



MEVLANA TIP BİLİMLERİ

Mevlana Medical Sciences

Cilt: 2 Sayı: 2 Yıl: 2022

eISSN: 2757-976X



Editör/Editor-in-Chief

Pembe OLTULU, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Yardımcı Editörler/Associate Editors

Enver Mirza, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Fatma Gökşin Cihan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Konya

Gül Kanyılmaz

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi AD, Konya

Mehmet Giray Sönmez

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Sinan Demircioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Konya

Editöryal Kurul Üyeleri/ Editorial Board members

Christine Y. Ko, MD

Yale School of Medicine,
Department of Dermatology and Pathology, New Haven

Figen Güney, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

Hatice Savaş

Northwestern University, Feinberg School of Medicine Radiology
and Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Chicago

İlkay Özer

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Deri ve
Zührevi Hastalıklar AD, Konya

Mehmet Asıl, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya

Mustafa Kürşat Evrenos

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi AD, Manisa

Mustafa Karaağaç, MD

VM Medical Park Samsun Hastanesi,
Medikal Onkoloji Kliniği, Samsun

Sameh Hany Emile Rizkalla, MBBCh, MSc, MD, FACS

Colorectal Surgery Department, Ellen Leifer Shulman and Steven
Shulman Digestive Disease Center, Cleveland Clinic, Florida

Sumet Gujral, MD

Tata Memorial Hospital,
Department of Pathology, Mumbai, India

Tariq Roshan, MD

University of Calgary, Department of Pathology & Laboratory Medicine, Canada

Danışma Kurulu /Advisory Board

Ahmet Karakoyun, MD

Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon anabilim Dalı, Aksaray

Hülya Vatansev, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Müslim Yurtçu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Bahar Kandemir, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya

İsmail Erşan, MD

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çanakkale

Necip Kara, MD

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Gaziantep

Beray Selver Eklioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya

Jule Eriç Horasanlı, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

Nuriye Emiroğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Konya

Berrin Okka, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Konya

Kadir Küçükceran, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı, Konya

Özlem Şahin, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Konya

Dilek Emlik, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Yanartaş, MD

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Başakşehir Çam ve Sakura şehir Hastanesi
Kalp damar Cerrahisi Eğitim kliniği, İstanbul

Selman Alkan, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya

Duygu Akın Saygın, PhD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anatomi Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Emin Cem Yıldırım, MD

Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Florence Nightingale Hastanesi,
Plastik Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul

Şirin Küçük Özer, MD

Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Uşak

Funda Gök, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

Mehmet Salih Boğa, MD

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Üroloji Kliniği, Antalya

Tamer Altınok, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

Hasan Küçükendirci, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

Melek Karakurt Eryılmaz, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Konya

Yunus Emre Göger, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, Konya

Hasibe Vural, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya

Mithat Arırcıgil, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Zeynep Bayramoğlu, MD

İstanbul Medipol Mega Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hilal Akay Çizmeçioğlu, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Genel Dahiliye Bilim Dalı, Konya

Mustafa Kaçmaz, MD

Ömer Halisdemir Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Niğde

Z. Işık Solak Görmüş, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi
Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

Biyoistatistik editörü/Statistical Editor

Mehmet Uyar, MD

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi

Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Konya

E-Mail: mehmetuyardr@hotmail.com



This journal is a member of, and subscribes to the principles of, the Committee on Publication Ethics (COPE) www.publicationethics.org

Sahibi/Owner

Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1

(A Blok) No: 11 (B Blok)

Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA

Telefon : 0332 221 05 00

E-posta : bilgi@erbakan.edu.tr

Editör asistanı/ Editor assistant

İlkay Kurt

Tlf: +90 332 223 62 54

E-Mail: ilkaykurt@mevlanamedsci.org

**Yayıncı, Grafik ve Kapak tasarım/
Publisher, Graphic and Cover design**

NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A

Blok) Meram / KONYA

Tlf : +90 332 221 0 575

Mobil Tlf: 0 532 262 48 46

E-Mail: bilgi@neuyayin.com

Yayın Türü / Publication Type

Ulusal Süreli Yayın / National Periodical

Yayın Periyodu / Publication Period

Yılda üç kez (Nisan, Ağustos ve Aralık) yayınlanır

Published third-annual (April, August and December)

Baskı Tarihi / Print Date

Ağustos /August 2022



Mevlana Tıp Bilimleri (Mev Med Sci) Dergisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi'nin bilimsel, bağımsız, hakemli, açık erişimli yayın organıdır. Her yıl Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında üç sayı olarak yayımlanmaktadır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi tıp öğrencileri, tıpta uzmanlık öğrencileri, tıp doktorları, araştırmacılar ve bilim adamlarından oluşan geniş bir kitleye hitap eden disiplinli bir dergidir. Temel amaç genel tıp alanında tanı ve tedavideki güncel gelişmeler, cerrahi yenilikler ve bilim dünyasına katkıda bulunacak çalışmaların ulusal ve uluslararası literatürde paylaşımının sağlanmasıdır.

Temel Yayın politikası

Derginin yayın politikası ve süreçleri Uluslararası Medikal Dergisi Editörleri Komitesi (International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE), Dünya Tıbbi Editörler Derneği (World Association of Medical Editors-WAME), Bilim Editörleri Konseyi (Council of Science Editors-CSE), Avrupa Birliği Derneği Bilim Editörleri (European Association of Science Editors-EASE) ve Yayın Etiği Komitesi (Committee on Publication Ethics-COPE) ve Ulusal Bilgi Standartları Örgütü (National Information Standards Organization) (NISO) yönergelerini takip eder.

Etik ilkeler ve Feragatname

Dergimiz 'Şeffaflık ve Akademik Yayıncılık En İyi Uygulamalar İlkelerine' (Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing) (doaj.org/bestpractice) uygundur.

Dergiye yüklenen makalelerin daha önce hiçbir yerde yayınlanmamış ve yayın için başka bir dergiye gönderilmemiş olması gerekir. Tüm çalışmalarda etik kurul onayı ve bu onamın belgelendirilmesi gerekmektedir. Tüm çalışmalarda yazarların çalışmaya katkı düzeyi ve onayı bildirilmelidir. Çalışmada veri toplanması, deney aşaması, yazım ve dil düzenlemesi dahil olmak üzere herhangi bir aşamasında finansal çıkar çatışması olmadığı bildirilmelidir. Çalışmada varsa ticari sponsorluk bildirilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanan yazılarda ifade edilen ifadeler veya görüşler yazarların görüşleri olup, editörlerin, yayın kurulu ve yayıncının görüşlerini yansıtmaz; editörler, yayın kurulu ve yayıncı, bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmemektedir.

Bütün makaleler editör ve yayın kurulu tarafından en geç üç ay içerisinde sonuçlandırılacaktır. Fakat elde olmayan gecikmelerden dolayı bu süre uzayabilir.

Yayın Ücretleri

Yazarlardan Mevlana Tıp Bilimleri dergisinde yayımlanacak makalelerin gönderim, değerlendirme ve yayımlanma olmak üzere hiçbir aşamasında ücret talep edilmez. Yazarlar dergiye gönderdikleri çalışmalar için makale işlem ücreti veya gönderim ücreti ödemezler. Derginin tüm giderleri Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından karşılanmaktadır.

Dergi İçeriğine Erişim

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, ücretsiz, açık erişim politikası benimsemektedir. Yayımlanan makalelerin özetleri ve tam metinlerine www.mevlanamedsci.org adresinden ücretsiz erişilebilir.

YAZARLARA BİLGİ

Mevlana Tıp Bilimleri dergisi (Mev Med Sci), hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Dergi, Tıp bilimi alanındaki makaleleri hızı ve düzenli bir şekilde yayınlamayı hedefler. Mevlana Tıp Bilimleri dergisi, tıp bilimine ve akademik çalışmalara katkısı olan editöryal yazıları, orijinal deneysel ve klinik araştırma makalelerini, derlemeleri, olgu sunumlarını, editöre mektupları ve güncel tıp konularına dair makaleleri yayımlar.

Makale gönderilerde dergimize ait yazım kurallarına dikkate alınmalıdır.

Yazarlık

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisine gönderilen çalışmalarda yazar olarak listelenen herkesin ICMJE (www.icmje.org) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir. ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1-Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;

2-Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;

3-Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;

4-Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Yazar olarak atanan tüm kişiler yazarlık için hak kazanmalı ve hak kazanan herkes listelenmelidir. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir. Finansman alımı, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel gözetimi, kendi başlarına, yazarlığı haklı çıkarmaz. Bir ya da daha fazla yazar, çalışma başlangıcından yayınlanmış makaleye kadar, bütün olarak çalışmanın bütünlüğünün sorumluluğunu üstlenmelidir.

Çok merkezli çalışmalarda yazarlık bir gruba atfedilir. Yazar olarak adlandırılan grubun tüm üyeleri, yukarıdaki yazarlık kriterlerini tam olarak karşılamalıdır. Bu kriterleri karşılamayan grup üyeleri, onayları ile birlikte onaylarında listelenmelidir. Mali ve maddi destek de kabul edilmelidir.

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi 'nde yayımlanan makalelerde yapılan tüm açıklama ve görüşler, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtmaktadır. Reklamların tüm sorumluluğu reklam veren kuruluşlara aittir.

Dergiye makale gönderen yazarlar bu açıklamaları okumuş ve sorumluluğunu kabul etmiş sayılırlar.

Tüm içerik yazarların sorumluluğundadır. Ulusal ve uluslararası kanunlarla korunan, sunulan tablo, şekil ve diğer görsel materyallerin telif hakları ile ilgili tüm mali sorumluluk ve yasal sorumluluk yazarlara aittir. Yazarlar makaleleriyle ilgili dergiye karşı çıkarılan her türlü yasal işlemden sorumludur.



Bilimsel katkıları ve sorumlulukları ve yazıyla ilgili çıkar çatışması (conflict of interest - COI) konularını açıklığa kavuşturmak için, Yazar Katkı Formu'nun tüm bölümleri ilgili yazar tarafından doldurulmalı ve ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları için Beyan Formu tüm yazarlar tarafından çevrimiçi olarak doldurulmalıdır. Her iki form da, orijinal sunum sırasında yazıya dahil edilmelidir.

Yazar isimleri Telif Hakkı Devir Formu'nda listelendiği için yayımlanacaktır. İlgili tüm tarafları korumak için, üyelikteki değişiklikler veya daha sonraki bir tarihte isim değişikliği yapılmayacaktır.

Düzeltilme ve Yayından Geri Çekme Talepleri

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi tarafından yayımlanan makaleler nihai versiyondur. Bu nedenle yayımlandıktan sonra düzeltme talepleri, Yayın Kurulu tarafından COPE yönergelerine göre değerlendirilir.

Yazar isimleri, bağlantıları, makale başlıkları, özetler, anahtar kelimeler, herhangi bir bilgi yanlışlığı ve dijital nesne tanımlayıcılardaki [digital object identifier (DOI)] yazım hataları, bir "erratum" ile birlikte düzeltilebilir. Yayından geri çekme talepleri de Editörün onayına tabidir.

Makale Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen makalelerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve yayımlanması hedeflenmiştir. Tüm makaleler çift kör hakem değerlendirme sürecine tabidir. Makaleler, içerik, özgünlük, alandaki önem, istatistiksel analiz uygunluğu ve sonuçların çıkarılması için iki tarafsız hakem tarafından gözden geçirilecektir. Hakemler arasında tutarsızlıklar olması durumunda, makale üçüncü yada dördüncü bir hakeme gönderilebilir. Gönderilen makalelerin kabulüne ilişkin nihai karar, baş Editöre aittir.

Hakemler tarafından bildirilen ve yazarlar için faydalı oldukları değerlendirilen yorum ve değerlendirmeler yazarlara gönderilir. Hakemler tarafından yapılan talimat, itiraz ve talepler kesinlikle yerine getirilmelidir. Yazının gözden geçirilmiş şekliyle yazarlar, hakemlerin taleplerine uygun olarak atılan her adımı açık ve net bir şekilde belirtmelidir. Yazar açıklama notları, hakemlerin değerlendirme sırasına göre numaralandırılmış olarak listelenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak), revize edilmiş makale ve hakem önerilerine verilmiş yanıtları içeren formlar www.mevlanamedsci.org adresinden titizlikle yüklenmelidir.

Yazıların Gönderilmesi

Yazarlar Yayın Hakları devir Formunu sisteme yüklemelidir. Tüm yazışmalar sorumlu yazara gönderilecektir. İlgili sorumlu yazarın, tüm diğer yazışmalar için bir e-posta adresi bildirilmelidir. Yazarlar makalelerinin alındığından kendisine verilen numara ile haberdar edilirler. Bildirilen makale numarası yapılan tüm yazışmalarda kullanılmalıdır. Yazarlara beyan edilir ki; editör ofisinin ilk değerlendirmesi sonucu okuyucunun menfaatine dönük olarak makalelerin içeriği dolayısıyla makalesi geri iade edilebilir. Bu hızlı reddetme süreci, yazarın başka bir yerde makalesini yayımlanmasına olanak sağlar. Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'ne makale gönderilmesi, tüm yazarların, derginin yayın politikalarını ve yayın etiğini okuduğu ve kabul ettiği anlamına gelir. Makale gönderimi ve ilgili diğer tüm işlemler www.mevlanamedsci.org adresinden online olarak yapılacaktır.

Yazıların Hazırlanması: Yazarların, materyallerini göndermeden önce aşağıdaki kuralları okumaları ve makalelerini bu kurallara uygun halde sisteme yüklemeleri gerekmektedir:

Genel yazı biçimi: Tüm makaleler, her tarafta 2,5 cm genişliğinde kenar boşlukları bulunan standart A4 boyutunda bir word dosyası kullanılarak yazılmalı, kaynaklar, resim şekil ya da tablolar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Metin, sol hizalı ve heceli satır sonları olmayan 12 puntolu bir fontta çift boşluk kullanılarak ve Times New Roman karakterinde yazılmalıdır. Kelimeler arasında ve cümle noktası sonrasında tek boşluk bırakmaya özen gösterilmelidir. Paragraf için sol girintiyi sekme tuşu bir kez tıklayarak ayarlanmalıdır. Ölçüm birimleri için Uluslararası Birimler Sistemi (SI) kullanılmalıdır. Makalenin tüm sayfaları sayfa sonunda numaralandırılmalıdır. Tüm yazılar Türkçe yazım kurallarına uymalı, noktalama işaretlerine uygun olmalıdır. Tüm makalelerde; Kapak sayfası, Ön yazı (cover letter), makale dosyası, Şekiller ve Resimler, Telif Hakları Devir Formu, ve gerekli ise hasta onam formu ayrı dosyalar olarak yüklenmelidir. Kaynaklar, şekil tablo ve resimler

Makale bölümleri hakkında:

1-Kapak Sayfası: Makalenin Türkçe ve İngilizce tam başlığı ve 50'den fazla karakter içermeyen Türkçe kısa bir başlık, tüm yazarların açık şekilde adları ve soyadları, ORCID numaraları, kurumları, sorumlu yazar ismi iş veya cep telefonu, e-posta ve yazışma adresi belirtilmelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Başlık ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Makale daha önce tebliğ olarak sunulmuş ise tebliğ yeri ve tarihi belirtilmelidir. Yazarlar ve kurumları hakkındaki bilgiler başlık sayfası haricinde ana metinde (materyal metot bölümü dahil), tablolarda, şekillerde ve video dokümanlarında yer almamalıdır. Herhangi bir hibe ya da diğer destek kaynaklarının detayları, Makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylere teşekkür bölümü de kapak sayfasına eklenmelidir.

2-Ana makale dosyası; 1. Başlık, 2. Türkçe özet ve anahtar kelimeler, 3. İngilizce özet ve anahtar kelimeler, 4. Makale ana bölümü, 5. Kaynaklar, 6. Tablolar ve açıklamaları, 7. Resim ve Şekil açıklamaları ile birlikte resim ve şekiller, 8. Alt yazılar şeklinde dizilmelidir:

Başlık:

Makale Word dosyasında en baş kısımda makalenin yazım dilinde tek uzun başlığı yer almalıdır.

Özet:

Editöre Mektup haricinde tüm yazılar Türkçe ve İngilizce özet içermelidir (Anadili Türkçe olmayan yazarların yüklediği İngilizce makalelerde Türkçe Özet ekleme şartı mevcut olmayıp opsiyoneldir). Orijinal araştırma makalelerinin özetleri Amaç, Yöntemler, Bulgular ve Sonuç alt başlıklarını içermelidir. Özetler; kaynak, şekil veya tablo numarası içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için Tablo 1'deki veriler dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler:

Özelerin sonunda en az üç ile en fazla altı anahtar sözcük bildirilmelidir. Anahtar sözcükler kısaltmalar olmaksızın tam olarak listelenmeli birbirinden virgül yada noktalı virgül kullanılarak ayrılmalıdır. Anahtar kelimeler, "Tıbbi Konu Başlıklarına (MESH)" uygun olmalıdır (Bakınız: www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Özetlerde ve başlıklarda uluslararası olarak bilinenler hariç kısaltmalar kullanılmamalıdır.



Makalede kullanılacak kısaltmalar, mümkünse ulusal veya uluslararası kabul görmüş olmalı, ilk kullanıldığında metin içinde tanımlanmalı ve parantez içinde yazılmalıdır. Daha sonra metin boyunca o kısaltma kullanılmalıdır. Yaygın olarak kabul edilen kısaltmalar ve kullanım için lütfen “Bilimsel Stil ve Biçim”e bakınız. (<https://www.scientificstyleandformat.org/Home.html>). Ana metinde Bir ticari markalı ilaç, ürün, donanım veya yazılım programı ana metinde yer aldığı anda, ürün bilgisi, ürünün adı, ürünün imalatçısı ve şirket ile şirket merkezinin bulunduğu ülkeyi aşağıdaki biçimde parantez içinde verilmelidir: “Discovery St PET / CT tarayıcı (General Electric, Milwaukee, WI, ABD).

Makale ana metni:

Giriş: Konuyu ve çalışmanın amacını açıklayacak spesifik bilgilere yer verilir.

Yöntemler, Materyal/Metot: Etik kurul kararı, çalışmanın gerçekleştirildiği yer, zaman ve çalışmanın planlanması ile kullanılan elemanlar ve yöntemler bildirilmelidir. Verilerin derlenmesi, hasta ve bireylerin özellikleri, deneysel çalışmanın özellikleri ve istatistiksel metotlar detaylı olarak açıklanmalıdır. Çalışmaya alınanlar ve çalışmayı yürütmek için kullanılan tüm yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Kullanılan yeni veya modifiye yöntemler ayrıntılı olarak açıklanmalı kaynak belirtilmelidir. İlaçların ve kimyasal ajanların dozları, konsantrasyonları, verme yolları ve süresi belirtilmelidir. Elde edilen verileri özetlemek ve önerilen hipotezi test etmek için kullanılan tüm istatistiksel yöntemlerin kısa bir raporu, istatistiksel olarak anlamlı farklılık için belirlenen p değeri ölçütleri de dahil olmak üzere bir alt başlık altında sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel değerlendirme ayrıntılı olarak açıklanmalıdır. Olabildiğince standart istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır. Nadiren kullanılmış veya yeni istatistiksel yöntemler kullanılmışsa konuya ilişkin ilgili referanslar belirtilmelidir. Gerekirse, olağandışı, karmaşık veya yeni istatistiksel yöntemlerle ilgili daha ayrıntılı açıklamalar, çevrimiçi ek veri olarak okuyucular için ayrı dosyalarda verilmelidir.

Bulgular: Elde edilen veriler istatistiksel sonuçları ile beraber ayrıntılı olarak verilmelidir. Bulgular şekiller ve tablolar ile desteklenmelidir. Rakam ve tablolarda verilen bilgilerin gerekli olmadıkça metinde tekrarlanmamasına özen gösterilmelidir.

Tartışma: Çalışmanın sonuçları literatür verileri ile karşılaştırılarak değerlendirilmeli, yerel ve/veya uluslararası kaynaklarla desteklenmelidir. Yazıyla alakasız veya gereksiz genel bilgiler eklenmemeli, yazının amacına uygun yeterli uzunlukta olmalıdır.

Kaynaklar:

Kaynaklar ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Kaynaklar Vancouver sistemine uygun olarak belirtilmelidir. Buna göre, kaynak numaraları cümle sonuna nokta konmadan () içinde verilmeli, nokta daha sonra konulmalıdır. Kaynak yazar isimleri cümle içinde kullanılıyorsa ismin geçtiği ilk yerden sonra () içinde kaynak verilmelidir. Birden fazla kaynak numarası veriliyorsa arasına “,”, ikiden daha fazla ardışık kaynak numarası veriliyor ise rakamları arasına “-” konmalıdır [ör. (1,2), (1- 3)] gibi. Kaynaklar metindeki kullanış sırasına göre numaralandırılıp listelenmelidir. Atf doğruluğu, yazarın sorumluluğundadır. Kaynaklar orijinal yazım, aksan, noktalama vb. ile tam olarak uyumlu olmalıdır. Metin içindeki tüm kaynaklar belirtilmelidir. Kaynak listesinde mükerrer yazım yapılmamalıdır. **Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:**

Araştırma Makalesi: Kocakuşak A, Yücel AF, Arıkan S. Karına nazif delici kesici alet yaralanmalarında rutin abdominal eksplorasyon yönteminin retrospektif analizi. Van Tıp Dergisi 2006;13(3):90-6. Vikse BE, Aasard K, Bostad L, et al. Clinical prognostic factors in biopsyproven benign nephrosclerosis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:517-23.

Tek Yazarlı Kitaplar: Danovitch GM. Handbook of Kidney Transplantation. Boston: Little, Brown and Company (Inc.), 1996: 323-8.

Kitap Bölümü: Soysal Z, Albek E, Eke M. Fetüs hakları. Soysal Z, Çakalır C, ed. Adli Tıp, Cilt III, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999:1635-50.

Davison AM, Cameron JS, Grünfeld JP, et al. Oxford Textbook of Clinical Nephrology. In: Williams G, ed. Mesengiocapillary glomerulonephritis. New York: Oxford University Press, 1998: 591- 613.

Baskıdan önce çevrim içi olarak yayımlanan dergi makalesi: Doğan GM, Sığırcı A, Akyay A, Uğuralp S, Güvenç MN. A Rare Malignancy in an Adolescent: Desmoplastic Small Round Cell Tumor. Türkiye Klinikleri J Case Rep. 10.5336/caserep.2020-77722. Published online: 31 December 2020.

Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24;doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

Toplantı Raporları: 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. pp.1561-5.

Bilimsel veya Teknik Rapor: Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Kidney Int. 2004. Report No: 26.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: elderly access and utilization (dissertation). St Louis (MO): Washington Univ; 1995. **Web sayfası ve Sosyal Medya araçları:** Yazar. Başlık. Erişim linki: URL. Erişim tarihi ve yılı

Tablolar ve açıklamaları:

Tablolar, ana makale metnine dahil edilmelidir, kaynak listesinden sonra sunulmalı ve ayrı bir sayfada olmalıdır. Ana metinde yer alan sıraya göre numaralandırılmalıdır. Her bir tablonun üzerine açıklayıcı bir başlık konulmalıdır. Tabloda kullanılan kısaltmalar, tablonun altında dipnotlarla tanımlanmalıdır (ana metin içerisinde tanımlanmış olsa bile). Tablolar kolay okunması için açık bir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler, ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı, ancak ana metni desteklemelidir.

Şekil ve Resimler:

Şekil, grafik ve resimler makale gönderim sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (TIFF veya JPEG formatında) halinde yüklenmeli ilaveten ayrı bir sayfada tablolardan sonra ana metin içinde de gösterilmelidir. Sisteme ayrı olarak yüklenmeyen sadece makale içerisinde geçen resimler kabul edilmeyecektir. Şekil ve resimler mutlaka isimlendirilmeli ve numaralandırılmalı, metin içinde sıralamaya dikkat edilerek belirtilmelidir. Ana metine eklenecek resim, şekil ve grafik altına açıklamaları da eklenmelidir. Resimler minimum 300 dots per inch (dpi) çözünürlüğünde ve net olmalıdır. Şekil ve resim altlarında kısaltmalar kullanılmış ise, kısaltmaların açılımı alfabetik sıraya göre alt yazının altında belirtilmelidir. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve tekniği açıklanmalıdır. Yayın kurulu, yazının özünü değiştirmeden gerekli gördüğü değişiklikleri yapabilir. Şekil alt birimleri olduğunda, alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilebilir. Şekiller, alt birimleri göstermek için işaretlenmeli ve her birinin açıklamaları (a, b, c, vb.) yazılmalıdır. Şekilleri desteklemek için kalın ve ince oklar, ok uçları, yıldızlar, yıldız işaretleri ve benzer işaretler kullanılabilir. Makale içeriği gibi şekiller de kör olmalıdır. Bir birey ya da kurumu tanımlayabilecek resimlerdeki olası bilgiler anonimleştirilmelidir.



Hasta fotoğrafı paylaşımlarında kimliğin birebir tanınmamasına özen göstermeli, hastalığı belirlemeye yetecek yeterlilikte görüntü paylaşılmalıdır. Hastanın kimliğini açık eden resim paylaşımları için, hastanın resminin paylaşımına izin verdiği onam formu şarttır.

Tablo 1. Makale türlerine göre sınırlamalar

| Makale türü | Sözcük sınırı | Özet sınırı | Kaynak sınırı | Tablo sınırı | Şekil sınırı |
|--------------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Araştırma Makalesi | 3500 | 300 | 50 | 6 | 6 |
| Derleme | 5000 | 300 | 80 | 6 | 10 |
| Olgu Sunumu | 1500 | 200 | 15 | 3 | 5 |
| Editöre Mektup | 1000 | Özet içermez | 8 | Tablo içermez | Şekil içermez |

Makale Türleri: Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi'nde aşağıda kısaca açıklanan makale türleri yayınlamaktadır:

Araştırma Makaleleri: Orijinal araştırmalara dayanan yeni sonuçlar sağlayan en önemli makale türüdür. Orijinal makalelerin ana metni Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar alt başlıklarıyla yapılandırılmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız. İstatistiksel analiz genellikle sonuçları desteklemek için gereklidir. İstatistiksel analizler uluslararası istatistik raporlama standartlarına uygun olarak yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983;7;1489-93). İstatistiksel analizler hakkında bilgi Materyaller ve Yöntemler bölümünde ayrı bir alt başlık ile sağlanmalı ve süreç boyunca kullanılan istatistiksel yazılım belirtilmelidir. Birimler Uluslararası Birimler Sistemine (SI) uygun olarak hazırlanmalıdır. Makalenin kısıtlılıkları, sakıncalar ve eksik yönler, sonuç paragrafından önce Tartışma bölümünde belirtilmelidir.

Derleme Makaleleri: Yeterli sayıda bilimsel makaleyi tarayıp, konuyu bugünkü bilgi ve teknoloji düzeyinde özetleyen, değerlendirme yapan ve bulguları karşılaştırarak yorumlayan yazılar olmalıdır. Temel ve uygulamalı bilim alanlarında tüm gelişmeleri ile birlikte son bilimsel çalışmalarındaki teknik ve uygulamalar değerlendirilir. Belirli bir alan hakkında kapsamlı bilgi sahibi olan ve bilimsel geçmişi yüksek atıf potansiyeli olan yazarlar tarafından hazırlanan derlemeler dergimiz tarafından kabul edilecektir. Bu yazarlardan makale kabul şekli davet yöntemiyle de olabilir. Ana metin Giriş, Klinik ve Araştırma Sonuçları ve Sonuç bölümlerini içermelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Olgu Sunumları: Tanı ve tedavide zorluk teşkil eden, yeni tedaviler sunan veya literatürde yer almayan bilgileri ortaya koyan nadir olgu veya durumlar hakkında eğitici olgu sunumları dergimizde yayınlanmak için kabul edilir. Olgu sunumu, Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma alt başlıklarını içermelidir. İlginç ve sıra dışı resimler değerlendirme sürecinde bir avantajdır. Hasta tanımlayıcı resimlerde hasta kimliği açık ediliyorsa resmin paylaşımına izin veren hasta onamı mutlaka olmalıdır. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Editöre Mektuplar: Bu yazı türü, daha önce yayınlanmış bir makalenin önemli kısımlarını, gözden kaçan yönlerini veya eksik kısımlarını tartışır. Derginin dikkatini çekebilecek konular başta olmak üzere, okuyucuların dikkatini çekebilecek konular hakkında makaleler, özellikle eğitici konularda Editöre Mektup şeklinde sunulabilir. Okuyucular, yayınlanmış yazılar hakkındaki yorumlarını Editöre Mektup olarak da sunabilirler.

Editöre mektuplar; Özet, Anahtar Sözcükler ve Tablolar, Şekiller, Görüntüler ve diğer medya eklenmemelidir. Metin alt başlıkları içermemelidir. Sözcük sayısı ve özellikler için lütfen Tablo 1'e bakınız.

Sorumluluk Reddi

Mevlana Tıp Bilimleri Dergisi bağımsız ve üç ayda bir yayınlanana bilimsel bir dergidir. Ücretsiz olarak basılmaktadır. Dergide ifade edilen görüşler, sponsor ilaç şirketlerinin kendi yayınlanmış literatürünü yansıtmayabilir. Dergide yer alan bir şirketten bahsetmek teklif veya talep nedeni değildir. Hakem Raporu Sonrasında Değerlendirme Yazarlar hakem raporunda belirtilen düzeltme istenen konuları maddelendirerek bir cevap olarak kendilerine ayrılan cevap bölümüne yazmalıdırlar ve ek bir dosya şeklinde www.mevlanamedsci.org adresinden yüklenmelidir. Ayrıca makale içerisinde de gerekli değişiklikleri yapmalı ve bunları makale içerisinde belirterek (boyayarak) online olarak tekrar gönderilmelidir.

Son Kontrol

1. Yayın hakkı devir ve yazarlarla ilgili bildirilmesi gereken konular formu gereğince doldurulup imzalanmış,
2. Özet makalede ve olgu sunumunda gerekli kelime sayıları aşılmamış
3. Yeterli sayıda anahtar kelime eklenmiş,
4. Başlık Türkçe ve İngilizce olarak yazılmış,
5. Kaynaklar kurallara uygun olarak yazılmış,
6. Tablo, resim ve şekillerde bütün kısaltmalar açıklanmış olmalıdır.

Online Yükleme Basamakları

<https://www.mevlanamedsci.org> sayfasında;

1. Makale türü *
2. Türkçe ve İngilizce başlık *
3. Kısa başlık *
4. Türkçe ve İngilizce özet*
5. Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler *
6. Yazarlar*
7. Hakem önerileri*
8. Yüklenmesi gerekli bölümler (Ön mektup, word makale dosyası, Kapak sayfası, copyright formu, ek dosyalar (resim, şekil ve tablolar) etik kurul belgesiv(araştırma makalelerinde) şeklinde 9 basamakta tamamlanmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Pembe OLTULU

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi,
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Konya

Sahibi: Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) No: 11 (B Blok)
Posta Kodu: 42090 Meram / KONYA
Telefon : 0332 221 05 00

Yayıncı: NEU Yayınları

Yaka Mah. Yeni Meram Cad. Kasım Halife Sok. No: 11/1 (A Blok) Meram / KONYA
Tlf : +90 332 221 0 575
Mobil Tlf: 0 532 262 48 46
E-Mail: bilgi@neuyayin.com





İÇİNDEKİLER/CONTENTS

ARAŞTIRMA MAKALESİ/RESEARCH ARTICLE

The Relationship Between Fatigue and Functionality in Rotator Cuff Tears

- 1 Onur Bilge, Emine Cihan, Cansu Şahbaz Pirinççi, Muhammed Arca, Elif Dilara Durmaz.....47-50

Prostat Kanserinde Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Hesaplanması ve Geç Yan Etkiler

- 2 Beyhan Ceylaner Bıçakçı, Hidayet Fazilet Öner Dinçbaş, Songül Karaçam.....51-59

Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesanesi Olan Hastaların, Tiroid Fonksiyon Durumunun Değerlendirilmesirilmesi

- 3 Ali Haydar Yılmaz, Faik Özel.....60- 64

Trans-Obturator Tape (TOT) Cerrahi Uygulamasının Kadın Üriner İnkontinans ve Kadın Cinsel Fonksiyonları Üzerindeki Etkisi

- 4 Nurullah Altınkaya, Mehmet Giray Sönmez.....65-69

Evaluation of Clinical and Radiological Findings of Patients Diagnosed Spontaneously Intracerebral Hematoma

- 5 Erhan Arıkan, Mehmet Besir Sürme.....70-74

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

SLC34A1 Genindeki Homozigot Mutasyona Bağlı Gelişen İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemili Olgu Sunumu

- 6 Yeşim Küçükkağnıcı, Beray Selver Eklioğlu, Mehmet Emre Atabek, Serdar Ceylaner.....75-77

Granülomatöz Apendisit

- 7 Meryem İlkay Eren Karanis, İlknur Küçükosmanoğlu, Alpaslan Şahin.....78-80

A Rare Disease with Unique Findings: ROR2-Associated Autosomal Recessive Robinow Syndrome

- 8 Hayriye Nermin Keçeci, Hatice Koçak Eker, Hüseyin Çaksen.....81-84

Saygıdeğer Okurlar;

Mevlana Tıp Bilimleri Dergimiz, Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü ve Bilimsel Yayınlar Koordinatörlüğünün bir süredir üzerinde çalışarak sonuçlandırdığı kararlar neticesinde, diğer tüm bilimsel dergileri ile birlikte, Ağustos 2022 sayısından itibaren Necmettin Erbakan Üniversitesi Rektörlüğü çatısı altında yayın hayatına devam edecektir. Ulusal ve uluslararası yayıncılık alanında ciddi başarılar imza atan NEÜ Yayınevi ile bir yayın yönergesi kapsamında ve daha yakın planda çalışmaktan onur duyuyoruz. Bu değişiklik neticesinde editöryal ekibimizi yeniledik, literatüre önemli katkıları olan, Cleveland Clinic, Yale Üniversitesi, Kanada ve Hindistan'dan dört kıymetli akademisyeni kadromuza dahil ettik. Bir müddettir bizimle olan Northwestern Üniversitesinden Kıymetli editörümüz Hatice Savaş'a bizimle yola devam ettiği için teşekkür ederiz. Yeni dönemde aramıza dahil olan editöryal ve danışma kurulu üyelerimize bizimle çalışmayı kabul ettikleri için, ayrılan arkadaşlarımıza da bu güne kadar yaptıkları katkıları için çok teşekkür ederiz.

Yeni dönemde de ulusal ve uluslararası indekslere dahil olabilmek adına gerekli çalışmalarını titizlikle sürdürmeye devam edeceğiz. Temmuz ayında İndeks Copernicus Master List kaydımızı ve başvuru tamamladık. Olumlu sonuçlanacağını düşünüyoruz.

Bu sayımızdan itibaren tüm makalelerimizin DOI numarası ile yayınlanacağı müjdesini paylaşmak isterim. DOI numaralarımızı almamızdaki destek ve katkıları için yayınlar koordinatörümüze çok teşekkür ederim.

Devir aşamasındaki yoğun ve yorucu karar süreçleri ve editöryal kadro yenilemeleri arasında Ağustos 2022 sayımızı başarı ile tamalayıp yayınlamaktan dolayı mutluyuz. Bu sayımızda ilk makalemiz bazı özel durumlar nedeni ile yüklenme ve yayınlanma tarihleri arasında uzun bir süreye sahiptir. Ancak bu durum özel nedenli olup, genel yayın politikamız gereği makale süreçlerinin uzamadığını belirtmek isterim.

Yayında olan bu sayımızda beş orijinal araştırma makalesi, ve üç olgu sunumu yer almaktadır. Rotatör manşet yırtıklarında yorgunluk ve fonksiyonellik arasında bir ilişki var mıdır? Prostat kanserinde normal doku komplikasyon olasılığının hesaplanması nasıldır ve geç yan etkiler nelerdir? Tiroid fonksiyonları ile üriner İnkontinans ve aşırı aktif mesane arasında anlamlı bir ilişki var mıdır? Trans-Obturator Tape(TOT) cerrahi uygulamasının kadın üriner inkontinans ve kadın cinsel fonksiyonları üzerindeki etkisi nedir? sorularının cevaplarını araştırma makalelerimizde bulabilirsiniz. Spontan intraserebral hematoma tanısı konulan olguların klinik ve radyolojik bulgularının analizini okuyabilirsiniz.

SLC34A1 genindeki homozigot mutasyona bağlı gelişen idiyopatik infantil hiperkalsemi, nadir bir hastalık: ROR-2 ilişkili otozomal resesif robinow sendromu ve granüloamatöz apandisit hastalarına ait olgu sunumlarımızın ilginizi çekeceğini düşünüyorum.

Tüm makalelerimiz, değerli yazarları tarafından büyük bir emek ve gayretle hazırlandı ve dergimize yüklendiği andan bu güne kadar titiz bir değerlendirme sürecinden geçti. Bu özenli çalışmaları siz kıymetli okurlarımızın ilgiyle okuyacağını umut ediyorum.

Bu sayımızda da, yoğun iş tempolarına rağmen, tarafsız bir şekilde bizlere destek veren hakemlerimize, kıymetli araştırma ve çalışmalarını dergimizde yayınlanmak üzere bizimle paylaşan yazarlarımıza, desteklerini esirgemeyen okurlarımıza, destekleri için Necmettin Erbakan Üniversitesi rektörlüğüne ve NEÜ yayınlar koordinatörü ve ekibine teşekkürü borç bilirim.

Selam ve saygılarımla...

Doç.Dr.Pembe Oltulu

Editör

The Relationship Between Fatigue and Functionality in Rotator Cuff Tears

Rotatör Manşet Yırtıklarında Yorgunluk ve Fonksiyonellik Arasındaki İlişki

 Onur Bilge¹,  Emine Cihan²,  Cansu Şahbaz Pirinççi³,  Muhammed Arca⁴,  Elif Dilara Durmaz⁵

¹Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine, Department of Orthopaedics and Traumatology, Konya, Turkey

²Selcuk University, Vocational School of Health Sciences, Physiotherapy Program, Department of Therapy and Rehabilitation, Konya, Turkey

³Ankara City Hospital, Ankara, Turkey

⁴University of Health Sciences, Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır, Turkey

⁵Karaman City Hospital, Karaman, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 01 Haziran 2021

Kabul Tarihi/Accepted: 30 Haziran 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Emine Cihan,

Selcuk University, Vocational School of Health Sciences, Physiotherapy Program, Department of Therapy and Rehabilitation, Konya, Turkey

e mail: pteminecihan@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Rotatör manşet yırtığı, omuz ağrısına neden olan faktörlerin başında gelen en yaygın kas-iskelet sistemi bozukluklarından biridir. Bu çalışma rotatör manşet yırtıklarında yorgunluğun omuz fonksiyonelliği üzerine etkisini incelemek için yapılmıştır.

Gereçler ve Yöntem: Çalışmaya rotatör manşet yırtığı olan, 18-65 yaş aralığındaki 52 hasta dahil edildi. Omuza ait yorgunluğu Görsel Analog Skalası ile sorgulandı. Omuz fonksiyonelliği Basit Omuz Testi (BOT) ile değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik (Kolmogorov-Smirnov testi) ve görsel (histogram ve olasılık grafikleri) yöntemlerle elde edildi.

Bulgular: Katılımcıların %31'i erkek % 69'u kadın olup yaş ortalaması 51,59±10,66 yıl olarak hesaplandı. Yorgunluk ile BOT'un ağrı (r:-0,413, p:0,002) ve kuvvet (r:-0,435, p:0,001) alt parametreleri arasında orta seviye negatif yönlü ilişki elde edilirken günlük yaşam aktivitesi (r:-0,352, p:0,010) ile toplam BOT skoru (r:-0,275, p:0,048) arasında zayıf ve negatif yönlü ilişki saptandı.

Sonuç: Rotatör manşet yırtığı olan hastalarda omuz yorgunluğu ve farklı omuz fonksiyonları arasında ilişki bulunmuştur

Anahtar Kelimeler: Rotatör manşet yırtığı, yorgunluk, fonksiyonellik, rehabilitasyon, omuz yaralanmaları

ABSTRACT

Aim: Rotator cuff tear is one of the most common musculoskeletal disorders leading to shoulder pain. This study was conducted to examine the effect of fatigue on shoulder functionality in rotator cuff tears.

Materials and Methods: Fifty-two patients, aged between 18-65 years, with rotator cuff tears were included in the study. Shoulder fatigue was questioned using the Visual Analog Scale. Shoulder functionality was assessed with the Simple Shoulder Test (SST). The conformity of the variables to the normal distribution was obtained by analytical (Kolmogorov Smirnov test) and visual (histogram and probability graphs) methods.

Results: 31% of the participants are men and 69% are women, and the average age was calculated as 51.59 ± 10.66 years. A moderate negative correlation was obtained between fatigue and SST's pain (r: -0.413, p: 0.002) and strength (r: -0.435, p: 0.001) sub-parameters, while a weak and negative correlation was found between daily living activities (r: -0.352, p: 0.010) and total SST score (r: -0.275, p: 0.048).

Conclusion: A relationship was found between shoulder fatigue seen in patients with rotator cuff tears and altered shoulder functions

Key words: Rotator cuff tear, fatigue, functionality, rehabilitation, shoulder injuries



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Bilge O, Cihan E, Şahbaz Pirinççi C, Arca M, Durmaz ED. The Relationship Between Fatigue and Functionality in Rotator Cuff Tears. Mev Med Sci. 2022;2(2): 47-50

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Rotator cuff tear, which is one of the leading factors causing shoulder pain, is one of the most common musculoskeletal disorders (1). The prevalence of rotator cuff tears increases with age due to intrinsic and extrinsic reasons specific to the individual. Partial and full thickness ruptures, in particular, begin at the age of 40, and their incidence increases by 50% at the age of 60 (2). The rotator cuff consists of supraspinatus, infraspinatus, teres minor and subscapularis quadruple muscles and plays an active role in maintaining the functionality of the shoulder joint. Clinical findings of rotator cuff tears are shoulder pain, muscle weakness, severe fatigue, inability in overhead activities, loss of active movement and secondary symptoms related to these problems (3).

Rotator cuff muscles, which provide shoulder stability, may be particularly vulnerable to fatigue during repetitive shoulder movements. It is assumed that the upper extremity kinematics changes in individuals with shoulder fatigue and the risk of shoulder diseases related to this fatigue increases (4). Following rotator cuff fatigue, it has been observed that the humeral head continuously moves upwards and reduces the subacromial space (5). Subacromial space was narrowed in 50% of the participants who underwent a fatigue protocol consisting of 60° to 120° repeated shoulder abduction movement in the prone position with additional weight in their hands to fatigue the rotator cuff and scapular stabilizing muscles (6).

Muscle fatigue should not be ignored in terms of patient follow-up and knowledge of the healthcare team working with a multidisciplinary approach, deciding on the size of the surgery, reconstruction goals, and functional and clinical results to be achieved with physiotherapy (7). There are very few studies in the literature examining the effect of fatigue on shoulder functionality in rotator cuff tears, and no consensus has been reached on the time of inclusion in rehabilitation. Therefore, the aim of our study is to examine the fatigue after rotator cuff tear and the relationship between this fatigue and shoulder functionality.

MATERIALS AND METHODS

The study was carried out in the Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine Hospital, Ankara City Hospital, University of Health Sciences Gazi Yaşargil Training and Research Hospital and Karaman City Hospital in the departments of Orthopaedics and Traumatology and Physiotherapy and Rehabilitation, between the dates 7th May to 31st May 2021, taking into account the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Medicine and Non-Medical Device Research Ethics Committee. Before starting the study, all participants were informed about the

study and their consents were obtained.

Participants

Volunteers with rotator cuff tears and without perception-response problems between the ages of 18-65 were included in the study. Patients who did not have a gross tear and did not undergo surgery and were referred to physical therapy were included. Those who did not want to volunteer, had mental retardation, had neuropathic pain, cancer pain, had other shoulder pathologies, rheumatic diseases, and had functional or neuromuscular deficits, and intractable pain irresponsive to previous conservative treatment modalities were excluded from the study. 60 people were interviewed for the study. 8 individuals were excluded from the study because 3 of them had other shoulder pathologies, 2 individuals had rheumatic disease, and 3 patients had neuropathic pain. The study was completed with 52 individuals, who were suitable with the aforementioned inclusion criteria. Post hoc power of this study was determined by G*Power (Version 3.0.10; Franz Foul, Universitat Kiel, Germany) and it calculated %94.30 with a $\alpha=0.05$ type I error and 0.413 effect size.

Evaluation Methods

The physical and sociodemographic characteristics (age, height, weight, BMI, gender) of the patients were recorded. Shoulder fatigue was questioned using the Visual Analogue Scale. This scale consists of a 10 cm line. "0" means not fatigue, "10" means extreme fatigue. The participant was asked to mark his level of fatigue on the line. Fatigue was determined with the help of a ruler with the "0" point as the beginning and the value obtained was recorded in cm (8).

The shoulder functionality was evaluated with the Simple Shoulder Test (SST), whose Turkish validity and reliability was conducted by Ayhan et al. This test consists of 12 questions and the answers are yes or no. The questionnaire includes pain, daily living activity, strength sub-parameters. The total score is between 0 and 12, and high scores indicate good functionality (9).

Statistical Analysis

IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis and calculations. The conformity of the variables to normal distribution was examined using analytical (Kolmogorov-Smirnov test) and visual (histogram and probability graphics) methods. Descriptive analyzes were given using mean and standard deviation for normally distributed variables and number (%) values for ordinal variables. The relationship between fatigue and SST was evaluated using Spearman's correlation analysis. Correlation coefficients was classified as weak ($r = 0.20-0.39$), medium ($r = 0.40-0.69$), high ($r = 0.70-0.89$), very high ($r > 0.90$) (10). Significance level was accepted as $p < 0.05$.

Table 1. Physical and demographic characteristics of the participants

| Parameters | Participants | |
|--------------------------------|--------------|----------|
| Age (year, X±SD) | 51,59±10,66 | |
| Height (cm) | 163,78±7,85 | |
| Weight (kg) | 71,63±12,37 | |
| BMI (kg/m ² , X±SD) | 26,71±4,44 | |
| Gender | n | % |
| Female | 36 | 69,2 |
| Male | 16 | 30,8 |

X:Average, SD:Standard Deviation, cm:centimeter, kg: kilogram, n: Number of participants,%:Percent

Table 2. Averages of the parameters evaluated.

| Parameters | X±SD |
|-------------------------|-----------|
| Fatigue | 7,03±2,89 |
| Simple Shoulder Test | |
| Pain | 0,88±0,67 |
| Daily Living Activities | 2,26±2,89 |
| Strength | 0,96±1,13 |
| Total Score | 4,11±4,30 |

X: Average, SD:Standard Deviation, p<0.05

Table 3. Relationship between fatigue and shoulder functionality

| Fatigue | r | p |
|-----------------------|--------|-------|
| Simple Shoulder Test | | |
| Pain | -0,413 | 0,002 |
| Daily Living Activity | -0,352 | 0,010 |
| Strength | -0,435 | 0,001 |
| Total Score | -0,275 | 0,048 |

r: Correlation coefficient, p<0.05

RESULTS

The study was completed with 52 participants (age: 51.59 ± 10.66 years, BMI: 26.71 ± 4.44). 31% of the participants were men and 69% were women. Physical and sociodemographic characteristics are shown in Table 1.

The fatigue level of the participants was found to be 7.03 ± 2.89. It was found that pain was 0.88 ± 0.67, daily living activity was 2.26 ± 2.89, strength 0.96 ± 1.13, and total score was 4.11 ± 4.30 in Simple Shoulder Test. Fatigue and SST scores are shown in Table 2.

A moderate negative correlation was obtained between fatigue and SST's pain (r: -0.413, p: 0.002) and strength (r: -0.435, p: 0.001) sub-parameters, while a weak and negative correlation was found between daily living activity (r: -0.352, p: 0.010) and the total SST score (r: -0.275, p: 0.048). The relationship between fatigue and SST is shown in Table 3.

DISCUSSION

As the most important result of the study, a relationship was found between shoulder fatigue and shoulder functions in individuals with rotator cuff tears. The prevalence was higher in women. When shoulder injuries were investigated by including gender factor, repetitive injuries, prevalence and frequency of surgery were higher in women (11). The rate of women applying to our clinic is higher than the rate of men.

Adaptive changes in vascular endothelial growth factor and dystrophy, along with rotator cuff tears, decreased vascular circulation accompanied by atrophy after tendon rupture are seen as the cause of fatigue. Fatigue seen for these reasons can also affect muscle strength (12). In a study by Chopp et al., a decrease in the strength of each rotator cuff muscle was observed due to fatigue (10). Our results are similar to the literature, and it was concluded that fatigue is related to muscle strength. Rotator cuff muscles are dynamic shoulder stabilizers that show varying degrees of activity. In their injuries, shoulder and upper extremity kinematics are negatively affected and their functions are impaired (13). In the EMG study by Mulla et al., it was shown that the fatigue created in the shoulder plays a predisposing role in injury and affects function. The muscle that was tired in the study had difficulty working at full angle and completing the activity (14). In our study, it was observed that fatigue negatively affected daily living activities. Rotator cuff muscles are insufficient to provide shoulder stability due to fatigue and the continuity of activities cannot be ensured.

The pain that occurs in shoulder activities, regardless of the localization of the injury, negatively affects the patient and causes the activity level to decrease to a minimum by causing muscle weakness (15). The resulting pain is related not only to inadequate movements but also to fatigue. Cuff muscles with increased fatigue become more sensitive. There are studies arguing that this situation increases the effects of perceived pathology by lowering the pain threshold (16). In our study, we found that fatigue is inversely related to pain. The reason for this situation may be decreased afferent transmission due to fatigue. This clinical finding was concordant with the finding in the study of Mastaglia L. as the nerve cell suppressed due to fatigue may have decreased the perception of pain (17).

As a result, a relationship was found between shoulder fatigue seen in patients with rotator cuff tears and altered shoulder functions. In addition, the prevalence of rotator cuff tears is higher in women. Fatigue management should be taught to patients in rehabilitation of this injury, which will not go to surgery after the initial diagnosis, and it should be noted that it may affect shoulder functions.

Our study has some limitations. Firstly, this is a correlation study and only the relationship was examined. Another limitation of our study is that fatigue cannot be evaluated

objectively. Lastly, the sample size is relatively low. Studies with larger sample sizes are needed.

In conclusion, in future studies, we recommend adding parameters such as muscle strength and shortness, muscle endurance, which are thought to affect fatigue and shoulder functionality. Considering the fatigue in the rotator cuff muscles provides a deeper look in the assessment, which can be applied to improvements in shoulder injury prevention and rehabilitation programs.

Etik Kurul: Bu çalışmada lokal etik kuruldan 2021/3249 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.




Sorumlu Yazar: Emine Cihan, Selcuk University, Vocational School of Health Sciences, Physiotherapy Program, Department of Therapy and Rehabilitation, Konya, Turkey
e-mail: pteminecihan@gmail.com

REFERENCES

1. Cvetanovich GL, Waterman BR, Verma NN, et al. Management of the irreparable rotator cuff tear. *JAAOS* 2019;27(24):909-17.
2. Thigpen CA, Shaffer MA, Gaunt BW, et al. The American Society of Shoulder and Elbow Therapists' consensus statement on rehabilitation following arthroscopic rotator cuff repair. *JSES* 2016;25(4):521-35.
3. Cooper A, Ali A. Rotator cuff tears. *Surgery (Oxford)* 2013;31(4):168-71.
4. Calvin T, McDonald AC, Keir PJ. Adaptations to isolated shoulder fatigue during simulated repetitive work. Part I: Fatigue. *J Electromyogr Kines* 2016;29:34-41.
5. Chopp JN, Fischer SL, Dickerson CR. The specificity of fatiguing protocols affects scapular orientation: implications for subacromial impingement. *Clin Biomech* 2011;26(1):40-5.
6. Chopp-Hurley JN, O'Neill JM, McDonald AC, et al. Fatigue-induced glenohumeral and scapulothoracic kinematic variability: Implications for subacromial space reduction. *J Electromyogr Kines* 2016;29:55-63.
7. Di Cristofano C, Della Rocca C, Gumina S. Histopathology of Rotator Cuff Tear. *Rotator Cuff Tear*: Springer; 2017. p. 65-8.
8. Crichton N. Visual analogue scale (VAS). *J Clin Nurs* 2001;10(5):706-6.
9. Ayhan Ç, Ünal E, Yakut Y. Basit Omuz Testi'nin Türkçe versiyonu: güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Fizyoter Rehabil* 2010;21:68-74.
10. Choi J, Peters M, Mueller RO. Correlational analysis of ordinal data: From Pearson's r to Bayesian polychoric correlation. *Asia Pac Educ Rev* 2010;11(4):459-66.
11. Razmjou H, Lincoln S, Macritchie I, et al. Sex and gender disparity in pathology, disability, referral pattern, and wait time for surgery in workers with shoulder injury. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016;17(1):1-9.
12. Gigliotti D, Xu MC, Davidson MJ, et al. Fibrosis, low vascularity, and fewer slow fibers after rotator-cuff injury. *Muscle Nerve* 2017;55(5):715-26.
13. Cederqvist S, Flinkkilä T, Sormaala M, et al. Non-surgical and surgical treatments for rotator cuff disease: A pragmatic randomised clinical trial with 2-year follow-up after initial rehabilitation. *Ann Rheum Dis* 2021; 80(6):796-802.
14. Mulla DM, McDonald AC, Keir PJ. Upper body kinematic and muscular variability in response to targeted rotator cuff fatigue. *Hum Mov Sci* 2018;59:121-33.
15. Itoi E, Minagawa H, Yamamoto N, et al. Are pain location and physical examinations useful in locating a tear site of the rotator cuff? *Am J Sports Med* 2006;34(2):256-64.
16. Motabar H, Nimbarte AD, Raub E. Strength, endurance and fatigue response of rotator cuff muscles during isometric exertions. *Int J Ind Ergon* 2019;71:128-35.
17. Mastaglia FL. The relationship between muscle pain and fatigue. *Neuromuscular Disorders*. 2012;22:S178-S80.

Prostat Kanserinde Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Hesaplanması ve Geç Yan Etkiler

Calculation of Normal Tissue Complication Probability in Prostate Cancer and Late Side Effects

 Beyhan Ceylaner Bıçakçı¹,  Hidayet Fazilet Öner Dinçbaş²,  Songül Karaçam²

¹Dr Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

²Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 21 Şubat 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 03 Haziran 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Beyhan Ceylaner Bıçakçı,

Dr Lütfi Kırdar Kartal Şehir Hastanesi,

Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye

e mail: beyhanceylaner@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Lokalize prostat kanserinde farklı planlarda normal doku komplikasyon olasılığının hesaplanması ve yan etki değerlendirmesi

Yöntem: Farklı konformal planları yapılan 16 olguda normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) değerlendirilmiştir. Hedef hacimler ve riskli organların NTCP değerleri Lyman-Kutcher- Burman(LKB) modeliyle hesaplanmış, rektum, mesane ve femur başı için 4 alan ve 6 alan sanal planlarda karşılaştırma yapılmıştır. Tedavileri 6 alan ile yapılan olguların mesane, rektuma ait akut ve geç komplikasyonları ile ortalama dozlar, volüm yüzdesi(V%), NTCP değerleri korele edilmiştir. Korelasyon işleminde paired-t test, Wilcoxon ve Spearmen testleri kullanılmıştır.

Bulgular: Dört ve 6 alan planlamalarda ortalama organ riskini gösteren V% değerleri (p=0.0001) ve NTCP femur başı için anlamlıdır(p=0.008). Genitoüriner sistem akut komplikasyonlarıyla NTCP ilişkisi istatistiksel anlamlıdır (p=0.019). Mesane ortalama dozu (p=0.015) ve izomerkezdeki dozun >%50'sini alan V%'de anlamlılık izlenmiştir(rs=0.5446, p=0.029). Femur başı, izomerkezdeki dozun >%50 doz alan volüm yüzdeleri arasında 6 alan lehine anlamlılık saptanmıştır (paired-t test p=0.0001).Femur başının, 4 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı yüksek bulunmuştur(p=0.009). Geç yan etkiler ve NTCP arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Sonuç: Alan sayısının artmasının yararı, daha yüksek terapötik dozlarla tümör kontrolünün artması ve normal dokuda koruma sağlamasıdır. NTCP modellerleriyle günlük alan değişiklikleri ve riskli organ pozisyon değişikliklerinin hesap edilemeyeceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Prostat kanseri, konformal radyoterapi, NTCP

ABSTRACT

Aim: Calculation of normal tissue complication probability(NTCP) and side-effect evaluation in localized prostate cancer in different plans

Method: NTCP were evaluated in 16 cases with different conformal plans. Target volumes and NTCP values of OAR were calculated with the Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model, and comparisons were made in virtual plans with 4-fields and 6 fields for the rectum, bladder and femoral head. The cases were treated with 6-fields; acute-late complicationsfor bladder, rectum and late complications for femoral head were correlated with mean doses, percentage of volume (V%), NTCP values. Paired-t test, Wilcoxon and Spearmen tests were used in the correlation.

Results: The mean organ risk V% values and femoral head NTCP were significant for 4 and 6-fields plans(p=0.008). The relationship between acute genitourinary system complications and NTCP was statistically significant (p=0.019). Significance was observed in the mean bladder dose (p=0.015) and the (V%) that received>50% of thedose in the isocentre (rs=0.5446, p=0.029). For the femoral head, the percentage of volume that received more than 50% dose at the isocenter was found to be significant in favor of 6-fields(paired-t test p=0.0001). Complication probabilities of the femoral head were found to be significantly higher in 4-field plans (p=0.009). There was no statistically significance between late effects and NTCP.

Conclusion: By increasing the number of fields, normal tissues are better protected and tumor control is provided with higher doses. It should be kept in mind that daily area changes and risky organ position changes cannot be calculated with NTCP models.

Key words: Prostate cancer, conformal radiotherapy, NTCP



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Bıçakçı Ceylaner B, Öner Dinçbaş HF, Karaçam S. Prostat Kanserinde Normal Doku Komplikasyon Olasılığının Hesaplanması ve Geç Yan Etkiler. Mev Med Sci. 2022;2(2): 51-59

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Prostat kanseri erkeklerde en sık görülen malignitedir. Prostat tümörlerinin %95'i adenokarsinomdur (1, 2). Yurdumuzda 2020 GLOBOCAN verilerine göre 19,444 yeni prostat kanseri tanımlanmıştır. Prostat kanserli olgular, tüm kanser vakalarının %8.3 ünü oluşturmaktadır ve görülme sıklığı 42.5/100000 olarak tespit edilmiştir (3). Histolojik diferansiyasyon derecesini gösteren Gleason skoru en önemli prognostik faktörlerdendir (4-6). Yaş, prostat kanserinde en önemli risk faktörüdür ve ilerleyen yaşla birlikte prostat kanseri görülme sıklığı da artmaktadır. Prostat kanseri 50 yaş ve üzerinde %15-30 oranında görülmekte olup 80 yaş üzeri erkeklerin yaklaşık %75'inde latent hastalık kanıtları otopsielerde bildirilmiştir. Hastalığın tanısı, asemptomatik seyir nedeniyle tanı tarama tetkiklerinde PSA seviyesinde artış ile konulmaktadır (1, 7, 8). Genellikle lokal ilerleyen bir hastalık olup, hastalığın ancak ileri döneminde sistemik yayılım gözlenmektedir. Aile öyküsü olan ve genç olgular dışında yaşam süreleri genellikle uzundur (1,9). Tedavilere bağlı komplikasyonlar, olguların uzun yaşam süreleri nedeniyle daha önemli hale gelmiştir. Radyoterapi, lokalize prostat kanseri tedavisinde ana tedavi modalitelerindendir (10). Radyoterapide, son yıllardaki teknik gelişmeler sayesinde daha düşük komplikasyon oranları ve daha yüksek tümör kontrolü hedefi sağlanabilmektedir. Radyoterapi, eksternal teknikler [konvansiyonel radyoterapi, konformal radyoterapi, IMRT (intensity modulated radiation therapy)] yada interstisyel uygulamalarla yapılabilir.

Prostat kanserinde lokal kontrol oranları doza bağlı olarak artmakta ancak çevre organlarla yakın komşuluk nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar doz artışını sınırlamaktadır. Özellikle mesane, rektum ve femur başları temel doz sınırlayıcı organlardır. Rektal kanama, sistit ve avasküler nekroz, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilecek yan etkilerdir (11-14).

Güvenli doz artışı, modern tedavi planlama sistemleri tarafından sağlanan doz-volüm bilgilerine dayalı olarak hacim etkisinin doğru modellenmesini gerektirir. Konvansiyonel radyoterapi tekniği ile güvenli doz artışı yeterince sağlanamamış, üç boyutlu (3D) konformal radyoterapi (CRT) teknikleri ile tümör ve çevre organ volümleri arasındaki ilişki daha detaylı görülmeye başlanmıştır. 3D-konformal tedavi planları yapıldıktan sonra elde edilen doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlar ile, bu ilişki matematiksel olarak da kontrol edilebilir hale gelmiştir. Çok sayıda çalışma, rektal doz-volüm histogramlarından (DVH'ler) türetilen parametreler ile toksisite arasında önemli bir korelasyon olduğuna dair kanıtlar ortaya koymuştur (11,15-17). Ancak, sadece birkaç yayın normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) modelleri açısından rektal komplikasyon riskini nicelleştirmiştir (18-22). Günümüzde bu histogramlarla

tümör kontrol olasılığı (TCP) ve normal dokularda komplikasyon gelişme olasılıkları, organ tolerans dozları göz önünde tutularak tahmin edilebilir. Bu olasılıkları daha da standardize edebilmek ve skorlayabilmek için yine doz-volüm histogramları kullanılarak geç komplikasyon olasılığını hesaplamak üzere çeşitli formüller geliştirilmiştir.

Bu çalışmada 3D-CRT radyoterapi tekniği ile farklı sanal tedavi planları yapılan 16 lokalize prostat kanserli olgunun komplikasyon olasılıklarının karşılaştırılması amaçlanmıştır. 4 ve 6 alan kullanılarak oluşturulan planlarda rektum, mesane ve femur başı için kümülatif DVH verileri kullanılarak NTCP değerleri, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri farklı alanlar için hesaplanmış ve karşılaştırmaları yapılmıştır. Ayrıca tedavileri 6 alan plan ile yapılan olgularda NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% sonuçları ile akut ve geç yan etki ilişkisi değerlendirilmiştir.

YÖNTEM

Hasta özellikleri

Bu çalışmada, radyoterapi uygulanmış lokalize prostat kanseri tanısı alan 16 olguya ait bilgiler kullanılmıştır. Olgulara ait mesane ve rektum için akut ve geç komplikasyon değerlendirmesinde (Radiation Therapy Oncology Group/ European Organisation for Research and Treatment of Cancer) RTOG/EORTC'nin komplikasyon skalaları) kullanılmıştır (14). Hasta özellikleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Simülasyon, Tedavi planı ve Tedavi uygulaması

Olguların simülasyon ve tedavileri benzer koşullar sağlanarak yapılmıştır. Simülasyon aşamasında, olgular düz zeminde, dizaltı bacak fiksatorü ile yatırılarak ve tedavi volümü tarama aralığı üst sınır L4-L5 vertebra, alt sınır iskiüm altı referans alınarak 3 mm kesit aralıklarıyla planlama tomografisi çekilmiştir. ISIS 3D planlama sisteminde konturlamada hedef volümler ve kritik yapılar; prostat, vesikülaseminalis, rektum, femur başları ve mesane volümleri belirlenmiştir. Planlama işlemi öncesi Roach formülü) kullanılarak, vesiküla seminalis ve pelvik lenf nodu tutulum riski, ayrıca ekstraprostatik ekstansiyon olasılığı hesaplanmış ve tedavi volümleri belirlenmiştir (23). Tüm olguların planlaması sırasında (Planning Target Volume) PTV'ye penumbra etkisi nedeniyle 0.5-0.7 cm blok marjı verilmiştir. 6 alan tedavi planlamaları genellikle 45°, 90°, 135°, 225°, 270°, 315° dereceleri kullanılarak yapılmış olup birkaç olguda ±5° farklı açılar kullanılmıştır. Tüm olgularda 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları oluşturulmuş ve tedavileri bu planlamalar ile yapılmıştır. Ayrıca, 6 alan planlamalar ile karşılaştırmak üzere tüm olgulara 0°, 90°, 270°, 360° dereceleri kullanılarak 4 alan sanal planlamalar yapılmıştır. Planlama tamamlandıktan sonra simülasyon doğruluğunu sağlamak için set-up işlemine geçilmiştir. Rektuma kontrast madde

Tablo 1. Hasta özellikleri

| Olgular | Yaş | Evre | PSA | Gleason skoru | Hormon tedavisi | VS tutulumu | Ekstrakapsül tutulumu | Lenfatik tutulum | Tedavi alanı | Tedavi dozu |
|---------|------|------|-------|---------------|-----------------|-------------|-----------------------|------------------|--------------|-------------|
| 1 | 74 | T2 | 8.23 | 6 | - | - | - | - | P | 6660 |
| 2 | 76 | T1 | 8.08 | 6 | - | - | - | - | P | 7020 |
| 3 | 65 | T1 | 2.40 | 6 | - | - | - | - | P | 7020 |
| 4 | 64 | T1 | 12.00 | 7 | + | - | - | - | P | 6840 |
| 5 | 73 | T2 | 6.68 | 6 | - | - | - | - | P | 6840 |
| 6 | 50 | T2 | 4.33 | 9 | + | - | + | - | VS+P | 7020 |
| 7 | 72 | T2 | 17.00 | 6 | - | - | - | - | VS+P | 7020 |
| 8 | 76 | T2 | 6.87 | 6 | - | - | - | - | VS+P | 7200 |
| 9 | 71 | T2 | 8.60 | 5 | + | - | - | - | P | 7200 |
| 10 | 65 | T1 | 11.30 | - | + | - | - | - | P | 7200 |
| 11 | 69 | T2 | 3.58 | 6 | + | - | - | - | P | 7020 |
| 12 | 66 | T2 | 2.75 | - | - | - | - | - | P | 7200 |
| 13 | 64 | T2 | 7.12 | 6 | + | - | - | - | P | 7020 |
| 14 | 61 | T2 | 3.04 | 6 | + | - | - | - | P | 7020 |
| 15 | 60 | T3 | 13.00 | 6 | + | + | + | - | VS+P | 6840 |
| 16 | 70 | T3 | - | 6 | + | - | - | - | VS+P | 7020 |
| Medyan | 67.5 | | 7.12 | 6 | | | | | | 7020 |

P=Prostat, VS = vesikülaseminalis

verilmiş; mesane boynunu görmek için hastaya takılan sonda balonu kontrastla şişirilerek sondanın prostat üzerine oturması sağlanmıştır. Planlama koşullarının uygunluğu BEV (beam eye view) lar ile; set-up doğruluğu port filmler çekilerek kontrol edilmiştir. 11 olguda yalnızca prostat; 5 olguda ise vesiküla seminalis+prostat ışınlanmış olup daha sonra prostata ek doz verilmiştir.

Radyoterapi uygulama kriterleri

Prostat ışınlaması: Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, (prostat spesifik antijen) PSA ≤10 ng/mL ve Gleason skoru ≤7 olan olgularda (clinical target volume) CTV1'i prostat volümü oluşturur. Prostat+0.8/1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1+0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme medyan 50.4 Gy (45–59.4 Gy) doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında (CTV2)= prostat + 0.5/0.7 cm = PTV2 ve PTV2 + 0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 66.6 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

Prostat + vesiküla seminalis ışınlaması: Organa sınırlı Evre T1c hastalıkta, PSA >10 ve ≤30 ng/mL yada Gleason skoru ≤7, Evre T2 hastalık, seçilmiş bazı Evre T3 olgularda ve Roach formülüne göre vesiküla seminalis tutulum riski %15'den büyük olan olgularda CTV1'i prostat + vesiküla seminalis oluşturur. CTV1+0.8/1 cm emniyet sınırı ile PTV1 oluşturulur ve PTV1+0.5 cm blok marjı ile ışınlanan volüm belirlenir. Bu volüme 48.6–54 Gy doz uygulandıktan sonra ek doz uygulamasına geçilmiştir. Ek doz uygulaması sırasında [(CTV2) = prostat] + 0.5/0.7 cm =PTV2 ve PTV2+0.5 cm blok marjı ile tedavi volümü belirlenmiş ve bu volüme 68.4 – 72 Gy ek doz uygulaması yapılmıştır.

Doz - volüm histogramları

Her hastanın 4 alan kutu tekniği ve 6 alan ile sanal planları yapılmış her bir tedavi tekniği için kümülatif doz-volüm histogramları (DVH) elde edilmiştir. DVH ile tümör volümünün yeterince doz alıp almadığı (PTV) ve çevre organlarda (rektum, mesane ve femur başları) meydana gelebilecek toksisite değerlendirmesi yapılmıştır. Kümülatif DVH'lar üzerinde risk altında kalan organlardan (OAR-organ at risk) rektum ve mesane için izomerkezdeki dozun >%50 ve >%80'ini alan volüm yüzdelerine; femur başı için izomerkezdeki dozun >%50 ve >%70'ini alan volüm yüzdelerine bakılmıştır. Risk altındaki tüm organlar için ve prostat volümü için ortalama dozlar ve ortalama doz aralıkları gözden geçirilmiştir.

Radyobiolojik model

Hastaların rektum, mesane, sol femur başına ait DVH'ları ayrı ayrı alınmış, daha sonra LKB (LymanKutcher Burman) modeli kullanılarak normal doku komplikasyon olasılığı (NTCP) değerleri hesaplanmıştır. Hesaplama sırasında doz-volüm histogramı kullanılarak yapılan işlem basamakları aşağıdaki gibidir:

1- DVH eşit yükseklikten oluşan basamaklara bölünerek ve DVHs elde edilmiştir. Her bir basamak altında kalan volüm hesaplanarak efektif volüm değeri saptanmıştır (formül 1*, 2*).

$$1^* (\Delta V_{\text{eff}}) = \Delta V_i (D_i/D_{\text{max}})^{1/n}$$

$$2^* V_{\text{eff}} = \Delta V_{\text{max}} + \Delta V_1 (D_1/D_{\text{max}})^{1/n} + \Delta V_2 (D_2/D_{\text{max}})^{1/n} + \dots$$

2- Bulunan efektif volüm maximum dozu alan volümü

tanımlar. D_{max} noktasından yukarı doğru çizilen dikmeye karşılık gelen volüm değeridir.

3- Hastaya ait $TD_{50}(V)$ değeri, literatürde belirtilen, rektum için TD_{50} , n, m değerleri ($TD_{50}=80Gy$, $n=0.12$, $m=0.15$); mesane için TD_{50} , n, m değerleri ($TD_{50}=80Gy$, $n=0.5$, $m=0.11$) ve femur başı için TD_{50} , n, m değerleri ($TD_{50}=65Gy$, $n=0.25$, $m=0.12$) kullanılarak hastaya ait $TD_{50}(V)$ değeri ve $\sigma(V)$, t değerleri hesaplanmıştır. (formül 3, 4, 5).

$$3^* TD_{50}(V) = TD_{50}(1) / V^n \quad TD_{50}(1) = TD_{50}(V) * V^{-n}$$

$$4^* \sigma(V) = m * TD_{50}(V)$$

$$5^* t = (D - TD_{50}(V)) / m * TD_{50}(V) \quad t = (D - TD_{50}(V)) / \sigma(V)$$

4-Bulunan t değeri ile tedavi planlama sisteminde NTCP hesaplanmıştır(formül 6).

$$6^* NTCP = 1 / \sqrt{2 \pi} \int_0^t \exp(-t^2 / 2) dt$$

Elde edilen NTCP değerleri ile geç dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonlar hakkında fikir yürütülebileceği öngörülmektedir.

Yan etki değerlendirilmesi

Olguların tedavilerinde 6 alan planlar kullanılmış, kümülatif DVH'larından faydalanılarak rektum ve mesaneye ait akut ve geç; femur başı geç komplikasyonlar, ortalama dozlar, V% ve NTCP sonuçları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

İstatistik Yöntem

4 alan ve 6 alan sanal planlarda olgulara ait rektum, mesane, sol femur başı NTCP sonuçlarının karşılaştırılmasında; bu organlara ait ortalama doz değerlerinin karşılaştırılmasında eşli t test (paired t test) ve Wilcoxon testi kullanılmıştır. Yine bu organlara ait rektum ve mesane için izomerkezdeki

dozun >%50, >%80'ini, sol femur başı için izomerkezdeki dozun >%50, >%70'ininden fazla doz alan volüm yüzdeleri (V%) aynı istatistik yöntemler ile karşılaştırılmıştır. Eşli t test (paired t test) ile yapılan karşılaştırmaların standart sapması büyük olduğundan istatistiksel doğruluğu artırmak için tüm değerlendirmelere Wilcoxon testi ile karşılaştırmalar eklenmiştir.

Olgular 6 alan planlar ile tedavi edildiği için NTCP ve komplikasyon ilişkisinin değerlendirmesi sadece bu plan verileri ile yapılmış olup rektum ve mesaneye ait akut ve geç; femur başı geç dönem komplikasyonları ile NTCP değerleri, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasındaki ilişki paired t test, Wilcoxon testi ve Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Olguların medyan takip süresi 70.5 ay'dır (30-146 ay). Hastaların medyan yaşı 67.5' yıldır (50-76 yıl). Olgulara ait PSA değerleri medyan 7.12 ng/mL (2.4-17 ng/mL) olarak saptanmış olup başvuru anında bir olguya ait PSA değeri bilinmemektedir. Gleason skoru onbir olguda 6, üç olguda sırasıyla 5, 7 ve 9 olarak bulunmuştur, iki olgunun gleason skoru bilinmemektedir. Olguların 9'una (%56.3) hormonoterapi uygulanmıştır. Başvuru sırasında prostata sınırlı lokal ileri hastalık varlığında, Evre > T2a, PSA >10 yada Gleason skoru ≥ 7 saptanan olgularda tedavi öncesi 3 ay olmak üzere en az 6 aya tamamlanan

(Luteinizing hormone releasing hormone) LH-RH analogu ve antiandrojenik etkili hormonoterapi rejimleri uygulanmıştır. Olguların tümüne konformal radyoterapi uygulanmış, 15 MV foton ışınları ile lineer akseleratörde ışınlama yapılmıştır. Medyan doz 7020 cGy (6660 - 7200cGy)'dir. Tümör bölgesine 1.8-2 Gy fraksiyonlarla 1 olguda (%6.2) 6660 cGy, 4 olguda (%25) 6840 cGy, 8 olguda

Tablo 2. Olguların Ortalama Doz ve Ortalama Organ Riskini Gösteren DVH Değerleri

| Organ | Teknik | Ortalama doz-aralık (Gy) | >50% doz alan volüm yüzdesi \pm SD | >80% doz alan volüm yüzdesi \pm SD |
|------------|--------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Prostat | 4 alan | 73.1 (67.1-78.1) | | |
| | 6 alan | 72.1 (67.7-76.3) | | |
| Rektum | 4 alan | 42.7 (30.9-59.2) | 65.3 \pm 14.7 | 32.9 \pm 13.8 |
| | 6 alan | 41.6 (29.1-53.9) | 61.5 \pm 15.1 | 31.9 \pm 8.7 |
| Mesane | 4 alan | 39.4 (11.7-53.1) | 57 \pm 22.1 | 25.8 \pm 12.4 |
| | 6 alan | 36.1 (10.4-55.8) | 49 \pm 23.4 | 25.5 \pm 14.7 |
| Femur başı | 4 alan | 32.9 (21.6-40.5) | **60.5 \pm 14.1 | 1.4 \pm 5* |
| | 6 alan | 25.1 (16.8-34.7) | **19.1 \pm 19.3 | 0.8 \pm 1.8* |

*Femur başı için >%70 doz alan volüm yüzdesine bakılmıştır.

** eşli (paired) t test $p=0.0001$ ve Wilcoxon testi uygulanmıştır. $P=0.0004$

Tablo 3. Olgulara ait NTCP sonuçları

| Olgular | Rektum 1 | | Mesane 2 | | Femur Başı3 | |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-------------|----------|
| | 6 alan | 4 alan | 6 alan | 4 alan | 6 alan | 4 alan |
| 1 | 2.74 | 1.80 | 5.770000 | 1.200000 | 3.10 | 10.60 |
| 2 | 3.29 | 3.01 | 0.0000901 | 0.0005790 | 18.00 | 19.20 |
| 3 | 2.80 | 2.49 | 0.0118000 | 0.1340000 | 27.00 | 30.90 |
| 4 | 1.89 | 1.40 | 0.0001100 | 0.0041000 | 5.80 | 7.49 |
| 5 | 2.10 | 1.66 | 0.0024500 | 0.0244000 | 16.00 | 18.90 |
| 6 | 3.20 | 3.50 | 0.0003200 | 0.0013000 | 1.80 | 25.50 |
| 7 | 3.60 | 4.36 | 0.5000000 | 2.7000000 | 0.83 | 33.70 |
| 8 | 4.40 | 6.30 | 0.0072000 | 0.0340000 | 1.70 | 18.00 |
| 9 | 5.80 | 6.10 | 3.5000000 | 3.4000000 | 7.50 | 31.00 |
| 10 | 3.20 | 2.70 | 2.0000000 | 4.3000000 | 22.00 | 22.00 |
| 11 | 3.10 | 3.20 | 2.2000000 | 7.1000000 | 5.70 | 4.70 |
| 12 | 3.28 | 4.80 | 0.9200000 | 3.4000000 | 1.20 | 11.00 |
| 13 | 2.80 | 2.30 | 0.0000053 | 0.0000087 | 13.00 | 11.00 |
| 14 | 3.20 | 3.60 | 0.0000180 | 0.0001400 | 43.00 | 37.00 |
| 15 | 1.80 | 1.10 | 4.8000000 | 0.0650000 | 1.90 | 17.00 |
| 16 | 5.05 | 4.85 | 0.2900000 | 0.9200000 | 9.85 | 12.00 |
| mean | 3.27±1.07 | 3.32±1.59 | 1.25±1.89 | 1.46±2.13 | 11.2±11.7 | 19.4±9.9 |
| P* | NS | | NS | | 0.008 | |

1Rektum için belirtilen NTCP değeri 10-2 ile çarpılır.

2Mesane için belirtilen NTCP değeri 10-4 ile çarpılır.

3Femur Başı için belirtilen NTCP değeri 10-2 ile çarpılır.

*Wilcoxon testi, Pairedt test (p=0.009)

(%50) 7020 cGy ve 3 olguda (%18.8) ise 7200 cGy radyoterapi uygulanmıştır. Olgulara ait ortalama organ dozları ve ortalama organ riskini gösteren DVH değerleri Tablo 2' de; ortalama organ riskini gösteren DVH değerleri figür 4'de; normal doku komplikasyon olasılıkları (NTCP) Tablo 3 ve şekil 1-3' de gösterilmiştir.

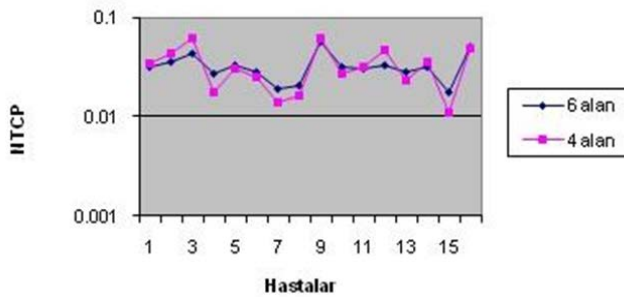
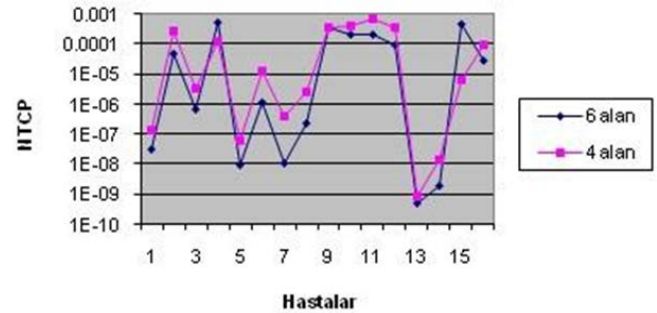
Sanal planlardan elde edilen sonuçlara göre; 4 alan planlama yapılan olguların, 6 alan planlama yapılan olgulara göre geç dönemde beklenen rektum ve mesaneye ait komplikasyon olasılıkları arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen, 4 alan NTCP değerleri tüm organlar için 6 alan NTCP değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Femur başı için 4 ve 6 alan planlar arasında anlamlı

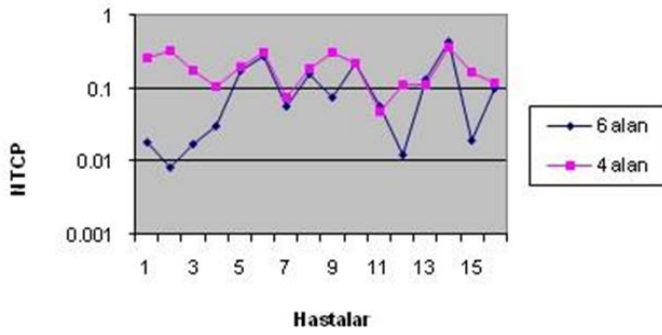
fark saptanmış olup; 4 alan planlarda ve yüklemeleri lateral (90°-270°) alanlardan arttırılmış 6 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.009).

Femur başı için 4 alan ve 6 alan planlamalar karşılaştırıldığında izomerkezdeki dozun > %50'sinden fazla doz alan volüm yüzdeleri arasında 6 alan lehine anlamlı fark saptanmıştır (paired t test p=0.0001, Wilcoxon testi p=0.0004).

Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait akut dönem komplikasyonları NTCP değerleri ile karşılaştırdığımızda yalnızca genitoüriner sisteme ait aynı yönde ve orta düzeyde bir istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (p=0.019). Aynı anlamlılık mesane ortalama doz değerlerinde (p=0.015) ve

Rektum 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları**Şekil 1.** Rektuma ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.**Mesane 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları****Şekil 2.** Mesaneye ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.

Femur başı 4 alan ve 6 alan NTCP sonuçları



Şekil 3. Femur başına ait 4 ve 6 alan NTCP sonuçları.

izomerkezdeki dozun >%50'sini alan volüm yüzdesinde (V%) de izlenmiştir ($r_s=0.5446$, $p=0.029$, $n=16$). Olgu sayısı az olduğu için gradlara göre değerlendirme istatistiksel olarak yapılamamıştır. Gastrointestinal ve genitoüriner sisteme ait geç dönem komplikasyonlar ile NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır.

Femur başı için geç toksisite değerlendirmesinde NTCP, ortalama doz değerleri ve organ riskini gösteren V% değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Geç dönem takiplerde 3 olguda kalça ağrısı ve/veya baston ile yürüme ihtiyacı olduğu tespit edilmiş, bu olgularda planlama, NTCP sonucu ve geç yan etki arasında ilişki gösterilememiştir. Olgularda görülen akut ve geç komplikasyonlara ait dağılım Tablo4'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Prostat kanserinde, lokal kontrol oranlarının radyoterapi ile doz artışına bağlı olarak arttığı bilinmekte ancak çevre organlarla yakın komşuluk nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlar açısından doz sınırlaması gerekmektedir. Radyoterapideki teknik gelişmelere paralel olarak maksimum tümör kontrolü hedefi daha az komplikasyon oranları ile sağlanabilir olmuştur (24). Konformal radyoterapi tekniklerinin kullanımıyla üç boyutlu olarak görülebilen tümör ve çevre organ volümlerinde, tedavi planı ile elde edilen organlara ait doz ve volüm ilişkisini gösteren histogramlar klinisyenlere doz dağılımlarını ayrıntılı inceleme olanağı sağlamıştır. Bir çok araştırmacı elde edilen bu doz ve volüm parametreleri ile risk altında kalan çevre organlardaki normal doku hasarı arasında ilişki kurarak çeşitli modeller geliştirmişlerdir (10,18,25-27). Bu modeller fiziksel ve matematiksel parametrelerden faydalanılarak kesin olmayan organ tolerans tahminlerine dayandırılmaktadır. Her hastaya özgü radyosensitivite ve organ fonksiyonlarındaki farklılık

Tablo 4. 6 Alan Konformal Radyoterapi Uygulanan Olgularda Akut Ve Geç Toksikite Sonuçları

| RTOG Grad | Akut toksisite* | | Geç toksisite** | | |
|-----------|-----------------|-----|-----------------|-----|-------|
| | GİS | GÜS | GİS | GÜS | FB*** |
| | n | n | n | n | n |
| 0 | - | - | 12 | 9 | 13 |
| 1 | 7 | 7 | 3 | 5 | 3 |
| 2 | 8 | 8 | 1 | 2 | - |
| 3 | 1 | 1 | - | - | - |
| 4 | - | - | - | - | - |

GİS(gastrointestinal sistem), GÜS (genitoüriner sistem), FB(femur başı)

*RTOG Akut Radyasyon MorbiditesiSkorlama Kriterleri kullanılmıştır.

** RTOG/EORTC Geç Radyasyon MorbiditesiSkorlama Kriterleri kullanılmıştır.

***NCI CTC V5Toksikite skalası kullanılmıştır.

hesaba katılmamıştır. Doz-volüm histogramları, tek bir noktadaki doz ve volüm ilişkisine ait bilgiyi gösterir. Doz ve volüm ilişkisini gösteren noktasal sonuçların toplamıyla oluşan kümülatif DVH ile de organa ait morbidite arasında ilişki değerlendirilebilir. Geç dönemde NTCP hakkında daha tedavi planı aşamasındayken yaklaşık bilgi sahibi olunabileceği öngörülmektedir. Birçok çalışmada normal doku komplikasyon olasılığı öngörmede farklı NTCP modellerine göre, örneğin rektal kanama için, LKB (27-29) modeli veya (least absolute shrinkage and selection operator) LASSO modeli (10,30) ile değerlendirmeler yapılmış ve olasılıklar rapor edilmiştir.

NTCP hesabı ile hedeflenen, oluşturulan kümülatif DVH ile organa ait morbidite arasındaki ilişkiyi sayısal olarak standardize etmeye çalışmaktır. NTCP'nin avantajı, planların karşılaştırmasında kullanılan tüm noktasal DVH sonuçlarını hesaba katmasıyken; dezavantajı ise, klinik olarak geçerliliği kesin gösterilememiş deneysel bir biyolojik model olmasıdır.

Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle konformal radyoterapi uygulanan, 4 alan ve 6 alan kullanılarak tedavi planlamaları yapılmış olguların komplikasyon oluşma riskini gösteren kümülatif doz volüm histogramlarından faydalanılarak olgulara ait normal doku komplikasyon olasılıkları hesaplanmış, farklı alanlar ile tedavi edilen olguların NTCP sonuçları karşılaştırılmıştır.

Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde

4 alan planlanan olguların, 6 alan planlaması yapılan olgulara göre geç dönemde beklenen rektum ve mesaneye ait komplikasyon olasılıkları arasında anlamlı fark bulunmazken 4 alan NTCP değerleri tüm organlar için 6 alan NTCP değerlerine göre daha yüksek bulunmuştur.

Femur başı için ise 4 ve 6 alan planlamalar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Femur başında, 4 alan planlarda ve yüklemeleri lateral (90°-270°) alanlardan arttırılan 6 alan planlarda komplikasyon olasılıkları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.009$). Sonuçlarımızın literatürle yapılan karşılaştırmalarla uyumlu olduğu izlenmiştir (31-35).

Anthony J Neal ve ark. yaptığı 12 olguluk çalışmada 3, 4, 6 ve 8 alan planlamalar her olgu için yapılmış, 4 alan kullanılan olgularda femur başları yüksek doz alırken rektum dozunun azaldığı izlenmiştir. 6 alan ve 4 alan ışınlamalarda rektum ve mesane NTCP sonuçları arasında anlamlı fark saptanmamış, yalnızca femur başlarının NTCP sonuçları arasında 4 alana karşılık tüm diğer planlamalarda anlamlı fark saptanmıştır. İzomerkezdeki dozun >%50 ve >%80'inden fazla doz alan femur başı volümünü azaltmak için 6 alan ve 8 alan kullanımının yararlı olduğunu göstermiştir. Böylelikle geç radyasyon morbiditesinin azaltıldığı varsayılır (31). Lennernas ve ark.'nın 7 olguyu değerlendirdiği çalışmada 4 farklı teknik kullanılmıştır. 4 alan kutu tekniği ve 4, 5, 6 alan ile konformal tedavi planları ve NTCP hesaplamaları yapılmıştır. 5 alan ve 6 alan planlamalar ile 4 alan planlamalar arasında rektum ve mesane için DVH değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamamıştır (31,32). Bizim verilerimizde de 4 alan ve 6 alan arasında mesane ve rektum için anlamlı fark saptanamazken, femur başı DVH ve NTCP sonuçlarında 6 alan lehine anlamlı fark saptanmıştır. Erken dönemde yapılan çalışmalardan, Ten Haken ve ark. mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniğinin 4 alan tekniğine göre daha iyi olduğu sonucuna varmıştır. Bu çalışmada femur başlarına ait değerlendirme yapılmamıştır (31-33). Bizim sonuçlarımızda mesane ve rektum korunmasında 6 alan tekniği ve 4 alan tekniği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır fakat NTCP ve DVH'a ait verilerde 6 alana ait planlama sonuçları daha düşük tespit edilmiştir.

Leeve ark., T3 prostat kanseri tanılı 20 olguda foton ve proton ile tedavi tekniklerini karşılaştırmıştır. Foton ve proton tedavi planlarını; foton ile ışınlama için 3 alan (0, 105, 255°) ve 6 alan (45, 90, 135, 225, 270, 315°) ve proton ile ışınlama için 2 alan (90, 270°) kullanarak yapmışlardır. Bu olgulara ait DVH, TCP ve NTCP sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada rektumun korunmasında 3 alan tekniği 6 alan tekniğine göre daha iyi; mesane korunmasında ise 6 alan tekniği daha iyi bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 3 alan kullanılmamakla birlikte 4 alan ve 6 alan planlar arasında mesane ve rektum korunması açısından anlamlı fark gözlenmemiş; yinede bu organlara ait DVH ve NTCP sonuçları 6 alan kullanılan olgularda daha düşük izlenmiştir. 3 alan ve 6 alan planlarda femur başlarına ait NTCP değerleri, birbirine çok yakın olmakla birlikte 3 alan planlanan olgularda sağ ve sol femur başı için daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamızı desteklemektedir (31-34). Fiorino ve ark., 12 olguda prostat ve vesiküla seminalise ait DVH'dan faydalanarak 3, 4 ve 6 alan planlama tekniklerini karşılaştırmıştır. Yüklemleri lateral alanlardan yapılan 6 alan ve 4 alan planlamalarda femur başı dozlarında artış gözlenmiştir. Femur başları 3 alan oblik açılar kullanıldığında 4 alan ve 6 alana göre daha iyi şekilde korunmuştur. En iyi rektum koruması 4 alan ile, en iyi mesane

koruması 6 alan ile sağlanmıştır (31-35).

Literatürdeki Luxton G ve ark. yaptığı çalışmada üç boyutlu konformal radyoterapi uygulanan ve prostat volümüne 73.8-75.7 Gy verilen olgularda ortalama rektum dozu 54.1Gy(49-59.3Gy), rektum için ortalama NTCP değeri ise,%3.2 olarak bulunmuştur (36). Bizim çalışmamızda prostat dozu 67.7-76.3Gy olup, ortalama rektum dozu 41.6Gy(29.1-53.9Gy) ve ortalama NTCP değeri ise %3.27 olarak bulunmuştur. Serimizde daha düşük doza rağmen NTCP değerinin Luxton G ve ark. serisi ile benzer olması tedavi edilen volüm boyutunun serimizde daha büyük olabileceğini düşündürmüştür.

Toksisite değerlendirmesinde; rektal toksisite nedeniyle prostat radyoterapisindeki en fazla klinik önemi olan ve doz sınırlayıcı organ rektumdur (10,37). Geç rektal komplikasyon olasılığının artan volümlerde ve dozlarda olduğu rapor edilmiştir (37,38). Geç dönemde radyasyon etkisiyle oluşan fibrosis ve iskemi nedeniyle özellikle barsak hareketleri ile artan ve azalan spazmlar, ülser oluşumu ve takiben rektal kanama görülebilir (39). Tahmini olarak 5 yılda %5 komplikasyona neden olacak doz (TD5/5) değeri 60 Gy civarında rapor edilmiştir (37). 60 Gy, 74 - 64 Gy verildiğinde bu dozun %80-90'ına karşılık gelen yaklaşık eşik doz değeridir. Rektum izomerkeze verilen dozun >%50 sini aldığıında bunun tolere edilebilir yüksek doz değerleri olduğu belirtilir. İzomerkezdeki dozun >%50, %80, %90'nı alan volümler V50,V80,V90 olarak tanımlanmıştır.

Literatürde benzer ilişkiyi gösteren farklı tanımlamalar da yapılmıştır. Örneğin; Boersma ve ark. yaptığı çalışmada rektum için, şiddetli rektal kanamaya neden olabilecek doz-volüm seviyelerini belirtmek için kullanılan V65, V70, V75 değerleri sırasıyla $\geq 65, 70, 75$ Gy doz alan volüm yüzdelerini tanımlamaktadır. Bu çalışmada ciddi rektal kanamaya neden olabilecek V65, V70, V75 değerleri, rektum duvar volümünün % 40-50'sine ≥ 65 Gy, volümün % 30'una ≥ 70 Gy ve volümün % 5'ine ≥ 75 Gy uygulandığında ciddi rektal kanama gelişebileceği gösterilmiştir (11). Chun-ChiehHuang ve ark serisinde, V65 değerinin rektal komplikasyon için önemli bir prediktör olduğu sonucu vurgulanmıştır (10). Serimizde geç dönemde 1 olguda hafif rektal kanama görülmüştür. Bu olguda tedavi dozu 72 Gy olup rektum volümünün %36'sı ≥ 65 Gy, %18'i ≥ 70 Gy, %4'ü ≥ 75 Gy doz almıştır.

Genitoüriner toksisitede en sık görülen akut komplikasyonlar dizüri, noktüri ve pollakiüridir (12,13). En ciddi geç komplikasyonlardan olan üriner inkontinans ve üretral darlık oranları %1-2 seviyelerinde görülmektedir (13,40). MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) grubu çalışmasında grad3 hematüri oranları < % 0.5 ve grad 2 genitoüriner toksisite % 10 olarak saptanmıştır. Doz- cevap ilişkisi değerlendirildiğinde ≥ 75.6 Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite % 13 iken, <75.6 Gy uygulanan olgularda grad 2 genitoüriner toksisite oranı % 4 olarak

bulunmuştur(13). Literatürde, Marks ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mesane volümünün < %20'sine 65-75 Gy verildiğinde mesanede % 5-10 oranında komplikasyon geliştiği izlenmiştir (11). Serimizde geç dönemde grad2 genitöürinertoksiste oranı % 6 tespit edilmiştir. Grad 3 yan etki gözlenmemiştir.

Femur başları için fotonla ışınlama sonucu organ toleransını gösteren çok sınırlı data vardır (37,41). Hafif yada şiddetli ağrı yakınmasından avasküler nekroz ve fraktüre kadar gidebilecek geç komplikasyonlar görülebilir (14). Kullanılan dozlar 60-64 Gy ve tüm femur başı alan içindeyken 5 yılda %5 ciddi komplikasyon görülmesine neden olan dozun TD_{5/5} = 52 Gy olduğu belirtilmektedir (37). Klinik deneyimler küçük fraksiyon dozlarıyla femur başlarının ≥70 Gy alabileceğini göstermektedir (42). Serimizde geç dönemde 2 olguda hafif ağrı ve güçsüzlük, 1 olguda bastonla yürüme ihtiyacı tespit edilmiştir. Radyoterapiye bağlı fraktür gözlenmemiştir.

Çalışmamızın kısıtlayıcı faktörleri; hasta ve örneklem sayısının düşük olması ve sadece konformal planlama tekniği ile kıyaslanmanın yapılmış olmasıdır. Ayrıca NTCP modelinin geç yan etki profilini yansıtmaması açısından yine az sayıda hastaya ait verilerin istatistiksel değerlendirmeye katkı sağlayamamasıdır.

Sonuç olarak, ideal plan hedefi için birden fazla faktör etkilidir. Kullanılan farklı planlama tekniklerinin birbirine üstünlüğü olduğu gibi istenmeyen etkileri de mevcuttur. Prostat ışınlanmasında alan sayısının artırılmasının ana yararı, istenen geometrik ve dozimetrik optimizasyonun çoklu alan kullanımıyla daha rahat sağlanmasıdır. Çoklu alan kullanımı, daha yüksek terapötik dozlara çıkmayı sağlayarak tümör kontrolünü artırma ve normal dokuları daha fazla koruma olanağı sağlamaktadır. Sonuçlarımız literatür ile uyumlu olmakla birlikte komplikasyon öngörmede kullanılan modellemeler açısından, DVH ve NTCP hesaplamaları ile günlük alan değişikliklerinin ve günlük mesane ve rektum pozisyonu değişikliklerinin hesap edilemeyeceği akılda tutulmalıdır.

Günümüzde yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) ve volümetrik yoğunluk ayarlı ark terapi (VMAT) teknikleri ile riskli organlar çok daha iyi korunabilmekte ve görüntü rehberliğinde radyoterapi (IGRT) teknolojisindeki gelişmelerle daha emniyetli uygulamalar yapılabilmektedir.

Etik Kurul: Bu çalışmada lokal etik kuruldan 2021/514/216/23 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Beyhan Ceylaner Bıçakçı, Dr Lütfi Kırdar Kartal

Şehir Hastanesi Radyasyon Onkolojisi, İstanbul, Türkiye
e-mail: beyhanceylaner@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. William K Oh, Hurwitz M, D'amico AV, et al. Neoplasm of The Prostate. Holland Frei Cancer Medicine 5th edition 2000;108:1559-95.
2. Bostwick DG. The pathology of early prostate cancer. CA: A cancer journal for clinicians 1989;39(6):376-93.
3. 2020 Türkiye Globocan verileri <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>
4. C Chao K S, Perez C A, Brady L W. Principles and Practice of Radiation Oncology 2008; 42: 447-68
5. Chan TY, Partin AW, Walsh PC, & Epstein J I. Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 2000;56(5):823-7.
6. Bostwick DG. Evaluating prostate needle biopsy: Therapeutic and prognostic importance. CA: A cancer journal for clinicians 1997; 47(5):297-319.
7. Wynder EL, Mabuchi K, & Whitmore WF, Jr. Epidemiology of cancer of the prostate. Cancer 1971;28(2):344-60.
8. Karalezli İ, Prostat kanserinde sentromer h proteinin ekspresyonunun değerlendirilmesi. (Doktora Tezi). Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya. 2015
9. Walsh PC, Partin AW. Family history facilitates the early diagnosis of prostate carcinoma. Cancer (1997);80(9):1871-4.
10. Huang CC, Chao PJ, Guo SS, et al. Developing a multivariable normal tissue complication probability model to predict late rectal bleeding following intensity-modulated radiation therapy. Journal of Cancer (2019); 10(11):2588-93.
11. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, et al. Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 GY) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms. International journal of radiation oncology, biology, physics (1998);41(1):83-92.
12. Roach M, Rosenthal S, Hunter D, et al. 100 Consecutive Patients Treated For Clinically Localized Prostate Cancer By Six Field Conformal Radiotherapy: Acute Toxicity And Lessons Learned The Ucsf/Davis Experience. Radiology 1993;189:183-7.
13. Zelefsky M, Perez C, Richard V, et al. Prostate Cancer. Principles And Practical Of Radiation Oncology, Fourth Edition 2004; 58:1692-762.
14. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). International journal of radiation oncology, biology, physics 1995;31(5):1341-6.
15. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, et al. Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms. International journal of radiation oncology, biology, physics 2001;49(3):685-98.
16. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, et al. Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. International journal of radiation oncology, biology, physics 2005;62(5):1297-308.
17. Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics 2006;64(4):1151-61.
18. Burman C, Kutcher GJ, Emami B, et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. International journal of radiation oncology, biology, physics 1991;21(1):123-35.
- 19) Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, et al. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: Results from an Italian multi-

- centricstudy (AIROPROS0101). *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2004;73(1):21–32.
20. Tucker SL, Cheung R, Dong L, et al. Dose-volume response analyses of late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(2): 353–65.
 21. Zapatero A, García-Vicente F, Modolell I, et al. Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: Dose-volume effect. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004; 59(5): 1343–51. 22.
 22. Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, et al. Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: Normal tissue complication probability modeling. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2006;66(1):11–9.
 23. Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1994; 28(1):33–7.
 24. Tang G, Earl MA, Luan S, et al. Comparing radiation treatments using intensity-modulated beams, multiple arcs, and single arcs. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2010; 76(5):1554–62.
 25. Lyman JT, & Wolbarst AB. Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1987;13(1):103–9.
 26. Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: The effective volume method. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1989;16(6):1623–30.
 27. Erratum to: Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation Dose-Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76: 123-9. ; *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2019; 104(5): 1185.
 28. Trojčková D, Judas L, Trojek T. Optimizing the parameters of the Lyman–Kutcher–Burman, Källman, and Logit + EUD models for the rectum – a comparison between normal tissue complication probability and clinical data. *Radiat Phys Chem* 2014;104: 279–82.
 29. Gulliford SL, Partridge M, Sydes MR, et al. Parameters for the Lyman Kutcher Burman (LKB) model of Normal Tissue Complication Probability (NTCP) for specific rectal complications observed in clinical practise. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 2012;102(3): 347–51.
 30. Lee TF, Liou MH, Huang YJ, et al. LASSO NTCP predictors for the incidence of xerostomia in patients with head and neck squamous cell carcinoma and nasopharyngeal carcinoma. *Scientific reports* 2014;4: 6217.
 31. Neal AJ, Oldham M, Dearnaley DP. Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissue complication probabilities. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1995;37(1):29–34.
 32. Lennernäs B, Rikner G, Letocha H, et al. External beam radiotherapy of localized prostatic adenocarcinoma. Evaluation of conformal therapy, field number and target margins. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 1995;34(7):953–8.
 33. Ten Haken RK, Perez-Tamayo C, Tesser RJ, et al. Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1989;16(1):193–200.
 34. Lee M, Wynne C, Webb S, et al. A comparison of proton and megavoltage X-ray treatment planning for prostate cancer. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1994;33(3):239–53.
 35. Fiorino C, Reni M, Cattaneo GM, et al. Comparing 3-, 4- and 6-fields techniques for conformal irradiation of prostate and seminal vesicles using dose-volume histograms. *Radiotherapy and oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 1997;44(3):251–7.
 36. Luxton G, Hancock SL, Boyer AL. Dosimetry and radiobiologic model comparison of IMRT and 3D conformal radiotherapy in treatment of carcinoma of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2004;59(1):267–84.
 37. Khoo VS, Bedford JL, Webb S, et al. Class solutions for conformal external beam prostate radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2003; 55(4):1109–20.
 38. Benk VA, Adams JA, Shipley WU, et al. Late rectal bleeding following combined X-ray and proton high dose irradiation for patients with stages T3-T4 prostate carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1993; 26(3): 551–7.
 39. Coia LR, Myerson RJ, Tepper JE. Late effects of radiation therapy on the gastrointestinal tract. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1995;31(5):1213–36.
 40. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL et al. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48(1): 95–9.
 41. Chuba PJ, Sharma R, Yudelev M, et al. Hip stiffness following mixed conformal neutron and photon radiotherapy: A dose-volume relationship. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1996; 35(4): 693–9.
 42. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1991;21(1):109–22.

Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesanesi Olan Hastaların, Tiroid Fonksiyon Durumunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Thyroid Function Status in Patients with Urinary Incontinence and Overactive Bladder

 Ali Haydar Yılmaz¹,  Faik Özel²

¹Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Bilecik, Türkiye

²Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye, Bilecik, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 04 Mayıs 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 22 Temmuz 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Ali Haydar Yılmaz,

Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

Üroloji, Bilecik, Türkiye

e mail: alicerrahcom@yahoo.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Tiroid hormonları iskelet kası fizyolojisi, metabolizma, kasılma, kas lifinin plastisitesi, hasarı, onarımı ve kas lifi türü değişimi için gereklidir. Biz de çalışmamızda tüm inkontinans tipleri ve tüm yaş grupları ve aşırı aktif mesane hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon testleri analiz edilerek bu özel grup hasta popülasyonunda anlamlı bir ilişkinin varlığını saptamaya çalıştık.

Hastalar ve Yöntem: Üroloji polikliniğine gelen hastalardan üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı olan 139 hasta cinsiyet farkı gözetmeksizin ve tüm yaş grupları ile çalışmaya dahil edildi. Çalışmada hastalar inkontinans tiplerine göre urge inkontinans, stres inkontinans ve miks inkontinans olarak üç grupta incelendi.

Bulgular: T4 ve TSH verilerine göre üriner inkontinans arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. OAB v8 skor ortalaması 19.7±6.2 ICIQ-SF skor ortalaması 10.1±3.9 olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama skorlar ayrıntılı olarak hesaplandı. OAB v8 skoruna göre 1. ve 3. gruplar istatistiksel olarak anlamlı idi. ICIQ SF formuna göre 1. ve 3. gruplar ve 2. ve 3. gruplar istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı.

Sonuç: Yapılan çalışmalarla desteklenen tiroid hormonlarının periüretal kaslar üzerinde sensitivitesinin olması özellikle stres üriner inkontinans mekanizması üzerinde düşünmemize sebep olmaktadır. Ancak bizim verilerimize göre tiroid hormonları ile inkontinans arasında anlamlılık saptanmamıştır. Bu veriler ışığında geniş hasta katılımı ve her yaş grubunu ve her iki cinsiyeti içine alan çalışmamızın inkontinans fizyolojisi ve aşırı aktif mesane ile ilişkisini araştırarak, ileride daha çok merkezli araştırmalarla desteklenerek literatüre katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sıkışma, tiroid, üriner inkontinans, aşırı aktif mesane hastalığı

ABSTRACT

Purpose: Thyroid hormones are required for skeletal physiology, mechanism, contraction, muscle fiber plasticity, preparation, and muscle fiber type. In our study, we can analyze all patients in all age groups, as well as the evaluation of all evaluations in a significant group on this particular patient. It is considered in the care of patients who come to the urology outpatient clinic.

Patients and Methods: In the study, three types of urge incontinence, stress incontinence, mixed were examined according to the incontinence types of people.

Results: There was no significant difference between T4 and TSH in terms of urinary incontinence. The mean OAB V8 score was 19.7±6.2 and the ICIQ-SF score was 10.1±3.9. Groups were calculated as mean scores. According to OAB v8 score, 1st and 3rd groups were statistically significant. According to ICIQ SF formula, 1st and 3rd groups, 2nd and 3rd groups were found to be statistically significant.

Conclusion: The sensitivity of thyroid hormones on peripheral muscles causes us to think about urinance, especially on stress. However, according to our data, no significant difference was found between thyroid and incontinence hormones. In the light of these data, we believe that our study, which includes wide patient participation and all age groups and both genders, can contribute to the literature by investigating the physiology of incontinence and its relationship with overactive bladder, and being supported by more multicenter studies in the future

Key words: Urgency, thyroid, urinary incontinence, over active bladder



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Yılmaz AH, Özel F. Üriner İnkontinans ve Aşırı Aktif Mesanesi Olan Hastaların, Tiroid Fonksiyon Durumunun Değerlendirilmesi. Mev Med Sci. 2022;2(2): 60-64

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Tiroid disfonksiyonu özellikle kadınlar arasında yaygın bir sorundur. Üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı da özellikle kadınlarda daha sık olmak üzere ve erkeklerde yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen önemli ve kronik bir sağlık sorunudur. Tiroid stimulan hormon (TSH) düz kas ve çizgili kaslar üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir (1,2). Tiroid disfonksiyonu ile üriner sistem farklılaşması arasındaki ilişki, bu konuda yapılan yetersiz çalışmalardan elde edilen bilgilerden elde edilmiştir. Tiroid disfonksiyonunu hipotroidi ve hipertroidi başlığı altında ve alt üriner sistem üzerine olan etkileri üzerinden değerlendirmek gerekmektedir. Hipotroidi üriner retansiyon ve renal yetmezlikle ilişkilidir. Hatta mesane atonisi ile de ilişki kurulmuştur (3,4) Bazen nonspesifik semptom olarak inkontinans bu hastalarda görülebilir (5). Hatta üriner sistem dışı polinöropati hipertiroid kadınlarda daha da yaygın görülür. Hipertiroid hastalar obstruktif, iritativ alt üriner sistem semptomları (AÜSS) semptomları sergilerler. Depolama belirtileri urgency, artmış urge inkontinans, noktüri ve enürezis (birincil veya ikincil) görülür (6-8).

Biz de çalışmamızda tüm inkontinans tipleri ve tüm yaş grupları ve aşırı aktif mesane hastalığı olanlarda tiroid fonksiyon testleri analiz edilerek bu özel grup hasta popülasyonunun da anlamlı bir ilişkinin varlığını saptamaya çalıştık

HASTALAR VE YÖNTEM

Üroloji polikliniğine gelen hastalardan üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı olan 139 hasta cinsiyet farkı gözetmeksizin ve tüm yaş grupları ile çalışmaya dahil edildi. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü (no: 2020/030) komisyon izni alınarak bu çalışmaya başlandı. Çalışmada hastalar inkontinans tiplerine göre urge inkontinans, stres inkontinans ve miks inkontinans olarak üç grupta incelendi. Çalışmada international continence society (ICS) ye göre her kontrolsüz idrar kaçağı üriner inkontinans olarak değerlendirildi (9). Suptipleri olan stres inkontinans grubuna öksürük, hapşuruk ya da fiziksel egzersiz sırasında olan idrar kaçırınlar dahil edildi. Diğer suptip olan urge inkontinans grubuna tuvalet yetiştiremeyip kaçırınlar, mikst inkontinans grubuna da her iki şikayeti de olanlar dahil edildiler. Her hastaya overflow inkontinansı dışlamak için Ultrason (USG) ile post voiding rezidü (PVR) bakıldı. PVR'si 100 cc üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalardan TSH istenmiş, santral hipotroidiyi saptamak için T4 istenmiştir. Çalışmanın uluslararası standartlara uyması için inkontinans ve Aşırı Aktif Mesane (AAM) yakınması olan hastalarda Türkçe ve valide edilmiş olan OAB-V8(AAM Kısa Sorgulama Formu) ve ICIQ-SF(İdrar Kaçırma Sorgulama Kısa Formu) formları kullanılmıştır. Ağır komorbiditesi olan hastalar ile nörojenik

mesanesi olan, ağrılı mesane sendromu olan, morbid obezler, aktif üriner sistem enfeksiyonu olan, diyabetik ve Alzheimer hastalığı olan hastalar ile continu inkontinansı dışlamak için de, inkontinans cerrahisi yapılanlar çalışma dışında tutuldu. Öte yandan tiroid cerrahisi geçiren hastalar ile malignitesi olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz erkek hastalarda grupları arasında standardizasyonu sağlamak için prostat cerrahisi geçiren hastalar, prostata sekonder şiddetli alt üriner sistem semptomları olanlar ile, dolup taşma inkontinansı olanlar, obstruktif semptomları olanlar mesane kompliyansında değişikliğe yol açarak iritativ semptomlar yapabileceği için çalışma dışı tutuldu. Hastalardan mesane duvar kalınlığı ileri derecede artmış olanlar obtruksiyonun sekonder bulgusu olduğu için çalışma dışı tutuldular.

Ayrıca her hastaya USG de mesane kapasitesi bakılarak kapasitesi ileri derecede düşük olanlar çalışma dışı bırakıldı

Tiroid Hormon Analizi

Troid hormon analizi kemiluminesans yöntemiyle yapıldı. TSH 0.35-4.94 mI U/L T4 0.7-1.48 ng/dl aralığında normal olarak değerlendirildi.

İstatistik Analizi

Üç farklı inkontinans tipli hasta grubu arasındaki parametreleri karşılaştırmak için Tukey'in Çoklu Karşılaştırma Testi ile Tek Yönlü ANOVA' nın Karma Etki Analizi (Mixed-Effects Analysis) kullanıldı. Tüm karşılaştırmalar GraphPad Prism 8.01 (GraphPad Software, ABD) istatistiksel analiz yazılımında yapıldı. Tek Yönlü ANOVA'nın Tanımlayıcı İstatistiksel (Descriptive Statistics) analizi ile ortalama değerler ve standart sapmalar hesaplanarak, veriler ortalama \pm standart sapma (SD) değerleri olarak verildi. Anlamlılık derecesi * $p < 0.05$ olarak belirtildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 139 hastanın 31'i erkek 108'i kadındı. İnkontinans tiplerine göre hastalar gruplara ayrıldı. 1. grupta 19 hasta bulunuyordu. 2. grupta 79.3. grupta 41 hasta bulunuyordu. Erkeklerin yaş ortalaması 56.1 kadınların yaş ortalaması 53.7 olup birbirlerine yakındı. Hastaların ortalama T4 değeri 1 ± 0.2 ng/dl ortalama TSH değeri 1.6 ± 1.1 mI U/L saptandı. Gruplar ayrı ayrı analiz edilerek T4 ve TSH

Tablo 1. T4 ve TSH

| Gruplar | 1(n=19) | 2(n=79) | 3(n=41) |
|-----------------------|-----------------|----------------|----------------|
| T4 ortalama \pm SS | 0.97 \pm 0.1 | 1.02 \pm 0.2 | 0.99 \pm 0.1 |
| TSH ortalama \pm SS | 1.83 \pm 1.41 | 1.47 \pm 0.8 | 1.75 \pm 1.6 |

Hasta sayısı: n
Mean \pm SD: Ortalama \pm Standart Sapma
Grup 1 Stres inkontinans
Grup 2 Urge inkontinans
Grup 3 Mikst İnkontinans

Tablo 2. OABv8 ve ICIQ-SF

| Gruplar | 1(n=19) | 2(n=79) | 3(n=41) |
|---------------------|------------|-----------|------------|
| Ortalama±SS OAB V8 | 16.74±5.74 | 19.7±6.35 | 21.22±5.88 |
| Ortalama±SS ICIQ-SF | 8.52±4.4 | 9.74±3.7 | 11.66±3.6 |

Hasta sayısı n

Mean±SD: Ortalama değer±standart sapma

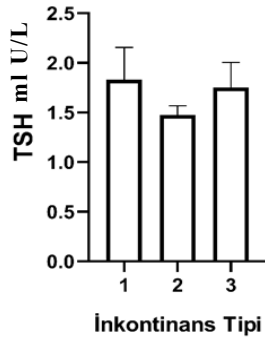
OAB v8 Aşırı Aktif Mesane Kısa Sorgulama Formu

ICIQ-SF: İdrar Kaçırma Sorgulama Kısa Formu

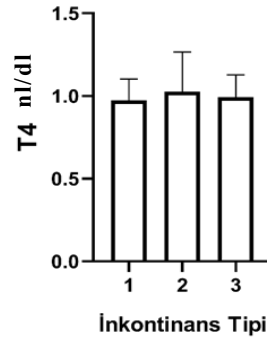
Grup 1 Stres inkontinans

Grup 2 Urge inkontinans

Grup 3 Mikst İnkontinans

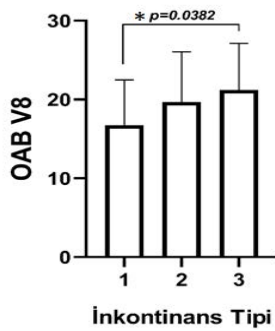
Şekil 1. İnkontinans tipi ve TSH hormonu ilişkisi

1. Grup Stres inkontinans
2. Grup Urge İnkontinans
3. Grup Mikst İnkontinans

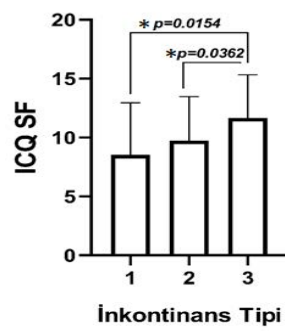
Şekil 2. T4 hormonu inkontinans ilişkisi

1. Grup Stres inkontinans
2. Grup Urge İnkontinans
3. Grup Mikst İnkontinans

değerleri ortalamaları alındı (Tablo 1). T4 ve TSH verilerine göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. (One way Anova (Şekil 1,2) OAB v8 skor ortalaması 19.7±6.2 ICIQ-SF skor ortalaması 10.1±3.9 olarak saptandı. Gruplar arasında

Şekil 3. OAB V8 scoru ve inkontinans tipleri ilişkisi

- *1. ve 3. Gruplar istatistiksel olarak *1. ve 3. Gruplar ve 2. ve 3. gruplar anlamlı One-way ANOVA (Tukey'in istatistiksel olarak anlamlı One-way Çoklu Karşılaştırma Testi ile)
1. Grup Stres inkontinans
 2. Grup Urge İnkontinans
 3. Grup Mikst İnkontinans

Şekil 4. ICQ SF inkontinans tipi ilişkisi

- *1. ve 3. Gruplar ve 2. ve 3. gruplar anlamlı One-way ANOVA (Tukey'in Çoklu Karşılaştırma Testi ile)
1. Grup Stres inkontinans
 2. Grup Urge İnkontinans
 3. Grup Mikst İnkontinans

ortalama skorlar ayrıntılı olarak hesaplandı (Tablo 2). OAB v8 skoruna göre 1.ve 3. gruplar istatistiksel olarak anlamlı idi. (p=0,04) (Şekil 3) (one way anova) ICIQ SF formuna göre 1.ve 3.gruplar (p=0,015) ve 2.ve 3. Gruplar (p=0,036) istatistiksel olarak anlamlı olarak saptandı (Şekil 4) (one way anova). Bu bulgular ışığında hastalık sahibi kişiler ile tiroid hormonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki kurulamadı. Uluslararası semptom skorları OAB v8 (p=0,0382) skoruna, ICIQ SF (p=0,0154) dur.

TARTIŞMA

Tiroid hormonları iskelet kası fizyolojisi, metabolizma, kasılma, kas lifinin plastisitesi, hasarı, onarımı ve kas lifi türü değişimi için gereklidir (9-14). Yapılan hayvan deneylerinde tiroid hormonlarının kadın işemesinde kritik öneme sahip pelvik taban kasları üzerinde önemli rolü olduğu saptanmıştır. Hipotoidi kaslarda hasara yol açan inflamasyona sebep olmaktadır. Çalışmalara göre hipotroidi tarafından indüklenen tiroid hormon reseptör (TR) sinyalleri işeme de kritik rolleri olan periüretal kaslar üzerinde morfolojik değişikliklere yol açmaktadır (15). Bu yüzden çalışmamızın tasarımı tiroid hormon bozukluğu ile inkontinansın tüm tipleri ile olabilecek olası ilişkiyi saptama yönelik olarak tasarlanmıştır.

Üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı olan hastalar her yaş grubunda görülmektedir. Bu yüzden bazı yaş gruplarını kapsayan çalışmaların aksine tüm yaş grupları bu hastalığa geniş bir perspektiften bakmak için dahil edildi. Hipertiroidizm adrenerjik aktiviteye hücrel yanıtı artırabilir, sempatik aktivitenin artmasına ve parasempatik aktivitenin azalmasına neden olur. Alt üriner sistem (AÜS) fonksiyonları, hem idrar depolama hem de işeme dahil olmak üzere, sempatik, parasempatik ve somatik sinirlerle ilişkili kompleks neuronal sikluslar tarafından düzenlenir (16). Hipertiroidizm de otonom sinir sisteminde dengesizliğe, bu da AÜSS a sebep olabilir (17,18) AÜSS un en sıkıntılı semptomu inkontinans ve aşırı aktif mesanedir.

Hipertiroidizm toplumun %0.5-2 sinde görülüyor. Hipotiroidizm de ortalama %3.8-4.6 görülüyor (19).

Endokrinolojik rahatsızlıklar açısından sık bir hastalık olmasına rağmen toplum genelinde çok sık rastlanmaması bizim çalışmamıza katılan inkontinans ve aşırı aktif hasta grubunda anormal tiroid fonksiyon testi sıklığı düşük çıktığı için, TSH ve T4 ortalaması normal aralıkta çıkmıştır. Aslında hipertiroidi ve hipotiroidi üriner sistemde AÜSS'ye sebep olduğu bilinmektedir. Minassini ve ark. (20) 2875 kadın hastayı dahil ettikleri çalışmasında tiroid fonksiyon bozukluğu ile inkontinansın tüm tipleri arasında önemli ilişki olduğunu saptamışlar. Çalıştıkları toplum grubunda tiroid disfonksiyonuna sahip kişiler üriner inkontinans için risk faktörü olarak %13'lük grubu oluşturmaktadır. Çalışmalarında özellikle tiroid disfonksiyonun hafif dereceli stres inkontinans, ve orta dereceli ve şiddetli için miks inkontinans önemli prediktör olduğunu saptamışlardır ancak sadece kadın hastaları çalışmalarına dahil etmişler (20). İnkontinans erkek hastalar için de önemli bir sağlık bir problemidir ve bizim çalışmamızda tiroid fonksiyon bozukluğu ile arasında bir ilişkinin olup olmadığı irdelenmiştir.

Danimarkada yapılan Lolland-Falster Health çalışmasında hipotiroid ve subklinik hipotiroid hastaların üriner inkontinansla ilişkisini incelemişler ve hipotroid hastaların üriner inkontinans prevalansı %43.6 ve subklinik hipotroid hastalarda %38.1 olarak saptamışlar (21). Yaptıkları düzeltilmiş analizlere göre ise hipotiroid ve üriner inkontinans arasında zayıf bir ilişki saptamışlar. Aynı zamanda üriner inkontinans sıklığı ile hipotiroidi arasında ise orta dereceli ilişki saptamışlar (21). Bu çalışmada da sadece kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Limitasyonlar

Çalışmamıza erkek hastaları dahil etmek grupların standardize edilmesini güçleştirmiştir. Ancak çalışmayı tüm inkontinans tiplerini bir bütün halinde tiroid fonksiyon bozukluğu ile ilişkisini saptamak için mecburen bu şekilde tasarladık. Erkek hastalarda standardize etmek için cerrahi geçirenler ve obstruktif semptomları olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmanın diğer bir sınırlılığı tiroid hastalığı klinik olarak değerlendirilmemiş ve inkontinansı olan veya aşırı aktif mesanesi olan hastaların kesitsel o andaki tiroid fonksiyon testlerine bakılmış, iki ayrı zamanda tetkik tekrar edilmemiştir.

Tiroid disfonksiyonu tıpkı üriner inkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı gibi kronik ve toplumun önemli kısmını etkileyen sağlık sorunlarıdır. İnkontinans ve aşırı aktif mesane hastalığı için yapılan tedaviler semptomatik olmaktan uzağa gidememiştir. Bu sebeple hastalığın etyolojisine yönelik çalışmalar ve küratif tedaviler bulununcaya kadar devam edecektir. Biz de çalışmamızda birçok metabolik süreçte görev alan ve tiroid hormonu ile mesane dinamikleri arasında ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık.

SONUÇ

Yapılan çalışmalarla desteklenen tiroid hormonlarının periüretal kaslar üzerinde sensitivitesinin olması özellikle stres üriner inkontinans mekanizması üzerinde düşünmemize sebep olmaktadır. Bu veriler ışığında geniş hasta katılımı ve her yaş grubunu ve her iki cinsiyeti içine alan çalışmamızın inkontinans fizyolojisi ve aşırı aktif mesane ile ilişkisini araştırarak, ileride daha çok merkezli araştırmalarla desteklenerek literatüre katkı sağlayabileceği kanaatindeyiz.

Etik Kurul: Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Komisyonundan 2020/030 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Ali Haydar Yılmaz, Bilecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji, Bilecik, Türkiye
e-mail: alicerrahcom@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Abe E, Marians RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodeling. *Cell* 2003;115(2):151–62. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00771-2](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00771-2).
2. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *The Lancet* 2012;379(9821):1142–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60276-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60276-6).
3. Hansen MV, Engberg A. Uremia as a complication to urinary retention due to hypothyreosis. *Case report. Scand J Urol Nephrol* 1988; 22:351-3.
4. Nathan AW, Havard CW. Paralytic ileus and urinary retention due to hypothyroidism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:477.
5. Rosenthal MJ, Sanchez CJ. Thyroid disease in the elderly--missed diagnosis or overdiagnosis? *West J Med* 1985;143(5):643-7.
6. Andersen LF, Agner T, Walter S, et al. Micturition pattern in hyperthyroidism and hypothyroidism. *Urology* 1987;29: 223-4.
7. Ho CH, C hang TC, Guo YJ, et al. Lower urinary tract symptoms and urinary flow rates in female patients with hyperthyroidism. *Urology* 2011;77:50-4.
8. Goswami R, Seth A, Goswami AK, et al. Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. *Br J Urol* 1997;80:563-6.
9. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: Report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2002;21(2):167–78. [https://doi.org/10.1002/\(ISSN\)1520-67710.1002/nau.v21:210.1002/nau.10052](https://doi.org/10.1002/(ISSN)1520-67710.1002/nau.v21:210.1002/nau.10052).
10. Haddad F, Qin AX, McCue SA, et al. Thyroid receptor plasticity in striated muscle types: Effects of altered thyroid state. *Am J Physiol Endocrinol Met* 1998;274:E1018–26.
11. Johansson C, Lëannergren J, Lunde PK, et al. Isometric force and endurance in soleus muscle of thyroid hormone receptor-alpha(1)- or -beta-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R598–603.
12. Pette D, Staron DS. Mammalian skeletal muscle fiber type transitions. *Int Rev Cytol* 1997;170:143–223.
13. Khaleeli AA, Gohil K, McPhail G, et al. Muscle morphology and metabolism in hypothyroid myopathy: Effects of treatment. *J Clin*

- Pathol 1983;36:519–26
14. Salvatore D, Simonides WS, Dentice M, et al. Thyroid hormones and skeletal muscle -new insights and potential implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:206–14.
 15. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001;81:1097–142.
 16. Octavio Sánchez-García, Julia Rodríguez-Castelán, Margarita MartínezGómez, et al. Hypothyroidism modifies morphometry and thyroid-hormone receptor expression in periurethral muscles of female rabbits. *Neurourol. Urodynam* 2016;35:895–901.
 17. de Groat, W.C. Integrative control of the lower urinary tract: preclinical perspective. *British Journal of Pharmacology*, 2006;147,25–40.
 18. Goswami R, Seth A, Goswami AK, et al. Prevalence of enuresis and other bladder symptoms in patients with active Graves' disease. *British Journal of Urology* 1997;80, 563–6.
 19. Kılınc M, Karakurt F. Determination of the Rate of Treatment with Over or Underdose of Patients Under Levothyroxine Replacement Therapy. *Mev Med Sci* 2022;2(1):15-21.
 20. Minassian Vatche A, Stewart, Walter F, Wood, G Craig MS. Urinary Incontinence in Women, *Obstetrics & Gynecology*: February 2008 ;111: 324-331 doi: 10.1097/01. AOG.0000267220.48987.17.
 21. Hypothyroidism and urinary incontinence: Prevalence and association in a Danish, female sample from the Lolland-Falster Health study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2021;Volume 264: September, 232-240

Trans-Obturator Tape(TOT) Cerrahi Uygulamasının Kadın Üriner İnkontinans ve Kadın Cinsel Fonksiyonları Üzerindeki Etkisi

The Effect of Trans-Obturator Tape (TOT) Surgery on Female Urinary Incontinence and Female Sexual Functions

 Nurullah Altınkaya¹,  Mehmet Giray Sönmez¹

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

Makale Tarihleri/Article Dates:
Geliş Tarihi/Received: 26 Ocak 2022
Kabul Tarihi/Accepted: 30 Haziran 2022
Yayın Tarihi/Published Online:
12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:
Mehmet Giray Sönmez,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.
e mail: drgiraysonmez@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, Trans-Obturator Tape(TOT) cerrahi uygulamasının kadın üriner inkontinans ve kadın cinsel fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırılmasını amaçlamaktır.

Yöntemler: Ocak 2018-Temmuz 2021 tarihleri arasında transobturator tape(TOT) cerrahisi uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Preoperatif dönemde ve postoperatif 3. ayda Uluslararası Standartlaştırılmış Kadın Cinsel İşlev İndeksi(FSFI), Uluslararası İnkontinans Sorgulama Formu(ICIQ-SF), Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu(OAB-V8) ve Ürogenital Distres Envanteri(UDI-6) anketleri uygulandı. Preoperatif ve postoperatif veriler karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya TOT cerrahisi uygulanan toplam 37 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.6±7.1 yıl idi. Ortalama takip süresi 15, 2±4.8 ay olarak saptandı. 22(%59,5) hastanın en az bir adet ek hastalığı mevcuttu. FSFI, ICIQ-SF, OAB-V8, UDI-6 skorlarının preoperatif dönemdeki değerlerinin postoperatif dönemde düzelmeye yönünde anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı. (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001)

Sonuç: Trans-Obturator Tape(TOT) cerrahi uygulaması kadın stres üriner inkontinansını azaltmakta olup kadın cinsel işlevi üzerinde de olumlu etkilerde bulunmuştur. Ayrıca TOT cerrahisi sonrası başlanan β3-adrenoseptör agonisti olan Mirabegron tedavisinin cerrahi sonrası gelişen aşırı aktif mesane semptomlarını azalttığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Üriner inkontinans, stres inkontinans, transobturator tape, kadın cinsel fonksiyon bozukluğu

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of Trans-Obturator Tape (TOT) surgery on female urinary incontinence and female sexual functions.

Methods: Patients who underwent transobturator tape (TOT) surgery between January 2018 and July 2021 were included. International Standardized Female Sexual Function Index (FSFI), International Incontinence Inquiry Form (ICIQ-SF), Overactive Bladder Evaluation Form (OAB-V8) and Urogenital Distress Inventory (UDI-6) questionnaires were applied in the preoperative period and postoperative 3rd month. Preoperative and postoperative data were compared.

Results: A total of 37 patients who underwent TOT surgery were included in the study. The mean age of the patients was 58.6±7.1 years. The mean follow-up period was 15. 2±4.8 months. 22 (59.5%) patients had at least one additional disease. It was determined that the values of FSFI, ICIQ-SF, OAB-V8, UDI-6 scores in the preoperative period showed significant changes in the direction of improvement in the postoperative period. (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, respectively)

Conclusion: Trans-Obturator Tape (TOT) surgery reduces female stress urinary incontinence and has positive effects on female sexual function. In addition, it was observed that Mirabegron treatment, a β3-adrenoceptor agonist, started after TOT surgery, reduced the overactive bladder symptoms that developed after surgery.

Key words: Urinary incontinence, stress incontinence, transobturator tape, female sexual dysfunction



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Altınkaya N, Sönmez MG. Trans-Obturator Tape(TOT) Cerrahi Uygulamasının Kadın Üriner İnkontinans ve Kadın Cinsel Fonksiyonları Üzerindeki Etkisi. Mev Med Sci. 2022;2(2): 65-69

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Üriner inkontinans(Üİ) önemli bir sosyal problemdir. Dünya sağlık örgütüne göre premenopozal kadınların %30'unu, postmenopozal kadınların %60'ını etkiler (1).

Stres üriner inkontinansı(SÜİ) olan hastalarda öncelikle konservatif tedavi seçenekleri arasında olan farmakoterapi veya davranışsal tedavi yöntemleri uygulanır. Bu yöntemler etkisiz kalırsa cerrahi tedavi düşünülür. Stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde genellikle askı(sling) yöntemleri kullanılır. Tension-free Vaginal Tape(TVT) veya Trans-obturator Tape(TOT) cerrahilerinde kadın üretrasının alt kısmına askı materyali olan meş yerleştirilir. Bu tedavilerin etkinliğinin %90'ın üzerinde olduğu görülmüştür (2).

İdrar kaçırma sorunu hastaların günlük yaşamlarını önemli ölçüde etkiler ve bir kadının yaşamını olumsuz etkileyen büyük sorunlara yol açabilir. Etkilenen durumlardan birisi de cinsel yaşam kalitesidir (3,4). Cinsel aktivitenin bir parçası olan orgazm sonucunda karın içi basıncı artar. Bu durum da kadınlarda kontrolsüz şekilde üriner inkontinansa neden olabilir. Ortaya çıkan inkontinans sonucunda libido azalması, cinsel ilişkiye girme isteğinde azalma ve orgazmik disfonksiyon görülebilir (5,6). Üriner inkontinansı olan hastalarda libido azalmasının yanında disparoni de eşlik edebilir ve cinsel aktivitenin tamamen kaybolmasına yol açabilir (7).

Bu çalışmada, stres üriner inkontinansı olan hastalarda uygulanmış olan transobturator tape(TOT) cerrahisinin hastaların cinsel yaşamları üzerine olan etkilerinin ve üriner inkontinans üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

GEREÇLER VE YÖNTEM

Çalışma Ocak 2018-Temmuz 2021 tarihleri arasında stres üriner inkontinans nedeni ile kliniğimizde transobturator tape(TOT) cerrahisi uygulanan hastaları içermektedir.

Polikliniğimize stres inkontinans bulguları tarifleyerek başvuran 37 hastanın tamamının detaylı anamnezleri alındı ve mesane günlüğü doldurtuldu. Hastaların tamamına vajinal muayene ve mesanenin doldurulmasını takiben Bonney testi yapıldı. Hastaların tamamında Bonney testi pozitif olarak geldi. Hastalara operasyon öncesi ve sonrası üroflowmetri ve postmiksiyonel rezidüel idrar ölçümü yapıldı. Ayrıca hastalara preoperatif ve postoperatif dönemde tam idrar tetkiki, idrar kültürü, üriner sistem ultrasonografisi tetkikleri yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların poliklinik muayenesi sırasında yapılan preoperatif idrar kültürlerinde üreme olmadığı görüldü. 3 hastanın preoperatif idrar kültüründe üreme olması üzerine antibiyoterapi sağlanmasını takiben negatif idrar kültürü sağlandı. SÜİ derecesini belirlemek için Uluslararası İnkontinans Sorgulama Formu(ICIQ-SF) ve Ürogenital Distres Envanteri(UDI-6) anketleri uygulandı.

Ayrıca aşırı aktif mesane(AAM) bulgularının varlığının araştırılması için Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu(OAB-V8) uygulandı. Bu çalışmadaki hastalarda mikst tip üriner inkontinans olmaması ve nörojenik mesane şüphesi bulunmamasından dolayı preoperatif dönemde rutin olarak ürodinamik inceleme yapılmamıştır.

Bütün operasyonlar spinal anestezi altında gerçekleştirildi. Dorsal litotomi pozisyonunda 16 Fr üretral foley sonda yerleştirilmesini takiben minör labiumlar ipek suturela askıya alındı. Üretranın 1,5 cm altındaki kısım insülin enjektörüyle lidokainli sıvı ile şişirildi. Üretranın 1,5 cm altındaki vajen ön duvarı sagittal planda 2 cm insize edildi. Paraüretral alanlar keskin ve künt disseksiyonla ayrılarak ischiopubik kemiğe parmakla ulaşıldı. Klitoris hizasından geçen yatay çizgi üzerinden ischiopubik ramusun vertikal hizasının 1 cm lateral kısımlarından (adductor longus ve adductor brevis kasları arasından) obturator kanala özel eğimli trokarlarla girildi. Sentetik mesh üretra altından obturator foramenin medial kısmına yakın geçecek şekilde yerleştirildi ve askıya alındı. Mesane 250 cc izotonik mayi ile şişirildi ve sonda çıkarıldı. Valsalva hareketi ile inkontinans görülmemesini takiben üretral sonda tekrar mesaneye yerleştirildi. Cilt ve vajen mukozası anatomik plana uygun şekilde suture edilerek işleme son verildi. Operasyonlarda 1 cm genişliğinde, TOT cerrahisi için uygun standartlarda hazırlanmış olan sentetik non-absorbabl polipropilen mesh malzemesi kullanıldı. TOT operasyonları aynı teknik ile aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Üretral sonda postoperatif 1. veya 2. gün çıkarıldı. Sondanın çıkarılmasını takiben postmiksiyonel rezidüel idrar ölçümü yapıldı. Hastalara postoperatif ikinci haftada vajinal muayene yapıldı.

Hastalara postoperatif refleks mesane aşırı aktivitesini önlemek amacı ile Mirabegron 50 mg operasyon gününden itibaren 3 ay süre ile günde bir kez verildi. Ayrıca hastalara operasyon sonrası üçüncü ayda Uluslararası İnkontinans Sorgulama Formu(ICIQ-SF), Aşırı Aktif Mesane Değerlendirme Formu(OAB-V8) ve Ürogenital Distres Envanteri(UDI-6) anketleri tekrar uygulanarak preoperatif değerlerle karşılaştırıldı.

Cinsel aktiviteyi değerlendirmek için Uluslararası Standartlaştırılmış Kadın Cinsel İşlev İndeksi(FSFI) anketi kullanıldı. Hastalara stres inkontinans nedeni ile ilk başvuru sırasında anketler dağıtıldı ve uygulandı. TOT cerrahisi sonrası poliklinik takiplerinde postoperatif 3. ayda tekrar FSFI anketi uygulandı. Anketler hastaların kendilerini rahat hissettikleri, onlar için özel olarak ayrılmış bir ortamda uygulandı. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemlerinde cinsel fonksiyonu etkileyici ilaç ve yöntem kullanılmadı.

Dışlama kriterleri: Alt üriner sistem fistülü olan hastalar, üretra veya mesanede doğuştan ya da edinilmiş defekti olan hastalar, antibiyotige dirençli üriner sistem enfeksiyonu

Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri

| | |
|-------------------------------------------------------------------|------------|
| Hastalar (n) | 37 |
| Hasta yaşı (yıl) (ortalama ± ss) | 58.6±7.1 |
| Hastaların BMI (kg/m ²) (ortalama ± ss) | 27.5 ± 2.5 |
| Yatış süresi(gün) | 1.89±0.39 |
| Üretral kateterizasyon süresi(gün) | 1.04±0.4 |
| Ortalama takip süresi(ay) | 15, 2±4.8 |
| Komorbiditeler (n) (%) | 22(%59,5) |
| Bir Komorbidite | 10 (27%) |
| Birden Fazla Komorbidite | 12 (32,4%) |
| Hipertansiyon | 6 (16,2%) |
| Diyabetes Mellitus | 7 (18%) |
| Kardiyovasküler Hastalıklar | 11 (29,7%) |
| Respiratuvar Sistem Hastalıkları | 5 (13,5%) |
| Diğerleri (karaciğer hastalığı, gastrointestinal bozukluklar vb.) | 4 (10,8%) |

devam eden hastalar, aşırı aktif mesane(AAM) tanısı olan hastalar, daha önceden saptanmış nörojenik mesanesi olan hastalar, mikst tip veya urge inkontinansı olan hastalar, 100 ml üzeri postmiksiyonel rezidüel idrarı olan hastalar ve üroflowmetri parametreleri obstrüktif olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS, v.23.0 istatistik programı (SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak tanımlandı. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrası kategorik ve nicel değişkenler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için McNemar ve Wilcoxon Sign Rank testleri kullanıldı ve “p< 0.05” değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya TOT cerrahisi uygulanan toplam 37 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 58.6±7.1 yıl idi. Ortalama yatış süresi 1.89±0.39 gün, üretral kateterizasyon süresi 1.04±0.4 gün olarak ölçüldü. Ortalama takip süresi 15, 2±4.8 ay olarak saptandı. 22(%59,5) hastanın en az bir adet ek hastalığı mevcuttu. Hastalarda operasyon öncesi ve operasyon sonrası yapılan ölçümlerde postmiksiyonel rezidüel idrar miktarı preoperatif 23±12 ml, postoperatif 29±11,2 ml olarak saptandı. 24 hastada(%64,8) preoperatif koital inkontinans vardı ve TOT cerrahisi sonrası 5 hastada(%13,5) koital inkontinans

varlığı saptandı. Operasyon sonrası koital inkontinans saptanan hastaların tamamı preoperatif dönemde de koital inkontinansı olan hastalardı (Tablo 1).

Postoperatif 2. haftada yapılan idrar kültüründe 4(%10,8) hastada anlamlı üreme olduğu saptandı. Bu hastalar 7 günlük antibiyoterapi ile tedavi edildi. Bu hastaların kontrol idrar kültürlerinde üreme saptanmadı.

Postoperatif 2. haftada yapılan vajinal muayenede sadece 1 hastada hafif stres inkontinansın devam ettiği izlendi. Bu hastada yapılan postoperatif ürodinamik incelemede diyabetik nörojen mesane saptandı. Stres inkontinans için başarı oranı %97.2 (36/37) olarak ölçüldü.

Uzun süreli takipte 6. ayda 1 hastada üretrada darlık gelişimi saptandı. Hastaya üretra dilatasyonu yapılarak üretra darlığı tedavi edildi.

FSFI, ICIQ-SF, OAB-V8, UDI-6 skorlarının preoperatif dönemde ki değerlerinin postoperatif dönemde düzelme yönünde anlamlı değişiklik gösterdiği saptandı. (sırasıyla p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001)(Tablo 2)

TARTIŞMA

Günümüzde SÜİ tedavisi için TOT cerrahisi yüksek başarı oranı ile güvenli bir prosedürdür (8). Çalışmamızda TOT cerrahisinin etkinliğini göstermek için kullanılan ICIQ-SF ve UDI-6 skorları postoperatif 3. ayda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azaldı. Bu durum bir çok klinik araştırmada belirtildiği gibi hastalarda TOT işleminin etkili olduğunu

Tablo 2. TOT cerrahisi öncesi ve sonrası değerlendirilen parametreler

| Değerlendirilen parametreler | Preoperatif Değerler | Postoperatif Değerler | p |
|------------------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| FSFI | 33,2±18 | 39,8±21 | <0.001 |
| ICIQ-SF | 14,24±2,9 | 9,84±2,1 | <0.001 |
| OAB-V8 | 8,7±3,9 | 7,2±2,8 | <0.001 |
| UDI-6 | 9,6±2,8 | 5,05±1,7 | <0.001 |
| Rezidüel idrar(ml) | 23±12 | 29±11,2 | 0.09 |
| Koital İnkontinans (n) | 24(64,8%) | 5(13,5%) | <0.001 |

göstermektedir.

TOT cerrahisinin kadın cinsel işlevi üzerindeki etkisi araştırılmıştır ancak sonuçlar hala tutarsızdır(9). Paraiso ve arkadaşları stres üriner inkontinans cerrahisi sonrası oluşabilecek vajinal daralma ve/veya vajinal innervasyon değişikliğinin cinsel işlev bozukluğuna neden olabileceğini belirtmiştir(10). Buna karşılık Abdel-Fattah ve arkadaşları hastaların cinsel yaşamlarında ilişki sıklığı, zevk ve penetrasyon sırasında ağrı açısından önemli bir değişiklik olmadığını ve koital inkontinansın anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir (11). Koital inkontinans, inkontinans cerrahisi sonrası cinsel fonksiyonun iyileşmesi için prognostik bir faktör olarak bildirilmiştir (12). Sentilhes ve ark. İlişki sırasında idrar kaçırma prevalansını %10-27 olarak bildirmiştir (13). Koital inkontinans olan kadınların, koital inkontinans olmayan kadınlara kıyasla ameliyat sonrası cinsel ilişkide daha fazla iyileşme gösterdiği görülmüştür (14,15). Bu çalışmada 24 hastada(%64,8) preoperatif koital inkontinans vardı ve TOT cerrahisi sonrası koital inkontinans olan hasta sayısı 5(%13,5) olarak saptandı (Tablo-2). Çalışmamızda bulgularımıza göre TOT cerrahisi uygulanan kadınların cinsel fonksiyonlarında operasyon öncesi ve sonrası FSFI skorları ele alındığında ilgili literatür çalışmaları ile benzer oranlarda istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu gözlenmiştir. Operasyon sonrası kadın cinsel fonksiyonlarındaki düzelmede koital inkontinanstaki gerilemenin etkisinin olduğu düşünülmüştür.

TOT cerrahisinden sonra, hastaların çoğu hafif semptomlar bildirirse de yaklaşık hastaların yarısında cerrahi sonrası gelişen aşırı aktif mesane semptomları kaydedilmiştir. Stres inkontinans nedeni ile TOT cerrahisi uygulanan hastalarda operasyonu takiben de novo AAM insidansı %5 ile %22 arasında değişmektedir (16). Magon ve ark. SÜİ tedavisi için yapılan TOT cerrahisini takiben aşırı aktif mesane semptomlarının oluştuğunu bildirmişlerdir (17). Orta üretral askı yerleştirildikten sonra kadınlarda idrarda nörotrofin(sinir büyüme faktörü ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör) düzeylerinin arttığı göstermiştir. Subklinik mesane çıkım obstrüksiyonu(BOO), mesane primer afferentlerinin sensitizasyonunu teşvik ederek artan aşırı aktif mesane semptomlarının altında yatan mekanizma olarak öne sürülmüştür (18).

Literatür verilerine göre hastaların çoğunda TOT cerrahisi sonrası istenmeyen mesane aşırı aktivitesinin ve alt üriner sistem semptomlarının basit, kısa süreli farmakolojik müdahale ile neredeyse yarı yarıya azaltılabildiği görülmüştür. En iyi çözümün hastalarda antikolinergikler veya Mirabegron ile profilaksi uygulamak olduğu bilinmektedir (19).

Tolerabilite hastanın AAM tedavisine uyumunda önemli bir belirleyicidir (20). 52 haftaya kadar Mirabegronun , klinik deneylerde antimuskariniklere göre genellikle daha iyi tolere edildiği görülmüştür. Antimuskariniklerle ilişkili yan etkiler

arasında ağız kuruluğu, kabızlık, bulanık görme ve bilişsel bozukluk en rahatsız edici olanlardan bazılarıdır (21,22). Ağız kuruluğu antimuskarinik tedavinin kesilmesinin en yaygın nedenlerinden biridir (23). Mirabegron'un antimuskariniklere göre daha düşük ağız kuruluğu insidansına sahip olduğu görülmüş olup potansiyel olarak hastanın tedaviye uyumunu/tedaviye devam etmesini iyileştirebileceği düşünülmüştür (22). Çalışmamızda TOT cerrahisi sonrası oluşabilecek de novo mesane aşırı aktivitesini önlemek amacı ile yapılan mevcut literatür çalışmalarında antimuskariniklere göre tolerabilite açısından daha avantajlı olduğu görülen β 3-adrenoseptör agonisti olan Mirabegron 50 mg tedavisi hastalara günde bir kez 3 ay süre ile verilmiştir. Araştırmalarda belirtilmiş olan TOT cerrahisi sonrası beklenen aşırı aktif mesane semptomlarının aksine bu çalışmada operasyon öncesi ve sonrası OAB-V8 skorları karşılaştırıldığında cerrahi sonrası gelişen de novo aşırı aktif mesane semptomlarının yapılmış olan literatür çalışmalarına benzer oranlarda azaldığı görülmüştür.

Etik Kurul: Bu çalışmada lokal etik kuruldan 2022/3610 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Mehmet Giray Sönmez, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

e-mail: drgiraysonmez@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Chu CAL, Andy U. Impact of urinary incontinence on female sexual health in women during midlife. *Womens Midlife Health* 2015;1, 6.
2. Roumequère T, Quackels T, Bollens R, et al. Trans-obturator vaginal tape(TOT) for female stress incontinence: One year follow-up in 120 patients. *Eur Urol* 2005;48:805-9.
3. Duralde ER, Rowen TS. Urinary Incontinence and Associated Female Sexual Dysfunction. *Sex Med Rev* 2017;5:470-85.
4. Zyczynski HM, Rickey L, Dyer KY, et al. Sexual activity and function in women more than 2 years after midurethral sling placement. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2012;207:421.e1-421.e6.
5. Morgan DM, Dunn RL, Stoffel JT, et al. Are persistent or recurrent symptoms of urinary incontinence after surgery associated with adverse effects on sexual activity or function? *Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19:509-15.
6. Glass Clark SM, Huang Q, Sima AP, et al. Effect of Surgery for Stress Incontinence on Female Sexual Function. *Obstet. Gynecol.* 2020;135:1232-3.
7. Thiagamorthy G, Srikrishna S, Cardozo L. Sexual function after urinary incontinence surgery. *Eur. Menopause J.* 2015;81:243-247.

8. Karmakar D, Mostafa A, Abdel-Fattah M. Long- term outcomes of transobturator tapes in women with stress urinary incontinence: E-TOT randomised controlled trial. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 124(6):973–81.
9. Magon N, Chopra SV. Transobturator tape in treatment of stress urinary incontinence: it is time for a new gold standard. *North American Journal of Medical Sciences* 2012;4:226–230.
10. Paraiso MF, Ballard LA, Walters MD, et al. Pelvic support defects and visceral and sexual function in women treated with sacrospinous ligament suspension and pelvic reconstruction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;175:1423–31.
11. Abdel-Fattah M, Ramsay I, Pringle S, et al. Transobturator suburethral tapes in the management of urinary incontinence: Success, safety and impact on sexual life. *Gynecological Surgery* 2007;4:267–73.
12. Bekker M, Beck J, Putter H, et al. Sexual function improvement following surgery for stress incontinence: The relevance of coital incontinence. *Journal of Sexual Medicine* 2009;6:3208–13.
13. Sentilhes L, Berthier A, Caremal R, et al. Sexual function after transobturator tape procedure for stress urinary incontinence. *Urology* 2008;71:1074–9.
14. Serati M, Salvatore S, Uccella S, et al. Female urinary incontinence during intercourse: A review on an understudied problem for women's sexuality. *Journal of Sexual Medicine* 2009;6:40–8.
15. Caruso S, Rugolo S, Bandlera S, et al. Clitoral blood flow changers after surgery for stress urinary incontinence: Pilot study on Tvt versus tot procedures. *Urology* 2007;70:554–7.
16. Wein AJ, Rovner ES. Definition and epidemiology of overactive bladder. *Urology* 2002;60:7–12.
17. Biardeau X, Zanaty M, Aoun F, et al. Approach and complications associated with suburethral synthetic slings in women: Systematic review and meta-analysis. *Prog Urol* 2016;26:254–69.
18. Antunes-Lopes T, Coelho A, Pinto R, et al. Urinary neuro- trophin levels increase in women with stress urinary incontinence after a midurethral sling procedure. *Urology* 2017;99:49–56.
19. Lo TS, Shailaja N, Hsieh WC, et al. Predictors of voiding dysfunction following extensive vaginal pelvic reconstructive surgery. *International Urogynecology Journal* 2017;28:575–82.
20. Gormley EA, Lightner DJ, Faraday M, et al. Diagnosis and treatment of overactive bladder (non-neurogenic) in adults: AUA/ SUFU guideline amendment. *J Urol* 2015;193(5):1572–80.
21. Thiagamoorthy G, Cardozo L, Robinson D. Current and future pharmacotherapy for treating overactive bladder. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(10):1317–25.
22. Wallace KM, Drake MJ. Overactive bladder. *F1000Res*. 2016. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7131.1>. Accessed 18 May 2018.
23. Athanasopoulos A, Giannitsas K. An overview of the clinical use of antimuscarinics in the treatment of overactive bladder. *Adv Urol* 2011;2011:820816.

Evaluation of Clinical and Radiological Findings of Patients Diagnosed Spontaneously Intracerebral Hematoma

Spontan İntraserebral Hematom Tanısı Konulan Olguların Klinik ve Radyolojik Bulgularının Analizi

 Erhan Arıkan¹,  Mehmet Besir Sürme²

¹Bilecik Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Bilecik, Turkey

²Bilecik Training and Research Hospital, Department of Neurosurgery, Bilecik, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 10 Mart 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 03 Haziran 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Erhan Arıkan,

Bilecik Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Bilecik, Turkey

e mail: dr.erhan.arikan@gmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbirisi, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Amaç: Spontan intraserebral hematom, genellikle hipertansif değişikliklere bağlı, serebral vasküler yapıların rüptürü sonucu serebral parankim içine kanama olmasıdır. İnmelerin sık nedenlerinden olup, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir. Bu çalışmamızda acile başvuran spontan intraserebral hematomlu olguların demografik, klinik ve radyolojik özelliklerini literatür ışığında analiz ettik.

Yöntemler: Bu çalışma, spontan intraserebral hematom tanısı konulan 27'si kadın ve 36'sı erkek olmak üzere toplam 63 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastaların; yaş, cinsiyet, eşlik eden sistemik hastalıklar, oral antikoagülan kullanımı, başlangıç GKS'ü, nörolojik muayene bulguları, hematomun lokalizasyonu, hematomun volümü gibi verileri incelendi.

Bulgular: 63 hastanın %57'si erkek idi. Hastaların %62'si 65 yaş ve üstü idi. Sistemik hastalıklar içinde en sık eşlik eden %46 ile hipertansiyondu. Hastaların %29'u oral antikoagülan kullanıyordu. Sıklıkla bilinç değişikliği (%44) ve motor defisit (%44) ile başvurdular. Hastaların geliş GKS'si % 55 oranında 13- 15 puan arasındaydı. Bilgisayarlı tomografi görüntüleri incelendiğinde hematomların en sık lobar (%47) yerleşimli olduğu izlendi. Hematomların %56'sının volümü 30 cm³'ün altındaydı.

Sonuç: Spontan intraserebral hematom tanısında, demografik, klinik ve radyolojik özelliklerin dikkatle incelenmesi oldukça önemlidir. Çalışmamızın retrospektif analizindeki verilerin literatür ile büyük ölçüde paralellik gösterdiğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, retrospektif, spontan intraserebral kanama

ABSTRACT

Objective: Spontaneous intracerebral hematoma is bleeding into the cerebral parenchyma as a result of rupture of cerebral vascular structures. It is one of the common causes of stroke, and its mortality and morbidity is quite high. In this study, we analyzed the demographical, clinical and radiological features of patients with spontaneous intracerebral hematoma presenting to the emergency department in the light of the literature.

Methods: This study was carried out retrospectively on a total of 63 patients, 27 female and 36 male, who were diagnosed with spontaneous intracerebral hematoma. Patients; data such as age, gender, accompany systemic diseases, oral anticoagulant use, initial GCS, neurological examination findings, hematoma localization and hematoma volume were analyzed.

Results: The male percentage of 63 patients was 57%. Proportion of patients aged 65 and over was 62%. Among the systemic diseases, the most common comorbidity was hypertension with 46%. 29% of the patients were using oral anticoagulants. They frequently presented with altered consciousness (44%) and motor deficit (44%). The admission GCS of the patients was between 13-15 points at a rate of 55%. When computed tomography images were examined, it was observed that hematomas were most commonly located in the lobar (47%). The volume of 56% of the hematomas was below 30 cm³.

Conclusions: In the diagnosis of spontaneous intracerebral hematoma, careful examination of demographical, clinical and radiological features is very important. We found that the data in the retrospective analysis of our study were significantly compatible with the literature.

Key words: Emergency department, retrospective, spontaneous intracerebral hematoma



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Arıkan E, Sürme MB. Evaluation of Clinical and Radiological Findings of Patients Diagnosed Spontaneously Intracerebral Hematoma. Mev Med Sci. 2022;2(2): 70-74

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Spontaneous intracerebral hematomas (SICH) occur as a result of rupture of small penetrating vessels located in the cerebral lobes, thalamus, basal ganglia, pons, and cerebellum, usually secondary to hypertensive changes (1,2). It is one of the most common causes of acute stroke in the world and is associated with high mortality and morbidity (3). It is closely related to hypertension, and its incidence has been reported to decrease in developed countries where high blood pressure is more frequently controlled (4). Definitive diagnosis is made by brain computed tomography (CT). In the prognosis of the disease; In addition to clinical features such as the patient's age, glaskow coma score (GCS), neurological examination, co-morbidities and anticoagulant use, radiological features such as the volume and localization of bleeding also play an important role (5,6).

Clinical worsening and an increase in hematoma size after symptom onset have been reported in approximately one-third of SICH patients admitted to the emergency department within the first 3-6 hours(7). Therefore, prevention of hematoma growth is important for early SICH management(8). Rapid diagnosis, stabilization of hemodynamic parameters and intracranial pressure are vital in order to minimize progression and secondary damage in patients presenting to the emergency department with SICH (9).

In this article, the cases who applied to the emergency department and were diagnosed with SICH; We presented the demographic, clinical and radiological features by comparing them with the literature data.

MATERIAL AND METHOD

This study was carried out retrospectively on patients who applied to the emergency department of Bilecik Training and Research Hospital between 2018 and 2021 and were diagnosed with SICH. Ethics committee approval was obtained for this study (decision date and number : 01.03.2022 / 3). Our study was conducted with a total of 63 adult patients, 27 women and 36 men. The epicrisis reports of patients diagnosed with SICH were evaluated under 3 main headings: demographic, clinical and radiological.

In demographic evaluation; Age (>65 years, <65 years old), gender (female, male), accompanying systemic diseases (hypertension, cardiac diseases, diabetes, ischemic cerebrovascular disease and chronic kidney failure), use of anticoagulant drugs (yes, no) A total of 4 different parameters were examined. In clinical evaluation; Initial GCS and neurological examination findings were evaluated. GCS; It was classified as mild (13-15 points), moderate (6-12 points) and severe (3-5 points). Neurological examination, on the other hand, was collected under a total of 4 titles: altered

consciousness, motor deficit, speech disorder and facial paralysis.

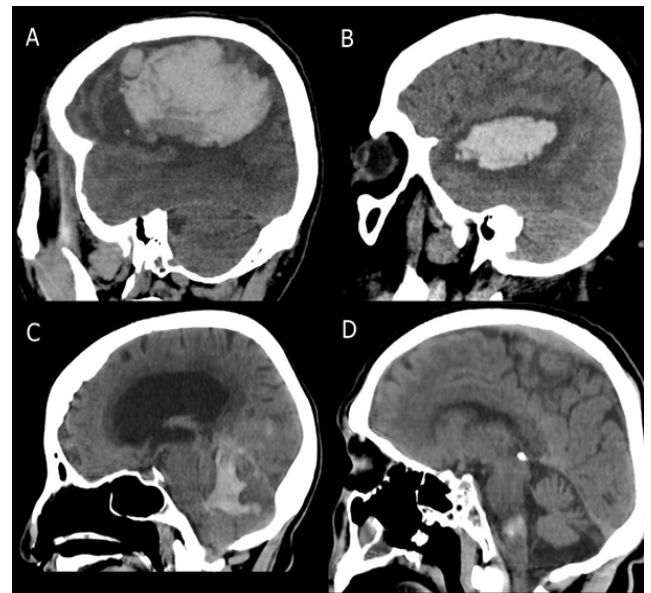
In the radiological evaluation; Localization of hematomas and hematoma volumes were examined. Hematoma localizations; were evaluated under the headings of lobar (frontal, parietal, temporal, occipital), deep (thalamic, putaminal, basal ganglia), cerebellar and brainstem (mesencephalon, pons, bulbus) (Figure 1). Hematoma volumes were calculated as <30 cm³ and >30 cm³.

Exclusion criteria

Pediatric (< 18 years) cases, history of trauma, and patients with previous intracerebral hematoma for any reason were not included in this study. In addition, due to the inability to calculate the hematoma volume in brain computed tomography (CT) imaging, patients with ventricular hematomas and incomplete data in epicrisis reports were excluded from the study. Besides these; Patients with subdural, epidural, and subarachnoid hematomas were not included in the study.

RESULTS

Of the 63 patients diagnosed in the emergency department with spontaneous intracerebral hematoma, 27 (43%) were female and 36 (57%) were male. 24 patients (38%) were <65 years and 39 patients were 65 years and older (62%). When the accompanying systemic diseases of these patients were examined, hypertension in 38 (46%), cardiac diseases in 16 (20%), ischemic cerebrovascular disease (CVD) in 7 (8%),



A: Lobar , B: Deep, C: Cerebellar, D: Brainstem

Figure 1. Sagittal section images of hematoma localizations observed in brain CT

Table 1. Demographic characteristics of the patients

| | | |
|---------------------|---------------|-----|
| Age | <65 | 24 |
| | >65 | 39 |
| Gender | Female | 27 |
| | Male | 36 |
| Additional Diseases | HT | 38 |
| | Cardiac | 16 |
| | Ischemic CVD | 7 |
| | Diabetes | 6 |
| | CRF | 3 |
| | None | 12 |
| | Anticoagulant | Yes |
| | No | 45 |

*CRF: Chronic renal failure, CVD: Cerebrovascular disease, HT: Hypertension

diabetes mellitus in 6 (7%) and chronic renal failure in 3 (3%) it was found. It was observed that 12 (16%) of the patients did not have any additional disease. It was learned that some of the patients had more than one additional disease. When the drug data of the patients were examined, it was determined that 18 patients (28%) used oral anticoagulant (OAC) drugs and 45 patients (72%) did not use OAC (Table 1).

Major findings in the first neurological examinations of the patients; It was observed that 32 (44%) had altered consciousness, 32 (44%) had motor deficits, 5 (6%) had speech disorders and 4 (6%) had facial paralysis. Some of the patients had more than one major neurological examination findings. Considering the glasgow coma scores of the patients; 35 (55%) were mild, 20 (32%) were moderate, and 8 (13%) were severe. (Table 2).

Considering the localization of hematomas in the first brain CT scans of the patients; It was observed that 30 (47%) were lobar, 25 (40%) deep, 5 (8%) cerebellar and 3 (5%) brainstem. When the volumes of hematomas are examined; It was calculated that 35 (55%) were <30 cm³ and 28 (45%) were >30 cm³ (Figure 2).

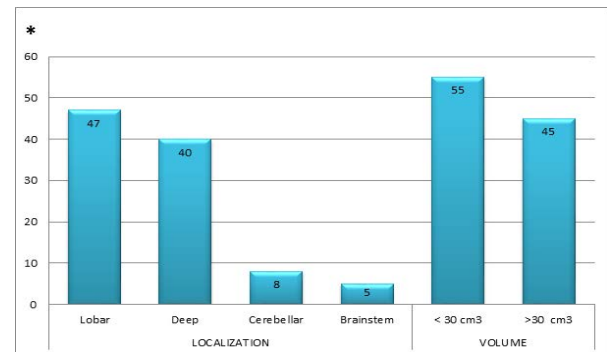
DISCUSSION

Spontaneous intracerebral hematomas refer to the filling

Table 2. Clinical characteristics of the patients

| | | |
|--------------------------|------------------|----|
| Neurological Examination | Unconsciousness | 32 |
| | Motor deficit | 32 |
| | Speech disorder | 5 |
| | Facial paralysis | 4 |
| | GCS | |
| | Mild (13-15) | 35 |
| | Moderate (6-12) | 20 |
| | Severe (3-5) | 8 |

*GCS: Glasgow coma score



* Indicated in percentage (%)

Figure 2. Proportional data of hematoma localizations and volumes of patients

of blood into the cerebral parenchyma as a result of sudden rupture of cerebral vascular structures due to various reasons without trauma. Its incidence in the general population is 12-15 per 100,000. In the elderly population, this rate rises to 200/100,000 due to accompanying systemic diseases (10).

As age increases, the risk of SICH increases and this risk doubles in every decade (11). When the relationship between age and prognosis was examined, it was shown in a study that there was a directly proportional relationship between patient age and prognosis (12). In a study, the average age of the patients was stated as 65. When the distributions by age groups are examined, it is found that 23% under 55 years old and 29% over 75 years of age (13). In our study, the mean age of 63 patients was 68 years. While 38% of these patients are <65 years old, 62% of them are 65 years and older, these data are compatible with the literature. The increase in the frequency of SICH in advanced ages can be explained by the fact that cerebral vascular structures become more fragile and the prevalence of hypertension (HT) increases.

A positive relationship was found between male gender and SICH. In the case-control studies of Ariesen et al. the odds ratio was found to be 1.35, and in cohort studies, this ratio was found to be 4.64 (14). Studies investigating the relationship between gender and prognosis have also been reported. According to this; In a study by Davis et al. it was accepted that gender is not a determining factor on prognosis, while in a study by Castellanos et al., female gender was reported to be associated with a good prognosis (15,16). In our study, 27 (42%) of 63 patients were female and 36 (58%) were male, which is consistent with the distribution reported in the literature. The high rate of male reported in the studies resulted in the acceptance of male gender as a risk factor.

When the etiology of spontaneous intracerebral hematomas was examined, it was stated that diseases such as hypertension, amyloid angiopathy, vascular anomalies and

coagulopathies played a role (17). Among them, especially the history of hypertension often plays a role in the etiology. In a multicenter study conducted in our country, the history of HT was reported to be 79.2% in patients undergoing SICH (18). Sandoval et al. They found that the most common cause of SICH was HT (69%), and obesity was the second most common (19). In a study examining the relationship between a history of HT and mortality, it was reported that high blood pressure was closely associated with mortality and morbidity (20). Considering the résumés of the patients in our study; 38 (46%) had hypertension, 16 (20%) had cardiac disorders, 7 (8%) had ischemic CVD, 6 (7%) had diabetes, 3 (3%) had chronic renal failure. While there was no known systemic disease in 12 patients (16%). Although the rate of HT history in our patients is lower than those reported in the literature, it seems to be in the first place in the etiology in our country as well.

Oral anticoagulant use is considered an important predisposing factor in the development of spontaneous intracerebral hematoma. It has been reported that the use of anticoagulants causes an increase in the volume of the hematoma and is associated with a poor prognosis (21). In another study, it was determined that approximately 20% of SICHs used OAC, and it was reported that the risk of SICH occurrence was 7-10 times higher in patients receiving OAC treatment (22). In our study, while 18 (28%) of the patients were using oral anticoagulants, 45 (72%) were not. This rate is consistent with the data reported in the literature.

Patients with spontaneous intracerebral hematoma may present to the clinic with many different symptoms ranging from mild headache to coma. Of these, 8-18% of patients present with acute stroke (23). In a study examining the state of consciousness of patients upon arrival, it was reported that 55% of the patients were conscious, while 45% had a change in consciousness (24). In our study; 32 (44%) had altered consciousness, 32 (44%) had motor deficits, 5 (6%) had speech disorders, and 4 (6%) had facial paralysis. These data seem to be compatible with the literature.

The admission GCS of the patients is one of the important parameters that play a role in the prognosis. Eroglu et al. In a study of 104 cases, it was reported that there were 61 patients (58%) with a GCS of <7 and 43 patients (42%) with a GCS of >7 in the evaluation of baseline GCS (25). In another retrospective study, it was reported that 9 (22%) of the patients had a GCS <5, 26 (63%) had a GCS of 5-12, and 6 (15%) had a GCS of 13-15 (26). In our study, the initial GCS of the patients was; 35 (55%) had a GCS <5, 20 (32%) had a GCS of 6-12, and 8 (13%) had a GCS of 13-15. Contrary to what has been reported in the literature, our patients mainly comprised the group with a GCS score of 13-15.

Although the localization of the hematoma is in the

cerebral hemispheres with a frequency of 80%, different rates of bleeding localizations have been reported in the literature. In a study, it was reported that putaminal hematomas were the most common with a rate of 34% (27). In another study, it was reported that 55% of hematomas were deep, 41% were lobar, and 4% were pontine (25). When the hematoma localizations in our study were examined, 47% were lobar, 40% were deep, 8% were cerebellar, and 5% were brainstem. While the most common localization reported in the literature was deep localization, lobar hemorrhages were in the first place in our data.

The volume of the hematoma plays an important role in the prognosis of patients with spontaneous intracerebral hematoma, as well as its localization. In a study, it was shown that only one of 71 patients with parenchymal hemorrhage larger than 30 cm³ could live independently in daily life 30 days after the acute event (28). Tuhirim et al. reported in their study that there was a significant increase in the mortality rate when the hematoma volume exceeded 30 cm³ (29). Eroglu et al. in his study, it was reported that there were 59 (56%) patients with <30cm³ and 45 (44%) patients with >30cm³25. When the hematoma volumes of the patients in our study were calculated; It was determined that 55% were <30 cm³ and 45% were greater than >30 cm³. These data show parallelism with the rates reported in the literature.

In the diagnosis of spontaneous intracerebral hematoma, it is of great importance that the parameters such as gender, age, trauma history, accompany systemic diseases, oral anticoagulant use are questioned in detail, and that the presenting GCS and neurological examination findings are meticulously performed. Careful evaluation of the localization and volume of the hematoma in brain CT can guide the prognosis.

CONCLUSION

As a result; We found that the demographical, clinical and radiological data of the cases in our study, which we analyzed retrospectively, were significantly similar to the articles reported in the literature.

Etik Kurul: Bu çalışmada lokal etik kuruldan 01.03.2022 / 3 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.





Sorumlu Yazar: Erhan Arıkan, Bilecik Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Bilecik, Turkey
e-mail: dr.erhan.arikan@gmail.com

REFERENCES

1. Qureshi AI, Mendelow AD and Hanley DF. Intracerebral haemorrhage. *Lancet* 2009; 373(9675):1632-44.
2. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344(19):1450-60.
3. Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke* 2014;9(7):840-55.
4. Hong KS, Bang OY, Kang DW, et al. Stroke statistics in Korea: Part I. Epidemiology and risk factors: A report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke* 2013;15(1):2-20.
5. Sacco S, Marini C, Toni D, et al. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009;40(2):394-9.
6. Broderick J, Connolly S, Feldmann E, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007;38(6): 2001-23.
7. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006; 66(8): 1175-81.
8. Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, et al. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke* 2011;42(1):73-80.
9. Babu R, Bagley JH, Di C, et al. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention. *Neurosurg Focus* 2012;32(4):E8
10. Fric-Shamji EC, Shamji MF, Cole J, et al. Modifiable risk factors for intracerebral hemorrhage: study of anticoagulated patients. *Can Fam Physician* 2008;54(8):1138-9.
11. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in pooled prospective study. *Stroke* 2007;38(10):2718-25.
12. Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, et al. What determines good recovery in patients with the most severe strokes The Copenhagen stroke study. *Stroke* 1999;30(10):2008-2012.
13. Tekinarslan I, Guler S and Utku U. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: Etiology and Yearly Prognostic Factors. *Turk J Neurol* 2012;18(3):88-95.
14. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, et al. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003;34(8):2060-5.
15. Davis SM, Broderick J, Hennerici M, et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2006;66(8):1175-81
16. Castellanos M, Leira R, Tejada J, et al. Predictors of good outcome in medium to large spontaneous supratentorial intracerebral haemorrhages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):691-5.
17. Bakir A, Yilmaz R, Sarilar C, et al. Intracerebral Hematomas. *Turk J Neurosurg* 2006;16(1):42-4.
18. Ozdemir G, Ozkan S, Uzuner N, et al. Major risk factors for cerebrovascular diseases in Turkey. *Turkish multicenter stroke study. Turk J Cerebrovascular Diseases* 2000; 6(2):31-5.
19. Ruiz-Sandoval JL, Ortega-Alvarez L, García-Navarro V, et al. Intracerebral haemorrhage in a referral hospital in the central-western region of Mexico. *Rev Neurol* 2005;40(11):656-60
20. Willmot M, Leonardi-Bee J and Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: A systematic review. *Hypertension* 2004;43(1):18-24.
21. Flibotte JJ, Hagan N, O'Donnell J, et al. Warfarin, hematoma expansion, and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2004;63(6):1059-64.
22. Zubkov AY, Mandrekar JN, Claassen DO, et al. Predictors of outcome in warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Arch Neurol* 2008;65(10):1320-5.
23. Gurol ME, Krespi Y, Tugcu B, et al. Istanbul stroke registry: Analysis of 1260 consecutive patients. *Euro j neurology* 2001;8(suppl 2):13-4.
24. Ozer F, Elmaci I, Aysal F, et al. Spontaneous intracerebral hematoma: Analysis of 177 cases *Dusunen Adam* 1991;4(3):64-70.
25. Eroglu A, Atabey C, Topuz AK, et al. Evaluation of 104 cases with spontaneous intracerebral hematoma *Turk J Neurosurg* 2012;22(3):167-70.
26. Albayrak S, Atci IB and Durdag E. Retrospective Analysis of 41 Cases with Spontaneous Intracerebral Hematomas *F.U.Sag.Bil.Tip Derg* 2013;27(3):121-4.
27. Thomas BD. Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, in Wilkins RH, Rengachary SS (ed): *Neurosurgery*. New York: Mc Graw-Hill Book Company 1985;1510-7.
28. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, et al. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke* 1993;24(7):987-93.
29. Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, et al. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 1995;23(5):950-4.

SLC34A1 Genindeki Homozigot Mutasyona Bağlı Gelişen İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemili Olgu Sunumu

Case Report of Idiopathic Infantile Hypercalcemia Due to Homozygous Mutation in SLC34A1 Gene

 Yeşim Küçükkağnıcı¹,  Beray Selver Eklioğlu¹,  Mehmet Emre Atabek¹,  Serdar Ceylaner²

¹Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye

²İntergen Genetik Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Recived: 20 Ocak 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 12 Mart 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Yeşim Küçükkağnıcı,
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye
e mail: onenyessim@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

İdiyopatik infantil hiperkalsemi (IHH); hiperkalseminin nadir sebeplerindedir. Dehidrasyon, kusma ve gelişememe ile karakterize en sık 24-hidroksilazdaki (CYP24A1) mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır. Son zamanlarda, böbrekte eksprese edilen sodyum fosfat kotransporter'da (SLC34A1) mutasyonlar, idiyopatik infantil hiperkalseminin ek bir nedeni olarak keşfedildi. Bu yazıda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan bilateral nefrokalsinozis saptanan idiyopatik infantil hiperkalsemi tanılı bir olgu sunulmuştur. Artmış nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği riskleri nedeni ile özellikle ailede nefrolithiazis öyküsü olan ve akraba evliliği olan hastalarda akılda tutulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperkalsemi, nefrolithiazis, infant

ABSTRACT

Idiopathic infantile hypercalcemia (IHH) is a rare cause of hypercalcemia. It is a disease characterized by dehydration, vomiting and failure to thrive, most commonly caused by mutations in 24-hydroxylase (CYP24A1). Recently, mutations in the sodium phosphate cotransporter (SLC34A1) expressed in the kidney were discovered as an additional cause of idiopathic infantile hypercalcemia. In this article, a case of idiopathic infantile hypercalcemia with bilateral nephrocalcinosis with homozygous mutation in the SLC34A1 gene is presented. Due to the increased risk of nephrocalcinosis and kidney failure, it should be kept in mind especially in patients with a family history of nephrolithiasis and consanguineous marriages.

Key words: Hypercalcemia, nephrolithiasis, infant



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Küçükkağnıcı Y, Eklioğlu BS, Atabek ME, Ceylaner S. SLC34A1 Genindeki Homozigot Mutasyona Bağlı Gelişen İdiyopatik İnfantil Hiperkalsemili Olgu Sunumu. Mev Med Sci. 2022;2(2): 75-77

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Hiperkalsemi renal, gastrointestinal, nörolojik bozukluklarla ortaya çıkan; nadir görülen bir bozukluktur. Bilinçsiz D vitamini kullanımı sonucu görülebildiği gibi, hiperparatiroidizm, kalsiyum sensor reseptör mutasyonu sonucu, malign granüloamatöz hastalıklar ile birlikte ve idiyopatik olarak görülebilmektedir. Nadir sebeplerden olan idiyopatik infantil hiperkalsemi (IHH); hiperkalsemi, dehidrasyon, kusma ve gelişememe ile karakterize en sık 24-hidroksilazdaki (CYP24A1) mutasyonlardan kaynaklanan bir hastalıktır (1). Son zamanlarda, böbrekte eksprese edilen sodyum fosfat kotransporter'da (SLC34A1) mutasyonlar, idiyopatik infantil hiperkalseminin ek bir nedeni olarak keşfedildi. IHH'de şiddetli hiperkalsemi, hiperkalsiüri, düşük paratiroid hormon seviyesi, nefrolitiazis ve böbrek yetmezliği görülebilir. Bu yazıda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon saptanan bilateral nefrokalsinozis saptanan idiyopatik infantil hiperkalsemi tanılı bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Üç yaş 1 aylık kız hasta kardeşinde nefrolitiazis öyküsü olması nedeni ile tarafımıza başvurmuştu. Aralarında akraba evliliği olan baba ile annenin 2. gebelik 2. canlı doğumu olarak doğmuştur. Fizik muayenesinde ağırlığı 13,5kg (-0,37sd), boyu 95,7 cm (0,23 sd) olan hastanın sistemik muayenesi tamamen doğal olup, puberte muayenesi tanner evre 1 ile uyumluydu. Laboratuvar tetkiklerinde; kalsiyum:10,8 mg/dl (8,4-10,2 mg/dl), fosfor:4,5 mg/dl, ALP:305 U/L, D vit:25 ng/ml, PTH:29,2 ng/L, idrar Ca/kreatinin:0,19 saptanması üzerine yapılan üriner ultrasonografide bilateral nefrolitiazis saptanmıştır. İki kardeşte de bilateral nefrolitiazis saptandığı için yapılan moleküler analizde; hastamızda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon (c.1438_1440delTTC) tespit edilmiştir. Bu nedenle genetik analiz yapılan aile bireylerinden anne ve babada da aynı gende heterozigot mutasyon saptanmış; nefrolitiazisli diğer kardeşte ise aynı gende homozigot mutasyon gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Kalsiyum ve fosfor, böbrek tarafından oldukça dar sınırlar içerisinde tutularak, kemik mineralizasyonunu ve hücrel aktiviteleri gerçekleştirir (2). 25-OH-D3 ve 1,25-OH-D3'ün degradasyonunu sağlayan 24- hidroksilaz enzimini kodlayan CYP24A1 genindeki mutasyonlar infantil hiperkalsemiye

sebebe olur. Son zamanlarda, Na-PO₄ (sodyum-fosfat) kotransporter 2a (NPT2a)'yı kodlayan SLC34A1 genindeki mutasyonların da hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipofosfatem ve 1,25-OH-D3 birikimine yol açtığı saptandı. NPT2a ve NPT2c böbrekte SLC34A3 tarafından eksprese edilir ve fosfat geri emilir (1). D vitamini, PTH ve fibroblast growth faktör 23 (FGF23), kalsiyum ve fosfor kontrolünü sağlar. FGF23, NPT2a yoluyla fosfatın renal reabsorbsiyonunu kısıtlayan bir fosfatondur. Ayrıca FGF23, 24 hidroksilazı aktive, 1 α hidroksilazı inhibe eder ve 1,25-OH-D3 düzeyini azaltır (3). SLC34A1 geninde mutasyon olduğunda, renal fosfat reabsorbsiyonu azalır. Hipofosfatem, FGF23 üretimini artırır ve 1 α hidroksilazı aktive olur. 1,25-OH-D3 düzeyinin artmasıyla da hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve nefrokalsinozis gelişir (4).

İnfantil hiperkalsemi klinik olarak kusma, poliüri, dehidratasyon, nefrokalsinozis, dehidratasyon, hipotoni, büyüme gelişme geriliği ile prezente olur (2). Ronnefarth ve arkadaşları çalışmalarında hiperkalsiüri ile nefrokalsinozisi ilişkili bulmuşlardır (5). NPT2a mutasyonuna bağlı idiyopatik infantil hiperkalsemili hastalarda nefrokalsinozis prevalansı bildirilmemiştir. Ancak literatürde SLC34A1 geninde mutasyon olan hastalarda nefrokalsinozis saptanmıştır (3,6,7).

Bizim hastamızda ve kardeşinde bilateral nefrolitiazis olması nedeniyle yapılan moleküler incelemede, vakamızda SLC34A1 geninde homozigot mutasyon (c.1438_1440delTTC) tespit edilmiştir. Aile bireylerinden anne ve babada da aynı gende heterozigot mutasyon saptanmış; nefrolitiazisli diğer kardeşte ise aynı gende homozigot mutasyon gözlenmiştir. Hastamızda hiperkalsemi vardı, ancak biliyoruz ki normokalsemik fazda olan hastalarda bile, anlamlı hiperkalsiüri ve yüksek 25(OH)D3 düzeylerine bağlı idiyopatik infantil hiperkalsemi görülen vakalar görülmüştür (8,9). Ayrıca tablo 1'de literatürde nefrokalsinozisle başvuran iki vakanın serum kalsiyum ve idrar kalsiyum/kreatinin değerleri gösterilmiştir (10,11). Nefrokalsinozis ve nefrolitiazis, CYP24A1 ve SLC34A1 mutasyonlarının tipik sonucudur, etkilenen hemen hemen tüm bireylerde saptanır (1,3,12,13).

Sonuç olarak, IHH erken dönemde tanı alabildiği gibi yetişkinlik döneminde de prezente olabilen bir hastalıktır. Artmış nefrokalsinoz ve böbrek yetmezliği riskleri nedeni ile özellikle ailede nefrolitiazis öyküsü olan, akraba evliliği olan

Tablo 1. Erkek ve kadın bireyler için sağ-sol kadans P değerleri.

| Referanslar | Yaş, yıl/cinsiyet | Bulgu | Serum Kalsiyumu | İdrar Kalsiyum/kreatinin |
|-----------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|--------------------------|
| Hastamız | 3 yaş 1 aylık, K | Bilateral Nefrolitiazis | 10,8 mg/dl | 0,19 |
| Kang SJ, et al. (10) | 28 günlük, K | Bilateral Nefrokalsinozis | 12,8 mg/dl | 2,81 |
| Kurnaz E, et al. (11) | 7 aylık, K | Bilateral nefrokalsinozis | 14,5 mg/dl | 0,8 |

hastalarda akılda tutulması gerekmektedir. Moleküler tanı, IIH tanısında önemli bir yer tutar ve etkilenen kardeşlerde D vitamini uygulanmasını önlemek için genetik danışmanlık önerilmelidir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Yeşim Küçükkağnıcı, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı Konya, Türkiye




e-mail: onenyessim@hotmail.com

KAYNAKLAR

- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365:410-21.
- Prie D, Friedlander G. Genetic disorders of renal phosphate transport. *N Engl J Med* 2010;362:2399-409.
- Wagner CA, Hernando N, Forster IC, et al. The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters. *Pflugers Arch* 2014;466:139-53.
- Schlingmann KP, Ruminska J, Kaufmann M, et al. Autosomal-recessive mutations in SLC34A1 encoding sodium-phosphate cotransporter 2A cause idiopathic infantile hypercalcemia. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:604-14.
- Perwad F, Azam N, Zhang MY, et al. Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice. *Endocrinology* 2005;146:5358-64.
- Ronnefarth G, Misselwitz J. Nephrocalcinosis in children: A retrospective survey. Members of the Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Nephrologie. *Pediatr Nephrol* 2000;14:1016-21.
- Rajagopal A, Braslavsky D, Lu JT, et al. Exome sequencing identifies a novel homozygous mutation in the phosphate transporter SLC34A1 in hypophosphatemia and nephrocalcinosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2451-6.
- Halbritter J, Baum M, Hynes AM, et al. Fourteen monogenic genes account for 15% of nephrolithiasis/nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:543-51.
- Pronicka E, Rowińska E, Kulczycka H, et al. Persistent hypercalciuria and elevated 25-hydroxyvitamin D3 in children with infantile hypercalcaemia. *Pediatr Nephrol* 1997;11:2-6.
- Kang SJ, Lee R, Kim HS. Infantile hypercalcemia with novel compound heterozygous mutation in SLC34A1 encoding renal sodium-phosphate cotransporter 2a: A case report. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019;64-7.
- Kurnaz E, Savaş Erdeve Ş, Çetinkaya S, et al. Rare Cause of Infantile Hypercalcemia: A Novel Mutation in the SLC34A1 Gene. *Horm Res Paediatr* 2019; 91:278-84.
- Meusburger E, Mündlein A, Zitt E, et al. Medullary nephrocalcinosis in an adult patient with idiopathic infantile hypercalcaemia and a novel CYP24A1 mutation. *Clin Kidney J* 2013;6:211-5.
- Nesterova G, Malicdan MC, Yasuda K. et al. 1,25-(OH)2D-24-hydroxylase (CYP24A1) deficiency as a cause of nephrolithiasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:649-57.

Granülomatöz Apendisit

Granulomatous Appendicitis

 Meryem İlkay Eren Karanis¹,  İlknur Küçükosmanoğlu¹,  Alpaslan Şahin²

¹Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği,
Konya, Türkiye,

²Konya Şehir Hastanesi, Genel Cerrahi
Kliniği, Konya, Türkiye

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 14 Mart 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 30 Haziran 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Meryem İlkay Eren Karanis,

Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği,
Konya, Türkiye

e mail: dr-ilkay@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Granülomatöz apandisit nadirdir ve apendektomi materyallerinin %2'sinden azında görülür. Granülomatöz apandisit enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz birçok nedeni vardır. Karın ağrısı, mide bulantısı, ateş şikayetiyle acil servise başvuran 22 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde rebaund, defans saptanmıştır. Lökosit 12590/mm³ idi. Ultrasonografide apandiks çapı 14 mm ölçülmüştür. Apendiks tümörü düşünülen hastaya sağ hemikolektomi + omentektomi + mezenterik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Duvarı kalınlaşmış, lümeni genişlemiş ve nekrotik hal almış olan apendiksten hazırlanan kesitlerde akut ve kronik yangısal infiltrasyon ve az sayıda granülom yapısı görülmüştür. "Granülomatöz apandisit" olarak raporlanan olgu cerrahi rezeksiyon dışında tedavi almamıştır, beş yıldır takip edilen hastanın ek şikayeti olmamıştır. Granülomatöz apandisitlerin %5-10'u Crohn hastalığına bağlıdır. Apendikte granülomatöz yangı yapan diğer nedenler arasında yersinia enfeksiyonu, tüberküloz, sarkoidoz, aralıklı apandisit, yabancı cisim reaksiyonu, fekalite bağlı tikanıklıklar, divertikülit, mukosel ve tümör yer almaktadır. Granülomatöz apandisit tanısı alan hastalar granülomatöz apandisit yapan nedenler yönünden araştırılmalı ve özellikle Crohn hastalığı açısından uzun dönem takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Apendiks, granülomatöz apandisit, crohn hastalığı

ABSTRACT

Granulomatous appendicitis is rare and occurs in less than 2% of appendectomy materials. Granulomatous appendicitis has many infectious and non-infectious causes. Physical examination revealed rebound and defense in a 22-year-old male patient who was admitted to the emergency department with complaints of abdominal pain, nausea, and fever. The leukocyte was 12590/mm³. On ultrasonography, the diameter of the appendix was 14 mm. Right hemicolectomy+omentectomy+mesenteric lymph node dissection was performed for the patient who was thought to have appendix tumor. Acute and chronic inflammatory infiltration and a small number of granuloma structures were observed in the sections prepared from the appendix, whose wall was thickened, lumen enlarged and necrotic. The case reported as "granulomatous appendicitis" did not receive any treatment other than surgical resection, and the patient, who was followed up for five years, had no additional complaints. 5-10% of granulomatous appendicitis is due to Crohn's disease. Other causes of granulomatous inflammation of the appendix include yersinia infection, tuberculosis, sarcoidosis, intermittent appendicitis, foreign body reaction, fecal obstruction, diverticulitis, mucocoele, and tumor. Patients diagnosed with granulomatous appendicitis should be investigated for the causes of granulomatous appendicitis and should be followed up for a long time, especially in terms of Crohn's disease.

Key words: Appendix, granulomatous appendicitis, crohn's disease



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Eren Karanis Mİ, Küçükosmanoğlu İ, Şahin A. Granülomatöz Apendisit. Mev Med Sci. 2022;2(2): 78-80

"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

GİRİŞ

Granülomatöz apandisit nadirdir ve apendektomi materyallerinin %2'sinden azında görülür. Granülomatöz apandisitlerin büyük çoğunluğu idiopatiktir. %5-10'u Crohn hastalığına bağlıdır. Apendikte granülomatöz yangı yapan diğer nedenler arasında enfeksiyöz hastalıklar, aralıklı apandisit, sarkoidoz ve yabancı cisim reaksiyonları yer almaktadır (1). Granülomatöz apandisit yapan enfeksiyöz durumlar arasında yersinia ve tüberküloz sayılabilir. Bu makalede granülomatöz apandisit olgusunu, granülomatöz apandisit yapan nedenlerle birlikte sunmayı amaçladık.

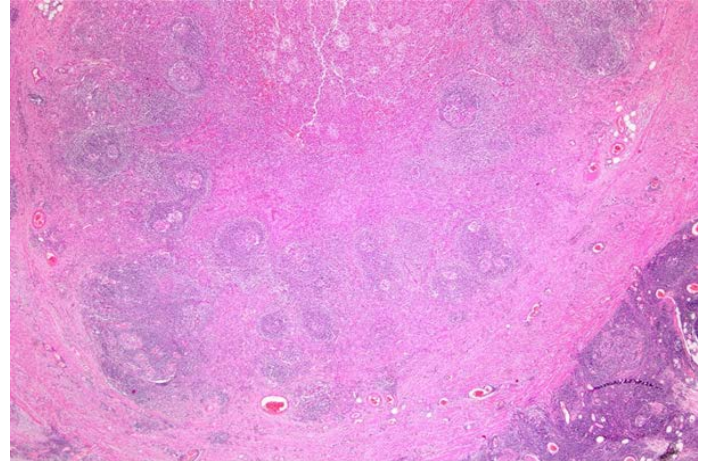
OLGU

Karın ağrısı, mide bulantısı, ateş şikayetiyle hastanemiz acil servisine başvuran 22 yaşında erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde rebaund, defans saptandı. Hemogramında lökosit 12590/mm³ idi. Yapılan abdomen ultrasonografisinde apendiks vermiformis çapı 14 mm ölçüldü. Çevre mezenterik yağlı dokularda inflamasyona sekonder ekojenite artışı izlendi. Apendiks distal ucunda doku bütünlüğü net olarak seçilemedi ve 4 cm'lik loküle sıvı alanı saptandı. Ayrıca sağ alt kadranda büyüğünün kısa aksı 1 cm olan çok sayıda mezenterik lenf nodu izlendi.

Klinik olarak apendiks tümörü düşünülen hastadan ameliyat ve bilimsel yayın için yazılı ve imzalı onam belgesinin alınmasının ardından hastaya sağ hemikolektomi + omentektomi + mezenterik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. 13 cm uzunluğunda kolon, 10 cm uzunluğunda ileum, 10x4x3 cm boyutlarında apendiks, 20x8x1 cm boyutlarında omentum içeren ameliyat materyalinin makroskopik incelemesinde apendiks ileri derecede genişlemiş, duvarı kalınlaşmış, lümeni nekrotik hal almış görünümde idi (Şekil 1). Çekum mukozası

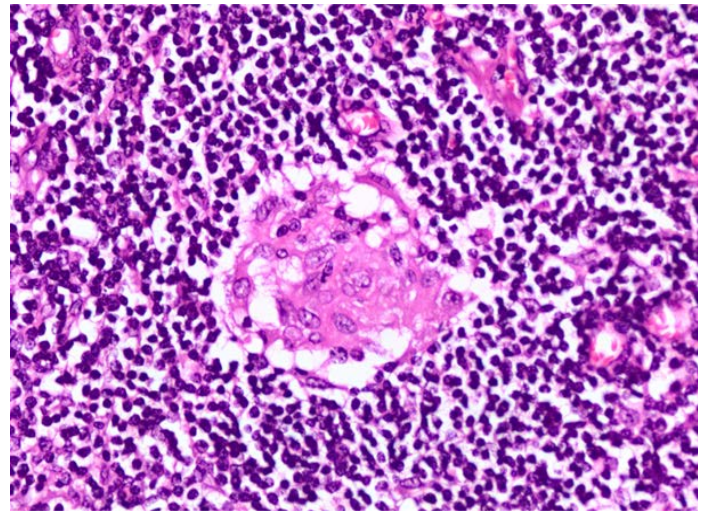


Şekil 1. İleri derecede genişlemiş, duvarı kalınlaşmış, lümeni nekrotik görünümde apendiks.



Şekil 2. Apendiks lümeninde süpüratif inflamasyon, apendiks duvarında fibrozis ve serozaya kadar ilerlemiş kronik yangısal infiltrasyon ile kalınlaşma, lenfoid folliküller içinde granülom yapıları. HEx20

kanamalı, düzensiz görünümde izlendi. Kolon diğer alanlar ve ileum mukozasında makroskopik patoloji izlenmedi. Apendiks çevresinde en büyüğü 3 cm çapında 27 adet mezenterik lenf nodu saptandı. Apendiksten hazırlanan kesitlerde apendiks duvarı kalınlaşmıştı. Serozaya kadar ilerlemiş, yer yer lenfoid folliküller oluşturmuş kronik yangısal infiltrasyon ve lümeni dolduran, mukozada ülserasyon yapmış, lamina propria ve muskularis propriayı da tutan süpüratif inflamasyon izlenmiş olup arada az sayıda, nekroz içermeyen granülom yapılarının varlığı dikkati çekmiştir (Şekil 2, Şekil 3). Benzer bulgular çekumda da izlenmiştir. Kolon diğer alanlarda ve ileumda lezyon görülmemiştir. Mezenterik lenf nodlarında reaktif



Şekil 3. Apendiks duvarındaki lenfoid folliküller içinde granülom yapısının yakından görünümü. HEx400

hiperplazi görülmüştür. Bu bulgularla olgu “granülomatöz apandisit” olarak raporlanmıştır. Cerrahi rezeksiyon dışında tedavi almayan ve beş yıldır takip edilen hastanın ek şikayeti olmamıştır.

TARTIŞMA

Granülomatöz apandisit, apendiks duvarında granülomatöz yangı varlığı ile tanımlanan nadir bir durumdur. Primer (idiyopatik) granülomatöz apandisit oldukça nadirdir ve bir dışlama tanısıdır (2). Sekonder granülomatöz apandisit enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz birçok nedeni vardır. Granülomatöz apandisit, Crohn hastalığı, yersinia enfeksiyonu, tüberküloz, sarkoidoz, aralıklı apandisit, yabancı cisim reaksiyonu, fekalite bağlı tıkanıklıklar, divertikülit, mukosel, tümör gibi durumlarda görülür (1,2).

Batı ülkelerinde granülomatöz apandisit en sık nedeni Crohn hastalığı ve Yersinia enfeksiyonu iken; tropikal ve subtropikal ülkelerde tüberküloz ve parazitik enfestasyonlar gibi enfeksiyöz durumlar başlıca granülomatöz apandisit nedenleridir.

Aralıklı apandisit, günümüzde granülomatöz apandisitlerin önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Aralıklı apandisitte rüptüre olmuş apandisiti apendektomi yapmak yerine antibiyotikle tedavi tercih edilir ve 4-6 hafta sonra apendektomi uygulanır. Geciken apendektomi vakalarının %50'sinde apendiks duvarında fibrozis ile kalınlaşma, kronik yangısal infiltrasyon, lenfoid agregatlar ve granülomatöz yangı görülebilir. Bu bulgular Crohn hastalığına benzerdir. Böyle olgularda sistemik granülomatöz hastalığı dışlamak için uzun süre klinik takip gereklidir (3). Bizim olgumuz da beş yıldır takip edilmekte olup ek şikayeti olmamıştır.

Crohn hastalığında; apendiks duvarı kalınlaşmıştır, fibrotiktir. Yamalı tutulum olabilir. Nötrofilik kriptit, kriptit apsesi, fissür, fistül görülebilir. Transmural lenfoid agregatlar ve fibrozis sıklıkla vardır (4). Crohn hastalığında apendikste az sayıda granülom izlenir. Buna karşın idiyopatik granülomatöz apandisitte çok sayıda granülom yapısı görülür (5). Hastalık tablosu oluşmadan önce gerçekleştirilen apendektominin; inflamatuvar barsak hastalığının gelişmesinde ve şiddetinin azaltılmasında katkı sağladığı gösterilmiştir (6).

Yersinia enfeksiyonunda apendiks mukozasında, lenfoid kümelerde sıklıkla süpüratif germinal merkezler ve granülomatöz yangı görülür (1). Granülomatöz apandisit saptanan olgular, bizim olgumuzda da olduğu gibi genellikle akut apandisit tablosu ile hastaneye başvurur (7).

Granülomatöz apandisit, apendiks duvarında belirgin kalınlaşmaya neden olarak klinik ve radyolojik olarak tümörlerle karışabilir ve bu durum sağ hemikolektomi gibi daha agresif cerrahi tedavilerin uygulanmasına yol açabilir (8). Özellikle genç hastalarda apendikste tümöral lezyonu

düşündürecek klinik ve radyolojik bulgular izlendiği zaman ayırıcı tanıda granülomatöz apandisit akla gelmelidir. Agresif cerrahi tedaviler uygulanmadan önce basit apendektomi yapılarak patolojik tanının beklenmesi yararlı olacaktır.

Granülomatöz apandisit tanısı alan hastalar granülomatöz apandisit yapan nedenler yönünden araştırılmalı ve özellikle Crohn hastalığı açısından uzun dönem takip edilmelidir.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Meryem İlkay Eren Karanis, Konya Şehir Hastanesi, Patoloji Kliniği, Konya, Türkiye
e-mail: dr-ilkay@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. Colucci N, Meyer J, Puppa G, et al. Granulomatous appendicitis: A perioperative challenge. *BMJ Case Reports CP* 2020;13(10):e238955.
2. Abdull Gaffar B. Granulomatous diseases and granulomas of the appendix. *Int J Surg Pathol* 2010;18(1):14-20.
3. P Shivakumar, RP Shanmugam, CS Mani. Idiopathic granulomatous appendicitis: a rare appendicular pseudo tumor. *Trop Gastroenterol* 2010;31(2):130-1.
4. Mostyka M, Fulmer CG, Hissong EM, et al. Crohn Disease Infrequently Affects the Appendix and Rarely Causes Granulomatous Appendicitis. *The American Journal of Surgical Pathology* 2021;45(12):1703-6.
5. Dudley TH Jr1, Dean PJ. Idiopathic granulomatous appendicitis, or Crohn's disease of the appendix revisited. *Hum Pathol* 1993;24(6):595-601.
6. Bronner MP. Granulomatous appendicitis and the appendix in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 2004;21(2):98-107.
7. Tucker ON, Healy V, Jeffers M, et al. Granulomatous appendicitis. *Surgeon* 2003;1(5):286-9.
8. Shivakumar P, Shanmugam RP, Mani CS. Idiopathic granulomatous appendicitis: A rare appendicular pseudo tumor. *Trop Gastroenterol* 2010;31(2):130-1.

A Rare Disease with Unique Findings: *ROR2*-Associated Autosomal Recessive Robinow Syndrome

Benzersiz Bulguları Olan Nadir Bir Hastalık: *ROR2* İlişkili Otozomal Resesif Robinow Sendromu

 Hayriye Nermin Keçeci¹,  Hatice Koçak Eker²,  Hüseyin Çaksen¹

¹Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Pediatric Genetics, Konya, Turkey

²Konya City Hospital, Medical Genetics, Konya, Turkey

Makale Tarihleri/Article Dates:

Geliş Tarihi/Received: 22 Mayıs 2022

Kabul Tarihi/Accepted: 15 Temmuz 2022

Yayın Tarihi/Published Online:

12 Ağustos 2022

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Hayriye Nermin Keçeci,
Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Departments of Pediatric Genetics, Konya, Turkey
e mail: hayriyenerminuslu@hotmail.com

Açıklama/Disclosure: Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.

ÖZET

Robinow sendromu (RS), ayırt edici kraniyofasiyal özellikler, iskelet anormallikleri ve diğer anomalilerle karakterize, otozomal dominant (DRS) ve resesif (RRS) kalıtılan konjenital bir iskelet displazisidir. Sebeplere sahip genler heterojendir. Robinow sendromunun tüm tipleri genel olarak benzer klinik özelliklere sahip olsa da, bazı genotip-fenotip korelasyonları vardır. Burada amacımız dış tedavisi için başvuran, dismorfik özellikler nedeniyle pediatrik genetik polikliniğine sevk edilen ve *ROR2*'ye bağlı Robinow sendromu tanısı alan 11 yaşındaki kadın hastanın klinik bulgularını tanımlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Otozomal resesif, çarpık dişler, mezomeli, robinow sendromu, *ROR2*, skolyoz

ABSTRACT

Robinow syndrome (RS) is a congenital skeletal dysplasia with autosomal dominant (DRS) and recessive (RRS) inheritance, characterized by distinctive craniofacial features, skeletal abnormalities and other anomalies. Causative genes are heterogeneous. Although all types of Robinow syndrome have generally similar clinical features, there is some genotype-phenotype correlation. Here, our aim is to describe the clinical findings of an 11 year-old female patient who applied for dental treatment, was referred to the pediatric genetics outpatient clinic due to dysmorphic features, and was diagnosed with *ROR2*-related Robinow syndrome.

Key words: Autosomal recessive, crooked teeth, mesomelia, robinow syndrome, *ROR2*, scoliosis



Atıf yapmak için/ Cite this article as: Keçeci HN, Koçak Eker H, Çaksen H. A Rare Disease with Unique Findings: *ROR2*-Associated Autosomal Recessive Robinow Syndrome. Mev Med Sci. 2022;2(2): 81-84

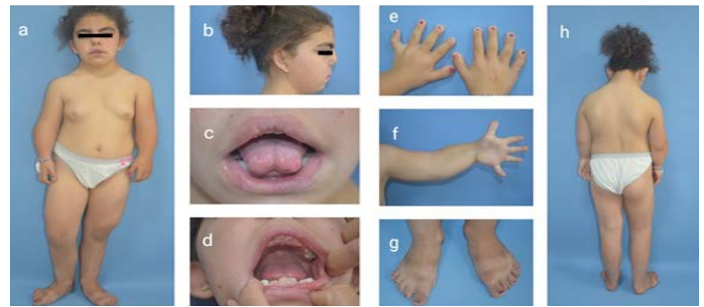
"This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)"

INTRODUCTION

Robinow syndrome (RS) was first described by Meinhard Robinow in 1969. It is genetically heterogeneous and is caused by pathogenic variants of *ROR2*, *NXN*, *WNT5A*, *DVL1* and *DVL3*. While homozygous variants of the *ROR2* gene cause Robinow syndrome, heterozygous variants may be associated with brachydactyly type B1 (BDB1), which is manifested by hypoplasia/aplasia of the distal phalanges and nails of the hands and feet. RS have distinguishable facial features such as relative macrocephaly, flat face, hypertelorism and prominent eyes, short nose and anteverted nasal wings, gingival hyperplasia, crowded teeth, triangular mouth, groove in the middle of the lip, bifid tongue (1). In this paper, we present the clinical findings of an 11 year-old female patient who was referred to the pediatric genetics outpatient clinic for dysmorphic features and was diagnosed with *ROR2*-related Robinow syndrome.

CASE

The patient, who was evaluated by the dentist for crooked teeth, was referred to the pediatric genetics department due to dysmorphic facial appearance. Our patient was the second living child of healthy Turkish parents from the same village. It was learned that she was followed up in the antenatal period due to shortness in the stature and arms. Invasive prenatal testing was recommended to the family. Cytogenetic analysis was performed with cordocentesis and normal karyotype was determined. She was born at term by Caesarean section. Her birth weight was 3050 g (-0,65 SDS) and her height was 45 cm (-2,1 SDS). The patient, whose limb was found to be short, was discharged after being observed in the neonatal unit for a few days for follow-up. When the developmental stages of the patient are evaluated, it has been learned that she has gained the ability to hold her head up, sitting, walking and speaking on time. Her mother, father, and sister's heights and hand-foot sizes were normal. There was no dysmorphic finding similar to the case. In our examination; weight 42 kg (1.4 SDS), height 123 cm (-2 SDS), head circumference 54 cm (0.86 SDS), stroke length 105 cm, mesomelic shortness especially in the upper extremity. The head was relatively macrocephalic, flattened face, midface hypoplasia, widely spaced and prominent eyes, lateral lower palpebral fissure was everted. She had a broad nasal root, tubular and short nose, narrow and anteverted nostrils. Wide and triangular mouth with downward-turned corners of the mouth, bifid tongue, ankyloglossia, gingival hypertrophy and crooked teeth, retromicrognathia were noted. Ears prominent and antihelical folds reduced. Brachydactyly was detected in the finger examination. There were no distal interphalangeal lines of the 2-5 fingers. There were cutaneous syndactyly and hypoplastic nails. Thumbs were broad and prominent. Bilateral 5th fingers



- a) Relative macrocephaly, midface hypoplasia, low-set ears, hypertelorism, wide palpebral fissures, downslanting palpebral fissures, prominent eyes, long eyelashes, short, upturned nose, broad nasal bridge, anteverted nares.
 b) Flat facial profile, long philtrum, micrognathia, retrognathia.
 c) Downturned mouth corners, triangular mouth, groove in the middle of the lip, macroglossia, bifid tongue.
 d) Gingival hyperplasia, crowded teeth.
 e) Small hands, brachydactyly, clinodactyly, broad thumbs, cutaneous syndactyly, nail dysplasia.
 f) Mesomelic shortening.
 g) Broad toes, brachydactyly.
 h) Scoliosis.

Figure 1. Clinical features of Robinow syndrome in our patient

were clinodactylic. Supination at the wrist was limited. The feet were large, with brachydactyly in the toes. Scoliosis was detected in the thoracic region. Puberty Tanner stage 3 and labia majors were observed as hypoplastic (Figure 1). Despite the fact that our patient completed the neurodevelopmental stages on time, she struggled in school. Her bashful demeanor drew our attention.



- a) Scoliosis, vertebral segmentation defects (hemivertebrae, butterfly vertebra) and fused ribs.
 b-c) Radioulnar dislocation and mesomelia.
 d) Brachymesophalangism and clinodactyly of the 5th finger.

Figure 2. Radiological features of Robinow syndrome seen in this patient

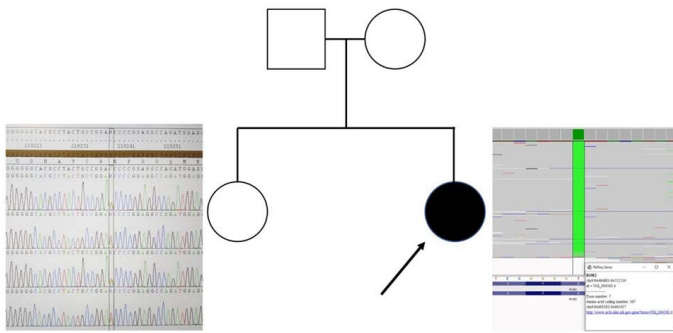


Figure 3. Chromatogram of identified disease-causing variant in patient; *ROR2*: c.1100A>T (p.Asn367Ile). IGV view of variant detected in patient and pedigree of patient.

X-ray examination; scoliosis, block vertebra and hemivertebra appearance in the thoracic region, acromesomelia and radioulnar dislocation, fusion in the ribs, and hypoplasia of the middle phalanges of the bilateral 5th fingers were observed (Figure 2).

The *ROR2* gene sequence analysis was performed considering the autosomal recessive Robinow syndrome with acromesomelic shortening when the distinctive face abnormalities, limb malformations, radiographic results, and being from the same village were reviewed. Our differential diagnoses included Jarcho-Levin syndrome, Spondylocostal dysostosis, and Omodysplasia, which are other autosomal recessive diseases. In sequence analysis, the *ROR2* gene (NM_004560.4): c.1100 A>T (p.Asn367Ile) (N367I) homozygous missense variant was detected (Figure 3). This variant, detected according to The American College of Medical Genetics and Genomics criteria, was considered pathogenic with a high probability. Since the mother and father did not want another pregnancy, they did not accept the genetic examination. The healthy sister carried this variant heterozygous. Genetic counseling was given to the family about this rare syndrome and the possibilities of preimplantation genetic diagnosis were explained if pregnancy is considered. Informed consent was obtained from all guardians for these procedures and for the publication of data and photographs.

DISCUSSION

Robinow syndrome (RS), a genetically heterogeneous skeletal dysplasia. Genes responsible for RS (*WNT5A*, *ROR2*, *FZ2*, *DVLI1*, *DVL3*, *NXN*) are part of the noncanonical Wnt signaling pathway (2). Wnt signaling pathway regulates cell motility, survival, proliferation and differentiation, limb development and bone morphogenesis, which play an important role in embryonic development and tissue

formation (3). Autosomal recessive RRS causes the more severe phenotype and is typically caused by biallelic loss-of-function mutations in *ROR2*, *WNT5A* and *NXN* (4,5). In relation to *ROR2*; fewer than 100 cases have been reported in the literature to date. The *ROR2* (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2) gene is located at 9q22.31 belongs to the receptor tyrosine kinase (RTK) family, and its homozygous mutation causes Robinow syndrome, while its heterozygous mutation can lead to brachydactyly type B1 (BDB1) (6). RTKs are involved in the control of most essential cellular processes, including cell proliferation, differentiation, migration and metabolism. *ROR2* contains nine exons. The *ROR2* protein consists of 943 amino acids. Generally, extracellular (containing immunoglobulinlike (Ig) domain, Frizzled-like cysteine-rich domain (FRZ or CRD) and kringle domain (KD)), transmembrane and intracellular (tyrosine kinase (TK), serine/threonine-rich and proline-rich structures) consists of regions (7). According to Afzal et al. the CRD and KD regions have been shown to have an important role for *ROR2* (8). Variants that cause RRS are usually of the nonsense, missense and frameshift type. BDB1-related variants are usually of the nonsense or frameshift type and are located near the N-terminal region of the protein. Truncating variants are cause gain of function (9). *ROR2* (NM_004560.4); c.1100A>T (p.Asn367Ile) homozygous missense variant was detected in our patient. Although this variant is reported as likely pathogenic by Lupski Lab, Baylor-Hopkins CMG, Baylor College of Medicine in 2020, there is no functional evidence in ClinVar for this variant yet (10). The parent and sister were both of average height and lacked brachydactyly. The same variant heterozygous was detected at her sister. This mutation in Exon 7 did not cause brachydactyly type B1 clinic in the sibling. Mutations reported in *ROR2*-associated RS have so far been in exons 5, 7, 8, and 9 of the gene. These mutations correspond to the cysteine-rich domain (CRD), the kringle domain (KD), the region between the KD and TK domains, and the tyrosine kinase domain (TK) of the protein, respectively. People with heterozygous *ROR2* loss-of-function mutations are unaffected carriers (6). We think that this is the reason why our patient's parents and sister with a proven mutation did not show any BDB1 clinic. The phenotype of DRS is reported to be more uncertain. RRS has rib and vertebral anomalies and distinctive limb and unique craniofacial abnormalities that increase the accuracy of clinical diagnosis (11). Beiraghi et al. (12) studied 37 patients with *ROR2*-related RS. The most common craniofacial anomalies were short nose, anteverted nostril, wide nasal bridge, upturned nose, hypertelorism, and midface hypoplasia present in up to 90% of the patients. Musculoskeletal findings such as acromesomelia/mesomelia, short stature, brachydactyly, and hemivertebrae were also reported in up to 90% of patients,

but scoliosis was less common (~77%). These were the most striking features in our patient as well.

While micropenis is seen in all male patients, hypoplastic labia minor/clitoris was detected in approximately 80% of women. It was reported that only 10% of the patients had renal and cardiac anomalies. In addition, developmental delay can be observed in 10-15% of individuals with RS (1). Heart defects and kidney anomalies were not observed in our case.

As a conclusion, RRS is a clinically and radiologically recognizable syndrome. In countries where consanguineous marriage is common, the autosomal recessive inheritance pattern should be considered, and we emphasize the importance of planning genetic testing to provide carrier detection, prenatal diagnosis, and appropriate genetic counseling to families with this disorder.

Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Çıkar Çatışması: Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.

Sorumlu Yazar: Hayriye Nermin Keçeci, Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Departments of Pediatric Genetics, Konya, Turkey

e-mail: hayriyenerminuslu@hotmail.com

REFERENCES

1. Bacino CA. ROR2-Related Robinow Syndrome. 2005 Jul 28 [updated 2019 Sep 12]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Mirzaa GM, Amemiya A, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1240/>
2. Sugimura R, Li L. Noncanonical Wnt signaling in vertebrate development, stem cells, and diseases. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2010;90(4):243-56.
3. Xiao Q, Chen Z, Jin X, et al. The many postures of noncanonical Wnt signaling in development and diseases. *Biomed Pharmacother* 2017;93:359-69.
4. White JJ, Mazzeu JF, Coban-Akdemir Z, et al. WNT signaling perturbations underlie the genetic heterogeneity of Robinow syndrome. *Am J Hum Genet* 2018;102:27-43.
5. Birgmeier J, Esplin ED, Jagadeesh KA, et al. Biallelic loss-of-function WNT5A mutations in an infant with severe and atypical manifestations of Robinow syndrome. *Am J Med Genet A* 2018;176(4):1030-6.
6. Afzal AR, Rajab A, Fenske C, et al. Linkage of recessive Robinow syndrome to a 4 cM interval on chromosome 9q22. *Hum Genet* 2000;106(3):351-4.
7. H van Bokhoven, J Celli, H Kayserili, et al. *Nat Genet* 2000;25(4):423-6.
8. Afzal AR, Jeffery S. One gene, two phenotypes: ROR2 mutations in autosomal recessive Robinow syndrome and autosomal dominant brachydactyly type B. *Hum Mutat* 2003;22(1):1-11.
9. Stricker S, Rauschenberger V, Schambony A. ROR-Family Receptor Tyrosine Kinases. *Curr Top Dev Biol* 2017;123:105-42.
10. www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/983454
11. Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, et al. Clinical characterization of autosomal dominant and recessive variants of

12. Robinow syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143(4):320-5.
12. Beiraghi S, Leon-Salazar V, Larson BE, et al. Craniofacial and intraoral phenotype of Robinow syndrome forms. *Clin Genet* 2011;80(1):15-24.