case report, an aggressive follicular thyroid carcinoma with diffuse skin metastases has been discussed with a literature review.

Keywords: Cutaneous metastasis, follicular thyroid carcinoma, scalp metastasis

GİRİŞ

Tiroit karsinomları en sık görülen endokrin malignitelerdir. Differansiye tiroit karsinomları sıklıkla servikal lenf nodlarına lenfojen yayılım yoluyla metastaz yaparlar, nadiren hematogen metastaza da rastlanmaktadır. Tanı esnasında metastaz varlığı kötü prognoz göstergesidir. En sık uzak metastaz akciğer ve kemiğe görülmektedir (1). Cilt metastazı nadirdir ve genellikle tümörün ileri evre olduğuna işaret eder. Cilt metastazı sonrası ortalama sağ kalım 19 ay olarak bildirilmiştir (2).

Foliküler tiroit karsinomlarının cilde metastaz yapma eğilimlerinin, papiller, medüller ve anaplastik tiroit karsinomlarına göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (3). Cilt metastazlarının sıklıkla yerleştiği bölgeler skalp, yüz ya da boyundur. Lezyonlar; tek ya da çoklu olabilir. Tipik olarak yavaş büyüyen, eritematöz ya da mor renkli, ciltten kabarık, genellikle ülserasyon göstermeyen kitleler şeklindedirler (4).

Bu olgu sunumunda, differansiye tiroit kanserlerinde beklenen klinik seyrin dışında yaygın cilt metastazları ile agresif seyreden, literatürde nadir olarak bildirilen folliküler tiroit karsinomu hastasının klinik özelliklerini ve seyrini, literatürü gözden geçirilerek tartışmak amaçlandı.

OLGU SUNUMU

Elli sekiz yaşında kadın hasta, baş ve omzunda zaman zaman ka-nayan, solid kitlesel lezyonlarla başvurdu. Yedi yıl önce multino-düler guatr ön tanısı ile tiroidektomi operasyonu geçiren hastanın, histopatolojik incelemede folliküler tiroit karsinomu tanısı ile radyoaktif iyot tedavi hikayesi bulunmaktaydı. Operasyon sonrası 150 mCi I-131 tedavisi uygulanan hastanın altıncı gün taramasında akciğerde yaygın metastaz izlendi (Resim 1). Hastaya ardından yüksek doz I-131 (200 mCi) tedavisi uygulandı, takiplerinde tirog-lobulin yüksekliği saptanması üzerine toplamda 1150 mCi olmak üzere ek I-131 tedavileri verildi. Hastanın kemik sintigrafisinde tanı sonrası altıncı yılda torakal 12. vertebra düzeyinde kemik me-tastazları saptanması üzerine 3000 cGy radyoterapi uygulandı.

Foliküler tiroit karsinomu tanısı aldıktan yaklaşık altı yıl sonra ka-namalı lezyonlar gelişmeye başlayan hastanın fizik muayenesinde sağ skapula bölgesinde, cilt yüzeyinde yaklaşık 13x13x7 cm boyu-tunda, skalpte en büyüğü yaklaşık 5x4x15 cm boyutunda olmak üzere çoklu, sol omuzda yaklaşık 7x6x3 cm boyutunda, yüzeyi ülserle, hemorajik, mor renkli dev kitlesel lezyonlar izlendi (Resim 2). Hastanın sağ omzundaki cilt lezyonundan alınan ince iğne aspirasyon biyopsi örneği, sitolojik incelemede folliküler tiroit

ORCID IDs of the authors: S.Y. 0000-0002-5494-6198; Z.Ç.B. 0000-0002-0992-0079; G.D. 0000-0003-2542-8268.



Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Sibel Yıldırım
E-posta / E-mail: yldrmsib@gmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 16.03.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 08.07.2018
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2019.2052



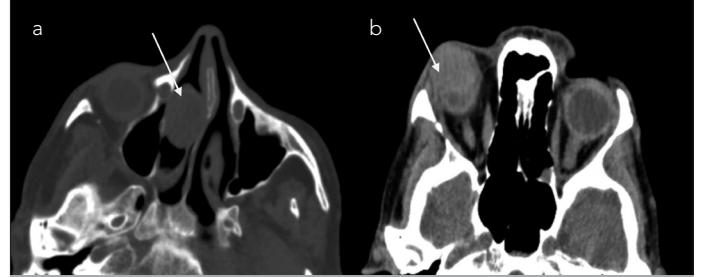
Şekil 1. Toraks tomografisinde her iki akciğerde çok sayıda metastatik nodül



Şekil 2a. Üst ekstremitelerde izlenen dev metastatik kiteller



Şekil 2b. Skalpte izlenen dev metastatik kiteller



Şekil 3 a,b. Aksiyel kesit paranazal sinüs tomografisinde sağ nazal kavitede izlenen metastatik yumuşak doku görünümü (a) ve sağ bulbus okulide izlenen yumuşak doku (b)

karsinomu metastazı ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın takiplerinde boyunda sağ tiroit lojunda hava sütununu daraltan nüks kitle izlendi ve trakeostomi açıldı. Sağ nazal kavitede, sağ bulbus okulide metastaz düşündürülen kitle lezyon izlendi (Resim 3). Vücutta yaygın metastazının bulunması ve kitelerin primer onarım ile kapatılamayacak büyüklükte olması nedeniyle etkin küratif tedavi sağlanamayacağı için bu lezyonlara cerrahi rezeksiyon planlanmadı.

Hasta kemoterapi planı açısından tıbbi onkoloji kliniğine yönlendirildi. Doksorubisin tedavisi altında progresyon izlenmesi üzerine endikasyon dışı ilaç başvurusu ile sorafenib tedavisi başlandı. Sorafenib tedavisine de dirençli seyreden hastanın takiplerinde progresyon izlendi. Terminal dönemde palyatif tedavi altındayken eksitus oldu.

Bu bilgilerin paylaşılması hususunda hastadan onam alınmıştır.

TARTIŞMA

Visseral tümörlerin cilt metastazları tüm cilt tümörlerinin% 2'sini oluşturur ve meme, akciğer, kolorektal, over, baş-boyun kanserleri, renal ve gastrointestinal sistem tümörleri ile ilişkilidir (5). Cilt metastazı sıklıkla kötü prognozlu, ileri evre hastalık için bir belirtidir (6). Cilt metastazı olan sınırlı sayıda tiroit karsinomu bildirilmiştir. Hoie ve arkadaşlarının 731 hastalık papiller tiroit karsinomu serisinde uzak metastaz varlığı incelenmiş ve 91 hastada uzak metastaz bildirilmiştir. Bunlar arasında sadece 6 hastada, %1'den az oranda cilt metastazı sapmıştır (7). Papiller tiroit karsinomu olan 1800 hastadan oluşan ikinci bir büyük seride, uzak metastaz 100 hastada izlenmiş; sadece bir hastada % 0.06 oranında cilt metastazı görülmüştür (8). Dahl ve ark. (2) cilt metastazı bulunan 6 tiroit karsinomu hastası sunmuş ve yaptıkları literatür taramasında cilt metastazı bildirilen 33 hastaya daha ulaşımlardır. Bu çalışmaya göre cilt metastazı en sık papiller tiroit karsinomasında (%41) bildirilmiştir. Bunu folliküler (%28), anaplastik (%15), ve medüller (%15) tiroit karsinomu izlemiştir. Koller ve ark. (3) ise folliküler tiroit karsinomunun cilt metastazı yapma eğiliminin daha fazla olduğunu (%42) bildirmişlerdir.

Foliküler tiroit karsinomu cilde metastaz yaptığında en sık etkilenen cilt bölgesi skalptir. Yüz, boyun, göğüs, kol ve pelvis tutulum izlenen diğer cilt bölgeleridir (6). Literatürde skalp metastazı bildirilen 19 folliküler tiroit karsinomu hastası sunulmuştur (6, 9). Quinn ve ark. (10)'nın derlemesinde cilt metastazı bulunan 14 hastanın 9'unda skalpte metastaz saptanmıştır. Literatürde bildirilen hastaların çoğunda, metastaz primer tümörün tanı ve tedavisinden sonra ortaya çıkar, ancak birkaç hastada cilt metastazı differansiye

tiroit karsinomunun ilk belirtisi olmuştur (4, 11). Tiroit tümörünün tanısından skalp metastazının gelişmesine kadar geçen süre 1-18 yıldır (6). Hastamızda skalp metastazı tanıdan 6 yıl sonra ortaya çıkmıştır.

Literatürde cilt metastazı olan hastaların çoğunda birçok uzak metastaz varlığı bildirilmiştir. İzole skalp ya da diğer cilt bölgelerinde metastaza nadir rastlanmaktadır (12). Bizim hastamızda da cilt metastazına ek olarak akciğer, kemik, nazal kavite ve göz gibi birçok odakta metastaz izlenmiştir.

Yaygın invaziv folliküler tiroit karsinomlarında prognoz differansiye tiroit kanserlerine göre dramatik şekilde kötüleşmektedir. 5 yıllık sağ kalım oranı %38 ve mortalite %50'lere varan oranda bildirilmiştir (13). Hastamızda yaygın invaziv form folliküler tiroit karsinomu mevcut olup tanı sonrası erken dönemde uzak metastaz saptanmış, çoklu organ tutulumuyla hastalık hızlı progresyon göstermiştir. Cilt metastazlarının boyutu hızla artmış, cilt metastazı sonrası sağ kalım süresi 23 ay olmuştur. Literatürde de ortalama sağ kalım süresi 19 ay olarak bildirilmiştir (2).

SONUÇ

Tiroit karsinomlarında cilt metastazı literatürde nadir olarak bildirilmesine rağmen tiroit kanseri öyküsü olan bir hastada yeni cilt lezyonların varlığı, metastaz açısından şüphe oluşturmaktadır. Klinik olarak, özellikle skalp bölgesinde yerleşik cilt lezyonları araştırılırken, metastatik tiroit kanseri olasılığı ihmal edilmemelidir.

Bu olgu sunumunda invaziv form folliküler tiroit karsinomalı hastada, cilt metastazlarının klinik özellikleri literatürde bildirilen hastalarla kıyaslanarak tartışılmıştır. Tiroit karsinomu öyküsü olan hastaların karşımıza, ciltte lezyonlarla klinik bulgu veren nükleer çikabileceği konusunda bilgi ve farkındalığın artırılması amaçlanmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.Y., Z.Ç.B., G.D.; Tasarım - S.Y., Z.Ç.B.; Denetleme - Z.Ç.B., G.D.; Kaynaklar - S.Y., Z.Ç.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - S.Y., Z.Ç.B., G.D.; Analiz ve/veya Yorum - S.Y., Z.Ç.B.; Literatür Taraması - S.Y., Z.Ç.B.; Yazıyı Yazan - S.Y., Z.Ç.B., G.D.; Eleştirel İnceleme - Z.Ç.B., G.D.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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


KAYNAKLAR

1. Sugino K, Ito K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2011; 21: 751-7.
2. Dahl PR, Brodland DG, Goellner JR, Hay LD. Thyroid carcinoma metastatic to the skin: a cutaneous manifestation of a widely disseminated malignancy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 531-7.
3. Koller EA, Tourtelot JB, Pak HS, Cobb MW, Moad JC, Flynn EA. Papillary and follicular thyroid carcinoma metastatic to the skin: a case report and review of the literature. *Thyroid* 1998; 8: 1045-50.
4. Mukherjee T, Dutta R, Chandran V, Bawa R, Mohan C. Scalp Metastases from Thyroid Carcinoma. *Med J Armed Forces India* 2009; 65: 368-9.
5. Somoza AD, Bui H, Samaan S, Dhanda-Patil R, Mutasim DF. Cutaneous metastasis as the presenting sign of papillary thyroid carcinoma. *J Cutan Pathol* 2013; 40: 274-8.
6. Arslan S, Arslan E. Scalp metastases from thyroid carcinomas: review of clinical and pathological features. *J Med Updates* 2014; 4: 71-6.
7. Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61: 1.
8. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2041-5.
9. Kumar M, Singh A, Mishra S. Scalp metastasis from follicular thyroid carcinoma diagnosed by fine needle aspiration cytology: A case series. *Thyroid Res Pract* 2016; 13: 80-2.
10. Quinn TR, Duncan LM, Zembowicz A, Faquin WC. Cutaneous metastases of follicular thyroid carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 306-12.
11. Lissak B, Vannetzel JM, Gallouedec N, Berrod JI, Rieu M. Solitary skin metastasis as the presenting feature of differentiated thyroid microcarcinoma: Report of two cases. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 813-6.
12. Sager S, Yilmaz S, Doner RK, Niyazoglu M, Halac M, Kanmaz B. A rare case of solitary subcutaneous scalp metastasis from follicular thyroid carcinoma revealed with positron emission tomography/computed tomography: a case report and review. *J Cancer Res Ther* 2014; 10: 431-3.
13. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 2004; 100: 1123-9.



Prostatic Melanosis: Case Report

Prostatik Melanozis: Olgu Sunumu

Gizem Teoman , İsmail Saygın , Sevdeğül Mungan 

Department of Pathology, Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey

Cite this article as: Teoman G, Saygın İ, Mungan S. Prostatic Melanosis: A Case Report. JAREM 2019; 9(1): 58-60.

ABSTRACT

Prostatic melanosis is a rare lesion characterized by melanocytic proliferation in the prostatic epithelium and stroma. This entity is absolutely benign and it is not a precursor for malignant melanoma. Yet, the pathogenesis of prostatic melanosis is not fully elucidated. Differential diagnosis of melanosis with primary and metastatic malignant melanoma is crucial because of the clinical manifestation and their biological nature differentiation. Here, we have presented a 67-year-old man who was diagnosed with prostatic melanosis with prostatic adenocarcinoma, and differential diagnosis with melanocytic lesions has been discussed.

Keywords: Melanosis, prostate, adenocarcinoma

ÖZ

Prostatik melanozis, prostat stroma ve epitelinde melanin birikmesiyle karakterize nadir görülen bir lezyondur. Kesinlikle benign olan bu lezyon malign melanom gelişimi için öncül değildir; ancak, patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Biyolojik doğası ve klinik davranışsal farklılıkları nedeniyle melanozisin, primer ve metastatik malign melanom ile ayırıcı tanısı son derece önemlidir. Bu olgu sunumunda altmış yedi yaşındaki erkek hastada prostatik adenokarsinomla prostatik melanozis birlikteliği sunulmuştur ve melanositik lezyonlarla ayırıcı tanısı tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Melanozis, prostat, adenokarsinom

INTRODUCTION

Prostatic melanosis is a lesion that contains melanocytic granules in both prostatic stroma and epithelium (1). Melanocytic lesions are generally found in the skin, but they can rarely be presented in other parts of the body such as in ovaries, bladder, parotids, esophagus, and vagina (2). The presence of melanin in the prostate gland is a very rare histopathological finding (1). Herein we present a case of a patient who was incidentally diagnosed with prostatic melanosis in radical prostatectomy specimen.

CASE REPORT

A 67-year-old patient was admitted to urology clinic with lower urinary tract symptoms. His medical history indicated that he had been using alpha blocker for treating these symptoms. Laboratory test results were normal except for high prostate specific antigen level (10.6 ng/mL). Prostatic multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) showed no sign of prostatic malignancy, except high prostate volume. Transrectal prostate needle biopsy was performed by urologists and histopathological examination detected prostate adenocarcinoma with 3+4=7 Gleason score. Next, a consent form was obtained from the patient for performing radical prostatectomy. After the operation, the resected tissue was examined at our pathology department.

Microscopic examination revealed the prostate adenocarcinoma with Gleason score 3+4=7 and brown-black granules in both prostate connective tissue and epithelial cells (Figures 1 and 2). Brown-black granules exhibited positive staining with Fontana-Masson stain, which is used for confirming the melanine-containing granules (Figure 3). Immunohistochemistry with HMB 45, Melan A, and S100 antidote stained negative. As a result of these findings, the patient was diagnosed with prostatic melanosis with prostatic adenocarcinoma. But the patient also consulted with dermatology department for exclusion of primary malignant melanoma diagnosis that might be missing out. Dermatological examination revealed no skin lesions that would suggest primary malignant melanoma.

DISCUSSION

Melanine pigments are normally found in the skin, hair, retina, and nerve cells (1). However, it is rarely found in the prostatic epithelium and connective tissue (stroma).

Melanocytic lesions of the prostate are classified under the following three types: melanosis, blue nevus, and primary/metastatic malignant melanoma. Of these, two types are described as benign melanocytic proliferation in prostate. The first one, known

ORCID IDs of the authors: 0000-0001-5767-5007; İ.S. 0000-0002-6013-6378; S.M. 0000-0002-4882-352X.



Corresponding Author / Sorumlu Yazar: Gizem Teoman,
E-mail / E-posta: dr.gizemcivelek@gmail.com

Received Date / Geliş Tarihi: 02.01.2018 Accepted Date / Kabul Tarihi: 18.05.2018
© Copyright 2019 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
© Telif Hakkı 2019 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
DOI: 10.5152/jarem.2019.1914

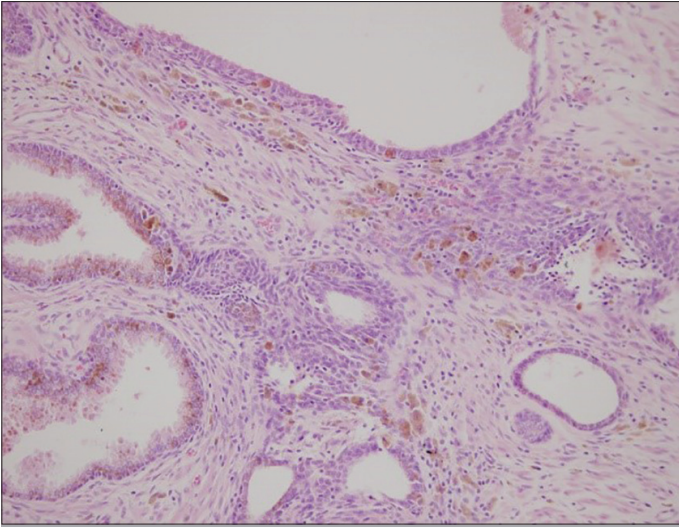


Figure 1. Prostate adenocarcinoma and brown-black granules in both prostate connective tissue and epithelial cells (H&E x100)

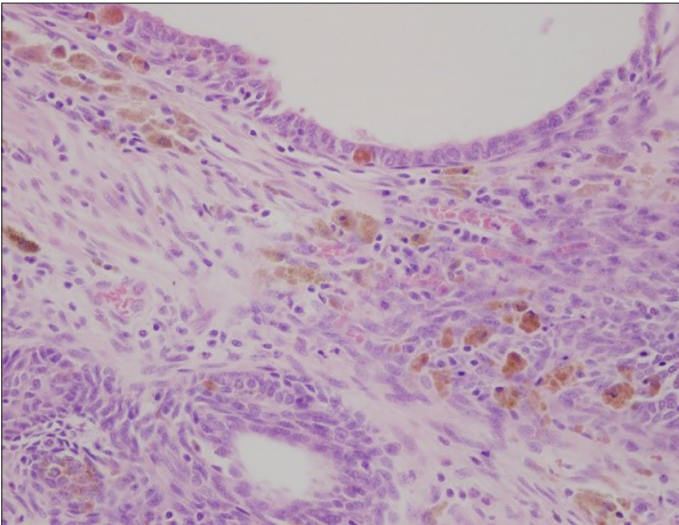


Figure 2. Prostate adenocarcinoma and brown-black granules in both prostate connective tissue and epithelial cells (H&E x200)

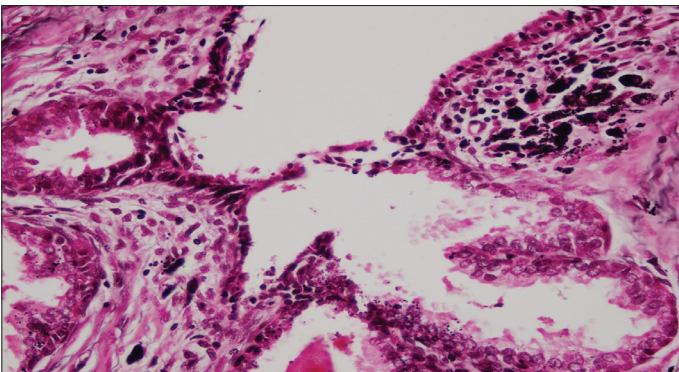


Figure 3. Brown-black melanine granules in positive Fontana-Masson staining (x400)

as blue nevus, contains melanin in the prostatic stromal cells. The second one, known as melanosis, contains melanin pigments in both prostatic stroma and the epithelium (1).

Prostatic melanosis was first reported by Nigogosyan et al. (3) and many of them in the literature have reportedly been incidentally detected. It is also a very rare entity and only 22 cases have been reported since (2, 4).

There are two theories related to the pathogenesis of prostatic melanosis. The first one suggests that melanoblasts originate from the neural crest, and then they migrate along with the mesoderm. After the migration of melanoblasts, they turn to melanocytes in the prostatic stroma. The second theory suggests that Schwann cells and endoneural cells are transformed into melanocytes (5, 6). Consequently, prostatic epithelial cells have no capacity for melanogenesis except for prostatic stromal cells. Therefore, melanin is transferred from stroma to epithelium (7).

Melanine-like granules, such as hemosiderin and lipofuscin, may play an important role in the differential diagnosis. Lipofuscin, a yellow-brown pigment, is found in seminal vesicle and ejaculatory ducts with fine granular structure staining with Luxol fast blue, Sudan black B, and Ehrlich Ziehl-Neelsen. Hemosiderin is a golden pigment with a coarse granular structure accumulating in the macrophages and reacting with Prussian blue. Melanin exhibits positive staining with Masson-Fontana and differentiates from other granules (8-10).

Prostatic melanosis is a benign pathological finding with unknown clinical manifestation. While this entity is accompanied with prostatic adenocarcinoma, there is no evidence for prostatic melanosis might have any role in the prostate cancer development process. Despite the incidental diagnosis of prostatic melanosis, it is crucial to differentiate it from primary and metastatic malignant melanomas. Balaban et al. (11) have reported that 37% of malignant melanoma cases metastasize to the genitourinary system.

CONCLUSION

Prostatic melanosis is a very rare entity. In the literature, only 22 cases have been reported since its first description. The association of prostate adenocarcinoma with prostatic melanosis has been reported in three of these 22 cases, except in our case. Since prostatic melanosis is a rare entity and the clinical significance is not fully known, pathologists and urologists should be aware of this entity.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

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

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

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

REFERENCES

1. Paner GP, Aron M, Hansel DE, Amin MB. Non epithelial neoplasms of the prostate. *Histopathology* 2012; 60: 166-86.
2. Klock C, Gomes R, João M, Netto G. Prostate melanosis associated with acinar adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 2010; 18: 379-80.
3. Nigogosyan G, De La Pava S, Pickren J, Woodruff MW. Blue nevus of the prostate gland. *Cancer* 1963; 16: 1097-9.
4. Gucer H, Bagci P. Prostatic melanosis. *Urol Ann* 2014; 6: 384.
5. Reams WM. An experimental study of the development of pigment cells in the coelomic lining of the chick embryo. *J Morphol* 1956; 99: 513-47.
6. Nakai T, Rappaport H. A study of the histogenesis of experimental melanotic tumors resembling cellular blue nevi: the evidence in support of their neurogenic origin. *Am J Pathol* 1963; 43: 175.
7. Çiçek T, Erinanç H, Gönülalan U, Şen E, Öztürk B. Prostatik Melanosis: Olgu sunumu. *Cukurova Medical Journal* 2014; 39.
8. Dailey VL, Hameed O. Blue nevus of the prostate. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 799-802.
9. Sanborn SL, MacLennan G, Cooney MM, Zhou M, Ponsky LE. High-grade transitional cell carcinoma and melanosis of urinary bladder: case report and review of the literature. *Urology* 2009; 73: 928.
10. Hameed O, Humphrey PA. Pseudoneoplastic mimics of prostate and bladder carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 427-43.
11. Balaban M, Selimoglu A, Horuz R, Akca O, Albayrak S. Prostate metastasis of malignant melanoma. *Korean J Urol* 2013; 54: 486-9.