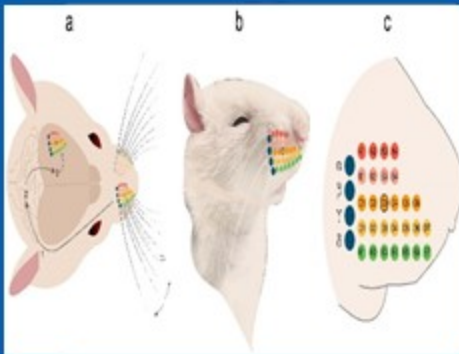
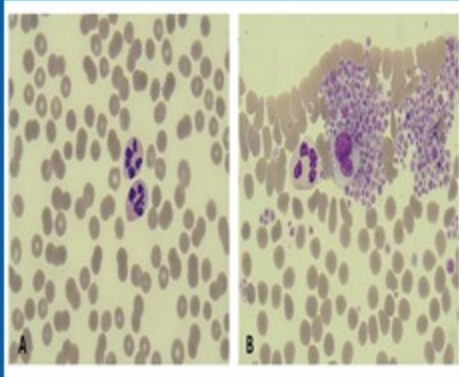


ISSN 1300-6622
EISSN 2602-3148



JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL
UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Diagnostic Role of Platelet Indices and Leukocyte Count in Pseudothrombocytopenia
Emre KILIÇASLAN, Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL

Otizm Spektrum Bozukluğu'nda Elektroensefalografinin Rolü: Çocuk Nörolojisi Bakışı
Gamze SARIKAYA UZAN, Çağatay GÜNAY, Özlem ÖZSOY, Semra HIZ KURUL, Uluç Yiş

Bel Ağrısı ile İlgili Türkçe İnternet Kaynaklı Hasta Eğitim Materyallerinin Okunabilirliklerinin Değerlendirilmesi

Erkan ÖZDURAN, Yüksel ERKİN, Volkan HANCI, Asu TAŞTAN, Dilara Deniz TOSUN, Ece Nur SAYAN, Ekin Umut ULUÇAY, Muhammed Furkan KALAYCI, Onur Mert KILIÇ, Şaban LALE, Uğur SERENGÜL

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Practice of Pathology: Analysis of Specimen Volumes in the Only Pathology Laboratory in the City
Sultan Deniz ALTINDAĞ

Factors Affecting Platelet Count in Platelet-Rich Plasma
E. Çiğdem KARADAĞ SARI

Siyatik Sinir Histolojisinin Işık Mikroskopik Değerlendirilmesi
Neşe ÇÖLÇİMEN

Akut Pankreatitli Hastalarda Asit Gelişimi Neden Önemli; Hangi Faktörler Predispozan Rol Oynuyor?

Berat EBİK, Ferhat BACAĞSIZ, Ali ÜZEL, Mustafa ZANYAR AKKUZU, Nazım EKİN

Kurşun Endüstrisi Çalışanlarında Osteoporoz Riski. Olgu Sunumu
YusuףSAMİR HASANLI, Gülhan UNCÜ KARAPAÇA, Meral TÜRK

Aortik Kros Klemp İle Myokard İskemisi Yaratmadan Konjenital Düzetilmiş Büyük Arter Transpozisyonlu Asendan Aortu Hipoplazik Tip A Kesintili Aortik Arkı Olan Hastanın Tedavisi
Emre ÖTEYAKA, Gizem SARI, Mehmet Turan BAŞUNLU, Okan Eren KUĞUOĞLU, Can Yılmaz YOZGAT, Didem Melis ÖZTAŞ, Mehmet Sait DOĞAN, Yılmaz YOZGAT, Murat UĞURLUCAN, Halil TÜRKÖĞLU

Kemirgenlerin Primer Somatoduyusal Korteksinde Özel Bir Yapı: Barrel Korteks Gelişimi, Anatomik ve Fonksiyonel Organizasyonu
Şüheda Özkan, Pınar ÖZ

CİLT/VOLUME :36
SAYI/ISSUE 2
YIL/YEAR :2022



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY MEDICAL FACULTY

Cilt / Volume : 36
Yıl / Year : 2022

Sayı / Number :2

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:2

Yıl/Year: Ağustos/August 2022



EISSN:

2602-3148

**DOKUZ EYLÜL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**

**JOURNAL OF
DOKUZ EYLUL UNIVERSITY
MEDICAL FACULTY**

Cilt/Volume: 36

Sayı/Issue:2

Yıl/Year: 2022

Sayfa/Pages:113-208

EISSN:2602-3148

YAYIN KURULU / EDITORIAL BOARD

Baş Editör / Editor in Chief

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Editörler / Editors

Banu LEBE, DEÜTF Tıbbi Patoloji AD / DEUFM, Dept. of Pathology

Caner ÇAVDAR, DEÜTF İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD / DEUFM, Dept. of Internal Medicine, Nephrology

Cenk DEMİRDÖVER, DEÜTF Plastik ve Rekons. Cer. AD/ DEUFM, Dept. of Plastic, Rec. and Aest. Surg.

Ege Nazan TAVMERGEN GÖKER, EÜ Kadın Hast. ve Doğum AD / Ege University, Dept. of Gyn. and Obstet.

Enver AKALİN, AECM Böbrek ve Pank. Nakli Prog. / Albert Einstein Col. of Med. Kidney and Panc. Trans. Prog.

Fatma SAVRAN OĞUZ, İÜTF Tıbbi Biyoloji AD / Istanbul University Fac. Of Med., Dept. of Medical Biology

Funda TÜZÜN, DEÜTF Çocuk Sağl. ve Hast. AD Neonatoloji BD / DEUFM, Dept. of Pediatrics, Neonatology

Güliden AKDAL, DEÜTF Nöroloji AD / DEUFM, Dept. of Neurology

Murat GÖKDEN, UAMS Patoloji AD / UAMS College of Medicine, Dept. of Pathology

N. Sinem GEZER, DEÜTF Radyoloji AD / DEUFM, Dept. of Radiology

Oğuz ALTUNGÖZ, DEÜTF Tıbbi Biyoloji AD / DEUFM, Dept. of Medical Biology
Serap CİLAKER MIÇIL, DEÜTF Histoloji ve Embriyoloji AD / DEUFM, Dept. of Histology and Embryology
Ali Necati GÖKMEN, DEÜTF Anesteziyoloji ve Rean. AD, Algoloji BD / DEUFM, Dept. of Anaesthesiology and Rean.

İstatistik Editörü/ Statistical Editor

Pembe KESKİNOĞLU, DEÜTF Bitoistatistik ve Tıbbi Bilişim AD / DEUFM, Dept. of Biostatistics

Yayın Koordinatörü/Publishing Coordinator:

Müjde UZHAN

Yönetim Yeri/Managerial Office:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR /TÜRKİYE

Yayın Türü: Yılda en az üç kez elektronik yayınlanan Akademik Hakemli Dergidir. 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) yayımlanır.

Journal of Dokuz Eylül University Medical Faculty (J DEU Med) is a peer reviewed academic journal, electronically published three-times (April, August, and December) in a year.

Erişim Adresi/ URL:

[http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/)

[fakultesidergisi/](http://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesidergisi/) Tel/Phone: +90 232
4122290

tipdergisi@deu.edu.tr

eposta/e-mail:

Yazışma Adresi / Correspondence Address: Dokuz

Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Yayın Kurulu 35340 İnciraltı/Balçova - İZMİR
/TÜRKİYE

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg)'nde yayımlanan yazıların yayın hakkı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF)'ne aittir.

Dergide yayınlanan makalelerin bilim, içerik ve dil bakımından sorumluluğu yazarlarına aittir. DEU Tıp Derg. Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini ve TÜRKİYE ATIF DİZİNİ'nde yer almaktadır.

The copyright of the articles published in the J DEU Med belongs to Dokuz Eylül University Faculty of Medicine (DEUFM).

The responsibility of the articles published in the journal in terms of science, content and language belongs to the authors.

J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Türk Tıp Dizini and TÜRKİYE ATIF DİZİNİ.

AMAÇ VE KAPSAM

DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi adına yayımlanan hakemli, multidisipliner, akademik bir dergidir. Türkçe ve İngilizce dillerinde yılda üç sayı olarak Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında elektronik yayımlanır.

DEU Tıp Derg'in amacı, tıbbın her alanında uygun hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılmış özgün araştırmaları yayınlamaktır. Disiplinler arası işbirliği ile yapılmış temel, çevrimsel ve klinik araştırmalar, toplum temelli araştırmalar dergide öncelikli olarak yer bulur. Yanı sıra, güncel konulardaki derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar.

DEU Tıp Derg'in hedef okuyucu kitlesi; tıbbın her alanı ile ilgili hekimler, uzmanlar, araştırmacılar, uzmanlık ve doktora öğrencileri yanı sıra tıp fakültesi öğrencileridir. Sürekli mesleki gelişim ve araştırma kültürünün yaygınlaşmasına katkı sağlamayı hedefler.

DEU Tıp Derg, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makale yayımı için herhangi bir ücret talep edilmez.

DEU Tıp Derg Yayın Kurulu, "DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi Yönergesi" uyarınca, uluslararası kuruluşların [International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) ve European Association of Science Editors (EASE)] etik kurallarını gözeterek çalışmalarını yürütür.

Dergiye makale gönderimi için izlenecek yol ve ilgili kurallar, "Yazarlara Bilgi" bölümünde tanımlanmaktadır.

DEU Tıp Derg, **Index Copernicus Master List**, **TÜBİTAK ULAKBİM TR Tıp Dizini** ve **Türkiye Atıf Dizini**'nde indekslenmektedir.

AIMS AND SCOPE

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med), is a multidisciplinary, peer reviewed, academic journal published by Dokuz Eylul University Medical Faculty. It is e-published in April, August and December in Turkish and English.

The aim of J DEU Med is to publish original research in every branch of medicine with relevant hypothesis and highly qualified scientific methods. Basic, translational and clinical multidisciplinary research as well as population based research have priority. Additionally, reviews on recent developments, medical case reports on rare disease, educational material, editorial short notes and letters from specialists in different branches of medicine covering their experience and comments are published.

General practitioners, specialists and fellows in every branch of medicine, as well as the researchers and students of the medical faculty are among our target audience. The journal aims to contribute to continuous medical education and to research culture in medicine.

J DEU Med is an open access, nonprofit journal and no payment is requested from the authors for publishment of their articles. Published volumes since 2005 are available full text free-of-charge online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/kapsam/>.

The Editorial Board of J DEU Med adheres to the principles of International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE) and European Association of Science Editors (EASE) in accordance with "Directive of J DEU Med".

The guides and rules for sending manuscript are explained in "Instructions for Authors" online at <http://tip.deu.edu.tr/tr/yazarlara-bilgibasvuru/>. J DEU Med is indexed in Index Copernicus Master List, TÜBİTAK ULAKBİM Turkish Journal Index (TR Index) and Turkiye Atif Dizini.

İçindekiler / Contents

Araştırma Makaleleri / Research Articles

Diagnostic Role of Platelet Indices and Leukocyte Count in Pseudothrombocytopenia

Psödötrombositopenide trombosit indeksleri ve lökosit sayısının tanısal rolü

Emre KILIÇASLAN, Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL113-121

Otizm Spektrum Bozukluğu'nda Elektroensefalografinin Rolü: Çocuk Nörolojisi Bakışı

The Role Of Electroencephalography In Autism Spectrum Disorders: Perspective Of Pediatric Neurology

Gamze SARIKAYA UZAN, Çağatay GÜNAY, Özlem ÖZSOY, Semra HIZ KURUL, Uluç YIŞ123-133

Bel Ağrısı ile İlgili Türkçe İnternet Kaynaklı Hasta Eğitim Materyallerinin Okunabilirliklerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of the Readability of Turkish Internet-based Patient Education Materials Related to "Low Back Pain"

Erkan ÖZDURAN, Yüksel ERKİN, Volkan HANCI, Asu TAŞTAN, Dilara Deniz TOSUN, Ece Nur SAYAN, Ekin Umut ULUÇAY, Muhammed Furkan KALAYCI, Onur Mert KILIÇ, Şaban LALE, Uğur SERENGÜL..... 135-150

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Practice of Pathology: Analysis of Specimen Volumes in the Only Pathology Laboratory in the City

COVID-19 Pandemisinin Patoloji Pratiği Üzerine Etkisi: Şehrin Tek Patoloji Laboratuvarındaki Numune Sayılarının Analizi

Sultan Deniz ALTINDAĞ.....151-157

Factors Affecting Platelet Count in Platelet-Rich Plasma

Trombositten Zengin Plazmada Trombosit Sayısını Etkileyen Faktörler

E. Çiğdem KARADAĞ SARI159-166

Siyatik Sinir Histolojisinin Işık Mikroskopik Değerlendirilmesi

Light Microscopic Evaluation of Sciatic Nerve Histology

Neşe ÇÖLÇİMEN167-173

| | |
|---|---------|
| Akut Pankreatitli Hastalarda Asit Gelişimi Neden Önemli; Hangi Faktörler Predispozan Rol Oynuyor? Why is Acid Development Important in Patients with Acute Pancreatitis; Which Factors Have a Predisposing Effect ? <i>Berat EBİK, Ferhat BACAŞIZ, Ali ÜZEL, Mustafa ZANYAR AKKUZU, Nazım EKİN</i> | 175-184 |
|---|---------|

Olgu Sunumları/ Case Reports

| | |
|---|---------|
| Kurşun Endüstrisi Çalışanlarında Osteoporoz Riski. Olgu Sunumu Osteoporosis Risk in Lead Industry Workers. Case Report <i>Yusuf SAMİR HASANLI, Gülhan UNCU KARAPAÇA, Meral TÜRK</i> | 185-190 |
| Aortik Kros Klemp İle Myokard İskemisi Yaratmadan Konjenital Düzetilmiş Büyük Arter Transpozisyonlu Asendan Aortu Hipoplazik Tip A Kesintili Aortik Arkı Olan Hastanın Tedavisi Treatment Of A Patient With Congenitally Corrected Transposition Of Great Arteries Associated With Ascending Aortic Hypoplasia And Type A Interrupted Aortic Arch Without Aortic Cross Claming Leading To Myocardial Ischemia <i>Emre ÖTEYAKA, Gizem SARI, Mehmet Turan BASUNLU, Okan Eren KUĞUOĞLU, Can Yılmaz YOZGAT, Didem Melis ÖZTAŞ, Mehmet Sait DOĞAN, Yılmaz YOZGAT, Murat UĞURLUCAN, Halil TÜRKÖĞLU</i> | 191-195 |

Derlemeler / Review Articles

| | |
|--|---------|
| Kemirgenlerin Primer Somatoduyusal Korteksinde Özel Bir Yapı: Barrel Korteks Gelişimi, Anatomik ve Fonksiyonel Organizasyonu A Specific Structure in the Primary Somatosensory Cortex of Rodents: Development, Anatomical and Functional Organization of the Barrel Corte <i>Şüheda ÖZKAN, Pınar ÖZ</i> | 197-208 |
|--|---------|

| | |
|------------------------------|-------------|
| Yazarlara Bilgi | I-IX |
|------------------------------|-------------|

| | |
|---------------------------------------|---------------|
| Instructions For Authors | XI-XIX |
|---------------------------------------|---------------|

Diagnostic role of platelet indices and leukocyte count in pseudothrombocytopenia

PSÖDOTROMBOSİTOPENİDE TROMBOSİT İNDEKSLERİ VE LÖKOSİT SAYISININ TANISAL ROLÜ

 Emrah KILIÇASLAN¹,  Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL¹

¹ İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Hematoloji Kliniği, Türkiye

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate whether platelet indices and leukocyte count predict the diagnosis of Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid induced pseudothrombocytopenia (EDTA-PTCP) and differ this entity from immune thrombocytopenia (ITP).

Methods: One-hundred and sixty-nine individuals (52 patients diagnosed with EDTA-PTCP, 52 patients with newly diagnosed ITP, and 65 healthy individuals) were included. Demographic data and complete blood count (CBC) indices were compared between groups retrospectively.

Results: Age and sex distribution were similar in all groups. Between EDTA-PTCP and ITP groups, no difference was found for absolute leukocyte, neutrophil, lymphocyte, and monocyte counts as well as hemoglobin level, red-cell distribution width (RDW), and platelet distribution width (PDW). The median mean platelet volume (MPV) of the ITP group was found to be higher than the control and EDTA-PTCP groups ($p<0.001$ and $p=0.001$, respectively, 95% confidence interval; 2.52-4.45 and 0.56-2.6).

Conclusion: The results support that low platelet count in CBC may be a false result due to EDTA. Thrombocytopenic patients who have no bleeding symptoms and with normal MPV should be evaluated for EDTA-PTCP. This evaluation can be made by a peripheral blood smear or CBC in a blood tube containing other anticoagulants than EDTA (such as citrate or heparin). Therefore the increase in MPV may indicate a diagnosis of ITP rather than EDTA-PTCP. To make a more definite recommendation on this issue, studies involving more patients are needed.

Keywords: Pseudothrombocytopenia, immune thrombocytopenia, diagnosis, complete blood count indices

ÖZ

Amaç: Bu çalışmanın amacı, trombosit indekslerinin ve lökosit sayısının etilendiamintetraasetik asit ile indüklenen psödotrombositopeni (EDTA-PTSP) tanısını öngörüp öngörmediğini ve bu antiteyi immün trombositopeniden (İTP) ayırt edip etmediğini değerlendirmektir.

Işıl ERDOĞAN ÖZÜNAL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erişkin Hematoloji Kliniği, Türkiye
E-posta: isil.erdogan@medeniyet.edu.tr

 <https://orcid.org/0000-0002-5289-7134>

Gereç ve Yöntem: Yüz altmış dokuz kişi (EDTA-PTSP tanısı alan 52 hasta, yeni İTP tanısı konmuş 52 hasta ve 65 sağlıklı birey) çalışmaya dahil edildi. Gruplar arasında demografik veriler ve tam kan sayımı (TKS) indeksleri retrospektif olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Yaş ve cinsiyet dağılımı tüm gruplarda benzerdi. EDTA-PTSP ve İTP grupları arasında mutlak lökosit, nötrofil, lenfosit ve monosit sayıları ile hemoglobin düzeyi, kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW) ve trombosit dağılım genişliği (PDW) açısından fark bulunmadı. İTP grubunun medyan ortalama trombosit hacmi (MPV) kontrol ve EDTA-PTSP gruplarına göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,001$, %95 güven aralığı; 2,52-4,45 ve 0,56-2,6).

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen bulgular, TKS'deki düşük trombosit sayısının EDTA'ya bağlı yanlış bir sonuç olabileceğini desteklemektedir. Kanama semptomları olmayan ve MPV'si normal olan trombositopenik hastalar EDTA-PTSP açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, EDTA'dan başka antikoagülan (sitrat veya heparin gibi) içeren kan tüpüne alınan örnekten TKS çalışılması veya periferik kan yaymasının değerlendirilmesi ile yapılabilir. Çalışmamızdaki bulgular MPV'deki artışın, EDTA-PTSP'den ziyade İTP tanısını gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha kesin önerilerde bulunabilmek için daha fazla hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psödotrombositopeni, immün trombositopeni, tanı, tam kan sayımı indeksleri

Thrombocytopenia is a common laboratory finding with a prevalence of up to 15% in particular settings and may indicate a significant pathology (1). Conditions that are mainly involved in the pathophysiology of thrombocytopenia are; increased platelet destruction, hemodilution, increased sequestration of platelets in the spleen (as occurring physiologically during pregnancy), and decreased platelet production, or use of drugs that attenuates thrombopoiesis (2). In case of a suspicion of thrombocytopenia, first of all, pseudothrombocytopenia (PTCP) -the in vitro situation which has no clinical significance- should be excluded to prevent further unnecessary diagnostic evaluation.

PTCP is a phenomenon caused by the aggregation of platelets in vitro and does not increase the risk of bleeding. The exposure of blood to the Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA) anticoagulant can cause platelet clumping or the formation of platelet rosettes around leukocytes. Thus, automatic blood count analyzers –

which's working principle is based on the size of the cell - can determine falsely low platelet counts, and this condition is so-called EDTA-induced false thrombocytopenia or pseudothrombocytopenia (EDTA-PTCP). A small percentage of healthy people can carry agglutinins in their serum against EDTA that can induce platelet aggregation in vitro, after the collection of the blood into the EDTA-containing blood tubes. This is thought to be due to a platelet autoantibody directed against a latent epitope on the platelet cell membrane glycoprotein revealed by EDTA-induced degradation of GPIIb/IIIa (3). The incidence of EDTA-PTCP has been reported to be up to 0.07-0.2% (4).

In plenty of diseases that cause thrombocytopenia other than immune thrombocytopenia (ITP), absolute erythrocyte and/or leukocyte counts can change. However, if EDTA-PTCP is not accompanied by any pathological condition, no abnormality is expected in absolute values of erythrocytes and/or leukocytes. Therefore, we can mention

for daily practice that in case of detection of isolated thrombocytopenia in routine complete blood cell count analysis (CBC), the cause may be EDTA-PTCP as well as ITP.

In routine daily practice, it is not possible to distinguish EDTA-PTCP from ITP according to the platelet counts measured by automatic blood count analyzers, and therefore the diagnosis of EDTA-PTCP requires another approach other than CBC; and is diagnosed by the examination of the peripheral blood smear. For this reason, we hypothesized to diagnose EDTA-PTCP according to the CBC indices other than platelet counts and whether it is possible to eliminate the necessity of peripheral blood smear examination. In line with this hypothesis, we aimed to compare the CBC indices and leukocyte counts of patients with EDTA-PTCP, ITP, and healthy controls. We investigated whether there was a significant difference between the groups in terms of platelet indices and leukocyte counts and whether this difference could be predictive of the diagnosis of PTCP.

MATERIALS AND METHODS

This study was conducted between October 2016 and December 2021 in the hematology department of the Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital, Istanbul Medeniyet University, including patients with EDTA-PTCP, newly diagnosed ITP patients, and a healthy control group.

The EDTA-PTCP group was selected from patients without any known diseases or a history of drug use and found to have thrombocytopenia in the CBC that was detected incidentally during routine health controls. EDTA-PTCP was defined as 1) Platelet counts below $100000/\text{mm}^3$ in CBC for the blood sample drawn into the EDTA-containing tube and analyzed by the automatic analyzer, 2) The presence of platelet aggregates and/or satellites in the blood smear prepared from a blood sample collected into the EDTA containing tube as described before (4). Patients who were hospitalized at the time of CBC analyses, pregnant women, and those younger than 18 years of age were not included in the study.

ITP was diagnosed after the exclusion of all the possible secondary causes of thrombocytopenia (such as

infections, rheumatic diseases, malignancies, drug use, viral hepatitis, microangiopathic hemolysis, autoimmune disorders, etc.). In the ITP patient group, patients who had concomitant diseases other than ITP or were on medication that would affect CBC parameters were excluded.

The control group was composed of healthy individuals who were admitted to the hematology outpatient clinic for routine control without any known diseases and drug use.

A total of 52 EDTA-PTCP patients, 52 newly diagnosed ITP patients, and 65 healthy controls were included in the study. Age, gender, leukocyte, and platelet counts, mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), and percentage of platelets in the blood (plateletcrit = Pct) were analyzed from the patient files retrospectively.

CBC was studied from blood samples anticoagulated with 5% sodium EDTA in an automatic Abbott Diagnostic CELL DYN Sapphire hematology analyzer. For the preparation of the blood smear, a venous blood sample was drawn into the EDTA-containing tube and scattered on the glass slide, dried at room temperature, and then stained by the May-Grünwald-Giemsa method by the same laboratory technician within 2 hours after the collection of the blood sample. All blood smears were examined by a hematology specialist with a 10x ocular and 100x magnification objective with an Olympus CH20 microscope. The study was approved by the local ethics committee of Istanbul Medeniyet University Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital (Date: 12.01.2022, Decision number: 2021/0706) and conducted per the principles of the Helsinki Declaration.

Statistical Analysis

SPSS 22 (Statistical Package for the Social Sciences Inc. Chicago, IL, ABD) software was used for the statistical analysis of the data. Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for normality analysis. Differences between groups were compared with the Chi-square test for categorical variables. Continuous variables were compared with an independent sample t-test and one-way ANOVA analysis. In the correlation analysis, the Pearson correlation coefficient was used for the comparison of

normally distributed continuous variables, and the Spearman correlation coefficient was used for non-normally distributed continuous variables. All analyses were two-tailed and the type 1 error rate was determined as 5%.

RESULTS

A total of 169 subjects were evaluated; 52 patients with EDTA-PTCP, 52 patients diagnosed with ITP, and 65 healthy controls. According to the age and sex, there was no difference between groups (Table 1). The patients' characteristics and CBC parameters according to the groups were summarized in Table 1.

Table 1: Patients characteristics according to the groups

| | ITP (n=52) | EDTA-PTCP (n=52) | Control (n=65) | <i>p</i> |
|--------------------------------------|--------------------|---------------------|------------------------|----------|
| Sex | | | | |
| Female | 34 (65,4%) | 36 (69,2) | 43 (66,2) | - |
| Male | 18 | 16 | 22 | |
| Age (min-max), years | 20-91 | 19-81 | 27-79 | 0,59 |
| Median | 48,5 | 45 | 44 | |
| Leukocyte, 10⁶/μL | | | | |
| Median (min-max) | 7090 (3950-11300) | 7045 (3210-12500) | 6850 (3650-10470) | 0,73 |
| Neutrophil, 10⁶/μL | | | | |
| Median (min-max) | 4340 (1860-8150) | 4190 (1250-9200) | 4000 (2200-8220) | 0,477 |
| Lymphocyte 10⁶/μL | | | | |
| Median (min-max) | 1950 (738-4100) | 1995 (270-4690) | 2140 (1000-3940) | 0,387 |
| Monocyte 10⁶/μL | | | | |
| Median (min-max) | 410 (70-930) | 440 (100-1050) | 460 (180-950) | 0,643 |
| Hgb, g/dl | | | | |
| Median (min-max) | 13,4 (10,4-17,5) | 13,4 (8,2-16,5) | 13,6 (8,6-16,5) | 0,581 |
| RDW, % | | | | |
| Median (min-max) | 13 (10,3-27,5) | 13 (10,6-19,3) | 13 (10,9-18,2) | 0,994 |
| Platelet, 10³/μL | | | | |
| Median (min-max) | 31450 (1160-87700) | 62700 (10000-98000) | 234000 (152000-421000) | <0,001 |
| MPV, fL | | | | |
| Median (min-max) | 12,3 (9,08-19) | 11,3 (7,9-14,35) | 9,5 (5,53-13,9) | <0,001 |
| Pct, % | | | | |
| Median (min-max) | 0,04 (0-0,16) | 0,072 (0-0,167) | 0,23 (0,14-0,39) | <0,001 |
| PDW, % | | | | |
| Median (min-max) | 15,3 (10-35,6) | 16,7 (10,1-24,6) | 16,3 (15,3-22,7) | 0,116 |

Hgb: hemoglobin, RDW: red cell distribution width, MPV: mean platelet volume, Pct: plateletcrit, PDW: platelet distribution width, fL: femtoliter. $p \leq 0.05$: statistically significant.

There was no statistically significant difference in the leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, hemoglobin, RDW, and PDW values between EDTA-PTCP and ITP groups (Table 1). The median platelet count of the control group was found to be higher than the ITP and EDTA-PTCP groups ($p<0.001$). The median platelet count of the EDTA-PTCP group was higher than the ITP group ($p<0.001$). The median MPV value was higher in the ITP group than in the control and EDTA-PTCP groups ($p<0.001$).

Table 2. Bivariate correlation analysis

| | Mean | SD | Pdw | MPV | Platelet | Pct |
|---|-----------|------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| PDW | 17,0358 | 3,45951 | 1 | 0,054 | ,198* | ,227** |
| MPV | 11,1148 | 2,38901 | 0,054 | 1 | -,596** | -,450** |
| Platelet count ($10^3/\mu\text{L}$) | 124877,87 | 104589,077 | ,198* | -,596** | 1 | ,956** |
| Pct | 0,12721 | 0,093648 | ,227** | -,450** | ,956** | 1 |

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

SD: standard deviation, MPV: mean platelet volume, Pct: plateletcrit, PDW: platelet distribution width.

DISCUSSION

For the management of isolated thrombocytopenia, pseudothrombocytopenia should be excluded first. Due to this circumstance being ignored, unnecessary diagnostic evaluation such as bone marrow biopsy and redundant treatments such as initiation of corticosteroids, platelet transfusions, or even splenectomy can be applied to the patients (5, 6). This situation both brings an unessential workload to health care providers, and unessential cost to the reimbursement system, and more importantly can harm the patient. Different approaches have been tested to prevent time and temperature-dependent in vitro aggregation of platelets in the presence of EDTA, but none of them have been proven to be optimal for routine use (7). Numerous anticoagulants such as citrate, heparin, and magnesium sulfate have been used in blood tubes to reduce the risk of the development of PTCP, but this issue remains unresolved (8). EDTA-PTCP can easily be recognized by specialists by blood smear examination. But there may be difficulties in recognizing this circumstance in such health

and $p=0.001$, respectively, 95% confidence interval: 2.52-4.45 and 0.56-2.6, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in terms of median PDW value ($p=0.116$).

Bivariate correlation analysis was performed and a positive correlation was found between platelet count and PDW and PCT ($p<0.05$ and <0.01 , respectively). A negative correlation was found between MPV and platelet count and PCT ($p<0.01$) (Table 2).

centers that do not have a hematology department or cannot perform blood smears.

In the present study, we found that the median MPV of the EDTA-PTCP group was significantly lower than the ITP patient group. The most common underlying pathophysiologic mechanism in ITP is increased platelet destruction by peripheral macrophages and as a result of the increased production of megakaryocytes in the bone marrow, young and large volumed platelets cross into the peripheral circulation and this situation results in an increase in MPV (9). Our results support this mechanism as the mean MPV of our ITP patients was found to be significantly higher than in the other two groups. On the other hand, some reports suggest that the MPV is higher in patients with EDTA-PTCP than in ITP patients (10, 11). It has been also reported that EDTA may increase the MPV by causing deformation and swelling in platelets giving rise to an increase in the platelet volume (12). This can be a time dependent shape change due to EDTA and so on it is suggested to measure MPV not later than 120 minutes after

the collection of the blood sample (12). In our study, the assesment of all blood samples were performed in 2 hours after collection and MPV was higher in the EDTA-PTCP group than in the healthy control group, therefore this may be because of the aggregation of platelets rather than swelling. The large clusters of platelets may be unrecognizable for the automated CBC analyzers and this can result in PTCP. The working principle of these devices is based on bioimpedance and optical analysis. In the

impedance method, cells are defined according to their size, and 2 to 35 fl volumed particules are recognized as platelets. With the optical method, cells are defined according to their granularity and nuclear structure. Therefore a large clump of platelets bigger than 35 fl (as seen in our patient shown in Figure 1 and 2) cannot be defined as platelet by the analyzer because of the unexpectedly large volume with an anucleated structure.

Figure1-A-B Two neutrophils are seen on the middle part of the slide in one of the patients in the EDTA-PTCP group. Note platelets are absent in this part of the slide. The edge of the same slide (note the erythrocytes featured as spherocytes) shows numerous large platelet aggregates, a neutrophil on the left and a monocyte.

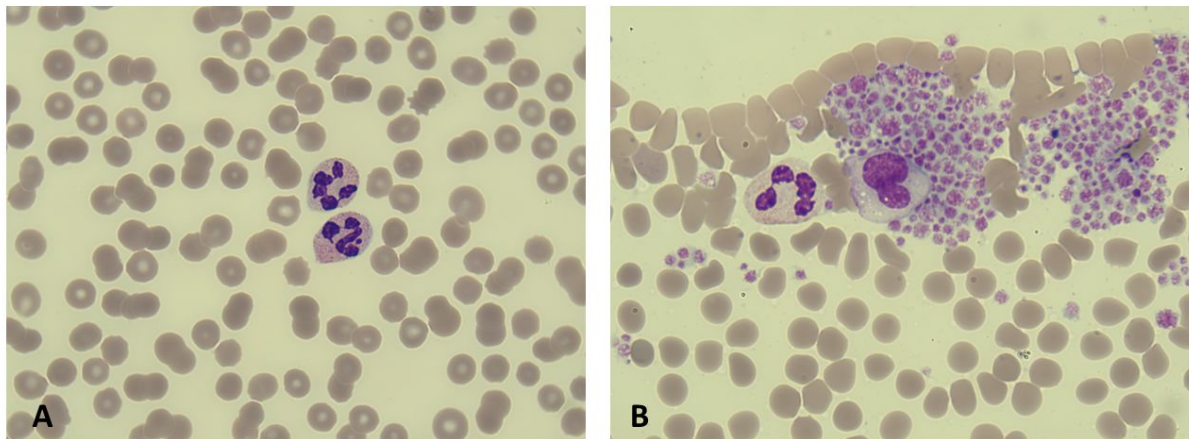
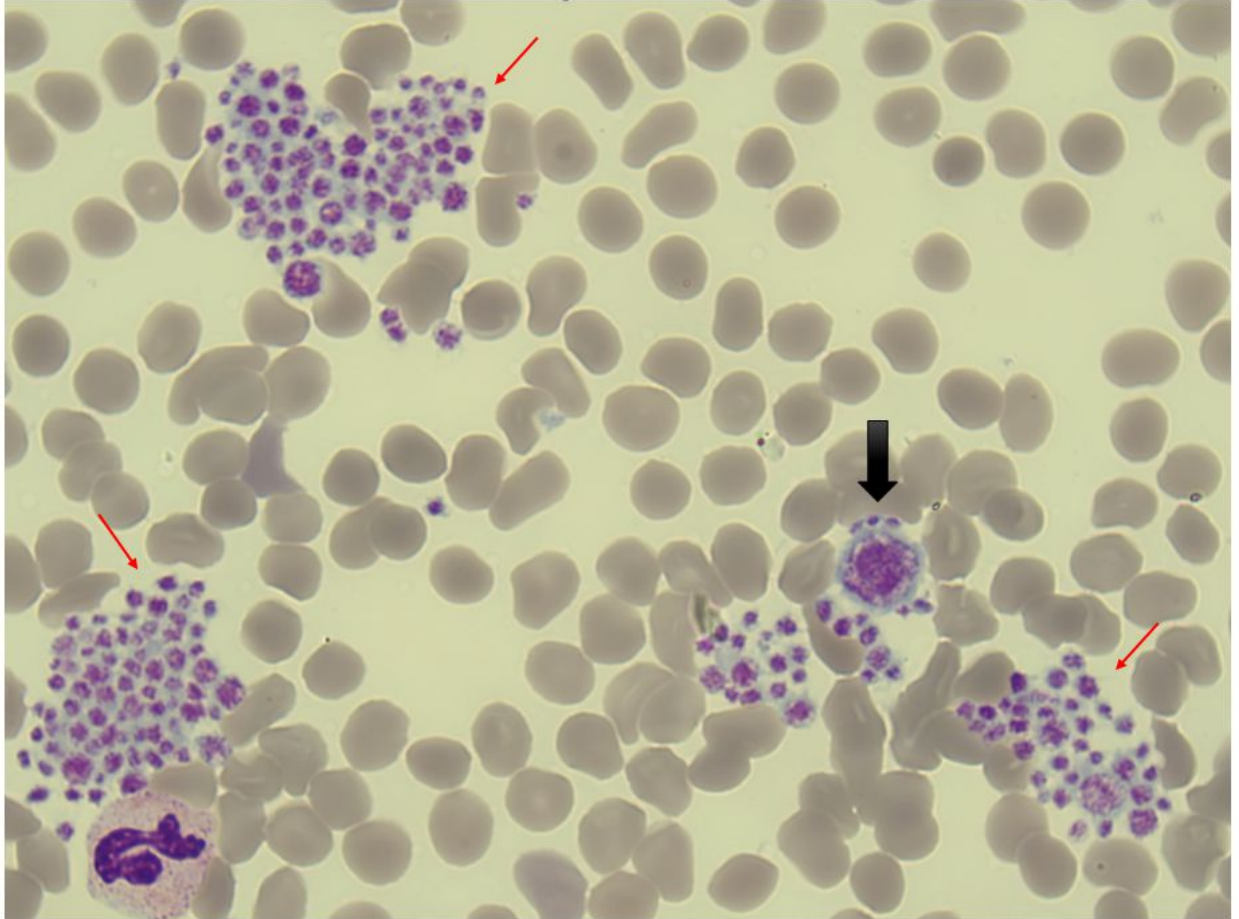


Figure 2 Large clumps (aggregates) of platelets (red arrows) and a giant platelet (black arrow, may be because of swelling due to EDTA) in a patient in the EDTA-PTCP group.



Yavaşoğlu et al. (13) reported the MPV to be lower in the EDTA-PTCP group than in the healthy controls. These unconvincing results bring the necessity of more studies involving more patients. However, following our findings, we can guess that unelevated MPV in a thrombocytopenic patient without bleeding symptoms should raise the suspicion of EDTA-PTCP rather than ITP.

The incidence of EDTA-PTCP has been shown to increase in some clinical situations. Işık et al. (11) reported that hospitalization, infection, low molecular weight heparin use, and pregnancy increase the incidence of EDTA-PTCP. Yıldız et al. (10) suggested in their study including 164 patients with EDTA-PTCP, 43 patients with ITP, and 45 healthy controls that the EDTA-PTCP patients

had more comorbid diseases. In addition, some publications claim that EDTA-PTCP is more common in patients with autoimmune or neoplastic diseases, severe liver diseases, or atherosclerosis (3). We cannot comment on this issue because the presence of comorbid diseases was an exclusion criterion in our study group.

In the present study, we did not find a statistically significant difference between the groups in terms of PDW. Yıldız et al. (10) reported that the PDW was higher in the EDTA-PTCP group than in the ITP and control groups. On the other hand, Yavaşoğlu et al. found the PDW to be higher in the control group than in the EDTA-PTCP group. Therefore, there is no consensus about this issue.

Falsely high leukocyte counts (pseudoleukocytosis) may be present in patients with PTCP due to the misidentification of platelet aggregates as leukocytes in automatic CBC analyzers (11, 14). In addition, automatic CBC analyzers may miss the large platelet-leukocyte structures that occur due to platelet satellites around leukocytes, and pseudoleukopenia may occur (14). We did not find a significant difference between our study groups in terms of WBC. While all of our EDTA-PTCP patients had platelet aggregates in the blood smear (Figure 1 and Figure 2), we observed platelet rosettes around leukocytes in only particular cases.

Several limitations of our study deserve to be mentioned. The main limitation can be discussed as the small number of patients in each group. The main reason for this is that we strictly excluded patients with comorbidities and on medication to avoid bias. Another limitation is not being able to perform the CBC with anticoagulants (citrate, heparin, magnesium sulfate) other than EDTA.

The results we obtained in our study support that low platelet count may be a false result in a patient without bleeding symptoms and whose MPV has not increased. A blood smear examination remains an important diagnostic tool for EDTA-PTCP. To make a more definite recommendation on this issue, studies involving more patients are needed but currently, the most reliable method is the evaluation of these cases with blood smears as well as CBC. Remarkably, we would like to point out that the blood smear should be examined carefully in thrombocytopenic patients, and especially the edge of the slide should be carefully evaluated. Because, as an example just like in one of our patients represented in Figures 1 and 2, in EDTA-PTCP, the middle part of the slide can predict real thrombocytopenia (Figure 1-A) while large aggregates can be seen only on the edges of the slide. This is because of the scattering of the large volumed aggregates of thrombocytes moving towards the slide during the preparation of the smear and can be mistakenly regarded as real thrombocytopenia if the edges of the slide are not inspected.

REFERENCES

1. Jali AGP, Nkambule BB. Prevalence and etiology of moderate and severe thrombocytopenia in a tertiary and quaternary centre in KwaZulu-Natal. *Afr J Lab Med.* 2020;9(1):799. doi: 10.4102/ajlm.v9i1.799
2. Hillman RS, Ault KA, Leporrier M, Rinder HM. Thrombocytopenia. *Hematology in Clinical Practice*, 5e. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2016.
3. Berkman N, Michaeli Y, Or R, Eldor A. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: a clinical study of 18 patients and a review of the literature. *Am J Hematol.* 1991;36(3):195-201. doi: 10.1002/ajh.2830360307
4. Lin J, Luo Y, Yao S, Yan M, Li J, Ouyang W, et al. Discovery and correction of spurious low platelet counts due to EDTA-dependent pseudothrombocytopenia. *J Clin Lab Anal.* 2015;29(5):419-26. doi: 10.1002/jcla.21818
5. Lau LG, Chng WJTT. Unnecessary transfusions due to pseudothrombocytopenia: Transfusion medicine illustrated. *Transfusion.* 2004;44(6):801. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.04009.x
6. Yamada EJ, Souto AFP, Souza EdEOd, Nunes CA, Dias CPJRbda. Pseudothrombocytopenia in a patient undergoing splenectomy of an accessory spleen: case report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2008;58:485-91. doi: 10.1590/s0034-70942008000500007
7. Lippi G, Plebani MJCC, medicine I. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia: further insights and recommendations for prevention of a clinically threatening artifact. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50(8):1281-5. doi: 10.1515/cclm-2012-0081
8. Ahn HL, Jo YI, Choi YS, Lee JY, Lee HW, Kim SR, et al. EDTA-dependent pseudothrombocytopenia confirmed by supplementation of kanamycin; a case report. *Korean J Intern Med.* 2002;17(1):65-8. doi: 10.3904/kjim.2002.17.1.65
9. Gulati I, Kumar H, Sheth J, Dey I. Diagnostic implication of mean platelet volume in thrombocytopenia. *Medical Journal of Dr DY Patil*

- University. 2017;10(4):370-5. doi: 10.4103/MJDRDYPU.MJDRDYPU_306_16
10. Yıldız A, Albayrak M, Şahin O, Afacan Öztürk HB, Maral SJAOT. Analysis of clinical and demographic characteristics for the differential diagnosis of pseudothrombocytopenia. *Acta Oncologica Turcica*. 2020;53(2):342-8. doi: 10.5505/aot.2020.92499
 11. Isik A, Balcik OS, Akdeniz D, Cipil H, Uysal S, Kosar AJC, et al. Relationship between some clinical situations, autoantibodies, and pseudothrombocytopenia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18(6):645-9. doi: 10.1177/1076029611434525
 12. Lippi G, Franchini M. Platelets and immunity: the interplay of mean platelet volume in health and disease. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(5):555-7. doi: 10.1586/17474086.2015.1069703
 13. Yavasoglu I, Acar B, Kadikoylu G, Bolaman Z. Platelet aggregation tests are affected in pseudothrombocytopenia. *J Laboratory Medicine*. 2010;41(8):483-5. Doi: 10.1309/LM9UXAORTFONZ6U5
 14. Savage RAJajcp. Pseudoleukocytosis due to EDTA-induced platelet clumping. *Am J Clin Pathol*. 1984;81(3):317-22. doi: 10.1093/ajcp/81.3.317

Otizm Spektrum Bozukluğunda Elektroensefalografinin Rolü: Çocuk Nörolojisi Bakışı

THE ROLE OF ELECTROENSEPHALOGRAPHY IN AUTISM SPECTRUM DISORDERS: PERSPECTIVE OF PEDIATRIC NEUROLOGY

Gamze SARIKAYA UZAN, **Çağatay GÜNAY**, **Özlem ÖZSOY**, **Semra HIZ KURUL**, **Uluç YİŞ**
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Otizm spektrum bozukluğu'nda (OSB) epileptik dalga formasyonu ve anormal paroksizmal aktivite sık görülen elektroensefalografi (EEG) anormallikleridir. Bu anormalliklerin nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği yapılan birçok çalışmaya rağmen henüz bilinmemektedir. Bu çalışmada amacımız OSB tanılı hastalarımızın elektroensefalografik bulgularını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2015-Aralık 2019 tarihleri arasında bir Çocuk Nöroloji polikliniğinde izlenen OSB'li hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya alınan 49 hastanın yaşlarının ortanca değeri 5'ti (2-17 yaş) ve erkek olgular (n=46, %93,8 erkek; n=3, %6,5 kız) çoğunlukta idi. Hastaların %73'ünde (n=36) mental gerilik mevcuttu. Kırk hasta (%81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi. Hastalarımızın %34,6'sı (n=17) normal, %65,3'ü (n=32) anormal EEG bulgularına sahipti. Elektroensefalografi anormallikleri zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu (n=21; %63,6) ve jeneralize epileptik anormallikti (n=11; %34,3). Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu olan hastaların %33'ünün (n=7) izlemde EEG bulgularının normalleştiği ve nöbet geçirmedikleri görüldü. Epileptik anormalliği olan 8 hastanın 7'sine klinik nöbeti olması nedeniyle anti epileptik tedavi başlandı. Hastalarımızın %85'i normal MRG bulgularına sahipken anormallikler periventriküler lökomalazi, nonspesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofiden oluşmaktaydı.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak OSB'li çocuklarda ek nörolojik bulgu ya da özgeçmişlerinde nörolojik bir hastalığı düşündürülen bir özellik varlığında beyin MRG; nöbet şüphesi, dil becerisinde gerileme ve eşlik eden mental retardasyon varlığında EEG yapılması gerekmektedir. Ayrıca OSB'de epileptik anormallik sık olsa da yalnızca klinik nöbet varlığında anti epileptik tedavisi verilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Otizm spektrum bozukluğu, EEG, Epilepsi, Konsültasyon, Çocuk Nörolojisi

Gamze SARIKAYA UZAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nöroloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: gamzeuzan36@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5028-9995>

ABSTRACT

Objective: Epileptic wave formation and abnormal paroxysmal activity are common electroencephalography EEG abnormalities in autism spectrum disorder (ASD). Whether these abnormalities will turn into seizures or not is not yet clear, despite many studies. In this study, we aim to evaluate the EEG findings of patients with ASD who presented to our outpatient clinic between January 2015 and December 2019. The median age of 49 patients included in the study was 5 (2-17 years) and male cases (n=46, male; n=3, female) were in majority. Mental retardation was present in 73% (n=36) of the patients. Forty patients (81.6%) were being followed up by the child psychiatrist with a atypical autism. While 34.6% (n=17) of our patients had normal EEG findings, 65.3% (n=32) had abnormal EEG findings which were disorganized background rhythm incompatible with age (n=21) and generalized epileptic abnormality (n=11). 33% of the patients with disorganized background rhythm incompatible with age (n=7) had normalized EEG findings during follow-up and none of them had seizures during follow-up. Anti-epileptic treatment was started in 7 of 8 patients with epileptic abnormality in EEG due to the presence of clinical seizures. While 85% of our patients had normal MRI findings, abnormalities were periventricular leukomalacia, nonspecific gliotic changes and cerebellar atrophy.

Conclusion: In conclusion, brain MRI should be performed in children with ASD in the presence of additional neurological findings or a feature suggesting a neurological disease in their medical history. EEG should be performed in the presence of seizure suspicion, decrease in language skills and mental retardation. In addition, although epileptic abnormalities are common in electrophysiological evaluations in ASD, antiepileptic drug should be given only in the presence of clinical seizures.

Keywords: Autism Spectrum Disorder, EEG, Epilepsy, Consultation, Child Neurology

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) sosyal etkileşimde kısıtlılık, sözel ve sözel olmayan iletişimde bozukluk, sınırlı ilgi alanları ve tekrarlayıcı davranışlarla karakterize %1-1,5 sıklıkta görülen bir nöro gelişimsel bozukluktur (1, 2). Elektroensefalografi (EEG), beyindeki nöronal aktiviteyi indirekt olarak ölçen invaziv olmayan bir yöntemdir. Otizmlili hastalarda EEG'de sıklıkla epileptik dalga formasyonu ve anormal paroksizmal aktivite görüldüğü bildirilmiştir. Epileptik aktivitenin OSB ile yüksek birlikteliğine rağmen bu anormalliklerle OSB semptomları arasında bir ilişki gösterilememiştir. Ayrıca otizm spektrum bozukluklu çocuklarda bu tür EEG anormalliklerinin nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği net olarak bilinmemektedir (3, 4). Epilepsisi olsun ya da olmasın OSB'li hastalarının büyük bir kısmında EEG anormallikleri olmasına rağmen hastalığın tarama ya da

tedavisinde EEG kullanımına ilişkin yeterli veri henüz yoktur.

Uyku EEG'si hastalar herhangi bir uyarıya yanıt vermediğinde beyin elektrofizyolojik durumlarını yansıtan invaziv olmayan bir yöntemdir. Bu nedenle bilişsel ve/veya algılama bozuklukları olan küçük çocukların anormal gelişimlerini araştırmak için yararlı olabileceği düşünülmüştür (5-7). Etiyopatogenezi tam olarak belirlenememiş olan OSB çoğu çocukta nöropsikiyatrik komorbiditelerle birlikte görülmektedir (8). Bunun nedeni olarak maternal inflamasyon gibi nöropsikiyatrik hastalıklara ortak altyapı oluşturup fetal beyin gelişimini etkileyebilecek mekanizmalar bildirilmiştir (9). Bu hastalıkların birlikteliğini açıklamak adına nöronal ağı objektif olarak değerlendirebilmek için EEG kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmıştır (10-13).

Bu çalışmalarda nöbetin eşlik etmediği OSB'li hastalarda rutin EEG incelemelerinde interiktal

epileptiform anomalilerin sık görülmesi dikkat çekici bir bulgu olmuştur. Otizm spektrum bozukluğunda interiktal EEG anormalliği insidansı %6-64 arasında bulunmuştur (12-14). Erken tanı, eğitime erken başlanması ve ilişkili sorunların tedavisi ile daha iyi klinik gidişat olduğu bilinmektedir (13). EEG bulgularının otizmin nedeni mi, yoksa sonucu mu olduğu bilinmediğinden klinik nöbet yokluğunda anti epileptik tedavi verilmesi konusu ise hala tartışmalıdır. Anti epileptik ilaçların yan etkileri bu çekincelerin başlıca nedenidir. Bu çalışmada amacımız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji Bilim Dalı'na başvuran ve OSB tanılı çocuk hastaların EEG bulgularının (uyku ve/veya uyanıklık) değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2015- Aralık 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'na başvuran ve DSM-V TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5) ölçütlerine göre OSB tanısı alan tüm olguların veri analiz biriminden edinilen elektronik kayıtları ve Çocuk Nöroloji Bilim dalı hasta dosyaları geriye yönelik incelendi (1).

EEG çalışmaları yapılmış olan 1-18 yaş arasındaki hastalar çalışmaya alındı. Başvuru öncesinde bilinen genetik, metabolik, nörolojik ya da otizm dışı psikiyatrik(dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi) hastalık tanısı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hasta dosyaları ve sistem verileri üzerinden alınan bilgilerle yaş, cinsiyet, çocuk nörolojisine başvuru nedeni, otistik semptomların başlama ve tanı yaşı, nörolojik özgeçmişi ve soy geçmişi, klinik, EEG ve beyin manyetik rezonans görüntüleme bulguları (MRG), epilepsi varlığı ve anti epileptik ilaç kullanımı, bilişsel gerilik varlığı açısından incelendi.

EEG' ler 32 kanallı Nihon Kohden marka EEG cihazı ile uluslararası 10-20 sistemine göre elektrotlar yerleştirilerek kaydedildi. Hiperventilasyon ve fotik stimülasyon tüm hastalara uygulandı. Tüm hastaların hidrosizin ile çekim öncesi sedatize olması sağlanarak uyku ve uyanık EEG'leri yapıldı. Birden fazla EEG incelemesi olan olguların tüm EEG'leri bir çocuk nörolojisi uzmanı tarafından değerlendirildi. Hastaların mental

durumları yaşlarına uygun olarak Weschler çocuklar için zeka ölçeği (WISC-R), Denver Gelişim Testi veya Ankara Gelişimsel Tarama Envanteri(AGTE) ölçeklerinden biri ile değerlendirildi. Olguların EEG bulguları iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Birinci grup normal, ikinci grup ise anormal EEG bulgusu olan hastalardan oluşmaktaydı. Yaşa uygun zemin ritmi aktivitesinin, uyku elemanlarının varlığını ve epileptik deşarj olmamasını normal EEG olarak tanımladık. EEG' de zemin aktivitesinde organizasyon bozukluğu (zemin aktivitesinin yaşa göre yavaş ya da hızlı olması, delta ya da teta ritminden oluşan kısa süreli paroksizmal aktiviteler), fokal epileptik deşarjlar ve jeneralize epileptik deşarjları(diken ve keskin dalgalardan oluşan) anormal EEG tanımına dahil ettik. Çalışma için DEÜ Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08.03.2021 tarih ve 2021/08-39 karar numaralı onay alınmıştır.

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 18.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi ve istatistiksel analizleri aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlere ait ortalama değer, ortanca değer, minimum ve maksimum değer, standart sapma, frekans ve yüzde değerler halinde sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel araştırma, normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak araştırıldı, normal dağılıma uygun olmadığı görüldü. Bu nedenle ortanca değer, minimum ve maksimum değer, standart sapma kullanıldı.

BULGULAR

Beş yıllık süre içerisinde kliniğimize başvuran OSB tanılı hasta sayısı 94'tü. Bu hastaların 20'si bilinen metabolik, genetik ya da ikinci bir psikiyatrik tanısı olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. İzole OSB'li 74 olgudan EEG incelemesi yapılan 49 (%66,2) hasta çalışmaya alındı. Hastalarımızın demografik özellikleri ve başvuru nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 Hastalarımızın Demografik Verileri

| | | Tüm Hastalar | Normal EEG | Anormal EEG |
|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------|----------------|--------------|
| Erkek (n) | | 46 (93,8) | 15 (%32,6) | 31(%73,9) |
| Kız (n) | | 3 (%6,5) | 2 (%66,6) | 1(%33,3) |
| Yaş (ortanca) | | 5 (2-17 yaş) | 5,5 (2-14 yaş) | 5 (2-17 yaş) |
| Semptomların başlama yaşı (ortanca) | | 24 (9-60 ay) | 24 (9-48 ay) | 30 (9-60 ay) |
| Başvuru nedeni (n=49) | Nörolojik nedenlerin belirlenmesi (n) | 18 (%36,7) | 6 (%35,2) | 12 (%37,5) |
| | EEG değerlendirmesi (n) | 30 (%61,2) | 10 (%58,8) | 20 (%62,5) |
| | İlaç tedavisi öncesi (n) | 1 (%0,2) | 1 (%5,8) | 0 (%0) |
| | Toplam hasta sayısı (n) | 49 (%100) | 17 (%100) | 32 (%100) |

Hastaların ortalama yaşı 5'ti (2-17) ve erkek olgular (n=46, erkek; n=3, kız) çoğunlukta idi. Otizm belirtilerinin başlama yaşı için ortalama değer 24 aydı (9-60 ay). Hastaların özgeçmişleri değerlendirildiğinde sekiz hastanın nöromotor gelişim basamaklarında gerilik, altı hastanın ise febril konvülsiyon öyküsü olduğu görüldü. Bir hastanın ailesinde epilepsi öyküsü mevcut olup, hastalarımızın

hiçbirinin ebeveynleri arasında akraba evliliği gözlenmedi.

Çalışmaya aldığımız hastaların %73'ünde (n=36) gelişim testleri ile (Denver, WISC-R, AGTE gibi) belirlenmiş bilişsel gerilik mevcuttu. Ayrıca dört hastada bilişsel değerlendirme normalken; dokuz hastada ise bu değerlendirmelerin verilerine ulaşılamadı.

Kırk hasta (%81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi. Hastaların çocuk nörolojisine en sık başvurma nedenleri şüpheli nöbet aktivitesi ya da ilaç tedavisi başlanması öncesi gibi nedenlerle elektrofizyolojik değerlendirme (n=30, %61,2), klinik tabloya yol açabilecek nörolojik nedenlerin belirlenmesi (n=18, %36,7) ve otizme yönelik ilaç tedavisine yanıt alınmaması (n=1,%2) şeklindeydi. Kliniği açıklayabilecek nörolojik nedenlerin belirlenmesi için başvuran 18 hastanın 13'ünde (%72,8) ise altta yatan organik nörolojik neden bulunmamıştı. Diğer 5 hasta ise epilepsi (n=1), CHARGE (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness, Extremity abnormalities) sendromu (n=1), henüz tanı almamış nörodegeneratif hastalık (n=1), genetik tetkikleri devam eden dismorfik bulgulara sahip hastalık (n=2) nedeniyle izlenmektedir. Bu hastalar halen Çocuk Psikiyatrisi tarafından otizm nedeni ile de izlenmektedir. Nöbet geçirme şüphesi ya da ilaç tedavisi başlanması öncesi değerlendirme gibi nedenlerle elektrofizyolojik çalışma yapılan otuz hastanın %33'ünün (n=10) EEG bulgusu normalken; sekiz hastada jeneralize epileptik anormallik, on iki hastada ise zemin ritminde dezorganizasyon tespit edildi (Tablo 1).

Epileptik anormalliği olan 8 hastanın 7'sine klinik nöbeti de olması üzerine epilepsi tanısı ile anti epileptik ilaç tedavisi başlandı. Klinik nöbeti olan hastaların tamamında antiepileptik ilaç olarak sodyum valproat içeren preparat tercih edilmişti. Bu hastalar epilepsi tanısı ile bilim dalımızda izlenmektedir. Klinik nöbeti olmadığına kanaat getirdiğimiz geri kalan bir hastanın ise geçmişte epilepsi tanısı ile dış merkezde izlenerek anti epileptik kullanımı olduğu ve halen tedavisiz izlendiği öğrenildi. Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğuna sahip hastalar ise bilim dalımızca tedavisiz takip edilmektedir. Hastalarımızın %42,8'ine (n=21) beyin MRG yapılmıştı. On sekiz hasta (%85) normal bulgulara sahipti.

Görüntüleme anormallikleri periventriküler lökomalazi, nonspesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofi den oluşmaktaydı.

Çalışmaya aldığımız 49 hastanın 79 adet EEG incelemesi mevcuttu. Elektroensefalografi incelemelerinde

17 hasta normal, otuz iki hasta ise anormal bulgulara sahip olduklarını gözlemledik.

EEG bulguları normal hastalardan oluşan ilk grupta yaş için ortanca değer 5,5'di (2-14), erkek/kız oranı 15:1'di. Anormal EEG bulgularına sahip ikinci grupta ise ortanca yaş 5'ti (2-17), erkek/kız oranı ise 16'ydı. Anormal EEG bulguları ise zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu (n=21), jeneralize epileptik anormallikten (n=11) oluşmaktaydı. Zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu hastaların %33'ünün (n=7) izlemde EEG'lerinin normalleştiği görüldü. On dört hastaya ise EEG izlemi yapılmamıştı. Bu hastaların hiçbiri izlemde nöbet geçirmemişti. İzlem süresi 6 ay-5 yıl arasındaydı. Epilepsi tanısı 8 hastada mevcuttu ve olguların çoğu (n=7) valproik asit tedavisi almaktaydı. Ayrıca epilepsisi olan 8 hastanın %87,5'inde (n=7) entelektüel yetersizlik olduğu görüldü. Anormal EEG'si olan hastalarımızın bulguları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2 Anormal EEG bulguları olan hastalarımızın EEG bulguları, epilepsi ve AEİ durumları

| HASTA NO | EEG | 2. EEG | 3.EEG | 4.EEG | 5.EEG | AEİ | Epilepsi | MR |
|----------|-----|--------|--------|--------|--------|-----|----------|----------|
| 1 | JEA | JEA | JEA | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 2 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 3 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 4 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 5 | DZR | Normal | Normal | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 6 | JEA | Normal | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 7 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 8 | JEA | JEA | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 9 | JEA | DZR | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 10 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 11 | DZR | Normal | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 12 | DZR | Normal | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 13 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 14 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 15 | JEA | Normal | Normal | Normal | Normal | yok | yok | var |
| 16 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 17 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | yok |
| 18 | DZR | Normal | JEA | Normal | ----- | yok | yok | var |
| 19 | JEA | ----- | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 20 | DZR | Normal | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 21 | JEA | ----- | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 22 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 23 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 24 | DZR | Normal | ----- | ----- | ----- | yok | yok | veri yok |
| 25 | JEA | Normal | ----- | ----- | ----- | VPA | var | var |
| 26 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 27 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 28 | JEA | JEA | JEA | Normal | ----- | yok | yok | var |
| 29 | DZR | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |
| 30 | DZR | Normal | JEA | JEA | ----- | yok | yok | yok |
| 31 | JEA | JEA | JEA | JEA | JEA | VPA | var | yok |
| 32 | JEA | ----- | ----- | ----- | ----- | yok | yok | var |

JEA: Jeneralize epileptik anormallik , MR:Mental Retardasyon DZR: Dezorganize zemin ritmi

VPA: Valproik asit AEİ: Antiepileptik ilaç

TARTIŞMA

Otizm, etiyojisi ve patogenezi henüz tam bilinmeyen, izleminde hangi nörolojik tetkiklerin yapılması gerektiği ile ilgili verilerin tam belirlenmediği fakat nöropsikiyatrik hastalıklarla birlikteliği bilinen bir hastalıktır (8).

Otizm ile ilgili yapılan çalışmaların neredeyse tamamında olduğu gibi bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet baskınlığı görüldü. Bu çalışmalarda erkek/ kız oranı yaklaşık 3:1, 4:1 olarak bildirilmiştir (14, 15). Bizim çalışmamızda ise bu oran 15:1 civarındaydı. Otizm üzerinde cinsiyetin rolünü inceleyen çalışmalarda kız cinsiyetteki olguların nispeten klinik görünümünün daha

hafif oldukları bildirilmiştir. Bu kimi zaman kızların daha dışa dönük olmaları, dil ve sosyal alanlarda daha iyi performans göstermeleri gibi nedenlerle klinik bulgularının silik olması, kimi zaman da bazı toplumlarda kızlardan beklenen akademik başarının daha az olması ile ilişkilendirilmiştir (16, 17). Çalışmamızda erkek cinsiyet baskınlığının daha belirgin olması kohortumuzun çocuk nörolojisi polikliniği başvurularından belirlenmesi nedeniyle olmuş olabilir. Çünkü hasta grubumuz daha çok OSB ayırıcı tanısında güçlük çekilen, çoklu ilaç gerektiren, eşlik eden epilepsi ya da şüphesi olan, entelektüel yetersizliğe sahip olgulardan oluşmaktadır. Bu popülasyonda kız olguların daha az olmasını daha ılımlı klinik görünümüne sahip olmaları nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmaya aldığımız hastaların %73'ünde (n=36) gelişim testleri ile (Denver, WISC-R, AGTE gibi) belirlenmiş entelektüel yetersizlik mevcuttu. Otizmlili hastaların entelektüel yetersizlik oranı 2016' yayınlanan bir İtalyan kohortunda %47,6; başka bir çalışmada ise %55 olarak bildirilmiştir (18, 19). Çalışmamızdaki entelektüel yetersizlik oranının daha yüksek olması nedeni sadece çocuk nöroloji polikliniği başvuruları üzerinden yapılmış olmasıdır. Eşlik eden epilepsi, şüpheli nöbet aktivitesi, tedaviye yanıtızlık gibi durumları olan hastalarda entelektüel yetersizliğin daha sık görülmesi şaşırtıcı değildir. Çünkü ortak nöropatolojinin ürünü olan entelektüel yetersizlik ve nöbetin hem birlikteliği hem de nöbetin ayrıca entelektüel yetersizliğe katkısı olduğu bildirilmiştir (20, 21). Hastaların çoğu (n=40; %81,6) çocuk psikiyatrisi tarafından atipik otizm tanısı ile izlenmekteydi.

Atipik Otizm DSM-V TR ölçütlerine göre otizm açısından kuşkulu durumları içeren bir tanıdır (1). Bu sonuç hastalarımızın daha çok klinik olarak otizmi tam karşılamayan ya da eşlik eden şüpheli nöbet aktiviteleri nedeniyle bilim dalımıza yönlendirilen olgular olması nedeniyle çoğu olgunun atipik otizmlili olmasını açıklamaktadır.

Otizmlili hastaların görüntüleme bulguları ile ilgili yapılan çalışmalarda beyin görüntüleme yöntemlerinin otizmin etiyojisini ve patofizyolojisini anlamamıza yardımcı olabileceği bildirilmiştir (10, 22, 23). 2019 yılında yayınlanan otizmlili hastaların yapısal MRG görüntüleme bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların

%54,6'sında normal; %43,7'sinde anormal MRG bulguları tespit edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca anormal MRG bulgularının ise çoğunlukla (%93,3) mega sisterna magna, gliotik değişiklikler ve araknoid kist gibi benign anormalliklerden oluştuğu bildirilmiştir (23). Bizim çalışmamızda anormal MRG bulguları olguların %15' inde görülmüş olup, bu bulgular periventriküler lökomalazi, non spesifik gliotik değişiklikler ve serebellar atrofi gibi belirli bir hastalığa işaret etmeyen nitelikteydi. Normal MRG bulgularının bizim çalışmamızda bu çalışmaya göre fazla (%85; %54,6) olmasının nedeninin çalışmamıza bilinen metabolik, genetik ya da nörolojik hastalığı olan hastaları değerlendirme dışı bırakmamız olduğunu düşündük. Ayrıca MRG anormalliklerinin belirli bir hastalığı düşündürmeyen anormallikler olması da bu çalışma ile benzerdi (23). Buradan otizmde görüntüleme bulgularının patogenezi anlamaya katkısı olsa da herhangi bir hastalık ya da otizm için tanısal sonuçlar vermediği sonucu çıkmaktadır. Bu nedenle OSB gibi hastalıklara sahip çocuklara MRG işlemi sırasında sedasyon gerekliliği de olması nedeniyle yalnızca destekleyici durumlar varlığında (ek nörolojik bulgu, özgeçmişte özellik gibi) beyin MRG işlemi yapılması daha uygun olacaktır.

Hastalarımızın EEG incelemelerinde anormal EEG bulgusu görülme sıklığı %64,4, epileptik anormallik görülme sıklığı ise %22,4'tü. Yapılan çalışmalarda OSB'li hastalarda EEG'de epileptiform anormallik oranı oldukça değişken oranlarda (%4,42-%85,8) bildirilmiştir (24-26). 2018 yılında yayınlanan OSB'li hastalardaki epileptik deşarj sıklıklarını inceleyen bir derlemede bu oran %40 civarında bulunmuştur. Hastalarımızın epileptik deşarj sıklığının daha düşük olması kohortumuzun Çocuk Nörolojiye yönlendirilen hastalardan oluşması nedeniyle olabilir. Çünkü bu prevelans çalışmalarına rutin EEG yapılan OSB hastaları alınmıştır. Derlemede ayrıca belirgin psikopatolojiye sahip bireylerde epileptik deşarjların daha fazla görülebileceği ayrıca epileptik deşarjı olan olgularda ergenlik çağında epilepsi gelişebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle OSB'li hastaların EEG izlemine alınması gerektiği vurgulanmıştır. Ayrıca OSB'de epileptik deşarjın her zaman nöbet geliştirmeyip davranışsal problemlere de yol açabileceği ifade edilmiştir. Buna epileptiform aktivitenin yayılmasını engel olup klinik nöbet görülmesini engelleyen kortiko-kortikal liflerin eksikliğinin neden olabileceğine

dikkat çekilmiştir. Başka bir çalışmada bildirilen OSB'de EEG anormallikleri özellikle ayna nöronların işlev bozukluğu ile ilişkili olarak kortikal disfonksiyonun bir biyolojik belirtici olabileceği bu görüşü desteklemektedir (27). Bu sonuç OSB hastalarının EEG incelemelerinin epilepsi izleminin yanı sıra yeni gelişen davranım sorunlarını açıklayabilmek için faydalı olacağını düşündürmektedir (28).

Otizmlilerle hastalarla EEG anormalliklerinin incelendiği çalışmalarda zemin aktivitesindeki yaşa uygun olmayan organizasyon bozukluğu ise azımsanamayacak düzeydedir (%20, %14,3, %32) (10, 29, 31). Bizim çalışmamızda bu oran %42 olup literatür ile benzerdi. Elektroensefalografide epileptik anormallikler ve paroksizmal aktivitelerin OSB'de sık görüldüğü, bilhassa epileptik olmayan bu paroksizmal aktivitelerin daha çok klinik nöbet yokken görüldüğü bildirilmiştir (32, 33). Çalışmamızda da EEG'deki epileptik olmayan paroksizmal aktivitelere (delta ya da teta aktivitesi gibi zemin aktivitesinde yaşa uygun olmayan organizasyon bozuklukları) sahip hastaların tamamında klinik nöbet olmadığı görülmüştür. Ayrıca izlem EEG'si olan hastaların hiçbirinde epileptik aktivite gelişmemiştir. Nöbete dönüşüp dönüşmeyeceği net olarak bilinmeyen bu EEG anormalliklerinin OSB'li hastalarda görülebileceği ve epilepsi açısından anlamlı klinik fikir vermeyeceği düşüncesindeyiz.

Literatürde bu aktivitelerin yorumlanmasına ilişkin olarak EEG'yi değerlendiren uzman tarafından yapılan subjektif görsel incelemelerin katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (34). Tüm bu bilgiler ışığında otistik çocuklarda klinik nöbet öyküsü ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalı ve EEG anormalliklerinde sahip çocuklarda EEG izlemi gerekliliği sonucuna ulaşılmaktadır. Ayrıca şüpheli durumlar için ailelerden video istenebilir ya da video EEG işlemi tercih edilebilir.

Çalışmamızda anormal EEG bulgusu olan hastaların %25'inde (n=8) epilepsi tanısı mevcuttu. Sonucumuz nöro gelişimsel bir hastalık olan OSB'nin epileptik anormallik sık olsa da epilepsinin her zaman olmayacağını düşündürmüştür. Nöbet olmaksızın EEG anormallikleri olan OSB'li çocuklarda anti nöbet ilaç kullanımı için yeterli kanıt yoktur ve ayrıca EEG'yi normalleştirmek için kullanılan tedavinin davranış

üzerinde terapötik bir etkisi olabileceğine dair hiçbir gösterge yoktur(28). Bu nedenle biz klinik nöbet yokluğunda anti epileptik tedavisi verilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz. Ancak bu iki durumun sık birlikteliği etkilenen bireylerin günlük yaşamları üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğundan patofizyolojinin belirlenmesi adına daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

Klinik olarak nöbeti olmadığı halde epileptik anormallik görülen 6 hastanın tamamında entelektüel yetersizlik mevcuttu. Otizmlilerde epileptiform deşarjların üzerine etkili nedenleri araştıran çalışmalarda entelektüel yetersizliği olan hastalarda epileptik deşarj görülme sıklığı daha fazla bulunmuştur(10-22). Anukirithiga bu sonucu nöbetler gelişmeden önce var olan nörolojik anormalliklere bağlı olabileceğini ve epilepsi ile entelektüel yetersizliğin ortak bir patogenezi olabileceği ile açıklamışlardır (22).Bizim sonuçlarımız da bu bilgiyi destekler niteliktedir.

Sonuç olarak OSB'li hastada klinik nöbet şüphesi ve dil becerisinde gerileme varlığında (Landau-Kleffner sendromunu dışlayabilmek için) EEG yapılması gerekliliğinin yanı sıra eşlik eden entelektüel yetersizlik varlığının da EEG incelemesi gerektiren nedenlerden biri olabilir. Ayrıca entelektüel yetersizliği olan OSB'li hastalarda nöbet eşliğini düşürecek ilaçlardan kaçınılmasının da yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Hastalarımızda epilepsi görülme sıklığı %16,3'tü (n=8). Otizm üzerine yapılan bazı çalışmalarda epilepsi sıklığı bizim kohortumuza göre daha yüksek olduğu görüldü (%19, %37, %28,2); (35-27-36).

Fakat bu çalışmalardan farklı olarak yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada epilepsi prevalansı %15,2 olarak bildirilmiştir. Bu çalışma ve bizim çalışmamızın benzer özelliği konjenital beyin malformasyonları ve epileptik ensefalopati gibi öncesinde bilinen nörolojik tanıları hastaların çalışma dışı bırakılmış olmasıydı (30). Bu sonuç eşlik eden konjenital beyin malformasyonları ve epileptik ensefalopati gibi hastalıklar varlığının OSB'de epilepsi görülme sıklığını artıracak olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bu sonuç epilepsiye yakınlık oluşturan bu tip hastalıkların haricinde OSB'nin kendisinin de epilepsiye ayrıca bir yakınlık yarattığı görüşünü desteklemektedir. Otizm spektrum bozukluğunda epilepsi yakınlığını artıran faktörler içerisinde ailede epilepsi

öyküsü, entelektüel yetersizlik, zayıf dil becerileri, kadın cinsiyet ve gelişimsel gerilemenin varlığı bildirilmiştir (37, 10, 38). Bunlar arasında entelektüel yetersizlik en önemlisi olarak kabul edilmiş ve nöbetlerin sonucu mu yoksa nöbet ve entelektüel yetersizliğin ortak bir altta yatan nöropatolojinin klinik görünümü mü olduğu hala netleşmemiştir (20-21).

Otizm spektrum bozukluğu Çocuk Nörolojisi polikliniklerine sık başvuru nedeni olan bir hastalıktır. Bu hastalığa sahip çocuklarda ek nörolojik bulgu ya da özgeçmişlerinde nörolojik bir hastalığı düşündüren bir özellik varlığında beyin MRG; nöbet şüphesi, dil becerisinde gerileme ve eşlik eden mental retardasyon varlığında da EEG yapılması gerekmektedir. Tüm bunlara ek olarak OSB'de epileptik anormallik sık olsa da sadece klinik nöbet varlığında anti epileptik tedavisi verilmesinin uygun olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. p.50-59.
2. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. MMWR Surveill Summ 2018;67(6):1-23.
3. O'Reilly C, Lewis J.D, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systemic review of EEG and MEG studies. PLoS ONE. 2017;12:e0175870.
4. Olbrich S, van Dinteren R, Arns M. Personalized medicine: Review and perspectives of promising baseline EEG biomarkers in major depressive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. Neuropsychobiology. 2015;72:229-240.
5. Pérez Velázquez JL, Galán RF. Information gain in the brain's resting state: A new perspective on autism. Front. Neuroinform. 2013; 24:7:37.
6. Van Diessen E, Senders J, Jansen FE, Boersma M, Bruining H. Increased power of resting-state gamma oscillations in autism spectrum disorder detected by routine electroencephalography. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 2015; 265: 537-0.
7. Ahmadlou M, Adeli H, Adeli A. Fractality and a wavelet-chaos-neural network methodology for EEG-based diagnosis of autistic spectrum disorder. J. Clin. Neurophysiol. 2010, 27, 328-3.
8. Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: Prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2008;47:921-9.
9. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. Trends Mol Med. 2011; 17(7):389-4.
10. Spence SJ, Schneider MT. The role of epilepsy and epileptiform EEGs in autism spectrum disorders. Pediatr. Res. 2009;(65):5996.
11. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. Dev. Med. Child Neurol. 2018;(60):19-9.
12. Kim HL, Donnelly JH, Tournay AE, Book TM, Filipek P. Absence of seizures despite high prevalence of epileptiform EEG abnormalities in children with autism monitored in a tertiary care center. Epilepsia 2006;47(2):394-8.
13. Chez MG, Chang M, Krasne V, Coughlan C, Kominsky M, Schwartz A. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. Epilepsy Behav 2006; (1):267-1.
14. Wing L. The autistic spectrum. Lancet 1997;350:1761-6.
15. Messinger DS, Young GS, Webb SJ, Ozonoff S, Bryson SE, Carter A et al. Early sex differences are not autism-specific: A Baby Siblings Research Consortium (BSRC) study. Mol Autism 2015; 6: 32.

16. Lai, M.-C. & Szatmari, P. Sex and gender impacts on the behavioural presentation and recognition of autism. *Curr. Opin. Psychol.* 2020;33; 117–3.
17. Rynkiewicz A, Schuller B, Marchi E, Piana S, Camurri A, Lassalle A, Baron-Cohen S. An investigation of the 'female camouflage effect' in autism using a computerized ADOS-2 and a test of sex/gender differences. *Mol Autism.* 2016 Jan 21;7:10.
18. Postorino V, Fatta LM, Sanges V, Giovagnoli G, De Peppo L, Vicari S, Mazzone L. Intellectual disability in Autism Spectrum Disorder: Investigation of prevalence in an Italian sample of children and adolescents. *Res Dev Disabil.* 2016 Jan;48:193-201. doi: 10.1016/j.ridd.2015.10.020. Epub 2015 Nov 24.
19. Charman T, Pickles A, Simonoff E, Chandler S, Loucas T, Baird G. IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med.* 2011 Mar;41(3):619-27. doi: 10.1017/S0033291710000991.
20. Hartley MAM, Weinstock A (2010) Autism spectrum disorder: correlation between aberrant behaviors, EEG abnormalities and seizures. *Neurol Int* 2(1):e10.
21. Tuchman R (2015) Autism and cognition within epilepsy: social matters. *Epilepsy currents* 15(4):202–205.
22. Anukirthiga B, Mishra D, Pandey S, Juneja M, Sharma N. Prevalence of Epilepsy and Inter-Ictal Epileptiform Discharges in Children with Autism and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Indian J Pediatr.* 2019 Oct;86(10): 897-902.
23. Ulay HT, Ertuğrul A. Otizmde Beyin Görüntüleme Bulguları: Bir Gözden Geçirme [Neuroimaging findings in autism: a brief review]. *Türk Psikiyatri Derg.* 2009 Summer;20(2):164-4.
24. Lisy J, Efremova A, Hrdlicka M. The yield of structural magnetic resonance imaging in autism spectrum disorders. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019 Dec;163(4):374-8.
25. Giovanardi Rossi P, Posar A, Parmeggiani A. Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain Dev.* 2000;22(2):102–6.
26. Canitano R, Luchetti A, Zappella M. Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol* 2005;20(1):27–31.
27. Yavlal F, Bebek N, Abalı O, Gürses C, Baykan B, Gökyiğit A. Dikkat Eksikliği ve Otizm Tanılı Çocuk Olgularında Elektroensefalografi Bulguları. *Epilepsi* 2015;21(3):133-8.
28. Swatzyna RJ, Boutros NN, Genovese AC, MacInerney EK, Roark AJ, Kozlowski GP. Electroencephalogram (EEG) for children with autism spectrum disorder: evidential considerations for routine screening. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2019;28(5):615-624.
29. Yasuhara A. Correlation between EEG abnormalities and symptoms of autism spectrum disorder (ASD). *Brain Dev.* 2010 Nov;32(10):791-8.
30. Ballaban-Gil K, Tuchman R. Epilepsy and epileptiform EEG: association with autism and language disorders. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2000;6(4):300–8.
31. Milovanovic M, Radivojevic V, Radosavljev-Kircanski J, Grujicic R, Toskovic O, Aleksić-Hil O, Pejovic-Milovancevic M. Epilepsy and interictal epileptiform activity in patients with autism spectrum disorders. *Epilepsy Behav.* 2019 Mar;92:45-2.
32. Capal JK, Carosella C, Corbin E, Horn PS, Caine R, Manning-Courtney P. EEG endophenotypes in autism spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* 2018 Nov;88:341-8.
33. Boutros NN, Lajiness-ÓNeill R, Zillgitt A, Richard AE, Bowyer SM. EEG changes associated with autistic spectrum disorders. *Neuropsychiatr Electrophysiol.* 2015;1(3):1-20.
34. Strasser L, Downes, M, Kung, J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Dev. Med. Child Neurol.* 2018; 60:19–29.

35. Jin Y, Choi J, Lee S, Kim JW, Hong Y. Pathogenetical and Neurophysiological Features of Patients with Autism Spectrum Disorder: Phenomena and Diagnoses. *J Clin Med*. 2019 Oct 2;8(10):1588.
36. Keller R, Basta R, Salerno L, Elia M. Autism, epilepsy, and synaptopathies: a not rare association. *Neurol Sci*. 2017 Aug;38(8):1353-1361. doi: 10.1007/s10072-017-2974-x. Epub 2017 Apr 28.
37. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, Bickel J, Wattanasin N, Spence S, Murphy S, Churchill S. The comorbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One*. 2012;7(4):e33224.
38. Valvo G, Baldini S, Brachini F, Apicella F, Cosenza A, Ferrari AR, et al. Somatic overgrowth predisposes to seizures in autism spectrum disorders. *PLoS One* 2013;8(9): e75015.
39. Keller R (2016) I disturbi dello spettro autistico in adolescenza e in età adulta. Erikson, Trento.
40. Lee BH, Smith T, Paciokowski A (2015) Autism spectrum disorder and epilepsy: disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav* 47:191–201.31.

“Bel Ağrısı” ile İlgili Türkçe İnternet Kaynaklı Hasta Eğitim Materyallerinin Okunabilirliklerinin Değerlendirilmesi

EVALUATION OF THE READABILITY OF TURKISH INTERNET-BASED PATIENT EDUCATION MATERIALS RELATED TO “LOW BACK PAIN”

 Erkan ÖZDURAN¹,  Yüksel ERKİN²,  Volkan HANCI³,  Asu TAŞTAN⁴,  Dilara Deniz TOSUN⁴,
 Ece Nur SAYAN⁴,  Ekin Umut ULUÇAY⁴,  Muhammet Furkan KALAYCI⁴,  Onur Mert KILIÇ⁴,
 Şaban LALE⁴,  Uğur SERENGÜL⁴,

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Algoloji, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Algoloji, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3 Öğrencisi, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Sağlık ile ilişkili bilgilere ulaşmak için internet kullanımı günden güne artmaktadır. Ancak bu bilgilerin güvenilirliği ve anlaşılabilirliği üzerinde endişeler bulunmaktadır. Çalışmamızda bel ağrısı ile ilgili internet kaynaklı Hasta Eğitim Materyallerinin (HEM) okunabilirliğini, güvenilirliğini ve kalitesini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 26 Şubat 2022’de Google arama motorunda “Bel ağrısı” terimi aratılarak çalışma için uygun ilk 100 internet sitesi tespit edildi. İnternet-sitelerinin okunabilirlikleri Ateşman okunabilirlik formülüyle değerlendirildi. İnternet-sitelerinin güvenilirlikleri “Journal of the American Medical Association (JAMA) Benchmark” kriter skoru ile, kalite değerlendirmesi DISCERN skoru ve “Health on the Net Foundation code of conduct (HONcode)” varlığı ve popülaritesi ise ALEXA ile değerlendirildi.


Bulgular: Çalışmamızda metin bölümleri incelendiğinde ortalama Ateşman okunabilirlik skorunun 61,09±7,31 (orta güçlükte) olduğu tespit edilmiştir. JAMA skorları ortalama değeri 1,46±0,91 (düşük güvenilir) ve internet sitelerinin %12’si yüksek güvenilir tespit edilmiştir. Ortalama DISCERN skoru 34,08±11,74 (kötü kalite) tespit edilmiştir. %17 internet sitesinde HONcode varlığı tespit edilmiştir. İnternet sitelerin kaynakları ile güvenilirlik ve kalite skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Sonuç: Bel ağrısı ile ilişkili Türkçe internet kaynaklı HEM’nin okunabilirlik düzeyinin orta güçlükte olduğu, düşük güvenilirlik ve kötü kalite içerdiği saptandı. İnternet siteleri hazırlanırken internet kaynaklı HEM’nin halkın eğitim düzeyine uygun okunabilirlik derecesine ve güvenilir içeriğe sahip olması gerektiğini düşünmekteyiz.

Erkan ÖZDURAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Algoloji,
İzmir, Türkiye

E-posta: erkanozduran@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-3425-313X>

Anahtar Kelimeler: Bel ağrısı, internet verileri, okunabilirlik, sağlık okuryazarlığı

Introduction: The use of the internet to access health-related information is increasing. However, there are concerns over the reliability and comprehensibility of this information. In our study, we aimed to investigate the readability, reliability and quality of internet-based patient education materials (PEM) about low back pain.

Methods: On February 26, 2022, the search term "Low Back Pain" was searched on the Google and the first 100 websites suitable for the study were determined. The readability of the websites was evaluated with the Ateşman readability formula. The reliability of the websites was evaluated by the "Journal of the American Medical Association (JAMA) benchmark" criterion score, the quality assessment was by the DISCERN score and "Health on the Net Foundation code of conduct (HONcode)", and the popularity evaluated by ALEXA.

Results: It was determined that the mean±SD Ateşman readability score was 61,09±7,31(moderate difficulty). The mean value of JAMA scores was 1,46±0,91 (low reliability), and 12% of the websites were found to be highly reliable. The mean DISCERN score was 34,08±11,74 (poor quality). The presence of HONcode was detected on 17% of the websites. No statistically significant difference was found between the sources of the websites and their reliability and quality scores ($p>0,05$).

Conclusion: Readability level of the internet-based Turkish PEM associated with low back pain was moderately difficult. The content was found to be of low reliability and poor quality. While preparing the websites, we think that the internet-based PEM should have a readability level and reliable content suitable for the education level of the public.

Keywords: Low back pain, internet data, readability, health literacy

Bel ağrısı, alt gluteal kıvrım ile kosta sınırının arasında lokalize ağrı, sertlik ya da kas gerginliği olarak tanımlanır (1). Son 30 yıldır fonksiyon kaybı ve yeti yitimi nedenleri arasında önde gelen nedenlerden biri olan bel ağrısı, bireyler tarafından sağlık hizmeti almına ve iş hayatında üretkenlik kayıplarına neden olmaktadır (2). Akut bel ağrısı geçiren hastaların dörtte üçünden fazlası fonksiyon kayıpları ve ağrıları konusunda iyi bir hastalık seyrine sahip olmakta ve bir aydan kısa bir süre içerisinde iş hayatına dönmektedirler (3, 4). Itz ve ark. (5) tarafından yapılan çalışmada, bel ağrısı olan bireylerin üçte birinin 3 ay içinde iyileştiği ancak üçte ikisinin 1 yıl sonra bile ağrı tarif ettiği bildirilmiştir. Akut başlayan bel ağrısının kronik hale dönüşümünde sosyal, fizyolojik ve genetik nedenlerin yanı sıra yüksek yeti yitimi, ağrı durumu ve komorbidite varlığı rol oynamaktadır (6). Yüzeysel sıcak uygulamaları, masaj, akupunktur, spinal manuel terapi, farmakolojik tedavi, egzersiz ve multidisipliner rehabilitasyon

programları radiküler olmayan bel ağrıları tedavisinde kullanılabilen yöntemlerden bazılarıdır (7).

İnternet son dönemlerde sağlık ile ilgili bilgiye ulaşmada önemli bir kaynak olarak görülmektedir. Hastalar internet kaynaklı Hasta Eğitim Materyalleri (HEM) aracılığıyla tıbbi bilgilere erişmekte, endişe ve korkularını azaltmakta ve zamandan tasarruf etmektedir (8). Yapılan bir çalışmada 10 yetişkin Amerikalı'dan 9'unun 2018 yılında interneti kullandığını ve bunların %75'e yakınının sağlıkla ilişkili konuları araştırdığı belirtilmiştir (9). Ulusal Sağlık Enstitüleri, ABD Sağlık ve İnsan Hizmetleri Departmanı ve Amerikan Tabipler Birliği internet temelli hasta eğitim materyallerinin altıncı sınıf seviyesi altında yazılması gerektiğini bildirmişlerdir (8, 9). Eğer bir internet sitesindeki çevrimiçi bilgi okunabilirliği bu değer üzerinde ise ortalama bir okuyucu için okuması ve anlaşılması güç bir bilgi olarak değerlendirilebilmektedir. Bu nedenle internet sitelerindeki sağlıkla ilişkili bilgilerin okuyucuya uygun

olmaları ve kullanımları öncesi dikkatlice değerlendirilmeleri önem taşımaktadır. İnternette sağlığa ilgili bilgi alımının arttığı günümüzde, bilginin doğruluğu, güvenilirliği, kalitesi ve uygun okunabilirlik seviyesine sahip olduğu tartışma konusu olmaktadır. Bu nedenle birçok hastalık hakkında internetteki HEM'nde bulunan bilgilerin kalitesi ve okunabilirliği hakkında çalışmalar literatürdeki yerini almıştır (10, 11). Akut bel ağrısı hakkında da internet kaynaklı bilginin okunabilirliği ve kalitesi hakkında yapılan çalışmada, bilgi kalitesinin düşük ve okunabilirliğinin zor olduğu bildirilmiştir (12).

Hastalık nedenleri, patofizyolojisi, tedavisi, hastalıktan korunma yöntemi hakkında bilgi sahibi olan hastaların, hastalıktan korunma ya da tedavi sırasında katılımlarının daha iyi olduğu açıktır. Birçok hastalıkta olduğu gibi hastaların bel ağrısı hakkında bilgi düzeyi sanıldığı kadar aksine düşük seviyededir (13). Bu konuda bireylere güvenilir, kaliteli ve okunabilir bilginin aktarımı, toplumda sık görülen ve önde gelen bir yeti yitimi nedeni olan bel ağrısının önlenmesinde ya da tedavi sürecinin daha kolay atlatılmasında önemli rol oynayacağı açıktır. Biz de çalışmamızda bel ağrısı ile ilişkili internet kaynaklı Türkçe HEM'ni okunabilirlik, kalite ve güvenilirliklerine göre değerlendirmeyi amaçladık. Bunun yanında bel ağrısı ile ilgili yüksek güvenilir bilgi sağlayan internet sitelerinin kaynaklarını da belirlemeye çalıştık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kesitsel olarak planladığımız çalışmamız için etik kurul izni alınmıştır (Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel olmayan Çalışmalar Etik kurulu, 6992-GOA, 2022/07-23 Tarih:23.02.2022). En popüler arama motoru olan Google'da (<https://www.google.com.tr>) 26 Şubat 2022 tarihinde "Bel ağrısı" terimi 2 bağımsız yazar (E.O.,Y.E) tarafından tarandı. İnternet sitelerinin değerlendirilmesi sırasında yazarlar arasında tutarsızlık olursa üçüncü bağımsız bir yazar (V.H.) tarafından değerlendirme yapılarak final karar verildi. Aralık 2021 datasına göre Google arama motoru %86,19 pazar payı ile lider konumda olduğu için çalışmamızda Google kullanıldı (14).

Çerezler ve bilgisayarın tarayıcı geçmişi, internet siteleri araştırması sırasında, araştırma sonuçlarının etkilenmemesi (Google Reklamlar gibi) için silindi. Bunun

yanında Google hesabından çıkış yapılarak Google gizli moduna geçilerek çalışma sürdürüldü. Araştırma sonrası literatürdeki benzer çalışmaların metodolojilerine benzer şekilde ilk 200 internet sitesinin uniform resource locators (URL)'si kaydedildi (15, 16). İlk sayfada çıkan 10 internet sitesi, en çok ziyaret edilen internet siteleri olarak değerlendirildi (17). Türkçe dili dışı içerikli internet siteleri, bel ağrısı ile ilgili bilgi içermeyen internet siteleri, üyelik ya da abonelik kaydı isteyen internet siteleri, tekrarlı internet siteleri, video ya da ses kaydı içerikli ancak metin içerikli olmayan internet siteleri ve bilimsel makaleler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun yanında metin içindeki grafikler, resimler, videolar, tablolar, şekiller ve liste biçimleri, tüm noktalama işaretleri, URL internet siteleri, yazar bilgileri, referanslar, adres ve telefon numaraları hatalı sonuçları önlemek için değerlendirmeye dahil edilmemiştir (18).

İnternet sitelerinin değerlendirilmesi aşamasında ana sayfada bir değerlendirme kriteri bulunamamışsa üç tıklama kuralı uygulanmıştır (19). Bu kural, internet sitesi kullanıcısının üç mouse tıklamasına kadar herhangi bir bilgi bulmasını önerir. Resmi bir kural olmamakla birlikte, bilgilere üç tıklama ile ulaşamaması durumunda kullanıcının amacına ulaşamadığını ve siteden ayrılacağı düşünülmektedir.

İnternet site kaynakları

İnternet siteleri 2 bağımsız yazar tarafından kaynaklarına göre 7 kategoriye ayrıldı. Kaynaklar, profesyonel kurumlar (profesyonel tıbbi niteliklere sahip kuruluşlar veya bireyler tarafından oluşturulan internet siteleri), ticari kurumlar (kâr için ürün satan internet siteleri), Kar amacı gütmeyen kuruluşlar (eğitim/hayır/destek siteleri), Sağlık portalları (sağlık sorunları hakkında bilgi sağlayan internet siteleri), Haberler (haber sağlamak için oluşturulan siteler), Devlet (resmi bir devlet kurumu tarafından oluşturulan, düzenlenen veya yönetilen internet siteleri) ve diğer idi.

Güvenilirlik değerlendirmesi

"Journal of American Medical Association (JAMA) Benchmark" kriterleri internet kaynaklı bilgiyi 4 kriter altında analiz eder; yazarlık, atıflar, açıklama ve geçerlilik (JAMA puanı 0-4, Yazarlık (1 puan): Yazarlar ve

katkıda bulunanlar, bağlantıları ve ilgili kimlik bilgileri sağlanmalıdır; Atıf (1 puan): Tüm içerik için referanslar ve kaynaklar listelenmelidir; Açıklama (1 puan): Çıkar çatışmaları, finansman, sponsorluk, reklam, destek ve video sahipliği tam olarak açıklanmalıdır; Geçerlilik (1 puan): İçeriğin yayınlandığı ve güncellendiği tarihler belirtilmelidir. Puanlayıcı metindeki her bir kriter için 1 puan verir ve nihai puan 0 ile 4 arasında değişir. Dört puan en yüksek güvenilirliği ve kaliteyi temsil eder (20). Jama sonuçlarına göre 0-1 puan alan videolar yetersiz bilgi (düşük güvenilirlik) içerikli, 2-3 puan alan videolar orta yeterlilikte bilgi (orta güvenilirlik) içerikli ve 4 puan alan videolar tamamen yeterli bilgi (güvenilir) içerikli olarak tespit edilirler.

Kalite değerlendirilmesi

Sağlıkla ilişkili internet kaynaklı bilginin kalitesini göstermek için kullanılan bir araç olan DISCERN kriterleri 1-5 arası puanlanan 16 sorudan oluşmaktadır (21). İlk sekiz soru genel internet site bilgisini içermektedir; "Amaçlar açık mı?" veya "alıntılar kullanıldı mı?" gibi. İkinci sekiz soru tedavi üzerine olan bilgiyi değerlendirmektedir, "Birden fazla tedavi seçeneği olduğu açık mı?" gibi. İki yazar bağımsız olarak DISCERN kriterlerine kullanarak internet sitelerini incelediler. İki bağımsız yazarın elde ettiği sonuçların ortalamasıyla her bir internet sitesi için final DISCERN skoru elde edildi. Final DISCERN skoru 16 ila 80 arasında değişmektedir. Skor sonuçlarına göre 63-80 arası "mükemmel", 51-62 arası "iyi", 39-50 arası "orta", 28-38 arası "zayıf" ve 16-27 arası "çok zayıf" olarak değerlendirildi (22).

Kaliteli sağlık bilgisinin çevrimiçi dağıtımını teşvik etmek ve verimli kullanımını sağlamak için kurulan "The Health on the Net Foundation (HON)"-"Nette Sağlık Vakfı", internette bulunan sağlıkla ilgili bilgilerin güvenilirliğini standart hale getirmeye yardımcı olmak için HONcode'u tasarlamıştır (23). HONcode kriterlerini karşılamak için; içeriğin tarihi ve kaynağı açıklanmalı, yazarların yetkinlikleri belirtilmeli, gizlilik politikası açıklanmalı, hasta-hekim ilişkisini tamamlamalı, internet sitesinin finansmanı ve reklam politikası belirtilmeli, iletişim bilgileri açıklanmalıdır (24). HON isteğe bağlı olarak internet sitelerine HONcode sertifikası sağlar.

Honcode uygun maliyete sahip olan, isteğe bağlı bir sertifikadır. Bununla beraber HONcode sertifikası ücrete tabi olup, kullanımı sınırlıdır. Çalışmamızda ana sayfa ya da ilgili URL'lerde HONcode damgası olup olmadığı araştırıldı.

Okunabilirlik değerlendirmesi

İnternet sitelerinin okunabilirliği, "http://okunabilirlikindeksi.com/" adresinden elde edilen Türkçe'ye uyarlaması yapılmış olan Ateşman Okunabilirlik Formülü kullanılarak değerlendirildi (25-29). İlgili internet sitesinin ilk 100 kelimesi, metin ortasında bulunan 100 kelimesi ve son 100 kelimesi ile metnin tümünün içeriği okunabilirlik formülüyle değerlendirildi.

Ateşman okunabilirlik formülü, Ateşman tarafından 1997 yılında Flesch okuma formülü temel alınarak geliştirilmiştir (30). Metin içerisinde yer alan kelime ve cümle uzunluklarını temel alır. Okunabilirlik Puanı= $198,825 - 40,175x$ (toplam hece/toplam kelime)- $2,610x$ (toplam kelime/toplam cümle). Bu formül sonucuna göre puan 100'e yaklaştıkça metin daha kolay okunabilir hale gelmektedir. Ateşman Okunabilirlik Sayısı (Ateşman değeri) 90-100 arasındaysa çok kolay, 70-89 arasında ise kolay, 50-69 arasında ise orta güçlükte, 30-49 arasında ise zor, 1-29 arasında ise çok zor olarak ifade edilir. Ateşman okunabilirlik formülüne göre ortalama okunabilirlik düzeyi, Amerikan Tıp Derneği ve Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından önerilen altıncı sınıf düzeyi baz alınarak karşılaştırıldı.

Popülerlik ve görünürlük analizi

ALEXA (<https://www.alexa.com/>) genellikle alan popülerliği ve görünürlüğü değerlendirmek için kullanılan iyi bilinen bir trafik motorudur (31). Bir internet sitesinin diğer internet sitelerine göre son 3 ayda ne sıklıkta tıklanarak ziyaret edildiğini ölçer. Yüksek skor daha yüksek tıklanma ile oluşan popülerliği gösterir.

İçerik analizi

İnternet siteleri değerlendirilirken bel ağrısı ile ilgili bazı konu başlıklarını (etiyojoloji, tanı, semptomlar, tedavi, cerrahi, egzersiz, korunma ve risk faktörleri) içerip içermediği araştırılıp değerlendirildi.

İstatiksel analiz

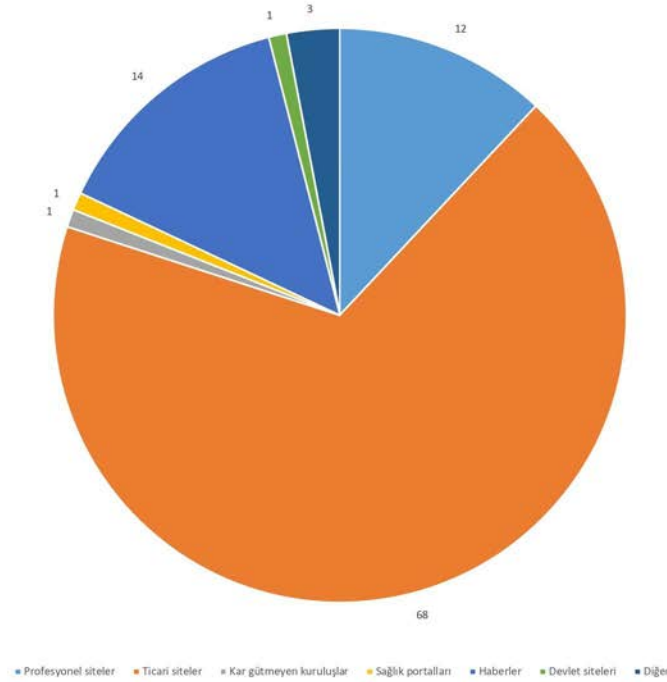
İstatiksel analiz için veriler SPSS Windows 25.0 yazılımına (SPSS Inc., Chicago, IL) yüklendi. Sürekli değerler ortalama±SD olarak gösterilirken, frekans değişkenleri sayı (n) ve yüzde (%) olarak verilmiştir. İstatiksel analizde, devamlı değerler alan veriler normal dağılıma uygunluk için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Devamlı değerler alan verilerin normal dağılım paterni göstermediği belirlendi. Grupların, okunabilirlik indeksleri ve altıncı sınıf düzeyi gibi devamlı değerler alan veriler açısından karşılaştırılmasında Mann-Whitney U veya Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Sıklık belirten verilerin karşılaştırılması için Pearson Ki-kare veya Fisher'in kesin olasılık testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon testi kullanılarak korelasyon katsayı değerleri (r) tespit edilmiştir. Korelasyon katsayısı (r) değerlerinin yorumu korelasyon aralığına bakılarak (çok yüksek, yüksek, orta,

zayıf, çok zayıf) yapılmıştır. 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 200 internet sitesinden dahil olma kriterlerini karşılamayan 100 internet sitesi dışlanarak kalan 100 internet sitesi değerlendirildi. 100 internet sitesi kaynaklarına göre karşılaştırıldığında en fazla ticari (%68) ve haber (%14) nitelikte internet siteleri tespit edilmiştir (Resim 1). İlk 10 internet sitesinin %80'i ticari ve %20'si profesyonel kaynaklar tarafından oluşturulmuştu.

Resim1:Dahil edilen internet sitelerinin kaynaklara göre değerlendirilimi



Önceki çalışmalarda kullanıcıların özellikle arama motorunun ilk sayfasında çıkan sonuçları değerlendirdiği gösterilmiştir. Google'da ilk sayfada 10 adet arama sonucu bulunmaktadır. İlk 10 arama sonucu ile kalan arama sonuçları kaynaklarına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,803$). İlk 10 internet sitenin okunabilirlik değerleriyle kalan 90 internet sitesinin okunabilirlik değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). İlk 10 sitenin

Alexa değerleri ile kalan sitelerin Alexa değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,017$). Tahmin edilenin aksine ilk sayfada çıkan 10 internet sitelerinin arama, görüntülenme ve trafik popürlüğünün daha düşük olarak tespit edilmiştir. İlk 10 internet sitesi ile diğer sitelerin JAMA güvenilirlik ($p=0,768$), DISCERN kalite ($p=0,598$) skorları ve HONcode varlığı ($p=0,141$) arasında anlamlı ilişki bulunmamaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Okunabilirlik düzeyleri, popürlük indeksleri, JAMA, DISCERN ve HONcode sonuçları ve kaynaklarına göre ilk 10 ve diğer internet sitelerinin karşılaştırılması

| | İlk 10 (n=10) | Diğerleri (n=90) | Toplam (n=100) | p |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------|
| Okunabilirlik İndeksleri | Ortalama±SD | Ortalama±SD | Ortalama±SD | |
| Ateşman- Metnin ilk 100 kelimesi | 60,41±6,57 | 62,76±9,91 | 62,52±9,63 | 0,103 |
| Ateşman- Metnin ortadaki 100 kelimesi | 59,78±9,75 | 59,95±11,61 | 59,93±11,39 | 0,989 |
| Ateşman- Metnin son 100 kelimesi | 50,80±16,67 | 57,21±12,97 | 56,57±13,42 | 0,247 |
| Ateşman- Metnin tümü | 60,01±3,25 | 61,21±7,63 | 61,09±7,31 | 0,320 |
| Popürlük Endeksi | | | | |
| Alexa derecesi | 147,61±173,84 | 1809791,02±5546024,35 | 1590440,30±5227517,29 | 0,017 |
| JAMA | 1,40±0,69 | 1,46±0,93 | 1,46±0,91 | 0,768 |
| DISCERN | 28,80±6,74 | 34,66±12,05 | 34,08±11,74 | 0,598 |
| JAMA | n(%) | n(%) | | 0,768 |
| Yetersiz Veri | 5(50) | 46(51,7) | 51(51) | |

| | | | | |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Kısmen Yeterli Veri | 5(50) | 38(42,2) | 43(43) | |
| Tamamen Yeterli Veri | 0(0) | 6(6,7) | 6(6) | |
| DISCERN | n(%) | n(%) | n(%) | 0,598 |
| Çok kötü | 2(20) | 11(12,2) | 13(13) | |
| Kötü | 8(80) | 60(66,7) | 68(68) | |
| Orta | 0(0) | 13(14,4) | 13(13) | |
| İyi | 0(0) | 5(5,6) | 5(5) | |
| Mükemmel | 0(0) | 1(1,1) | 1(1) | |
| HONcode | Var | 0(0) | 17(100) | 0,141 |
| | Yok | 10(100) | 73(81,1) | 83(83) |
| Kaynak | n(%) | n(%) | n(%) | 0,803 |
| Profesyonel | 2(20) | 10(11,1) | 12(12) | |
| Ticari | 8(80) | 60(66,7) | 68(68) | |
| Kar amacı gütmeyen kuruluş | 0(0) | 1(1,1) | 1(1) | |
| Sağlık portalları | 0(0) | 1(1,1) | 1(1) | |
| Haberler | 0(0) | 14(15,6) | 14(14) | |
| Devlet siteleri | 0(0) | 1(1,1) | 1(1) | |
| Diğer | 0(0) | 3(3,3) | 3(3) | |

SD: Standart Deviasyon, JAMA: Journal of American Medical Association Benchmark Kriter skoru, HONcode: The Health on the Net Foundation Code of Conduct (HONcode), İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Toplam 100 internet sitenin JAMA skoru ortalaması 1,46±0,91, DISCERN skoru ortalaması ise 34,08±11,74, Alexa ortalaması 1590440,30±5227517,29 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlarla çalışmaya dahil edilen internet sitelerinin düşük güvenilirlik ve kötü derece kalite içerdiği tespit edilmiştir. Değerlendirilen 100 internet sitesine ait metinlerin analizinde metnin ilk 100, orta 100 ve son 100 kelimesi ve total Ateşman skoru sırasıyla 62,52±9,63, 59,93±11,39, 56,57±13,2 ve 61,09±7,31 olarak bulunmuştur. Sitelerin kaynakları ile okunabilirlik indeksi karşılaştırıldığında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (p>0,05). 100 internet sitenin okunabilirlik indeksi

ortalamalarıyla altıncı sınıf okuma düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0,001) (Tablo 1).

İlk 10 internet sitesi ile diğer sitelerin konu içerikleri (etyoloji p=0,048, tanı p=0,002, cerrahi=0,034) arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir (p=0,005). İlk 10 internet sitesi içinde etyoloji ve cerrahi içerikli konulara büyük bir oranda değinilmiştir. Tüm 100 internet sitesi değerlendirildiğinde ise kaynağa göre içerik konuları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05)(Tablo 2).

Tablo 2. İnternet sitelerinin kaynaklarına göre içerik analizi

| | | Profesyonel n(%) | Ticari n(%) | Kar amacı gütmeyen n(%) | Sağlık portalları n(%) | Haberler n(%) | Devlet siteleri n(%) | Diğer n(%) | Toplam n(%) | p |
|--------------------|-----|---------------------|----------------|-------------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|---------------|----------------|-------|
| Etiyoloji | Var | 9(75) | 53(77,9) | 1(100) | 1(100) | 7(50) | 1(100) | 3(100) | 75(75) | 0,323 |
| | Yok | 3(25) | 15(22,1) | 0(0) | 0(0) | 7(50) | 0(0) | 0(0) | | |
| Tanı | Var | 8(66,7) | 44(64,7) | 1(100) | 1(100) | 7(50) | 1(100) | 3(100) | 64(64) | 0,442 |
| | Yok | 4(33,3) | 24(35,3) | 0(0) | 0(0) | 7(50) | 0(0) | 0(0) | | |
| Semptomlar | Var | 10(83,3) | 52(76,5) | 1(100) | 1(100) | 9(64,3) | 0(0) | 3(100) | 76(76) | 0,405 |
| | Yok | 2(16,7) | 16(23,5) | 0(0) | 0(0) | 5(35,7) | 1(100) | 3(100) | | |
| Tedavi | Var | 11(91,7) | 51(75) | 1(100) | 1(100) | 7(50) | 0(0) | 0(0) | 75(75) | 0,207 |
| | Yok | 1(8,3) | 17(25) | 0(0) | 0(0) | 7(50) | 1(100) | 0(0) | | |
| Cerrahi | Var | 7(58,3) | 27(39,7) | 1(100) | 0(0) | 2(14,3) | 0(0) | 2(66,7) | 39(39) | 0,157 |
| | Yok | 5(41,7) | 41(60,3) | 0(0) | 1(100) | 12(85,7) | 1(100) | 1(33,3) | | |
| Egzersiz | Var | 8(66,7) | 42(61,8) | 0(0) | 0(0) | 9(64,3) | 1(100) | 3(100) | 63(63) | 0,437 |
| | Yok | 4(33,3) | 26(38,2) | 1(100) | 1(100) | 5(35,7) | 0(0) | 0(0) | | |
| Korunma | Var | 4(33,3) | 27(39,7) | 0(0) | 0(0) | 7(50) | 1(100) | 3(100) | 42(42) | 0,249 |
| | Yok | 8(66,7) | 41(60,3) | 1(100) | 1(100) | 7(50) | 0(0) | 0(0) | | |
| Risk Faktörleri | Var | 5(41,7) | 39(57,4) | 0(0) | 1(100) | 11(78,6) | 1(100) | 3(100) | 60(60) | 0,190 |
| | Yok | 7(58,3) | 29(42,6) | 1(100) | 0(0) | 3(21,4) | 0(0) | 0(0) | | |

İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

100 internet sitesinin kaynağına göre JAMA güvenilirlik skorları (p = 0,132), DISCERN kalite skorları (p=0,521) ve HONcode (p=0,958) varlıkları arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Tüm sitelerin sadece %17'sinde HONcode varlığı tespit edilmiş. En fazla HONcode varlığı 13 ile ticari sitelerde bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. İnternet sitelerinin kaynaklarına göre JAMA, DISCERN puanları, HONcode varlıkları ve okuma düzeylerinin karşılaştırması

| | Profesyonel | Ticari | Kar amacı gütmeyen | Sağlık portalları | Haberler | Devlet siteleri | Diğer | p |
|-------------------------------|-------------|-------------|--------------------|-------------------|-------------|-----------------|----------|-------|
| n(%) | 12(12%) | 68(68%) | 1(1%) | 1(1%) | 14(14%) | 1(1%) | 3(3%) | 0,132 |
| JAMA (Ortalama±SD) | 1,83±1,11 | 1.27±0,91 | 2,31±1,01 | 2 | 1,78±0,57 | 2 | 2±1 | |
| Yetersiz Veri n:51 | 6(50%) | 42(61,8%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(14,3%) | 0(0%) | 1(33,3%) | |
| Kısmen Yeterli Veri n:43 | 4(33,3%) | 23(33,8%) | 1(100%) | 1(100%) | 12(85,7%) | 1(100%) | 1(33,3%) | |
| Tamamen Yeterli Veri n:6 | 2(16,7%) | 3(4,4%) | 0(0%) | 1(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(33,3%) | |
| DISCERN (Ortalama ±SD) | 40±16 | 31.76±10,15 | 32 | 32 | 37,71±11,91 | 32 | 48±16 | 0,521 |
| Çok Kötü n:13 | 0(0%) | 12(17,6%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(7,1%) | 0(0%) | 0(0%) | |
| Kötü n:68 | 9(75%) | 47(69,1%) | 1(100%) | 1(100%) | 8(57,1%) | 1(100%) | 1(33,3%) | |
| Orta n:13 | 1(8,3%) | 7(10,3%) | 0(0%) | 0(0%) | 4(28,6%) | 0(0%) | 1(33,3%) | |
| İyi n:5 | 1(8,3%) | 2(2,9%) | 0(0%) | 0(0%) | 1(7,1%) | 0(0%) | 1(33,3%) | |
| Mükemmel n:1 | 1(8,3%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | 0(0%) | |
| HONcode | | | | | | | | 0,958 |
| Var n:17 | 2(16,7%) | 13(19,1%) | 0(0%) | 0(0%) | 2(14,3%) | 0(0%) | 0(0%) | |
| Yok n:83 | 10(83,3%) | 55(80,9%) | 1(100%) | 1(100%) | 12(85,7%) | 1(100%) | 3(100%) | |

JAMA: Journal of American Medical Association Benchmark Kriter puanı, HONcode :The Health on the Net Foundation Code of Conduct (HONcode), İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Alexa değerleri, JAMA DISCERN skorları HONcode varlıkları ve okunabilirlik skorları arasındaki korelasyon ilişkisi analiz edildiğinde, JAMA güvenilirlik skorları ile DISCERN kalite skorları arasında pozitif yönlü zayıf derecede korelasyon ilişkisi tespit edilmiştir r= 0,467, p<0,001(Tablo 4). Metinlerin ilk orta ve son 100 kelimeleri ile tüm metin arasında korelasyonlarında da pozitif yönlü

zayıf derecede korelasyon ilişkisi tespit edilmiş, ancak okunabilirlik skorları ile yukarıda sayılan diğer parametreler arasında korelasyon ilişkisi tespit edilmemiştir.

Tablo 4. Okunabilirlik düzeyleri, popülerlik indeksleri, JAMA, DISCERN puanları ve HONcode varlığı arasındaki korelasyon ilişkileri

| | Alexa Puanı | | JAMA | | DISCERN | | HONcode | | Ateşman-Metnin ilk 100 kelimesi okunabilirliği | | Ateşman-Metnin ortadaki 100 kelimesi okunabilirliği | | Ateşman-Metnin son 100 kelimesi okunabilirliği | | Tüm Metin Ateşman Skoru | |
|---|-------------|-------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|-------|--|-------------|---|--------------|--|-------------|-------------------------|--------------|
| | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p | r | p |
| Alexa Puanı | - | - | -0,114 | 0,363 | -0 | 0,982 | -0,123 | 0,306 | 0,196 | 0,12 | 0,134 | 0,283 | 0,125 | 0,32 | 0,173 | 0,164 |
| JAMA | -0,114 | 0,363 | - | - | 0,467 | 0,001 | -0,146 | 0,106 | -0,04 | 0,71 | -0,1 | 0,318 | -0,07 | 0,49 | 0,022 | 0,829 |
| DISCERN | -0,003 | 0,982 | 0,467 | 0,001 | - | - | -0,038 | 0,709 | 0,029 | 0,77 | -0,12 | 0,222 | -0,07 | 0,52 | 0,055 | 0,589 |
| HONcode | -0,122 | 0,33 | -0,141 | 0,162 | -0,03 | 0,776 | - | - | 0,037 | 0,71 | 0,123 | 0,224 | -0,04 | 0,72 | 0,12 | 0,235 |
| Ateşman-Metnin ilk 100 kelimesi okunabilirliği | 0,196 | 0,115 | -0,038 | 0,708 | 0,029 | 0,772 | 0,037 | 0,701 | - | - | 0,291 | 0,003 | 0,241 | 0,02 | 0,47 | 0,001 |
| Ateşman-Metnin ortadaki 100 kelimesi okunabilirliği | 0,134 | 0,283 | -0,101 | 0,318 | -0,12 | 0,222 | 0,123 | 0,202 | 0,291 | 0 | - | - | 0,426 | 0,001 | 0,66 | 0,001 |
| Ateşman-Metnin son 100 kelimesi okunabilirliği | 0,125 | 0,316 | -0,071 | 0,485 | -0,07 | 0,52 | -0,042 | 0,702 | 0,241 | 0,02 | 0,426 | 0,001 | - | - | 0,639 | 0,001 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-------|------|----------|------|------------|------|------------|-----------|------------|---|---|
| Tüm Metin Ateşman Skoru Okunabili rlığı | 0,173 | 0,16 4 | 0,02 2 | 0,829 | 0,05 5 | 0,589 | 0,12 | 0,2 4 | 0,47 | 0,001 > | 0,66 | 0,001 > | 0,63 9 | 0,001 > | - | - |
|--|-------|-----------|-----------|-------|-----------|-------|------|----------|------|------------|------|------------|-----------|------------|---|---|

HONcode :The Health on the Net Foundation Code of Conduct (HONcode),

JAMA: Journal of American Medical Association Benchmark Kriterleri

Kalın karakter; İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

TARTIŞMA

Çalışmamızda bel ağrısı ile ilgili Türkçe internet kaynaklı HEM'nin güvenilir, kaliteli ve okunabilir olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bunun yanında hangi tip sitelerin yüksek güvenilir ve okunabilir bilgi verdiklerini de tespit etmeye çalıştık. Çalışmamızda ticari ve haber kaynaklarına ait internet siteleri tüm arama sonuçları sonrasında en fazla bulunan siteleri oluşturmaktaydı. Kaynaklarına göre kıyaslandığında ilk 10 internet sitesi ile kalan internet siteleri arasında anlamlı farklılık görülmedi. İnternet site kaynakları ile güvenilirlik, kalite ve okunabilirlik skorları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Benzer şekilde ilk 10 internet sitesi ile kalan internet siteleri arasında güvenilirlik, kalite ve okunabilirlik açısından anlamlı farklılık görülmedi. İlk 10 internet sitesi ile kalan internet siteleri arasında sadece Alexa popülerlik değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Tüm sitelerin kaynaklarına göre okunabilirlik indeksleri değerlendirildiğinde de anlamlı farklılık saptanmadı. Metinler altıncı sınıf okunabilirlik düzeylerine göre değerlendirildiğinde ise anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Metinlerin okunabilirlik seviyelerinin altıncı sınıf okunabilirlik seviyesinden daha zor oldukları tespit edilmiştir.

Sağlık alanında dijitalleşme dönemi başlamış ve sadece hastalar için değil, aynı zamanda sağlık hizmeti sunanlar için de internet, bir kaynak haline gelmiştir. Yetişkinlerin %70'inden fazlasının çevrimiçi olarak sağlık bilgileri aradığı ve %30'den fazlasının kendileri veya bakım sağladıkları biri için tıbbi bir sorunu teşhis etmeye çalıştığı gösterilmiştir (32). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) gençlerin ve yetişkinlerin yaklaşık %90'ının internet

kullandığı ve bu kullanımın her geçen gün tüm yaş gruplarında arttığı bilinmektedir (32).

İnternet üzerinde bulunan çevrimiçi sağlık kaynaklarının hastaları daha sağlıklı yaşam tarzı seçimi ve düzenli sağlık kontrolü ziyaretleri gibi konularda etkilediği bilinmektedir (33). HEM, hastalar ile doktorlar arası iletişimi güçlendiren, hastalardaki farkındalığını artıran ve hasta merkezli bakımı teşvik eden özelliklere sahiptir (34). Daha önce yapılan çalışmalarda bazı tıp derneklerinin internet sitelerinde sunulan HEM'nin okunabilirliği değerlendirilerek ortalama Amerikalı yetişkinin okuma seviyesinden daha yüksek seviyeye sahip olduğu tespit edilmiştir. HEM'nde okunabilirlik düzeyi daha uygun bir dilin kullanılması gerektiği bildirilmiştir (35). Uzun ve karmaşık cümlelerden oluşan metinler okuyucunun tıbbi bir bilgi alımı sırasında güvenini kırabilir ve metni okumaktan vazgeçmesine neden olabilir. ABD eğitim bakanlığı, ulusal okuryazarlık enstitüsüne göre 32 milyon Amerikalı yetişkinin okuyamadığı ve 68 milyon Amerikalının ise beşinci sınıf seviyesinin altında okuma düzeyine sahip olduğu belirtilmiştir (36). İnternette sağlık hakkında bilgi alımının arttığı düşünülürse daha okunabilir bilgi sunumu, bireylerin hastalıklardan korunma ve hasta olduklarında tanı ve tedavi süreçlerini hızla değerlendirme fırsatına sahip olmalarına yardımcı olacaktır. Ülkemizde ise 1940 lı yıllarda %24,55 olan okur yazar oranı, 2020 Türkiye istatistik kurumu verilerine göre %96,54 tespit edilmiş ve okuryazar olmayan 6 yaş üstü nüfus sayısı 1.914.783 olarak belirtilmiştir (37). Ülkemizde okuryazarlık oranının yüksek olması sevindirici olup, milli eğitim bakanlığı ve sivil toplum kuruluşlarının etkin kampanya ve teşvik edici politikalarının neticesi olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ise internet sitelerinden

elde edilen metinlerin okunabilirlik düzeylerinin altıncı sınıf düzeyine göre zor olduğu tespit edilmiştir. Çifci ve ark. (38) madde bağımlılığıyla ilgili, Eryılmaz ve ark. (39) obezite ve bariatrik cerrahi ile ilgili Türkçe internet sitelerinin okunabilirlik düzeylerini çalışmamıza benzer şekilde zor tespit etmişlerdir. Her ne kadar ülkemizde okuryazar oranı yüksek olsa da, kullanıcıların okuduklarını anlayabilmeleri için, toplumun anlayabileceği okuma seviyesine göre metinlerin hazırlanması toplum sağlığı açısından daha faydalı olacaktır.

Çalışmamızda ticari kaynaklar tarafından oluşturulan internet siteleri en fazla sayıyı oluşturuyorlardı. Çalışmamıza benzer olarak literatürde ticari nitelikte sitelerin daha yüksek sayıda olduklarını gösteren farklı konularda çalışmalar bulunmaktadır (16, 40, 41). Finansal hedefleri olan bu sitelerin güvenilir bilgi sunmadıkları, kullanıcılarını yanlış yönlendirebilecekleri bilinmektedir. Bunun yanında çalışmamızda literatüre benzer şekilde ilk sayfada bulunan 10 internet sitesinden 8'i ticari kaynaklar tarafından oluşturulan internet sitesiydi (42). Bilindiği gibi internet kullanıcıları sıklıkla ilk sayfada bulunan internet sitelerini bilgiye ulaşmak için kullanırlar. Google tarafından finansal nedenlerle ön sırada yer alan bu internet siteleri yanlış bilgi yayılımına neden olabilirler. Finansal nedenlerden uzak, güvenilir bilgi içerikli internet sitelerinin daha ön sıralarda yer alması gerektiği kanısındayız.

Çalışmamızda HONcode varlığı internet sitelerinin %17'sinde tespit edilmiştir. Arif ve ark (16) çalışmalarındaki internet sitelerinin %17,9'unda, Grewal ve ark. (43) ise %16'sında tespit etmişlerdir. Çalışmamız bu yönüyle literatürle benzer sonuç göstermektedir. Birçok yazar çalışmalarında HONcode varlığının güvenilir ve kaliteli bilgi sunduğunu bildirmektedir (37-43). Ancak çalışmamızda HONcode varlığı olan internet sitelerinde DISCERN ve JAMA skorları arasında korelasyon tespit etmedik. Gelecekteki HONcode'u değerlendiren Türkçe okunabilirlik çalışmaları ile HONcode'un Türkçe kaynaklardaki doğru ve kaliteli bilgiyi göstermek için uygun bir ayıraç olup olmadığı daha iyi ortaya çıkacaktır.

Çalışmamızda DISCERN skoru ortalaması 34,08±11,74 ile "kötü kalite" olarak tespit edilmiştir. Ceyhan ve ark. (44) ortopedik internet sitelerindeki ön çapraz bağ ile ilgili Türkçe HEM'ni değerlendirdikleri çalışmalarında DISCERN skorunu 24,87±13,08 ile çalışmamıza benzer olarak kötü kalitede tespit etmişlerdir. Otu ve ark. (45) fibromiyalji ile ilgili Türkçe internet sitelerini değerlendirdikleri çalışmalarında ortalama DISCERN skorunu 30 ile kötü kalitede tespit etmişlerdir. Literatürde daha yüksek DISCERN skoru sonuçları olan çalışmalar mevcuttur (46, 47). Ancak bu çalışmalarda internet site kaynakları olarak akademik ya da bilimsel dergi gibi kaynaklar olması yüksek DISCERN skorları yanı sıra yüksek JAMA skorları ve zor okunabilirlik sonuçları çıkmalarına neden olmuştur. Bilindiği gibi hastalar internetten sağlıkla ilgili bilgi alacakları zaman tıbbi terminolojinin az olduğu ve daha okunabilir kaynakları tercih etmektedirler. Akademik kaynakları hastalardan ziyade sağlık çalışanlarının kendi aralarında ve bilime katkı sağlamak üzere kullandıkları kaynaklar olarak ifade edebiliriz.

Çalışmamızda ilk 10 internet sitesi ile diğer internet siteleri arasında okunabilirlik açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Literatürde Bağcıer ve ark. (42) ve Kocyigit ve ark. (48) da çalışmamıza benzer şekilde her iki grup arasında anlamlı farklılık tespit etmemişlerdir. Daha fazla ziyaret edilen ilk 10 internet sitenin daha okunabilir olmaları, kullanıcıların bilgiyi kolay ve hızlı anlamalarına yardımcı olacaktır.

Tüm internet sitesi kaynakları ile okunabilirlikleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamız okunabilirlik ortalama sonuçları literatüre benzer şekilde Ulusal Sağlık Enstitüsü tarafından önerilen altıncı sınıf düzeyi üzerinde bulunmuştur (43). Literatürde Hendrick ve ark. da (12) akademik internet sitelerini dışladıkları internet kaynaklı akut bel ağrısı içeriklerinin okunabilirliği adlı çalışmada halkın anlayabileceği ortalama okunabilirlik seviyesinde siteler olduğu sonucu tespit etmişlerdir. Ancak akademik internet sitelerini de değerlendiren çalışmalarda ise daha yüksek okunabilirlik sonuçları tespit edilmiştir (42-48). Metnin zor okunabilir seviyede olması kaliteli ve güvenilir bilgi sunduğunu göstermeyebilir. Bunun yanında metnin

kolay okunabilir olması da, kalitesiz ve güvenilir olmayan bilgi içermediğini de ifade etmeyebilir. Metin içerisinde kalite ve güvenilirlik değerlendirimi yazar, tarih, referansların varlığı ve tartışmadan uzak bilgi sunumu gibi parametrelerden etkilenir. Daha kolay okunabilirlik seviyeleri ile daha fazla bireye hitap edileceği, bilginin gücünün halka ait okuma seviyesi kullanılarak daha etkili halde sunulabileceğini belirtmek isteriz.

Çalışmamızda popülerite (Alexa) ile okunabilirlik ya da kaynaklar arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamız bu sonuçlarıyla literatürle benzerlik göstermektedir (47, 48). Çalışmamızda ilk 10 internet sitesi ile diğer internet siteleri Alexa değerlerine göre karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Bu anlamlı farklılık, düşünülen aksine ilk 10 da bulunan internet sitelerinin ALEXA skorlarının daha düşük çıktığı ile açıklanabilir. Google'un mevcut verileri nasıl sıraladığı henüz bilinmemekte, kullanıcı etkileşiminin ve reklam alan internet sitelerinin nasıl sıralandığı gizemini korumaktadır. Çalışmamızda ilk 10 da yer alan internet sitelerinin reklam olarak ön sıralara çıktığını, henüz tıklanma sayılarının düşük olduğunu bu nedenle böyle bir fark olduğunu düşünmekteyiz. Kullanıcıların bilgi ararken internet site sıralamasına değil kaynaklarına odaklanması bu sayede doğru ve kaliteli bilgiye ulaşabileceği kanaatindeyiz.

İçerik analizine göre değerlendirildiğinde en fazla semptom içerikli (%76) internet sitelerinin bulunduğu, ikinciliği ise tedavi ve etyoloji içerikli (%75) internet sitelerinin paylaştığı tespit edilmiştir. İnternet site kaynakları ile konuları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmamıza benzer şekilde Bagcier ve ark (42) miyofasyal ağrıda internet sitelerinin daha çok tedavi içerikli konulara değindiğini bildirip, tedavilerden de en sık olarak egzersiz programları içeren fizyoterapi başlıkları bulunduğunu bildirmişlerdir. Otu ve ark. (45) fibromiyalji'de Türkçe internet kaynaklarını değerlendirdikleri çalışmalarında internet sitelerinin 73 (%91,3)'ünün çeşitli tedavi yaklaşımlarından 43 (%53,8)'ünün ise semptomlardan bahsettiğini belirtmişlerdir. Bu sonuçlarla her hastalığın kendi popüler konularına göre internet sitelerinde daha çok yer buldukları söylenebilir.

Çalışmanın kısıtlılıkları da mevcuttur. Sadece belirli bir zaman diliminde kesitsel olarak resmini aldığımız internet sitelerini araştırmamız, arama motoru olarak tek arama motoru kullanmamız, arama sözcüğü olarak sadece "bel ağrısı" yazmamız, akademik internet sitelerini çalışmamıza almayışımız, tek bir ülkenin veri ağını kullanan internet sitelerinin tespiti ve her ne kadar belirgin skalalar kullanılarak siteler değerlendirse de, subjektif ölçümün de etkisi olabileceği çalışmamız limitasyonları arasında gelmektedir.

Çalışmamızda bel ağrısı ile ilgili internet kaynaklı HEM'nin okunabilirlik düzeyinin, ulusal sağlık enstitüsü tarafından önerilen altıncı sınıf seviyesinden yüksek olduğu, Ateşman okunabilirlik skoruna göre de orta güçlükte olduğu tespit edilmiştir. İnternet site içeriklerinin düşük güvenilirlik ve kötü kalitede oldukları tespit edilmiştir. Toplumda önemli bir yeti yitimi nedeni olan bel ağrısı hakkında halka yönelik sağlıkla ilişkili internet sitelerinin hazırlanması sırasında, hazırlandığı dilin okunabilirlik indekslerine göre kontrol edilmesi, bilgi verilmesi düşünülen ilgili ülke ya da ülkelerin ortalama eğitim düzeyine uygun okunabilirlik derecesine sahip olması, kaliteli ve güvenilir bilgi içermesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Hayden JA, Ellis J, Ogilvie R, Malmivaara A, van Tulder MW. Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD009790.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [published correction appears in *Lancet.* 2019 Jun 22;393(10190):e44]. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858.
3. Grotle M, Brox JI, Veierød MB, Glomsrød B, Lønn JH, Vøllestad NK. Clinical course and prognostic factors in acute low back pain: patients consulting primary care for the first time. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(8):976-982.

4. Henschke N, Maher CG, Refshauge KM, Herbert, R. D., Cumming, R. G., Bleasel, J., et al. Characteristics of patients with acute low back pain presenting to primary care in Australia. *Clin J Pain.* 2009;25(1):5-11.
5. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific low back pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain.* 2013;17(1):5-15.
6. Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, Louw, Q., Ferreira, M. L., Genevay, S., et al. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet.* 2018;391(10137):2356-2367.
7. Wenger HC, Cifu AS. Treatment of Low Back Pain. *JAMA.* 2017;318(8):743-744.
8. Wang SW, Capo JT, Orillaza N. Readability and comprehensibility of patient education material in hand-related web sites. *J Hand Surg Am.* 2009;34(7):1308-1315
9. Guo WJ, Wang WK, Xu D, Qiao Z, Shi YL, Luo P. Evaluating the Quality, Content, and Readability of Online Resources for Failed Back Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(7):494-502.
10. Han A, Carayannopoulos AG. Readability of Patient Education Materials in Physical Medicine and Rehabilitation (PM&R): A Comparative Cross-Sectional Study. *PM R.* 2020;12(4):368-373.
11. Guo WJ, Wang WK, Xu D, Qiao Z, Shi YL, Luo P. Evaluating the Quality, Content, and Readability of Online Resources for Failed Back Spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976).* 2019;44(7):494-502.
12. Hendrick PA, Ahmed OH, Bankier SS, Chan, T. J., Crawford, S. A., Ryder, C. R. et al. Acute low back pain information online: an evaluation of quality, content accuracy and readability of related websites. *Man Ther.* 2012;17(4):318-324.
13. Járomi M, Szilágyi B, Velényi A, Leidecker, E., Raposa, B. L., Hock, M. et al. Assessment of health-related quality of life and patient's knowledge in chronic non-specific low back pain. *BMC Public Health.* 2021;21(Suppl 1):1479.
14. Johnson, 2022. Worldwide desktop market share of leading search engines from January 2010 to January 2022 Available at <https://www.statista.com/statistics/216573/world-wide-market-share-of-search-engines/> (accessed 01 March 2022).
15. Basavakumar, D., Flegg, M., Eccles, J., Ghezzi, P. Accuracy, completeness and accessibility of online information on fibromyalgia. *Rheumatology international,* 2019;39(4),735–742.
16. Arif, N., Ghezzi, P. Quality of online information on breast cancer treatment options. *Breast (Edinburgh, Scotland),* 2018;37, 6–12.
17. Eysenbach, G., Köhler, C. How do consumers search for and appraise health information on the world wide web? Qualitative study using focus groups, usability tests, and in-depth interviews. *BMJ (Clinical research ed.),* 2002;324(7337), 573–577.
18. Zeldman J. Taking Your Talent to the Web: A Guide for the Transitioning Designer. Indianapolis: New Riders; 2001.
19. Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health.* 1999;53(2):105-111.
20. Silberg, W. M., Lundberg, G. D., Musacchio, R. A. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the Internet: Caveant lector et viewor--Let the reader and viewer beware. *JAMA,* 1997;277(15), 1244–1245.
21. Weil, A. G., Bojanowski, M. W., Jamart, J., Gustin, T., Lévêque, M. Evaluation of the quality of information on the Internet available to patients undergoing cervical spine surgery. *World neurosurgery,* 2014;82(1-2), e31–e39.
22. Boyer, C., Selby, M., Appel, R. D. The Health On the Net Code of Conduct for medical and health web sites. *Studies in health technology and informatics,* 1998;52 Pt 2, 1163–1166.
23. Boyer, C., Baujard, V., Geissbuhler, A. Evolution of health web certification through the HONcode experience. *Studies in health technology and informatics,* 2011;169, 53–57.

24. Walsh T, Volsko T. Readability Assessment of Internet-Based Consumer Health Information. *Respiratory Care* 2008; 53(10): 1310-5
25. Ay IE, Doğan M. An Evaluation of the Comprehensibility Levels of Ophthalmology Surgical Consent Forms. *Cureus*. 2021;13(7):e16639. Published 2021 Jul 26. doi:10.7759/cureus.16639
26. Tan MN, Limnili G, Yıldırım E, Güldal AD. To understand or not to understand: This is the problem. *Turk J Gastroenterol*. 2018;29(6):642-649. doi:10.5152/tjg.2018.17832
27. Sönmez MG, Sönmez LÖ, Kozanhan B, Dünder ZD. Is There a Difference Between the Readabilities of Informed Consent Forms Used for Elective and Emergency Procedures in Turkey?. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(3):626-630. doi:10.1007/s43441-019-00096-0
28. Keçeci A, Toprak S, Kiliç S. How Effective Are Patient Education Materials in Educating Patients?. *Clin Nurs Res*. 2019;28(5):567-582. doi:10.1177/1054773817740521
29. Gungor B, Aylin M, Asena A, Somuncuoglu, E. I., Bozkurt, N. B., Ucku, S. R. et al. Evaluation of Legal Legislation Compliance and Readability of Clinical Trial Informed Consent Forms. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(2):468-475. doi:10.1007/s43441-019-00078-2
30. Kent A. E., Tahir E. Baş Dönmesi İle İlgili İnternet Kaynaklı Hasta Bilgilendirme Metinlerinin Okunabilirlik Düzeyleri. *KBB-Forum* 2021;20(2):163-170
31. Wald, H. S., Dube, C. E., Anthony, D. C. Untangling the Web--the impact of Internet use on health care and the physician-patient relationship. *Patient education and counseling*, 2007;68(3), 218–224.
32. Han A, Carayannopoulos AG. Readability of Patient Education Materials in Physical Medicine and Rehabilitation (PM&R): A Comparative Cross-Sectional Study. *PM R*. 2020;12(4):368-373.
33. Bujnowska-Fedak MM, Węgierek P. The Impact of Online Health Information on Patient Health Behaviours and Making Decisions Concerning Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(3):880.
34. Paterick TE, Patel N, Tajik AJ, Chandrasekaran K. Improving health outcomes through patient education and partnerships with patients. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017;30(1):112-113.
35. Agarwal N, Hansberry DR, Sabourin V, Tomei KL, Prestigiacomo CJ. A comparative analysis of the quality of patient education materials from medical specialties. *JAMA Intern Med*. 2013;173(13):1257-1259.
36. Daraz, L., Morrow, A. S., Ponce, O. J., Farah, W., Katabi, A., Majzoub, A., et al. Readability of Online Health Information: A Meta-Narrative Systematic Review. *Am J Med Qual*. 2018;33(5):487-492.
37. Şahbaz, H. 1940-2020 döneminde nüfusun eğitim ve kültür özellikleri açısından tunceli ilinin ülkedeki yeri . *Erzurum Teknik Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* , 2021;(13) , 70-106 . DOI: 10.29157/etusbed.956902
38. Çifci H. K. , Kozanhan B. , Solak İ. Madde Bağımlılığı İle İlgili Türkçe İnternet Sitelerinin Okunabilirliğinin Değerlendirilmesi. *Bağımlılık Dergisi*. 2020; 21(1): 56-63.
39. Eryılmaz, M. , Solak, İ. , Ay, E., Kozanhan, B. Evaluation of Readability of Turkish Websites on Obesity and Bariatric Surgery . *Clinical and Experimental Health Sciences* , 2022;12 (1) , 41-45 . DOI: 10.33808/clinexphealthsci.763167
40. Yurdakul, O. V., Kilicoglu, M. S., Bagcier, F. Evaluating the reliability and readability of online information on osteoporosis. *Archives of endocrinology and metabolism*, 2020;2359-399700000311.
41. Zhang D, Schumacher C, Harris MB, Bono CM. The Quality and Readability of Information Available on the Internet Regarding Lumbar Fusion. *Global Spine J*. 2016;6(2):133-138.
42. Bagcier, F., Yurdakul, O. V., Temel, M. H. 2021. Quality and readability of online information on myofascial pain syndrome. *Journal of bodywork and movement therapies*, 2021;25, 61–66.

43. Grewal P, Alagaratnam S. The quality and readability of colorectal cancer information on the internet. *Int J Surg.* 2013;11(5):410-413.
44. Ceyhan E, Gürhan U, İnci F, Karaismailoğlu E, Yavuz İA, Koçak C, et al. Evaluation of Turkish information about orthopedic disorders on the Internet: a pilot study of anterior cruciate ligament injury. *Med J SDU* 0000; 00(0): 00-00.
45. Otu M, Karagozolu S. Investigating the Websites in Turkey that Providing Information on Fibromyalgia Syndrome by Readability, Content and Quality. *Turk J Osteoporos* 2022;28:19-25
46. Willen RD, Pipitone O, Daudfar S, Jones JD. Comparing quality and readability of online English language information to patient use and perspectives for common rheumatologic conditions. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2097-2103.
47. Ng MK, Mont MA, Piuuzzi NS. Analysis of Readability, Quality, and Content of Online Information Available for "Stem Cell" Injections for Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty.* 2020;35(3):647-651.e2.
48. Kocyigit BF, Koca TT, Akaltun MS. Quality and readability of online information on ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2019;38(11):3269-3274.

The Impact of the COVID-19 Pandemic on the Practice of Pathology: Analysis of Specimen Volumes in the Only Pathology Laboratory in the City

COVID-19 PANDEMİSİNİN PATOLOJİ PRATIĞI ÜZERİNE ETKİSİ: ŞEHRİN TEK PATOLOJİ LABORATUVARINDAKİ NUMUNE SAYILARININ ANALİZİ

 Sultan Deniz ALTINDAĞ

Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye

ABSTRACT

Objective: One of the measures taken against the COVID-19 pandemic has been the postponement of all non-emergency medical procedures and surgeries in pandemic hospitals. The aim of this study is to examine the effect of pandemic measures on the workload of a city's only pathology laboratory.

Materials and Methods: Data on monthly numbers of the histological, cytological samples, immunohistochemistry and histochemistry stainings belonging to the pathology department were obtained from the laboratory information management system. The monthly specimen volumes were compared with the same month of 2019.


Results: The total number of samples received in our laboratory in March, April and May 2020 decreased by 59.1%, 92.1% and 87.6%, respectively, compared to 2019. Overall specimen volume dropped rapidly in March 2020 and bottomed out in April at 7.8% of our volume in 2019. No lung biopsy was received in the first three months of the pandemic. The second and third sections with the highest decrease were cervical cytology and non-gynaecologic cytology samples (90.7%, 87.6% respectively).

Conclusions: It has been observed that the COVID-19 pandemic has had a major impact on the pathology laboratory. Postponement of the non-emergency surgeries, which is one of the first measures taken by hospitals in the face of changes in the number of COVID-19 cases, was reflected in daily pathology practice as a serious decrease in the number of samples. Future studies will show the changes in the diagnostic profile caused by the decrease in the number of elective procedures during the pandemic period.

Keywords: Pathology, cytology, COVID-19, SARS-CoV-2, specimen volumes, workload

Sultan Deniz ALTINDAĞ

Bandırma Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Patoloji Bölümü, Balıkesir, Türkiye
E-posta: altindagdeniz@hotmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-7167-2432>

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisine karşı alınan önlemlerden birisi de pandemi hastanelerindeki tüm acil olmayan medikal işlem ve ameliyatları durdurmak olmuştur. Bu çalışmanın amacı pandemi önlemlerinin bir şehrin tek patoloji laboratuvarının iş yüküne olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Patoloji bölümüne ait Mart-Kasım 2020 arası aylık histolojik ve sitolojik numune sayıları, immünohistokimya ve histokimya boyamalarına ilişkin veriler laboratuvar bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Aylık numune miktarı aynı ayın 2019 sayısal verileriyle kıyaslandı.

Bulgular: Mart, Nisan ve Mayıs 2020'de laboratuvarımıza kabul edilen toplam numune sayısı 2019 sayılarına göre sırasıyla %59,1, %92,1 ve %87,6 azaldı. Toplam numune hacmi Mart 2020'de hızla düştü ve Nisan ayında 2019 yılındaki numune hacminin %7,8'i ile dibe vurdu. Pandeminin ilk üç ayında laboratuvara akciğer biyopsisi gelmedi. En yüksek düşüşün olduğu ikinci ve üçüncü bölümler sırasıyla %90,7, %87,6 ile servikal sitoloji ve jinekolojik olmayan sitoloji örnekleriydi.

Sonuç: COVID-19 pandemisinin patoloji laboratuvarı üzerinde büyük bir etkisi olduğu görülmüştür. COVID-19 vaka sayısında görülen değişiklikler karşısında hastanelerin aldığı ilk önlemlerden biri olan acil olmayan ameliyatların durdurulması günlük patoloji pratiğine numune sayılarında ciddi azalma olarak yansımıştır. Pandemi dönemindeki elektif vaka sayısındaki azalmanın, tanı profilinde sebep olduğu değişiklikleri gelecekteki çalışmalar gösterecektir.

Anahtar kelimeler: Patoloji, sitoloji, COVID-19, SARS-CoV-2, numune hacmi, iş yükü

The starting of coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), started in Wuhan, China, Hubei Province in December 2019 and rapidly spread over the world (1). The World Health Organization (WHO) declared that COVID-19 as a pandemic on 11 March 2020. The first COVID-19 case of Turkey was hospitalized on 9 March 2020 and the first death case related to COVID-19 occurred on 17 March 2020 (2). One of the measures taken against the pandemic is the postponement of non-emergency surgeries and non-emergency dentistry practices in order to prevent disease transmission and to keep health institutions at sufficient capacity. Despite the decrease in the number of non-emergency surgeries, our pathology laboratory continued to operate at full capacity. This study aimed to examine the effect of pandemic measures on the workload of an only pathology laboratory of the city for histopathology and cytopathology, therefore, to identify which sections were most severely affected by postponed care.

MATERIALS AND METHODS

This study was planned in the only pathology laboratory in the city that belongs to the 500-bed capacity state hospital, which is one of the city's two public hospitals with a population of 300,000. After the ethical approval was obtained, the study was performed in the department of pathology. Data on monthly numbers of the histological, cytological samples, immunohistochemistry and histochemistry stainings between March-November 2020 and March-November 2019 were obtained from the laboratory information management system. The monthly sample amount of 2019 and 2020 years was compared with numerical data of the same month. The following samples were selected: colon biopsies, gastric biopsies, gynaecologic biopsy/curettage, breast biopsies, lung biopsies, skin punch biopsies, skin excisional biopsies, prostate and bladder biopsies, excision of soft tissue masses, appendectomy and cholecystectomy specimens, cervical cytology, and non-gynaecologic cytology. This selection was based on the

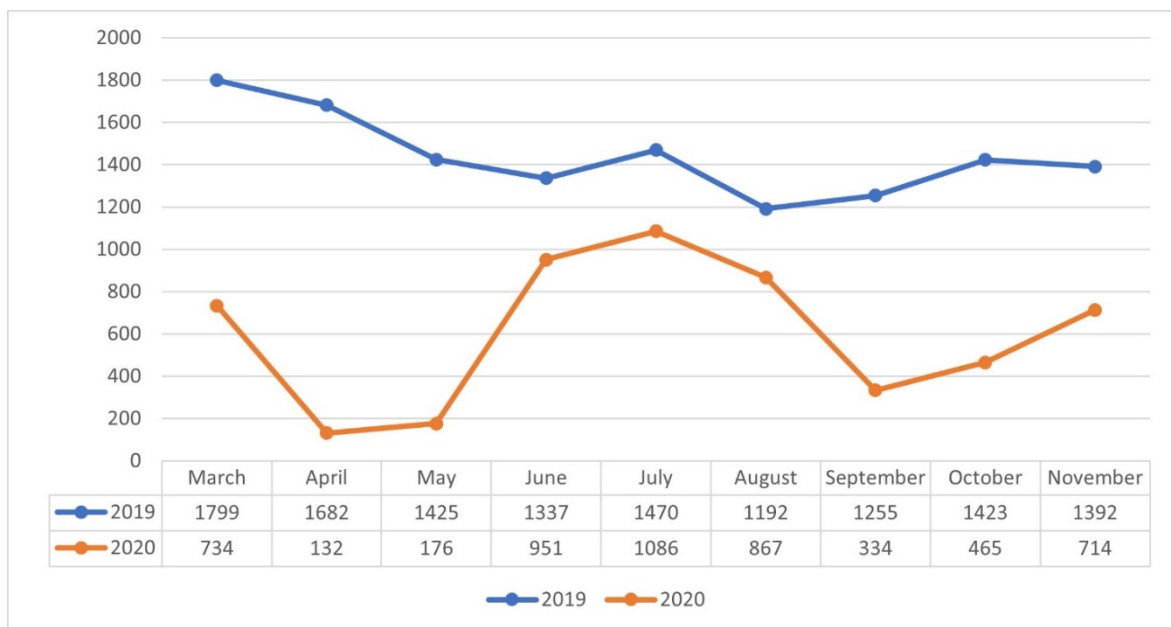
frequency with which samples were received in the laboratory. All immunohistochemical and histochemical stains were selected. All data were collected with Microsoft Excel (Redmond, WA, USA).

RESULTS

It was calculated that the total number of samples coming to our laboratory in March, April, and May 2020

decreased by 59.1%, 92.1%, and 87.6% compared to the same period in 2019, respectively. Overall specimen volume dropped rapidly in March 2020 and bottomed out in April at 7.8% of our volume in 2019 (Figure 1).

Figure 1. Comparison of the monthly total number of samples reaching the laboratory in the 9-month time period of 2019 and 2020 years.



After the controlled social life process that started at the end of May, the decreases in June, July, and August 2020 were measured as 28.8%, 26.1%, and 27.2%. September, October, and November 2020 data showed that the decrease in the number of monthly samples were 73.3%, 67.3% and 48.7%, respectively.

No lung biopsy was received in the first three months of the pandemic. The second and third sections with the highest decrease were cervical cytology and non-gynaecologic cytology samples (90.7%, 87.6%, respectively). The total numbers of specimen volume per section in the 9-month time period of 2019 and 2020 years was given in Table 1.

Table 1. The total numbers of specimen volume per section in the 9-month time period of 2019 and 2020 years

| | | March | April | May | June | July | August | September | October | November |
|-------------------------------|------|-------|-------|-----|------|------|--------|-----------|---------|----------|
| Colon biopsy | 2019 | 49 | 19 | 48 | 25 | 31 | 34 | 39 | 15 | 18 |
| | 2020 | 14 | 1 | 3 | 15 | 18 | 17 | 7 | 5 | 22 |
| Gastric biopsy | 2019 | 159 | 150 | 168 | 103 | 131 | 108 | 126 | 134 | 145 |
| | 2020 | 81 | 3 | 15 | 96 | 71 | 69 | 19 | 39 | 70 |
| Gynaecologic biopsy/curettage | 2019 | 222 | 173 | 133 | 116 | 158 | 128 | 109 | 152 | 187 |
| | 2020 | 56 | 17 | 25 | 109 | 185 | 85 | 47 | 46 | 107 |
| Breast biopsy | 2019 | 6 | 2 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 8 | 1 |
| | 2020 | 11 | 2 | 1 | 7 | 4 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| Lung biopsy | 2019 | 5 | 10 | 3 | 5 | 3 | 2 | 2 | 3 | 5 |
| | 2020 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Skin punch biopsy | 2019 | 15 | 9 | 12 | 14 | 14 | 13 | 9 | 16 | 13 |
| | 2020 | 6 | 3 | 0 | 9 | 12 | 10 | 6 | 9 | 13 |
| Skin excisional biopsy | 2019 | 73 | 67 | 63 | 57 | 108 | 81 | 45 | 66 | 71 |
| | 2020 | 30 | 0 | 4 | 37 | 72 | 42 | 14 | 32 | 30 |
| Prostate and bladder biopsy | 2019 | 19 | 30 | 14 | 17 | 12 | 11 | 15 | 10 | 18 |
| | 2020 | 15 | 3 | 2 | 15 | 17 | 9 | 5 | 2 | 3 |
| Soft tissue mass excision | 2019 | 87 | 114 | 70 | 78 | 92 | 40 | 59 | 70 | 88 |
| | 2020 | 46 | 2 | 0 | 49 | 45 | 42 | 10 | 11 | 28 |
| Appendectomy | 2019 | 24 | 22 | 27 | 28 | 17 | 21 | 33 | 26 | 15 |
| | 2020 | 21 | 21 | 17 | 18 | 24 | 12 | 17 | 20 | 25 |
| Cholecystectomy | 2019 | 50 | 42 | 39 | 29 | 50 | 27 | 48 | 47 | 55 |
| | 2020 | 54 | 1 | 7 | 46 | 50 | 28 | 9 | 21 | 34 |
| Cervical cytology | 2019 | 466 | 383 | 227 | 363 | 361 | 229 | 231 | 313 | 310 |

| | | | | | | | | | | |
|---------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 2020 | 89 | 5 | 6 | 138 | 171 | 130 | 63 | 86 | 128 |
| Non-gynaecologic cytology | 2019 | 93 | 88 | 46 | 46 | 13 | 47 | 49 | 58 | 22 |
| | 2020 | 20 | 5 | 3 | 14 | 30 | 8 | 0 | 2 | 4 |
| Immunohistochemistry | 2019 | 63 | 121 | 117 | 112 | 83 | 64 | 90 | 97 | 54 |
| | 2020 | 53 | 9 | 23 | 110 | 98 | 109 | 39 | 40 | 48 |
| Histochemistry | 2019 | 258 | 237 | 248 | 168 | 161 | 168 | 181 | 203 | 181 |
| | 2020 | 109 | 8 | 25 | 138 | 146 | 160 | 31 | 75 | 111 |

For each section except breast biopsies, a decrease was noted in the first three months of the pandemic. The most decreases in the total number of samples were seen in colon biopsy, skin excisional biopsy, soft tissue excision, gynaecologic biopsy/curettage, and gastric biopsy. For breast biopsies, an increase of 16.6% and 8.3% were observed compared to the same period of 2019, in the first and second three months of the pandemic. And followed by a 61.5% decrease was noted in the third three months of the pandemic.

Considering the total 9-month numerical data between March and November 2020, the most decrease in the number of samples was again in lung biopsy, non-gynaecologic cytology and cervical cytology samples (92.1%, 81.3% and 71.6%, respectively). The least decrease in the total number of samples between March and November 2020 was seen in breast biopsy, appendectomy, and cholecystectomy specimens (13.5%, 17.8% and 35.4%, respectively).

DISCUSSION

After the international spread of the COVID-19, Ministry of Health established a Scientific Board in Turkey and taken measures in the country simultaneously with the recommendations of WHO (2). One of these measures is to determine pandemic hospitals in each province. Possible and confirmed cases were isolated and treated at pandemic hospitals. Our hospital has been assessed as a pandemic hospital in the city. Many clinical services within the

hospital have temporarily disappeared as patient rooms have been converted to COVID-19 patients' rooms. Because of this and the postponement of non-emergency surgeries, the number of surgeries performed has dropped significantly. The comparison between the 2020 and 2019 numbers of samples highlights the challenges faced during the COVID-19 pandemic. In this report, there was an absolute decrease in the number of samples coming to the pathology laboratory.

The workload reduction is most evident in April. Considering the dramatic decrease in the number of colon biopsy, cervical cytology, lung biopsy and prostate biopsies, it can be said that the cancer screening related samples were seriously affected by the measures taken. A similar reduction in cervical cytology and biopsy specimens was also observed in articles from Belgian and Italy (3–5). Another reason for the decrease in these numbers is thought to be people who were in isolation at home, either voluntary or mandatory. It is thought that the decrease in hospital admissions and the decrease in the number of the cancer screening related samples cause a delay in the diagnosis of possible malignancies. Therefore, it would not be wrong to predict that there will be a relative increase in the number of malignancy diagnoses in the post-pandemic period. There are articles discussing the changes that need to be made for the organization, safety, and patient management in interventional oncology (6, 7).

Conversely, a study from the USA reported that one of the services least affected by the pandemic was

tumour profiling services (8). The reason for this relative persistence has been explained as oncology was often looking for nonsurgical therapies to offer patients at a time when minimal surgeries were taking place, after the initial diagnosis and request for molecular testing.

Our pathology laboratory also saw a decline in histochemistry and immunohistochemistry. The decrease of the special stains was expected due to the decrease in the total number of cases. Immunohistochemistry has increased by 22.3% only in July.

The surgical operation least affected by the pandemic was appendectomy in our hospital. Considering that only emergency surgeries were performed, this result was not surprising. Lung biopsy was the most affected procedure by the pandemic. It was observed that lung biopsy was taken only in June during the 9-month period from March to November 2020. As pulmonologists were most concerned with COVID-19 patients during this period and the bronchoscopy procedure was highly contagious for COVID-19 infection, this data was not unexpected (9). When the controlled social life process started at the end of May 2020, the overall number of samples arriving in the pathology laboratory was started to increase, after the first three months of the pandemic.

It is anticipated that this data analysis will help predict future effects on specimen volume and workload. The analysis of a single-centre study should be interpreted with caution and incorporated into and compared to larger datasets. Future studies will be needed to determine the changes in the diagnostic profile caused by the reduction in the number of non-urgent cases during the pandemic period. And these analyses can help to make a preparedness plan to reduce the impact of such crises on pathology laboratories.

Acknowledgment

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interests

None.

REFERENCES

1. Chen ZL, Zhang Q, Lu Y, Guo ZM, Zhang X, Zhang WJ, et al. Distribution of the COVID-19 epidemic and correlation with population emigration from Wuhan, China. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1044–50.
2. Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Meşe EALP. Covid-19 outbreak control, example of ministry of health of turkey. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):489–94.
3. De Pelsemaeker MC, Guiot Y, Vanderveken J, Galant C, Van Bockstal MR. The Impact of the COVID-19 Pandemic and the Associated Belgian Governmental Measures on Cancer Screening, Surgical Pathology and Cytopathology. *Pathobiology*. 2021;88(1):46–55.
4. Vigliar E, Iaccarino A, Bruzzese D, Malapelle U, Bellevicine C, Troncone G. Cytology in the time of coronavirus disease (COVID-19): An Italian perspective. *J Clin Pathol*. 2021;74(4):261–3.
5. Vissio E, Falco EC, Collemi G, Borella F, Papotti M, Scarmozzino A, et al. Impact of COVID-19 lockdown measures on oncological surgical activity: Analysis of the surgical pathology caseload of a tertiary referral hospital in Northwestern Italy. *J Surg Oncol*. 2021;123(1):24–31.
6. Denys A, Guiu B, Chevallier P, Diklia A, Kerviler E de, Baere T de. Interventional oncology at the time of COVID-19 pandemic: Problems and solutions. *Diagn Interv Imaging [Internet]*. 2020;101(6):347–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32360351/>
7. Pesapane F, Ierardi AM, Arrichiello A, Carrafiello G. Providing optimal interventional oncology procedures at one of the COVID-19 referral center in Italy. *Med Oncol [Internet]*. 2020;37(9):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12032-020-01405-6>
8. Sinard JH. An Analysis of the Effect of the COVID-19 Pandemic on Case Volumes in an Academic Subspecialty-Based Anatomic Pathology Practice. *Acad Pathol*. 2020;7.

9. Chen CC, Chi CY. Biosafety in the preparation and processing of cytology specimens with potential coronavirus (COVID-19) infection: Perspectives from Taiwan. *Cancer Cytopathol.* 2020;128(5):309–16.

Factors Affecting Platelet Count in Platelet-Rich Plasma

TROMBOSİTTEN ZENGİN PLAZMADA TROMBOSİT SAYISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

E. Çiğdem KARADAĞ SARI

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik Estetik Ve Rekonstrüktif Cerrahi Ana Bilim Dalı, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: The amount of platelet count in platelet-rich plasma (PRP) is very important for the concentration of growth factors, which play a major role in the effectiveness of PRP.

Aim: The aim of this study was to investigate the effects of demographic and clinical parameters on the number of platelets in PRP.

Materials And Methods: The data of 50 patients who received PRP in our stem cell center were scanned retrospectively in electronic environment. Demographic and clinical parameters (age, gender, body mass index, blood group, comorbidities, hypertension, coronary heart disease and diabetes, alcohol and cigarette usage) of the patients were recorded.

Results: The results of the correlation analysis performed to evaluate whether there was a relationship between age and BMI with regards to platelet count in PRP revealed no statistical significance ($p>0.05$). Analysis of Mann Whitney-U and Kruskal Wallis-H showed that there was a statistically significant difference in terms of platelet count, gender, presence of hypertension and coronary artery disease ($p<0.05$). It was observed that the mean platelet count of female patients was higher than that of male patients, and the presence of hypertension and coronary artery disease also caused a decrease in platelet count with a statistically significance ($p<0.05$).

Conclusion: According to the results of this study one can conclude that gender, presence of hypertension and coronary artery disease were correlated with platelet count of PRP. Additionally the demographic and clinical findings such as age, BMI, blood group, diabetes mellitus, smoking and alcohol consumption had no significant effect on platelet count in PRP.

Keywords: PRP, platelet rich plasma, cell count, Platelet Derived Growth Factor

ÖZ

Giriş ve Amaç: Trombositten zengin plazmadaki (TZP) trombosit sayısı, TZP'nin etkinliğinde büyük rol oynayan büyüme faktörlerinin konsantrasyonu için çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, trombositten zengin plazmada demografik ve klinik parametrelerin trombosit sayısı üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

E. Çiğdem KARADAĞ SARI

Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Plastik Estetik Ve Rekonstrüktif Cerrahi
Ana Bilim Dalı, Türkiye

E-posta: doktorcigdem@yahoo.com

<https://orcid.org/0000-0002-8363-5858>

Gereç ve Yöntem: Kök hücre merkezimizde PRP uygulanan 50 hastanın verileri retrospektif olarak elektronik ortamda tarandı. Hastaların demografik ve klinik parametreleri (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, kan grubu, komorbiditeler, hipertansiyon, koroner kalp hastalığı ve diyabet, alkol ve sigara kullanımı) kaydedildi.

Bulgular: Yaş ile VKİ arasında TZP içerisindeki trombosit sayısı açısından bir ilişki olup olmadığını değerlendirmek için yapılan korelasyon analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlılık göstermedi ($p>0,05$). Mann Whitney-U ve Kruskal Wallis-H testi sonuçları trombosit sayısı ile cinsiyet, koroner arter hastalığı ve hipertansiyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu gösterdi ($p>0,05$). Kadın hastaların ortalama trombosit sayısının erkek hastalara göre daha yüksek olduğu, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı varlığının da trombosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olduğu görüldü ($p<0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve cinsiyetin TZP içerisindeki trombosit sayısına anlamlı derecede etkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca yaş, VKİ, kan grubu, diabetes mellitus, sigara ve alkol tüketimi gibi demografik ve klinik bulguların trombosit sayısı üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: TZP, trombositten zengin plazma, hücre sayısı, Trombosit Türevli Büyüme Faktörü

Platelet-Rich Plasma (PRP) is defined as a portion of the plasma fraction derived from autogenous blood tissue with a platelet level above the above normal plasma. PRP contains high level of platelets, growth factors and coagulation factors. It was first used by heart surgeons in 1987 (1). After a long hiatus, in the 2000s, the use of PRP was introduced by maxillofacial surgeons (2). However, with the FDA approval in 2012, PRP has been widely used in many musculoskeletal problems (3).

Natural blood clot contains 95% red blood cells, 5% platelets and 1% white blood cells. On the other hand, PRP obtained from autogenous blood tissue by centrifugation process contains 4% red blood cells, 95% platelets, 1% white blood cells. PRP, which is thought to accelerate soft tissue and hard tissue healing, also contains high level of growth factors (4). The concentration of platelets is 3-5 times higher in PRP than in normal whole blood. The mean platelet count in whole blood ranges between 150,000/ μ l to 350,000/ μ l, but this number is over 1,000,000/ μ l in 5ml plasma, and the healing-enhancing effects are observed in this cut-off value. The obtained PRP is used by injecting directly into the lesion area or mixing with graft materials (4, 5).

The growth factors secreted by PRP accelerates the healing process of bone tissue (6). Studies have shown that bone graft materials with PRP applications facilitate early bone regeneration as well as soft tissue healing. This process also increases mature trabecular bone density by 15-30% (7).

A large number of growth factors are secreted from platelets. Growth factors released from alpha granules modulate wound healing. Platelet Derived Growth Factor (PDGF) is one of the leading with its subsets. PDGFs (PDGF α , PDGF β and PDGF γ) are the most well-known growth factors in wound healing (8). They stimulate the replication of mesenchymal stem cells, osteoblasts, endothelial cells and fibroblasts (8, 9). They have chemotactic effects on monocytes, neutrophils and fibroblasts, mesenchymal stem cells and osteoblasts (9). They have potent mitogenic effects on fibroblasts and smooth muscle cells in all phases of wound healing (angiogenesis, fibrous tissue formation and re-epithelialization) (10).

The human skin begins to collapse due to facial aging, sun rays, dermal or adipose tissue tension atrophy with forecoming years (11). Today, PRP is used by injecting

into the skin and dermis as mesotherapy (12, 13). Keratin and collagen tissues are structures that provide skin tension and flexibility. PRP injection into the skin tissue that has lost its tension, generates an increase in the number of keratin-synthesizing fibroblast and keratinocyte cells (14). In many cosmetic surgical procedures (facelift, reduction mammoplasty, abdominoplasty, etc.), PRP has been applied under the raised flaps and its positive effects have been reported, such as the need for drain use and compressive dressing, reducing postoperative pain and edema, and providing a shorter recovery period due to its positive effects on wound healing (15, 16).

Study Hypothesis

The main purpose of the use of PRP application is to give the target tissue much more platelets than can be carried by the blood circulation. Thus, the repair of the tissue begins rapidly and strongly and results in a shortened period of healing (14). The aim of this study was to investigate the effects of demographic and clinical parameters on platelet count in PRP.

MATERIALS AND METHODS

This research has been conducted in 50 individuals who were performed PRP between January 2019 and September 2021 in our stem cell center. The patient data were analyzed in a retrospective nature. The ethics committee approval has been granted at 14.01.2022. Informed consent was obtained from the patients.

The data of patients who received platelet-rich plasma between January 2019 and September 2021 in our stem cell center were scanned retrospectively in electronic environment. Demographic and clinical parameters (age, gender, body mass index, blood group), comorbidities (hypertension, coronary heart disease and diabetes), alcohol and cigarette usage of the patients were recorded from the hospital electronic database.

Preparation of Platelet-Rich Plasma

PRP isolation was carried out in line with the standards set by Acibadem Labcell. In order to carry out the method, peripheral blood from the patients was taken into eight ACD tubes with the help of butterfly needle. The

blood was centrifuged at 800G for 5 minutes without brake at a temperature range of 19 to 25 degrees Celsius in the Cell Processing Laboratory. Serum and buffy coat layers of decomposed peripheral blood obtained from centrifugation were transferred into 50 ml conical tubes with the help of a pipette in the Air-Flow cabinet. The obtained serum-buffy coat layers were centrifuged at 1200 G for 10 minutes at the same temperature. The waste formed on the centrifuged serum obtained as a result of centrifugation was removed with the help of a pipette and distributed into 6 vials as 2 ml. One of the vials was reserved for cell count and quality control. A sample was taken from the separated vial with the help of a 5 ml injector. The sample was stained with Sigma brand Trypan blue and platelet count was performed under microscope.

Statistical Analysis

Patient data collected within the scope of the study were analyzed with the IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY) package program. Frequency and percentage were given for categorical data, and median, minimum and maximum descriptive values for continuous data. The compatibility of continuous quantitative variables with the Gauss distribution was examined with the Kolmogorov-Smirnov test. For comparisons between groups, "Mann Whitney-U Test" was used for two groups and "Kruskal Wallis-H Test" was used for three groups. The relationship between continuous variables was evaluated with the "Spearman's Correlation Test". The results were considered statistically significant when the p value was less than 0.05.

RESULTS

A total of 50 cases were evaluated in this retrospective analysis. Majority of the patients were female 62% (n=31) and 38% (n=19) were male. The mean age of the subjects was 40 years (ranging between 21 – 66 years), and the body mass index was 24.7 kg/m² (ranging between 18 – 34.2 kg/m²). The most frequent blood types were group A 40%(n=20) and group O 28% (n=14). Rh positive individuals were in the majority 88% (n=44) study population (Table 1).

Table 1. Distribution of Demographic and Clinical Findings of Participants

| Characteristics (N=50) | N (%) or Median (Min-Max) |
|---|------------------------------|
| Gender | |
| Female | 31 (62.0) |
| Male | 19 (38.0) |
| Age, years | 40 (21-66) |
| BMI, kg/m² | 24.7 (18.0-34.2) |
| Blood Group | |
| O | 14 (28.0) |
| A | 20 (40.0) |
| B | 9 (18.0) |
| AB | 7 (14.0) |
| Blood Type (Rh) | |
| Rh Positive | 44 (88.0) |
| Rh Negative | 6 (12.0) |
| Diabetes | 2 (4.0) |
| Hypertension | 4 (8.0) |
| Coronary Artery Disease | 2 (4.0) |
| Smoking | 9 (18.0) |
| Alcohol Consumption | 10 (20.0) |
| Platelet count, x10³/ul | 451.5 (12-7445) |

When the comorbidities of the cases were examined, it was determined that 4% (n=2) of the patients had diabetes, 8% (n=4) of them had hypertension, and 4% (n=2) of them had coronary artery disease. The rate of smoking has been 18% (n=9) and alcohol consumption 20% (n=10) in the study population. The average cell count of the participants was 451.5x10³ UL (minimum 12x10³ /ul and maximum 7445 x10³ /ul). It was determined that there was no statistically significant difference in the number of platelets according to the blood groups, diabetes, smoking and alcohol use of the patients (p>0.05).

The results of the correlation analysis performed to evaluate whether there was a relationship between age and BMI with regards to platelet count has been elaborated in Table 2. It was determined that there was no statistically significant relationship between platelet count, age and BMI (p>0.05).

Table 2. Evaluation of Platelet Count According to Demographic Findings

| | Spearman's Correlation | Age | BMI |
|---------------------------|----------------------------|--------|-------|
| Platelet Count | Correlation Coefficient | -0.106 | 0.075 |
| | P value | 0.464 | 0.603 |

Table 3 shows the results of Mann Whitney-U and Kruskal Wallis-H tests were performed to evaluate whether there was a significant difference between demographic and clinical findings according to platelet count. When the table was examined, it was determined that there was a statistically significant difference in terms of platelet count, gender, presence of hypertension and coronary artery disease (p<0.05). It was observed that the mean platelet count of female patients was higher than that of male patients, and the presence of hypertension and coronary artery disease also caused a decrease in platelet count with a statistically significance (p<0.05).

It was determined that there was no statistically significant difference in the platelet count according to the blood groups, diabetes, smoking and alcohol use of the patients (p>0.05).

Table 3: Evaluation of Platelet Count According to Demographic and Clinical Findings

| Characteristics (N=37) | Platelet Count, $\times 10^3/\mu\text{L}$ Median (Min-Max) | P value |
|----------------------------|---|------------------|
| Gender | | 0.028 |
| Male | 276 (40-1064) | |
| Female | 601 (12-7445) | |
| Blood Type | | 0.408 |
| O | 169 (33-7445) | |
| A | 523 (12-3877) | |
| B | 534 (65-1251) | |
| AB | 846 (40-2294) | |
| Blood Group (Rh) | | 0.132 |
| Rh-Positive | 499 (33-7445) | |
| Rh-Negative | 177,5 (12-740) | |
| Diabetes Mellitus | | 0.322 |
| No | 451.5 (12-7445) | |
| Yes | 317 (33-601) | |
| Hypertension | | 0.042 |
| No | 499 (12-7445) | |
| Yes | 85.5 (33-846) | |
| Coronary Artery Disease | | <0.001 |
| No | 499 (12-7445) | |
| Yes | 90.5 (77-104) | |
| Smoking | | 0.631 |
| No | 439 (12-7445) | |
| Yes | 601 (40-3285) | |
| Alcohol Consumption | | 0.942 |
| No | 499 (12-7445) | |
| Yes | 248.5 (67-3285) | |

DISCUSSION

Physicians were more focused on the bacterial cell number of PRP composition rather than platelets. They have utilized suspended particulate matter (SPM) to measure contamination load. The detection of platelets in PRP differs from bacterial load as it does not require a wide range, thus it is more difficult. WBCs and RBCs may interfere with the process and create an obstacle to identify the platelets. In previous studies, Lee and Tarassenko tried to elaborate the platelets count in PRP via optical method

but failed to derive accurate outcomes as the RBC count range was lower than the average ($30\text{--}40 \times 10^4/\mu\text{L}$ in average) and the WBC count was not considered (18). Kitamura et al. have utilized spectrophotometry and evaluated P – PRP (pure PRP) as its accuracy was higher than L – PRP (Leukocyte- and platelet-rich plasma). The WBCs had more interference with the results due to their spherical and nucleated structure. They have shown that the ratio of platelet counts was $108.6 \pm 22.0\%$ in P – PRP, whereas it was $110.4 \pm 64.0\%$ in L-PRP preparations (19).

The terms “leukocyte-poor” or “pure PRP” are used to define PRP containing plasma and platelets with little-to-no leukocytes and no RBCs. Pure PRP is generated through laboratory cell separation (plasmapheresis), soft spin centrifugation systems, or more technical processing such as the generation of PRP from filtered leukocyte-reduced blood. Although a higher number of platelets were detected in many PRP products, high amount of white cell levels and most of these contained catabolic cytokine levels (20). Weinbrich et al. indicated that the content of PRP can vary tremendously, depending on the system used for the preparation of PRP (21).

In an earlier study by Weinbrich et al., the effect of PRP preparation method and other factors on platelet count had been investigated. They elaborated that the platelet count significantly differed according to donor (median men $237,500/\mu\text{L}$, women $272,000/\mu\text{L}$). Another important finding of their study was the comparison of the methodology outcomes of blood bank PRP preparation (median men $1,302,000/\mu\text{L}$, women $1,548,500/\mu\text{L}$), and self-concentrated PRP (median men $944,000/\mu\text{L}$, women $1,026,000/\mu\text{L}$). They have stated that platelet concentration of the blood bank PRP correlated with the platelet count in donor whole blood, thus no significant correlation has been achieved between the platelet count of self-concentrated PRP and donor whole blood. The platelet concentration of the blood bank PRP correlated with the platelet count in the donor whole blood (Spearman's correlation coefficient $r(s) = 0.73$). However, there was no significant correlation between the platelet count of self-concentrated PRP and donor whole blood ($r(s) = 0.22$). They also found that gender had significant but irrelevant effects on platelet concentration, whereas age had no effect (22). Similar to Weinrich's data, no correlation existed between

age and cell count in our study. Additionally our research denoted that same outcome was applicable for BMI and platelet count.

During the evaluation of the differences in platelet count according to demographic and clinical findings, we did not determine statistical significances in terms of blood group, diabetes mellitus and alcohol consumption. However, gender, hypertension and coronary artery disease has significantly affected platelet count of PRP. Regarding these findings, one can state that most of the demographic and clinical findings did not generate a statistically significant difference in terms of platelet count, however some clinical findings could be stated as noteworthy. The platelet count has been numerically higher in blood group AB than in other blood groups, in Rh positive individuals than in negative subjects. One unexpected finding of this study was the higher cell count of smokers compared to non-smokers. However there were only 9 patients as smokers and this could be attributed to the low number of subjects for statistical analysis.

Verma et al. found no significant associations between age, gender and platelet count and growth factors concentration (23). Their results were similar to Cho (24), Dragoo (25) and Arun (26). In our research, we have found that gender had significant effect while age results were consistent with these previous studies. Platelet count is a quality parameter that influences the regenerative potential of PRP, as well as the clinical outcome driving the physicians to achieve best possible composition.

The main limitation of this study could be attributed to its retrospective nature and relatively low number of sample size (n=50). PRP has wide clinical applications associated with its regenerative, antiaging and healing potential. These properties increase the importance of PRP quality, which is also affected by platelet count. In this study, although there were no statistically significant differences, these clinically significant results may guide further trials with larger sample size.

CONCLUSION

According to the results of this study one can conclude that presence of hypertension and coronary artery disease cause significant decrease in platelet count of PRP, and the mean platelet count of PRP was significantly higher

in female patients than in male patients. Additionally the demographic and clinical findings such as age, BMI, blood group, diabetes mellitus, smoking and alcohol consumption had no significant effect on platelet count in PRP.

Funding

There is no specific funding related to this research.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Informed consent

Informed consent has been obtained from all the patients before the initiation of the study.

Abbreviations:

ACD: acid citrate dextrose

BMI: body mass index

CAD: Coronary Artery Disease

DM: diabetes mellitus

IL: interleukins

L – PRP: Leukocyte- and platelet-rich plasma

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PRP: platelet rich plasma

SPM: suspended particulate matter

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

SVF: stromal vascular fraction

REFERENCES

1. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M, Henrignat F, Venera G, Spagnolo S, Grasso MA, Panzani I. A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs*. 1987;10(1):47–50.
2. Sonnleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet-rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2000;15(6):879–82.
3. Blue Cross and Blue Shield Association. Recombinant and autologous platelet-derived growth factors as a treatment of wound healing and other conditions. *Current Procedural*

- Terminology of American Medical Association 2012.
4. Choi BH, Zhu SJ, Kim BY, Huh JY, Lee SH, Jung JH. Effect of platelet-rich plasma concentration on the viability and proliferation of alveolar bone cells: an in vitro study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005; 34:420-424.
 5. Sánchez-González DJ, Méndez-Bolaina E, Trejo-Bahena NI. Platelet-rich plasma peptides: key for regeneration. *Int J Pept.* 2012;2012:1–10.
 6. Rachul C, Rasko JEJ, Caulfield T. Implicit hype? Representations of platelet rich plasma in the news media. *PLoS One.* 2017;12:e0182496.
 7. Chahla J, Cinque ME, Piuze NS, et al. A call for standardization in platelet-rich plasma preparation protocols and composition reporting: a systematic review of the clinical orthopaedic literature. *J Bone Joint Surg Am.* 2017;99:1769–79.
 8. Magalon J, Bausset O, Serratrice N. Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model. *Arthroscopy.* 2014;30:629–38.
 9. Zlotnicki JP, Geeslin AG, Murray IR, et al. Biologic treatments for sports injuries ii think tank-current concepts, future research, and barriers to advancement, part 3: articular cartilage. *Orthop J Sports Med.* 2016;4:232596711664243.
 10. Milants C, Bruyère O, Kaux J-F. Responders to platelet-rich plasma in osteoarthritis: a technical analysis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–11.
 11. Salemi S, Rinaldi C, Manna F, Guarneri GF, Parodi PC. Reconstruction of lower leg skin ulcer with autologous adipose tissue and thrombosit-rich plasma. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61(12):1565-7.
 12. Cervelli V, Gentile P, De Angelis B, Calabrese C, Di Stefani A, Scioli MG, et al Application of enhanced stromal vascular fraction and fat grafting mixed with PRP in post-traumatic lower extremity ulcers. *Stem Cell Res.* 2011; 6(2):103-11.
 13. Louis ML, Magalon J, Jouve E, et al. Growth factors levels determine efficacy of platelets rich plasma injection in knee osteoarthritis: a randomized double blind noninferiority trial compared with viscosupplementation. *Arthroscopy.* 2018;34:1530–40.
 14. Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, et al. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J.* 2011;8:307–12.
 15. Cervelli V, Gentile P, Scioli MG, Grimaldi M, Casciani CU, Spagnoli LG. Application of platelet rich plasma in plastic surgery: clinical and in vitro evaluation. *Tissue Eng Part C Methods.* 2009; 15(4):625e34.
 16. Moojen DJ, Everts PA, Schure RM, et al. Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against *Staphylococcus aureus*. *J Orthop Res.* 2008;26:404–10.
 17. Magalon J, Velier M, Francois P, et al. Comment on “Responders to platelet-rich plasma in osteoarthritis: a technical analysis”. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–3.
 18. Lee VS, Tarassenko L. An optical method for the determination of platelet count in platelet samples contaminated with red blood cells. *J Biochem Biophys Methods.* 1992;24:215–23.
 19. Yutaka Kitamura, Masashi Suzuki, Tsuneyuki Tsukioka et al. Spectrophotometric determination of platelet counts in platelet-rich plasma, *International Journal of Implant Dentistry.* 2018; 4:29.
 20. Emily A Sundman, Brian J Cole, Lisa A Fortier. Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma, *Am J Sports Med.* 2011 Oct;39(10):2135-40.
 21. Gernot Weibrich, Wilfried K G Kleis, Walter E Hitzler, Gerd Hafne. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma-rich-in-growth-factors kit to produce platelet-rich plasma: a technical report, *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(1):118-23.
 22. G Weibrich, W K Kleis, M Kunz-Kostomanolakis, A H Loos, W Wagner. Correlation of platelet concentration in platelet-rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of

- the donor, *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16(5):693-9.
23. Verma R, Kandwal A, Negia G, Chandra H. Factors affecting the quantity and quality of platelet-rich plasma and platelet-derived growth factor-BB: an observational study. *Journal of Bio-X Research.* 2021; 4 (2): 67-70
 24. Cho HS, Song IH, Park SY, et al. Individual variation in growth factor concentrations in platelet-rich plasma and its influence on human mesenchymal stem cells. *Korean J Lab Med.* 2011;31:212–218.
 25. Dragoo J, Korotkova T, Wasterlain A, et al. Age-related changes of chondrogenic growth factors in platelet-rich plasma. *Oper Tech Orthop.* 2012;22:49–55.
 26. Arun R, Yashovardhan A, Deepthi K, et al. Donor demographic and laboratory predictors of single donor platelet yield. *J Clin Sci Res.* 2013; 2:211–215.

Siyatik Sinir Histolojisinin Işık Mikroskopik Değerlendirilmesi

LIGHT MICROSCOPIC EVALUATION OF SCIATIC NERVE HISTOLOGY

Neşe ÇÖLÇİMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Türkiye

ÖZ

ISPEC 3.Uluslararası Sosyal ve Beşeri Bilimler Kongresinde, VAN /20-22 Aralık 2019 özet sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Amaç: Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ile içinde yaşadığımız dış dünya arasındaki iletişimimizi sağlayan vücudun tüm bölgelerini birbirine bağlayan sinir sistemi bölümüdür. Periferik sinirler kimyasal, mekanik ve termal nedenlerle hasara uğramaktadır. Bu nedenle periferik sinirlerin histolojik incelenmesi önem arz etmektedir. Bizde siyatik sinirin farklı boyama ve kesit kalınlıklarında ışık mikroskopik olarak histolojik yapısını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İki adet adult, sağlıklı Wistar albino erkek sıçan alındı. Anestezi altında sol siyatik sinir periferik dokularından disseke edilerek çıkarıldı. %10'luk formaldehitte 72 saat fikse edildikten sonra rutin ışık mikroskopik histolojik takip prosedürleri uygulandı. Dokular parafine gömüldü, akabinde 5µm, 3µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen&Eozin, Masson'un üçlü boyası ve %1'lik Toluidin Mavisi boyama yöntemleri uygulandı.

Bulgular: Her üç boyama sonrasında siyatik sinirin genel histolojik yapısı ve bağ dokusu kılıfları normal olarak değerlendirildi. Masson'un üçlü boyamasında siyatik sinirin bağ dokusu kılıflarının diğer boyama metodlarına oranla daha net bir şekilde izlendiği görüldü. Boya tutulumu açısından kesitler değerlendirildiğinde her üç boyama metodunda da 5 µm kesitlerin daha iyi boyandığı görüldü. Histolojik yapının değerlendirilmesinde kesit kalınlığı yönünden fark izlenmedi.

Sonuç: Farklı boyama ve kesit kalınlıklarında siyatik sinirin genel yapısı ve akson yapıları değerlendirildi. Sunulan verilerin periferik sinir çalışmalarında uygulanacak prosedür ve histolojik değerlendirmeye katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Histolojik yapı, Sıçan, Siyatik sinir

Neşe ÇÖLÇİMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Ana Bilim Dalı, Türkiye

E-posta: colcimennese@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7695-3049>

ABSTRACT

Introduction: Peripheral nervous system is the part of the nervous system that connects all parts of the body that provide communication between the central nervous system and the outside world in which we live. Peripheral nerves are damaged by chemical, mechanical and thermal reasons. Therefore, histological examination of peripheral nerves is important. We aimed to evaluate the histological structure of the sciatic nerve in different staining and section thicknesses by light microscopy.

Methods: Two adult, healthy Wistar albino male rats were taken. The left sciatic nerve was dissected from the peripheral tissues under anesthesia. Routine light microscopic histological follow-up procedures were performed after fixation in 10% formaldehyde for 72 hours. The tissues were embedded in paraffin and then 5µm and 3µm thick sections were taken. Hematoxylin & Eosin, Masson's triple dye and 1% Toluidine Blue staining methods were applied.

Results: After all three stainings, the general histological structure and connective tissue sheaths of the sciatic nerve were evaluated as normal. In Masson's triple staining, it was observed that the connective tissue sheaths of the sciatic nerve were observed more clearly compared to other staining methods. When the sections were evaluated in terms of dye uptake, it was seen that 5 µm sections were stained better in all three staining methods. In the evaluation of histological structure, no difference was observed in terms of section thickness.

Conclusion: The general structure and axon structures of the sciatic nerve were evaluated in different staining and section thicknesses. We believe that the presented data will contribute to the procedure and histological evaluation to be applied in peripheral nerve studies.

Keywords: Histological structure, Rat, Sciatic nerve

Periferik sinir sistemi, santral sinir sistemi ile; içinde yaşadığımız dış dünya arasındaki iletişimimizi sağlayan vücudun tüm bölgelerini birbirine bağlayan sinir sistemi bölümüdür (1). Periferik sinirler kimyasal, mekanik ve termal nedenlerle hasara uğramaktadır. Travmaya maruz kalan hastaların %2,8'inde periferik sinir hasarı olduğu bildirilmektedir. Periferik sinir yaralanmalarının tedavisinde en iyi seçenek kesilmiş periferik sinir uçlarının primer olarak uc uca onarılması, bunun uygulanmadığı, hasarlı sinir uçları arasındaki kaybın büyük olduğu durumlarda otolog duyuşal sinir grefti kullanılarak sinir uçlarının birleştirilmesidir (2). Amaç sinir bütünlüğünü tekrar sağlayarak impuls iletiminin geri dönüşümünü sağlamaktır (1). Ancak tedavi sonrası iyileşme için geçen sürenin uzun olması (1) tam olarak fonksiyonel geri

kazanım ve iyileşmenin olmaması (3) nedeniyle farklı klinik uygulamalar ve stratejiler geliştirmek için araştırmalar günümüzde halen devam etmektedir.

Sıçanda en kalın periferik sinir Nervus İschadicus'tur (4). Periferik sinir çalışmalarında sıçan siyatik siniri en sık kullanılan ve hasar modeli oluşturulan sinirdir (5). Bu yüzden de histolojik incelemesi önem arz etmektedir. Miyelinli periferik sinirlerin morfolojik olarak değerlendirilmesi için doğru ve uygun bir tespit işlemi ön koşuldur. Histolojik incelemelerde periferik dokularından iyi ayrılmış periferik sinirin glutaraldehitte immersiyon fiksasyon uygulamasını takiben kuvvetli bir oksidan osmium tetroksitle (OsO₄) postfiksasyonu genellikle tercih edilmektedir. Sonrasında epoksi resin içine gömülen dokulardan yarı ince kesitler alınarak Toluidin Mavisi ile boyama periferik sinir histolojisinde, miyelinli sinir

liflerinin birçoğunun değerlendirilmesini mümkün kıldığı için altın standart olarak kabul edilmektedir (5). Bu yaygın kullanılan metod dışında periferik sinirlerin histolojik değerlendirilmesinde ışık mikroskopik prosedür ve inceleme de mümkün olmaktadır. Çalışmamızda, siyatik sinirin histolojik yapısının incelenmesinde kullanılacak ışık mikroskopik yöntemleri ortaya koymak için farklı boyama ve kesit kalınlıklarında siyatik sinir yapısını incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

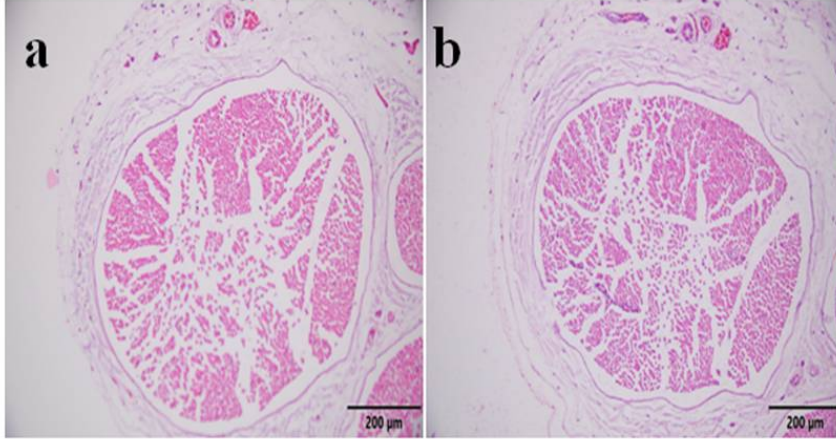
Çalışma için Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulundan etik onay alındı (31/10/2019, No: 2019/10). İki adet adult (2 aylık), sağlıklı Wistar Albino cinsi erkek sıçan alındı. Anestezi altında (ketamin 50 mg/kg ve xylazine 15 mg/kg, intraperitoneal) sol uyluk tıraş edildi, sol siyatik sinir trunkustan ayrıldıktan sonra uyluk orta kısmında periferik dokularından disseke edilerek çıkarıldı. %10'luk formaldehitte 72 saat fikse edildikten sonra dokular parafine gömüldü, akabinde 5µm ve 3µm

kalınlığında kesitler alındı. Kesitler, 60 °C'de 1 saat etüvde bekletildi. Daha sonra, dokular 10'ar dakika ksilol I-II-III aşamalarından geçirildi. Ksilol aşaması sonrası azalan alkol serilerinde (%100-95-80) 5'şer dakika bekletildi. Alkol serilerinden sonra, kesitler distile suda yıkandı. Ardından kesitler Hematoksilen & Eozin ile boyandı. (6). Aynı aşamalardan geçirilen dokulara boyama aşamasında Masson'un üçlü boyası (Anilin mavili) ve %1' lik Toluidin Mavisi boyama yöntemleri uygulandı. Farklı boyama ve kesit kalınlıklarında siyatik sinirin genel yapısı ve akson yapıları ışık mikroskopunda (Olympus BX53, Tokyo, Japan) değerlendirildi.

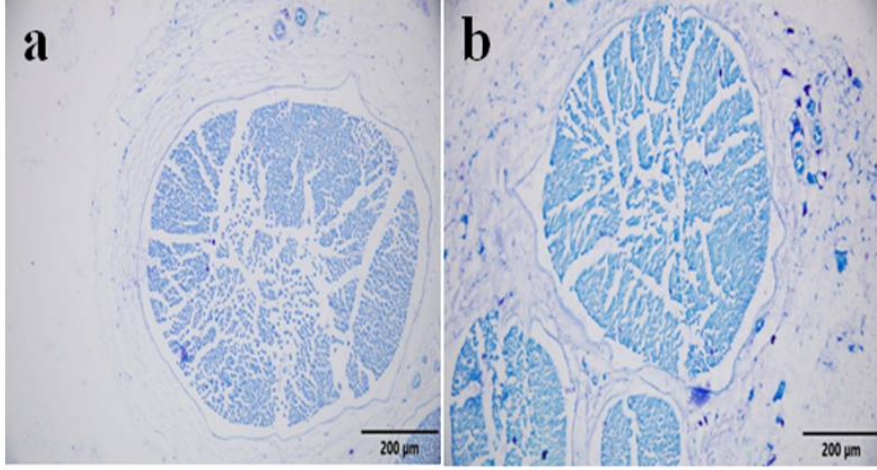
BULGULAR

Hematoksilen & Eozin (Şekil 1) ve %1' lik Toluidin Mavisi boyama (Şekil 2) uygulamaları sonrasında siyatik sinirin genel histolojik yapısı ve bağ dokusu kılıfları (epinörüm, perinörüm, endonörüm) normal olarak değerlendirildi.

Şekil 1. Siyatik sinir 3µm (a),5µm (b)kesit kalınlığı, Hematoksilen & Eozin, Scale bar 200µm



Şekil 2. Siyatik sinir 3µm (a),5µm (b)kesit kalınlığı, %1'lik Toluidin Mavisi, Scale bar 200µm

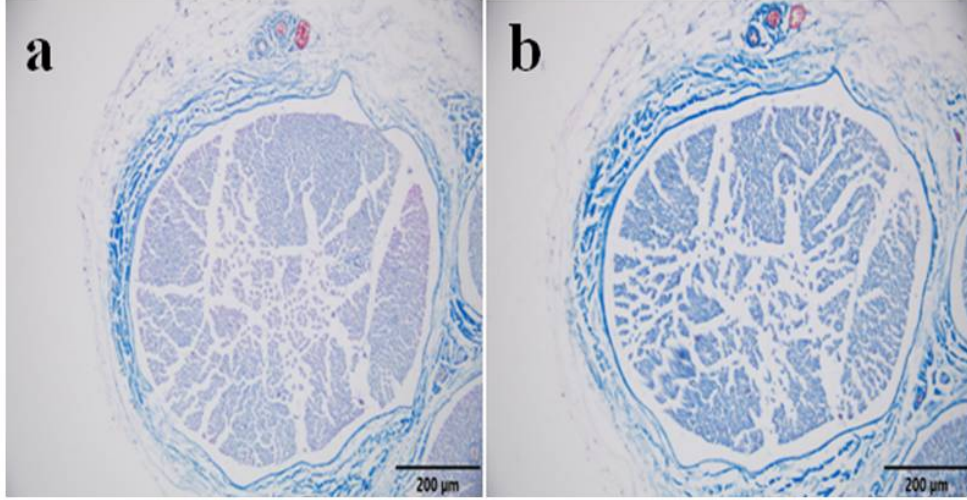


Masson'un üçlü boyamasında (Anilin mavili) siyatik sinirin bağ dokusu kılıflarının (epinörüm, perinörüm, endonörüm) diğer boyama metodlarından farklı olarak içerdiği kollajen mavi renkte boyandı. Böylece dokulardan ayrıldığı ve daha net bir şekilde izlendiği görüldü (Şekil 3).

Boya tutulumu açısından kesitler değerlendirildiğinde her üç boyama metodunda da 5 µm kalınlığında ki kesitlerin daha iyi boyandığı görüldü. Histolojik yapının değerlendirilmesinde kesit kalınlığı yönünden fark izlenmedi.

Şekil 3. Siyatik sinir 3µm (a),5µm (b)kesit kalınlığı, Masson'un üçlü boyası (Anilin mavili),

Scale bar 200µm



TARTIŞMA

İnsan bacağına duyu innervasyonunun tamamına yakını ve motor innervasyonunun önemli kısmını siyatik sinir sağlamaktadır. Ayrıca, lomber ve sakral bölgenin vertebral disk hasarları veya kemik yapıda oluşan deformasyonlara bağlı basılar, siyatik sinir trasesinde ağrıya neden olmakta ve klinikte önemli bir yer tutan sağlık problemlerini oluşturmaktadır. Siyatik sinir hasarı, kolay ulaşılabilirliği ve uygulamaların göreceli olarak daha kolay yapılabilmesinden dolayı yaygın olarak kabul gören bir modeldir. Bu nedenlerden dolayı, periferik sinir hasarı çalışmaları genellikle sıçan siyatik siniri üzerinde geliştirilen modellerle yapılmaktadır (4). Memeli hayvanlar arasında sıçan siyatik siniri, elektron mikroskop düzeyinde dahi insan sinir dokusundan ayırt edilemeyecek hücresel detayları olan, temin edilmesi kolay ve ucuz bir sinir doku kaynağıdır (7). Ayrıca sıçan siyatik siniri, motor fonksiyonun yanı sıra duyu fonksiyonunun da aynı

zamanda değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır (8). Çalışmamızda bu nedenlerle sıçan siyatik sinirini inceledik ve periferik sinir hasarı çalışmalarının tümünde olduğu gibi erkek sıçan (4) kullandık.

Periferik sinir sistemi hasarlarının tedavi stratejilerindeki son gelişmelere rağmen, periferik sinir yaralanması, dünya çapında artan insidansla hala en önemli sağlık sorunlarından biridir (9). Periferik sinir yaralanması sonrası tam olarak iyileşmeyi sağlayacak bir tedavi yöntemi halen mevcut değildir (10). Periferik sinir yaralanmasının iyileşme süreci ve hedeflenen yeniden innervasyon; çeşitli hücreleri, büyüme faktörlerini ve sinyal yollarını içeren çok faktörlü, karmaşık bir süreçtir. Bu sebeplerden dolayı, periferik sinir yaralanmasının kabul edilebilir işlevsellikle uygun şekilde yeniden yapılandırılması ve iyileştirilmesi klinik bir zorluk olmaya devam etmektedir (9).

Bu karmaşık süreçte meydana gelen olayların patofizyolojisini aydınlatarak yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için araştırmalar günümüzde halen sürmektedir. Biz de bu bilgi birikimine katkı sağlamak amacıyla siyatik sinir üzerinde farklı kesit kalınlığı ve boyama yöntemleri uygulayarak histolojik yapısını değerlendirdik. Mevcut literatür taramasında siyatik sinirin genel histolojik yapısının değerlendirilmesinde ışık mikroskopik prosedürlerden en sık Hematosilen & Eozin (H&E) boyama yönteminin kullanıldığı belirlendi. H&E boyama metodu histoloji laboratuvar uygulamalarında doku tiplerinde genel amaçlı yaygın kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle yapılan boyamada çekirdeğin mavi-siyah renkte, hücre sitoplazması ve bağ dokusu unsurlarından olan kollagen lifler ve kas liflerinin aynı tonlarda boyandığı izlenir. Bu nedenle kas ve bağ doku ayrımının yapılması zor olur (11). Ekstrasellüler matriks elemanlarının değerlendirilmesinde Masson'un üçlü boyamasıyla H&E boyamaya göre daha iyi sonuç alınır. Histolojik değerlendirme, deskriptif bir metod olarak bilinmektedir. Ancak günümüzde dokudaki spesifik alanlardaki hücre çapı, sayısı, hacmi gibi nicel verilerde histolojik olarak ölçülebilmektedir. Bu şekilde çalışmalarda gruplar arasında karşılaştırma yapmak mümkün olmaktadır (12).

Bölümümüz laboratuvarında gerçekleştirdiğimiz sinir sistemi stereolojik (akson sayımı, alan değerlendirilmesi gibi) çalışmalarımızda sıklıkla %1' lik Toluidin Mavisi boyama yöntemiyle elde ettiğimiz görüntüleri kullanmaktayız. Periferik sinir kılıf yapısının (epinörium, perinörium, endonörium) değerlendirileceği çalışmalarda Masson'un üçlü boyama yöntemi daha uygun olmaktadır. Çalışmamızda dokunun histolojik yapısını değerlendirmede kesit kalınlığı açısından 3µm ve 5µm kesitler arasında herhangi bir fark izlenmedi, ancak boya dağılımı ve tutulumu açısından 5µm kesitlerde daha iyi görüntüler elde edildi.

Sonuç olarak çalışmanın, periferik sinir sistemi konusunda yapılacak araştırmalara ışık mikroskopik prosedürlerin uygulanması ve kullanımına dair veriler sunarak, araştırmacılara yol gösterici olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Sütçü M. Periferik sinir kesisinde farklı onarım zamanlarında melatonin sinir iyileşmesine olan etkisinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, 2010.
2. Kardeş Ö, Çivi S, Bulduk EB, Kaya Selçuk F, Süner Hİ, Durdağ E, et al. Effect of gabapentin on primary surgical treatment of experimental sciatic nerve injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2018;24:481-487.
3. Öroğlu B. Hiperbarik oksijen tedavisinin periferik sinirlerin gergin tamirine etkisi (Deneysel Çalışma). Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, 2008.
4. Olçum M. Siyatik sinir hasarında kitosan ve kompozitlerinden üretilen tüplerin iyileşmeye etkileri. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, 2012.
5. Akakın D, Kolbaşı B. Periferik sinir çalışmalarında histolojik incelemeler: morfometrik analiz ve sinir lifi ayırma (teasing) yöntemi. *Review. Türkiye Klinikleri J Neurol – Special Topics.* 2014;7:49-55.
6. Slaoui M, Fiette L. Histopathology Procedures: From Tissue Sampling to Histopathological Evaluation. In: Gautier JC. (eds) *Drug Safety Evaluation. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 691. Humana Press; 2011: 69-82.
7. Mackinnon SE, Hudson AR and Hunter DA. Histologic assessment of nerve regeneration in the rat. *Plast Reconstr Sur.* 1985;75:384-388.
8. Varejão AS, Meek MF, Ferreira AJ, Patricio JA, Cabrita AM. Functional evaluation of peripheral nerve regeneration in the rat: walking track analysis. *Journal of Neuroscience Methods.* 2001;108:1-9.
9. Samadian H, Maleki H, Fathollahi A, Salehi M, Gholizadeh S, Derakhshankhah H, et al. Naturally occurring biological macromolecules-based hydrogels: Potential biomaterials for

- peripheral nerve regeneration. *Int J Biol Macromol.* 2020;154:795-817.
10. Li R, Li D-H, Zhang H-Y, Wang J, Li X-K, Xiao J. Growth factors-based therapeutic strategies and their underlying signaling mechanisms for peripheral nerve regeneration. Review Article. *Acta Pharmacol Sin.* 2020;41:1289-1300.
 11. Şen E, A.Sırmalı Ş. Farklı histolojik boyama yöntemlerinin kıkırdak dokusunda karşılaştırılması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2020; 46(1): 9-13.
 12. Ayık G. Akut periferik sinir yaralanmalarının rejenerasyonunda epidermal büyüme faktörü'nün etkilerinin tavşan modeli üzerinde histolojik incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, 2019.

Akut Pankreatitli Hastalarda Asit Gelişimi Neden Önemli; Hangi Faktörler Predispozan Rol Oynuyor?

WHY IS ACID DEVELOPMENT IMPORTANT IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS; WHICH FACTORS HAVE A PREDISPOSING EFFECT?

 Berat EBİK¹,  Ferhat BACAĞIZ¹,  Ali ÜZEL¹,  Mustafa ZANYAR AKKUZU¹,  Nazım EKİN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

ÖZ

Amaç: Akut pankreatitli (AP) hastalarda asit gelişimi üzerinde etkili olan faktörleri araştırmak ve asit gelişen AP'li hastalarda şiddetli pankreatit ve mortalite açısından fark olup olmadığını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında AP tanısıyla hastaneye yatırılan 214 hasta asit gelişip, gelişmeme özelliğine göre gruplara ayrıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri istatistiksel olarak incelenerek predispozan faktörler belirlendi. Asit gelişiminin AP'li hastalarda pankreatitin seyrine olan etkisi, yatış gün sayısı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite üzerine olan etkisini belirlemek için istatistiksel modeller kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 214 hastanın 172'sinde (%80,4) asit gelişmez iken 42 hastada (%19,6) AP seyri sırasında asit gelişti. AP'li hastalarda şiddetli pankreatit gelişme oranı asit gelişen (%71,4) ve gelişmeyen (%17,5) hastalar arasında farklılık gösterdi (RR=4,09 p<0,001). Asit gelişen hastalarda mortalite %11,9 (n=5) iken, asit gelişmeyen hastalarda ise %1,7 (n=3) oldu (RR=6,82; p<0,001). Lojistik regresyon analizinde asit gelişimi üzerinde, kalsiyum (OR=1,74, %95 CI 0,90-3,34; p=0,001), albümin düzeyi (OR=1,50, %95 CI 1,07-4,29; p=0,030) pankreatitin şiddeti (OR=12,58: %95 CI, 6,03-21,46; p<0,001) ve verilen sıvı miktarının (OR=7,61, %95 CI,2,74-23,27; p=0,007) etkili olduğu görüldü.

Sonuç: AP'li hastalarda asit gelişmesi üzerinde albümin ve kalsiyum düzeyinin etkisi vardır. Asit gelişimi aynı zamanda şiddetli inflamatuvar yanıtında klinik bir göstergesidir. AP'li, hastalarda agresif sıvı tedavisi, pankreatik asit gelişimi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. AP'li, hastalarda asit gelişmesi şiddetli pankreatitin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, Asit, Predispozan faktörler

ABSTRACT

To investigate the factors affecting the development of ascites in patients with acute pancreatitis (AP). To determine whether there is a difference in terms of severe pancreatitis and mortality in patients with AP.

Berat EBİK

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

E-posta: beratebik@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-0012-2505>

Materials and Methods: Between May-2018 and November-2021, 214 patients hospitalized with the diagnosis of AP were included in the study. Predisposing factors were determined by examining the clinical and laboratory parameters of the patients. Statistical models were used to determine the effect of ascites development on the course of pancreatitis, the number of days of hospitalization and mortality in patients with AP.

Results: While 172 (80.4%) of 214 patients did not develop ascites, 42 patients (19.6%) developed ascites. The rate of severe pancreatitis development in patients with AP differed between ascites (71.4%) and non-ascites (17.5%) patients (RR=4.09 p<0.001). While mortality was 11.9% (n=5) in patients who developed ascites, it was 1.7% (n=3) in patients who did not develop ascites (RR=6.82; p<0.001). In logistic regression analysis, on the development of ascites, calcium (OR=1.74, 95% CI 0.90-3.34; p=0.001), albumin level (OR=1.50, 95% CI 1.07-4.29; p=0.030) severity of pancreatitis (OR= 12.58: 95% CI, 6.03-21.46; p<0.001) and the amount of fluid administered (OR=7.61, 95% CI, 2.74-23.27; p=0.007) were found to be effective.

Conclusion: Albumin and calcium levels have an effect on the development of ascites in patients with AP and are a clinical indicator of a severe inflammatory response. Aggressive fluid therapy in patients with AP has a negative effect on the development of pancreatic acid. Ascites can be considered as an indicator of severe pancreatitis.

Key words: Acute pancreatitis, Ascites, Predisposing factors

Akut pankreatit (AP), pankreasın inflamatuvar bir hastalığı olup, gastroenterolojik aciller içerisinde hastaneye yatış, mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (1). Çeşitli etiyolojik nedenlerin sonucu olarak, aktive olan pankreatik proteolitik enzimler lokal inflamasyona ve pankreasın mikrovasküler dolaşımının bozulmasına neden olur. Bu inflamatuvar kaskad ve klinik tablo çoğunlukla kendini sınırlar ve hafif seyredir. Fakat uzamış iskemik reperfüzyon hasarının neden olduğu şiddetli oksidatif stres ve aşırı proinflamatuvar sitokin salınımı, nekrotizan pankreatit ve multiorgan disfonksiyonu ile sonuçlanabilecek şiddetli pankreatitle de sonuçlanabilir (2, 3).

AP'li hastalarda asit iki mekanizmayla meydana gelebilir. Birincisi özellikle nekrotizan pankreatitlerde görülen, pankreatik kanal yaralanması nedeniyle pankreatik sıvıların peripankreatik alana ve peritona sızması sonucu oluşur. İkinci olarak da inflamasyon nedeniyle kapiller duvar hasarına bağlı periton geçirgenliğinin artması ve buna bağlı plazma sıvısının extravazasyonundan dolayı gelişir. Görüntüleme ile pankreatik asit erken dönemde kolaylıkla belirlenebilir.

AP'li hastalarda mortalitenin en önemli belirleyicisi pankreatitin şiddeti ve sistemik komplikasyonların olduğu bilinmesine rağmen pankreatik asitin komplikasyonlarla arasındaki ilişkiye dair yeterince veri mevcut değildir (4, 5).

Bu çalışmayla AP'li hastalarda asit gelişimi üzerinde etkili olan predispozan faktörleri belirlemeyi amaçladık. Ayrıca pankreatitli hastalarda asit gelişmesinin; şiddetli pankreatit ve mortalite üzerinde etkisinin olup olmadığını inceledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tasarımı

Bu çalışmaya Mayıs 2018 ile Kasım 2021 tarihleri arasında akut pankreatit tanısı konularak hastaneye yatırılan ve tedavi altına alınan 214 hasta alındı. Bu hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bu hastaların hemogram, biyokimyasal parametreleri (ALT, AST, ALP, GGT, LDH Bilirubin, amilaz, lipaz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, albumin, kalsiyum) inflamasyon markerları (CRP ve prokalsitonin) değerleri ile görüntüleme bulguları (USG, BT ve MR)

incelendi. Ayrıca hastaların serviste veya yoğun bakımda yatarken verilen tedavileri (günlük intravenöz sıvı miktarı ve diğer medikal tedaviler) belirlenerek, hastalarda gelişen şiddetli pankreatit ve ölüm gibi sonuçları istatistiksel incelemeye dahil edildi.

AP tanısı Atlanta kriterlerine göre konuldu. AP ile uyumlu karın ağrısı olması, amilaz veya lipaz düzeyinde normal değer üç katından fazla artış ve AP'yi destekleyen görüntüleme bulguları kriterlerinden, iki tanesi mevcut olan hastalar AP olarak kabul edildi. (6) Pankreatitin şiddeti de Atlanta kriterlerine göre belirlendi. Lokal veya sistemik komplikasyonları olmayanlar hafif pankreatit; 48 saatten uzun süren organ yetmezliği olan ve nekroz gelişen vakalar şiddetli pankreatit olarak değerlendirildi (6).

AP hastaları hastanede yatarken pankreatik asit gelişen ve gelişmeyen hastalar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastanede yatarken ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografide karın içinde yeni sıvı gelişen hastalar pankreatik asit olarak kabul edildi (7).

Her iki grup AP'li hastalar arasında; Atlanta kriterlerine göre şiddetli pankreatit gelişimi açısından fark olup olmadığı, ayrıca bilgisayarlı tomografi ile gösterilmiş nekrotizan pankreatit (8) ve hastanede yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite açısından fark olup olmadığı istatistiksel olarak incelendi.

Kronik pankreatit tanısı olan hastalar, pankreas malignitesi olanlar, hastaneye yatarken asiti olan hastalar, asit gelişime neden olabilecek (kronik böbrek hastalığı, karaciğer sirozu, kalp yetmezliği gibi) hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri incelenerek özellikle pankreatik asit gelişimi üzerinde etkili olan faktörlerin belirlenmesi için istatistiksel modeller kullanıldı.

Bu çalışma için Gazi Yaşargil Eğitim ve Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınmıştır. (Tarih:26.08.2021; sayı No:766)

İstatistiksel Analiz

Hasta verilerinin normal dağılımını kontrol etmek için Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve varyasyon

katsayısı yöntemleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerde ortalama ve standart sapma değerleri belirtilirken kategorik değişkenler % olarak ifade edildi. Asit gelişen ve gelişmeyen pankreatitli hastaların; yaş, cinsiyet, etiyolojik nedenler, komorbid durumlar, pankreatitin şiddeti, hastane yatış gün sayısı, yoğun bakım ihtiyacı gibi parametreler arasındaki farkı incelemek için Independent T testi, Mann-Whitney U testi ve Fisher exact testi kullanıldı. Asit gelişen ve gelişmeyen pankreatitli hastalar arasındaki laboratuvar değerleri arasındaki farkı belirlemek için normal dağılıma sahip değerlerde Independent Samples T testi normal dağılıma sahip olmayan parametrelerde ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmanın ana sonucu olan asit gelişimi üzerindeki değişkenleri tahmin etmek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi modeli yapıldı. Başlangıçta tek değişkenli analizde asit gelişimi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi olan ($p < 0,01$) bağımsız değişkenler daha sonra yaş ve cinsiyetle birlikte çok değişkenli modellere dahil edildi. Model uyumunu değerlendirmek için Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit istatistiği kullanıldı. Tüm testler çift taraflı olup p değeri $< 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS24.0 for Windows (SPSSInc.Chicago,IL,USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 214 hastanın 172'sinde (%80,4) AP'ye bağlı asit gelişmez iken 42 hastada (%19,6) AP seyri sırasında asit gelişti. Asit gelişen AP'li hastaların yaş ortalaması 57 (18-89) iken, asit gelişmeyen hastaların ise 55 (17-95) idi ($p=0,876$). Asit gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında cinsiyet açısından fark yoktu. Asit gelişen hastaların 27'si kadın (%64,3); 15'i erkekti (%35,7). Asit gelişmeyen hastaların 112'si kadın (%65,1); 60'ı erkekti (%34,9)($p=0,527$). Asit gelişen hastaların 30'u (%71,4) basit ödematöz, 12'si ise (%28,6) nekrotizan pankreatit idi. Asit gelişmeyen hastaların 169'u (%98,3) basit ödematöz; 3'ü (%1,7) nekrotizan pankreatit idi ($p < 0,001$).

Atlanta sınıflamasına göre asiti olmayan hastaların 142'si (%82,5) hafif 30'u (%17,5) şiddetli pankreatit idi. Asit gelişen hastaların ise sadece 12'si (%28,6) hafif pankreatit iken buna karşın 30 hastada (%71,4) şiddetli pankreatit

gelişti. AP'li hastalarda şiddetli pankreatit gelişme oranı asit gelişen (%71,4) ve gelişmeyen (%17,5) hastalar arasında farklılık gösterdi (RR=4,09 p<0,001). Nekrotizan pankreatit gelişme oranı ise asiti olmayan hastalarda %1,7 (n=3) iken asit gelişen hastalarda %23,8'e (n=10) kadar yükseldi. (RR=13,65; p<0,001)

Hem asit gelişen hem de asit gelişmeyen AP'li hastalarda etiyolojik olarak biliyer nedenler ilk sıradaydı. Asit gelişen hastaların 24'ü (%57,1), asit gelişmeyen hastaların ise 129'unda (%75,0) biliyer pankreatit gelişmişti. Asit gelişen hastalarda en sık ikinci etiyolojik neden idiyopatik pankreatitlerdi (n=24; %31,0). Benzer şekilde asit gelişmeyen hastalarda da idiyopatik pankreatitler ikinci sıklıkta saptanan etiyolojik neden oldu (n=32; %18,6). Asit gelişen AP hastaların 4'ünde (%9,5), asit gelişmeyen hastaların 6'sında (%3,4) ise hiperlipidemi etiyolojik bir neden olarak ön plana çıktı. AP hastalarında asit gelişen ve gelişmeyen hastalarda en sık görülen komorbid hastalıklar hipertansiyon ve diyabet idi.

Asiti olan hastaların %33,3'ü (n=14) hipertansiyon ve %14,2'si (n=6) diyabet hastası idi. Asiti olmayan hastaların ise %24,4'ü (n=42) hipertansiyon; %15,6'sı ise (n=27) diyabet hastası idi. Yoğun bakım ihtiyacı asit gelişen pankreatitli hastalarda daha fazla idi. Benzer şekilde hastanede yatış gün sayısı asit gelişen hastalarda daha fazla idi (5,1 gün vs 13,3 gün; p<0,001). Asit gelişen hastalarda mortalite %11,9 (n=5) iken, asit gelişmeyen hastalarda ise %1,7 (n=3) oldu (RR=6,82; p=0,007). Yatıştan itibaren ilk üç günde verilen sıvı miktarı asiti olan hastalarda belirgin şekilde daha fazla idi (83,3 ml/saat vs 138,8 ml/saat; p<0,001) (Tablo 1).

Tablo 1. Akut pankreatit nedeniyle yatırılan hastaların (asit gelişen ve gelişmeyen) demografik verileri, komorbid hastalıkları ve pankreatit ile ilgili klinik durumları

| | Asit gelişmeyen (n:172/%80,4) | Asit gelişen (n:42/%19,6) | P |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------|
| Yaş | 55 (17-95) | 57 (18-89) | 0,876 |
| Cinsiyet K/E-% | 112/60 (%65,1/%34,9) | 27/15 –(%64,3/%35,7) | 0,527 |
| Etiyoloji | | | |
| Biliyer | 129 (%75,0) | 24 (%57,1) | |
| İdiyopatik | 32 (%18,6) | 13 (%31,0) | |
| Hiperlipidemi | 6 (%3,4) | 4 (%9,5) | |
| Alkol | 2 (%1,2) | 0 (%0,0) | |
| İlaçlar | 2 (%1,2) | 1 (%2,4) | |
| Diğer | 1 (%0,6) | 0 (%0,0) | |
| Komorbid Hastalıklar | | | |
| Yok | 90 (%52,2) | 18 (% 42,8) | |
| DM | 27 (%15,6) | 6 (%14,2) | |
| HT | 42 (%24,4) | 14 (%33,3) | |
| KAH | 9 (%5,2) | 5 (%11,9) | |
| KY | 6 (%3,4) | 1 (%2,3) | |
| KBH | 2 (%1,2) | 1 (%2,3) | |
| SVH | 1 (%0,6) | 1 (%2,3) | |
| Diğer | 5 (%2,9) | 2 (%4,7) | |
| Pankreatitin Şiddeti (Atlanta'ya göre) | | | |
| Hafif | 142 (%82,5) | 12 (%28,6) | <0,001 |
| Şiddetli | 30 (%17,5) | 30 (%71,4) | |
| Tipi | | | |
| Basit Ödematöz | 169 (%98,3) | 32 (%76,2) | <0,001 |
| Nekrotizan * | 3 (%1,7) | 10 (%23,8) | |
| Yoğun bakım ihtiyacı (n) | 14 (%8,1) | 15 (%35,7) | <0,001 |
| Hastanede yatış/gün | 5,1 | 13,3 | <0,001 |
| İlk üç günde verilen ortalama sıvı miktarı ml/saat | 83,3 | 138,8 | <0,001 |
| Mortalite | 3 (%1,7) | 5 (%11,9) | 0,007 |

(* Baltazar kriterleri kullanıldı. DM:Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KAH: Koroner arter hastalığı, KY: Kalp Yetmezliği, KBH: Kronik böbrek hastalığı, SVH: Serebrovasküler hastalık)

Asit gelişen ve gelişmeyen AP'li hastaların laboratuvar parametreleri arasında belirgin farklar tespit edildi. Asit gelişen hastaların ortalama CRP değeri 85,4±41,8 mg/L iken, asit gelişmeyen hastalarda 45,8±27,5 mg/L idi(p=0,011). Ortalama prokalsitonin değeri ise asit gelişen AP'li hastalarda 1,1(0,1-14,0) ng/ml iken, asit gelişmeyenlerde 0,2 (0,1-21,0) ng/ml idi (p<0,001). WBC, Hgb ve trombosit sayıları bakımından asit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında bir fark saptanmadı. Asit gelişen hastaların ortalama amilaz değeri 1280±908 U/L

iken asit gelişmeyen hastaların ise 1660±940 U/L idi (p=0,019). Benzer şekilde asit gelişmeyen hastalarda ortalama lipaz düzeyi daha yüksekti (1070±580 IU/L vs 730±450 IU/L; p=0,028).

Asit gelişen AP'li hastalarda ortalama albumin düzeyi 3,1±0,6 g/L iken, asit gelişmeyenlerde ise 3,6±0,4 g/L idi (p=0,003). Asit gelişen ve gelişmeyen hastaların ortalama kalsiyum düzeyleri arasında belirgin farklılık saptandı (8,2±0,8 mg/dL vs 8,9±0,6 mg/dL; p=0,001).

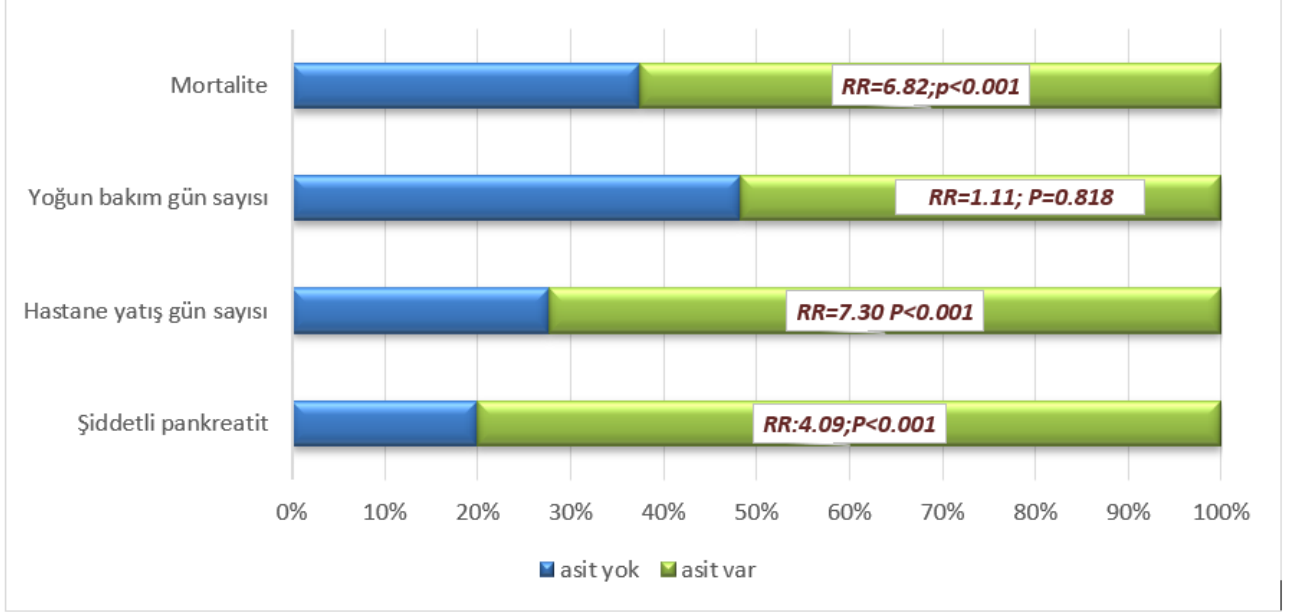
ALT ve AST ile kolestatik enzimler olan ALP GGT asit gelişmeyen grupta sayıca fazla olması nedeniyle bu seviyesi ve bilirubin düzeyi, biliyer orjinli pankreatitlerin gruptaki hastalarda daha yüksek olarak saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Asiti olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametreleri

| | Asit gelişmeyen | Asit gelişen | P |
|-----------------------------|------------------------|---------------------|----------|
| WBC (cell/●l) | 11900 (3500-29800) | 10400 (4800-27000) | 0,286 |
| Hgb (g/dL) | 13,6±1,7 | 14,2±5,1 | 0,420 |
| Platelet (cell/●l) | 256600±97300 | 255300±97900 | 0,941 |
| CRP (mg/L) | 45,8±27,5 | 85,4±41,8 | 0,011 |
| Amilaz (U/L) | 1660±940 | 1280±908 | 0,019 |
| Lipaz (IU/L) | 1070±580 | 730±450 | 0,028 |
| Prokalsitonin ng/ml) | 0,2 (0,1-21,0) | 1,1 (0,1-14,0) | <0,001 |
| Albumin (g/L) | 3,6±0,4 | 3,1±0,6 | 0,003 |
| Glukoz (mg/dl) | 125 (70-380) | 165 (80-177) | 0,012 |
| Kalsiyum (mg/dL) | 8,9±0,6 | 8,2±0,8 | 0,001 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,7 (0,5-4,9) | 1,0 (0,8-3,6) | 0,201 |
| ALT (IU/L) | 216±217 | 114±144 | <0,001 |
| AST (IU/L) | 53 (13-854) | 36 (29-235) | 0,002 |
| ALP (IU/L) | 178±131 | 126±124 | 0,020 |
| GGT (IU/L) | 75 (4-340) | 107 (48-598) | <0,001 |
| T.Bilirubin (mg/dL) | 2,2±2,0 | 1,4±1,4 | 0,048 |
| LDH (IU/L) | 426±244 | 433±231 | 0,879 |

(Independent Samples T testi veya Mann Whitney U testi)

AP'li hastalarda şiddetli pankreatit gelişme riski asit gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında önemli farklılık gösterdi ($p<0,001$; $RR=4,09$). Yoğun bakım ihtiyacı olan hastalarda ise yoğun bakım yatış gün sayısı bakımından her iki grup arasında bir fark saptanmasa da ($p=0,818$) yoğun bakıma yatma riski, asit gelişenlerde 1,11 kat daha fazla idi. AP'li hastalarda asit gelişimi bu hastalarda mortalite riskini 6,82 kat artırdı ($p<0,001$) (Grafik 1).



Grafik-1: Asit gelişen ve gelişmeyen pankreatitli hastalar arasında şiddetli pankreatit gelişme oranları, hastane ve yoğun bakım ünitesinde yatış gün oranları ve mortalite oranları

Lojistik regresyon analizinde AP hastalarında asit gelişimi üzerinde, kalsiyum (OR=1,74, %95 CI 0.90-3,34; p=0,001), albümin düzeyi (OR=1,50, %95 CI 1,07-4,29; p=0,030) pankreatitin şiddeti (OR=12,58: %95 CI, 6,03-21,46; p<0,001) ve verilen sıvı miktarının (OR=7,61, %95 CI, 2,74-23,27; p=0,007) etkili olduğu görüldü.

Etiyolojik nedenler açısından ise nonbiliyer nedenlerin asit gelişimi üzerinde daha çok etkisi olduğu belirlendi. Hastaların komorbid hastalığı olup olmasının asit gelişimi üzerinde doğrudan bir etkisi saptanmadı (OR=1,01, %95 CI, 0,51-2,01; p=0,869) (Tablo 3).

Tablo 3. Akut pankreatitli hastalarda asit gelişimini üzerinde etkili olan faktörlerin analizi

| | Univariable Analiz | | | Multivariable Analiz | | |
|----------------------------------|--------------------|------------|------------------|----------------------|-------------|------------------|
| | OR | 95% CI | P | OR | 95% CI | P |
| Yaş | 1.02 | 0.97-1.04 | 0.285 | 1.06 | 0.85-3.35 | 0.560 |
| Cinsiyet (Kadın)* | 1.21 | 0.33-1.95 | 0.532 | 1.03 | 0.51-2.09 | 0.870 |
| Etiyoloji (non biliyer*/biliyer) | 2.25 | 1.11-4.53 | 0.023 | 2.91 | 0.78-8.82 | 0.110 |
| Komorbid durum (Var*/yok) | 1.01 | 0.51-2.01 | 0.869 | | | |
| Albumin | 1.50 | 1.07-4.29 | 0.030 | 2.15 | 0.61-5.68 | 0.267 |
| Kalsiyum | 1.74 | 0.90-3.34 | 0.001 | 8.64 | 2.93-20.47 | <0.001 |
| Pankreatitin Şiddeti | 12.58 | 6.03-21.46 | <0.001 | 18.12 | 11.24-33.82 | <0.001 |
| Verilen sıvı miktarı | 7.61 | 2.74-23.27 | 0.007 | 12.26 | 2.77-25.71 | 0.001 |

(*: Referans değer)

TARTIŞMA

Literatürde pankreatit sonrası gelişen asit ile ilgili çok fazla araştırma bulunmamaktadır. Akut pankreatitin şiddetini öngören birçok laboratuvar parametresi ve sınıflama sistemi olmasına rağmen (9), hayvan çalışmaları dışında asit gelişiminin morbidite ve mortalite üzerindeki etkisini inceleyen net bir araştırma mevcut değildir. Skorlama sistemleri içinde sadece Atlanta kriterleri ve Balthazar sistemi içerisinde değerlendirilen asitin, bu çalışmayla hem gelişimini predikte eden faktörler araştırılmış hem de asit gelişiminin şiddet, mortalite ve hastane yatışı gibi birçok sonuca olan etkisi incelenmiştir.

Çalışmamız sonunda AP hastalarında asit gelişiminin; şiddetli pankreatit, hastanede yatış süresi, yoğun bakıma yatma ihtimali ve mortalite riskini artırdığını belirledik. Bunun yanı sıra albümin ve kalsiyum gibi laboratuvar parametrelerinin yanı sıra agresif sıvı tedavisinin de pankreatik asit gelişme ihtimalini artırdığını saptadık. AP'li hastaların %19,6'sında asit geliştiğini belirledik. Nekrotizan pankreatitli hastalarda pankreatik duktal hasar gelişme ihtimali daha fazla olduğu için bu hastalarda daha çok asit gelişti. Literatürde yapılan birçok çalışma AP nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda %18-38 oranında asit geliştiğini belirtmektedir (10). Akut pankreatitli 213 hastanın incelendiği bir kohort araştırmasında ise hastaların %38,5'inde asit geliştiği tespit edilmiş ve asit gelişen grupta, organ yetmezlikleri, nekroz ve yoğun bakım ve ventilatör ihtiyacı daha fazla bulunmuştur. AP'li hastalarda asit gelişiminin daha kötü sonuçlara neden olduğu vurgulanmıştır (11).

Asit gelişen AP'li hastalarda şiddetli pankreatit gelişimi, hastanede yatış gün sayısı, yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite daha fazla oldu. Bulduğumuz bu sonucun iki yönlü olarak geçerli olduğunu söyleyebiliriz. Çünkü Atlanta kriterlerine göre şiddetli pankreatitlerde pankreatik nekroz sonucu pankreatik kanalda oluşan hasar ve ağır inflamasyona bağlı pankreatik sıvının peritona sızması sonucu asit gelişmekle birlikte, diğer taraftan hastalarda asit gelişmesi hemodinamik instabilite

yaratmaktadır. Bu durum özellikle kardiyovasküler sistem ve böbrekleri olumsuz etkileyerek şiddetli pankreatit gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bunun patofizyolojik nedeni ise; asit gelişmesi ile artan intraabdominal basıncın sağ kalbe venöz dönüşü azaltarak, kardiyak outputu düşürmesi ve böbreklere olan kan akımını azaltmasıdır (12, 13). Yapılan bir çalışmada benzer şekilde AP'li hastalarda asit gelişmesi, daha yüksek şiddet skorlarıyla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca asitin, plevral efüzyon gelişimini kolaylaştırdığı, bu durumun akciğerin rezidüel kapasitesini artırarak ARDS ve ventilasyon ihtimalini artırdığı belirtilmektedir (14).

Asit gelişen AP'li hastalarda ortalama CRP ve prokalsitonin düzeyini daha yüksek saptadık. Birçok çalışma prokalsitonin ve CRP düzeyinin şiddetli pankreatitin bir göstergesi olduğunu ortaya koymaktadır (15, 16) Yirmidört araştırmanın dahil edildiği bir metaanalizde 0,5 ng/ml'nin üzerindeki prokalsitonin değerlerinin AP'nin şiddetini öngörmede değerli olabileceği ifade edilmiştir (17).

Multivariate analiz ise, bize pankreatitin şiddetinin yanında albümin ve kalsiyum düzeyi düşüklüğünün de asit gelişimi üzerinde etkisi olduğunu gösterdi. Yapılan geniş popülasyonlu bir çalışmada albümin düşüklüğünün hem pankreatitin lokal komplikasyonları hem kalıcı organ yetmezliği ve hastanede kalış süresinin çok güçlü bir prediktör faktörü olduğu ifade edilmiştir. Hipoalbumineminin hastalarda şiddetli pankreatit gelişme riskini 48 kat arttırdığı belirtilmiştir (18). Bu bağlamda yapılan 700 AP'li, hastanın incelendiği bir çalışmada albümin düşüklüğü şiddetli pankreatit ve mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu belirlenmiştir. Çalışmada normal albümin düzeyine sahip hastalarda şiddetli pankreatit ve organ yetmezliği insidansı %3,5 iken, hipoalbuminemili hastalarda bu oran %41,6'ya kadar çıkmaktaydı. Albumin düzeyindeki her 1 gr/dl'lik artış mortalitede %21'lik azalma ile ilişkili bulundu (19).

AP'li hastalarda gelişen hipokalsemi nekrotizan pankreatitin göstergesi olabilir. Avustralya da 7024 AP'li hasta üzerinde yapılan bir araştırma sonucunda hipokalseminin mortalitenin bağımsız bir öngörücüsü olduğu belirlenmiştir (20). AP'li 80 hastanın incelendiği bir çalışmada, hastaneye başvuru anında düşük kalsiyum değerlerine sahip olan hastalarda şiddetli pankreatit daha fazla saptanmıştır (21). Buna paralel olan başka bir çalışmada ise Atlanta kriterlerine göre hafif, orta ve şiddetli diye gruplara ayrılan hastalar arasında yapılan incelemede şiddetli pankreatiti olanların kalsiyum seviyesi daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada 7.5 mg/dl kalsiyum değeri cut-off değer olarak belirlenmiştir (22).

Ayrıca çok değişkenli analizde özellikle ilk üç günde verilen sıvı miktarının da asit gelişimi üzerinde etkili olduğunu belirledik. Özellikle hafif pankreatitli hastalarda hastaneye ilk 24 saatten sonra yapılan başvurularda verilen agresif sıvı tedavisi asit gelişme ihtimalini arttırmaktadır. Hastaların karın ağrısının azalması, oral alımlarının açıldığı zaman, verilen sıvı tedavisinin azaltılması asit gelişimi riskini azaltacaktır. Yapılan bir metaanaliz AP'li hastalarda erken agresif sıvı tedavisinin mortaliteyi azaltmadığını göstermiştir. Bu metaanalizde 26 çalışma incelenerek toplam 2660 hasta incelenmiş ve agresif sıvı tedavisi verilen ve verilmeyen AP'li hastalar arasında mortalite açısından bir fark bulunamamıştır (23).

Araştırmamızın en önemli dezavantajı retrospektif olmasıdır. Bu nedenle asit gelişen bu hastaların asit sıvısı analizi yapılamamıştır. Ayrıca tek merkezli olması nedeniyle, birden fazla merkezle birlikte yapılacak prospektif doğrulama çalışmalarına ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Akut pankreatitli hastalarda asit gelişmesi şiddetli pankreatit gelişimi açısından bir risk teşkil etmekle birlikte, aynı zamanda şiddetli inflamatuvar yanıtında klinik bir göstergesidir. AP'li hastalarda asit gelişimi üzerinde albumin ve kalsiyum düzeyinin etkisi vardır. AP'li hastalarda verilen agresif sıvı tedavisi pankreatik asit gelişimi riskini arttırmaktadır. AP'li, hastalarda asit gelişmesi şiddetli pankreatitin bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386:85-96
2. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1972-81
3. Garg PK, Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019;156:2008-23
4. Bálint ER, Fúr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 21;10(1):17936.
5. Bush N, Rana SS. Ascites in acute pancreatitis: clinical implications and management. *Dig Dis Sci*. 2021 May 25.
6. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis – 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62:102-11
7. Zeng QX, Wu ZH, Huang DL, Huang YS, Zhong HJ. Association Between Ascites and Clinical Findings in Patients with Acute Pancreatitis: A Retrospective Study. *Med Sci Monit*. 2021;27:e933196. Published 2021 Nov 5.
8. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology* 2002;223(3):603–613.
9. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(38):13879-13892.
10. Maringhini A, Ciambra M, Patti R, et al. Ascites, pleural, and pericardial effusions in acute pancreatitis. A prospective study of incidence, natural history, and prognostic role. *Dig Dis Sci*. 1996;41:848-52
11. Samanta J, Rana A, Dhaka N, Agarwala R, Gupta P, Sinha SK, et al. Ascites in acute pancreatitis: not a silent bystander. *Pancreatol*. 2019 Jul;19(5):646-652.
12. Chen H, Li F, Sun JB, Jia JG. Abdominal compartment syndrome in patients with severe

- acute pancreatitis in early stage. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3541-48
13. Mifkovic A, Skultety J, Sykora P, et al. Intra-abdominal hypertension and acute pancreatitis. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114:166-71
 14. Kumar P, Gupta P, Rana S. Thoracic complications of pancreatitis. *JGH Open*. 2018;3(1):71-79.
 15. Liang Y, Zhao X, Meng F. Procalcitonin, C-Reactive Protein, and Neutrophil Ratio Contribute to the Diagnosis and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. *Iran J Public Health*. 2019 Dec;48(12):2177-2186.
 16. Zhong Y, Yu Z, Wang L, Yang X. Combined detection of procalcitonin, heparin-binding protein, and interleukin-6 is a promising assay to diagnose and predict acute pancreatitis. *J Clin Lab Anal*. 2021 Aug;35(8):e23869
 17. Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, Ogston S, Parks RW. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):72-81.
 18. Ocskay K, Vinkó Z, Németh D, Szabó L, Bajor J, Gódi S, et al. Hypoalbuminemia affects one third of acute pancreatitis patients and is independently associated with severity and mortality. *Sci Rep*. 2021 Dec 17;11(1):24158.
 19. Hong W, Lin S, Zippi M, Geng W, Stock S, Basharat Z, Cheng B, Pan J, Zhou M. Serum Albumin Is Independently Associated with Persistent Organ Failure in Acute Pancreatitis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2017;2017:5297143.
 20. Egi M, Kim I, Nichol A, Stachowski E, French CJ, Hart GK, et al. Ionized calcium concentration and outcome in critical illness. *Crit Care Med*. 2011;39:314-21
 21. Pokharel A, Sigdel PR, Phuyal S, Kansakar PBS, Vaidya P. Prediction of Severity of Acute Pancreatitis Using Total Serum Calcium and Albumin-Corrected Calcium: A Prospective Study in Tertiary Center Hospital in Nepal. *Surg Res Pract*. 2017;2017:1869091
 22. Gutiérrez-J.,Castro-J., R. Lagunes-C.C., Total serum calcium and corrected calcium as severity predictors in acute pancreatitis *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, Volume 79, Issue 1, January–March 2014, Pages 13-21
 23. Shin SH, Kim SC, Song KB, Hwang DW, Lee JH, Lee D, ve ark. A comparative study of laparoscopic vs. open distal pancreatectomy for left-sided ductal adenocarcinoma: a propensity score-matched analysis. *J Am Coll Surg*. 2015;220:177-85.

Kurşun Endüstrisi Çalışanlarında Osteoporoz Riski: Olgu Sunumu

OSTEOPOROSIS RISK IN LEAD INDUSTRY WORKERS. CASE REPORT

 Yusuf Samir HASANLI¹,  Gülhan UNCU KARAPAÇA²,  Meral TÜRK²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İş Ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İş Ve Meslek Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

İnsanlar için toksik element olan kurşun, mesleki ve çevresel maruz kalma sonucu vücutta birden fazla organ sistemini etkileyebilir. Bunlardan biri de en fazla depolandığı ve mineralizasyonunu bozduğu yer olan kemik korteksidir. Sekonder osteoporozun hipertiroidizm, hipogonadizm, diyabetes mellitus, ilaçlar, otoimmün hastalıklar gibi bilinen birçok sebebi mevcuttur. Osteoporozun tarama ve teşhisinde çift enerjili X-ışını absorpsiyometrilik kemik mineral dansitometre (KMD) yöntemi kullanılmaktadır.

Olgu: Otuz yaşında, evli, iki çocuklu erkek hasta. Beş yıldır bir akü üretim şirketinde beden işçisi olarak çalışmakta. İşe başladıktan bir yıl sonra ölçülen kan kurşun düzeyleri yüksek seyretmekte (>40 µg/dL). Hastanın bir yıl arayla çekilen kemik mineral dansitometresinde osteopeniden osteoporoza dönüşüm (femur boynu T skoru; -1,5'ten -2,78'e) izlendi. Sekonder osteoporoz nedenleri dışlandıktan sonra hasta kurşun maruziyetine bağlı osteoporoz olarak kabul edildi. Kurşundan korunma önerilerinde bulunuldu, osteoporoz için takip ve tedaviye alındı.

Kurşun endüstrisinde çalışan işçiler çeşitli yollarla kurşun maruziyeti yaşamaktadır. Birincil koruma yöntemlerinin alınması ile birlikte bu metalin kemik mineralizasyonunu bozma riski nedeniyle, çalışanların ikincil osteoporoz açısından periyodik olarak tarama ve tetkiki gerekebilir.

Anahtar kelimeler: Osteoporoz, kurşun, akü, kemik mineral dansitometre, periyodik tarama.

Yusuf Samir HASANLI

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İş Ve Meslek
Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye
E-posta: dryusufsmrh@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6514-6789>

ABSTRACT

Lead, which is a toxic element for humans, can affect more than one organ system in the body as a result of occupational and environmental exposure. The bone cortex is where lead is most stored and demineralized. There are many known causes of secondary osteoporosis such as hyperthyroidism, hypogonadism, diabetes mellitus, drugs, autoimmune diseases. Dual-energy X-ray absorptiometry bone mineral densitometry (BMD) method is used in the screening and diagnosis of osteoporosis.

Case: Thirty-years-old, married male patient with two children. He has been working as a blue-collar worker in a battery manufacturing company for five years. Blood lead levels measured one year after starting work remain high (>40 µg/dL). Transformation from osteopenia to osteoporosis (femoral neck T score; from -1.5 to -2.78) was observed in the patient's bone mineral densitometry performed one year apart. After excluding secondary causes of osteoporosis, the patient was accepted as osteoporosis due to lead exposure. Lead protection recommendations were made, and follow-up and treatment was given for osteoporosis.

Workers in the lead (Pb) industry experience lead exposure in a variety of ways. In addition to primary prevention methods, due to the risk of this metal disrupting bone mineralization, periodic screening and examination of workers for secondary osteoporosis may be required.

Key-words: Osteoporosis, lead, battery, bone mineral densitometer, periodic screening.

Kurşun (Pb), vücut tarafından emildikten sonra başta kan ve kemik dokusunda olmak üzere karaciğer, böbrekler, beyin, deri gibi organlarda biriken potansiyel toksik bir elementtir. İnsanlar kurşuna hem mesleki (akü üretimi, madencilik, mühimmat, gemi sökümü, boyacılık, seramik, petrokimya gibi) hem de çevresel koşullarda maruz kalabilirler. Başlıca maruz kalma yolları solunum, deri ve ağız yoluyla olur (1). Kurşun maruziyeti, immünmodülasyon, oksidatif stres ve inflamatuvar mekanizmalar yoluyla birçok organ sistemini etkileyerek hastalıklara sebep olur. Bunlara örnek olarak yorgunluk, kırgınlık, dişetinde Burton çizgisi, kurşun ensefalopatisi, periferik nöropati, kas-iskelet rahatsızlıkları, hemolitik anemi, hem biyosentez bozuklukları, bazofilik noktalanma, libido kaybı, infertilite, karın ağrısı, kabızlık, tubulointerstitial nefropati, Fankoni benzeri sendrom, hipertansiyon, diastolik ve sistolik kalp disfonksiyonu, uzun kemiklerde metafizyel kurşun çizgisi vs. verilebilir (2).

Kurşun emildikten sonra, eritrositlere bağlanır ve iki ana kompartmana dağılır: kemik ve yumuşak dokular. Yumuşak doku kompartmanı karaciğer, böbrekler, beyin gibi dokuları içerir. Kurşun, kemik kompartmanında yumuşak dokuya oranla daha kararlı şekilde depolanır (3). Kemikte depolanmasının başlıca sebebi kalsiyum iyonu ile benzerlik göstermesidir. Kan kurşun düzeylerini ölçmek, vücutta kurşun varlığını doğrulamak için kullanılan en yaygın yöntemdir. Kan dolaşımında ortalama yarılanma ömrü 30 gün olsa da kemikte bu süre yaklaşık 30 yıldır (4).

Çevresel kurşun maruziyetinin kemik demineralizasyonuna sebep olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Hatta yaş, postmenapozal dönem gibi sebepler kemiklerde depolanan kurşunun mobilizasyonuna ve kanda kurşun seviyesinin artmasına sebep olabilir (5).

Osteoporoz, kemik mineral yoğunluğunun azalması, mikromimarinin bozulması ve iskelet kırılganlığının sonucu olarak kemik gücünde azalma ve

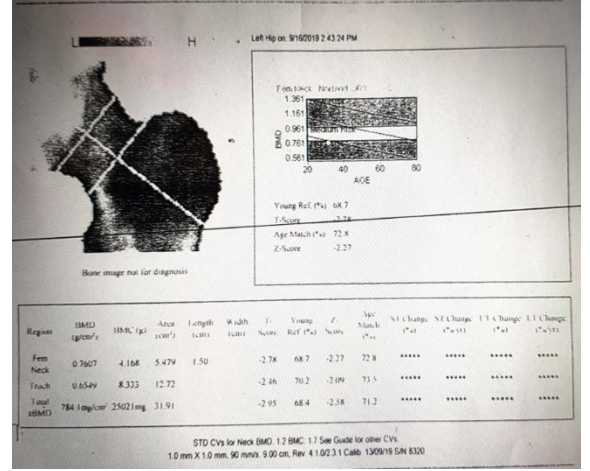
dolayısıyla kırık riskinde artışa neden olan bir kemik hastalığıdır. Primer (senil, yaşlı) ve sekonder olarak ayrılır. Altta yatan hastalık veya ilaçların varlığına bağlı olarak ortaya çıkan ikincil osteoporoz düşük kemik kütlesine yol açarak kırık riskinin artmasına neden olabilir.

Endokrinopatiler (hipertiroidizm, hipogonadizm, diyabetes mellitus, hipopituitarizm), gastrointestinal (kronik karaciğer hastalığı, beslenme bozuklukları, hemokromatozis), hematolojik (monoklonal gamopatiler, lenfoma, beta talassemi major), otoimmün hastalıklar (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, ankilozan spondilit), renal hastalıklar (renal tubuler asidoz, kronik böbrek hastalığı), ilaçlar (kortikosteroid, tiroid ilaçları, SSRI, lityum, heparin, GnRH analogları, proton pompa inhibitörleri, takrolimus) gibi birçok nedenleri vardır (6). Osteoporozu teşhis etmek için çeşitli iskelet bölgelerinde çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu (KMD) ölçülür. Hem tarama hem de teşhis ve tedavi planını belirlemek için yaygın kullanılan KMD ölçümünün 65 yaşından büyük kadın popülasyonu ve risk faktörleri olan daha genç postmenopozal kadınlar için maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (7). Elli yaş ve altı dahil olmak üzere erkeklerde kemik frajilitesini artıracak bir veya daha fazla risk faktörü (hipogonadizm, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hipertiroidizm, alkol, steroid kullanımı) varsa, DEXA testi önerilmektedir (8).

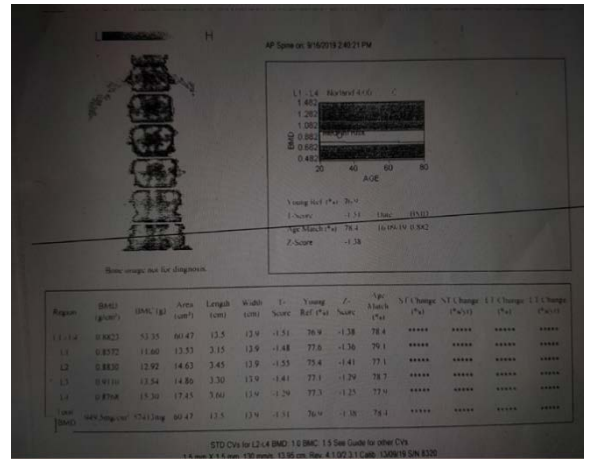
OLGU SUNUMU

Olgumuz beş yıldır akü üretim fabrikasında çalışan 30 yaşında evli, 2 çocuklu erkek hastadır. Hasta, işe başladıktan bir yıl sonra yapılan periyodik muayenesinde kan kurşun düzeyinin yüksek (48,5 µg/dL) saptanması üzerine takibe alınmıştır. Yıllık periyodik kontrollerinde kurşun yüksekliğinin devam ettiği görüldü (genel olarak >40 µg/dL). Bir yıl önce şelasyon tedavisi almıştı. Hastanın lomber vertebra grafisinde kemik yoğunluğunda kuşku azalma şüphesi üzerine yapılan kemik mineral dansitometrede (KMD) osteopenisi (femur boynu T skoru: -1,5) olduğu görüldü. Takip edilen hastanın bir yıl sonra yapılan KMD'sinde femur boynu T skoru -2,78 saptandı ve osteoporoz teşhisi konuldu (Şekil 1, 2). Hasta sekonder osteoporoz açısından araştırıldı.

Şekil 1. Femur boynu KMD ölçümü.



Şekil 2. L1-4 KMD ölçümü.



Ayrıntılı iş öyküsü sorguladığında hastanın akü fabrikasının üretim bölümünde 8 saatlik vardiyalar şeklinde çalıştığı öğrenildi. Hurdaya çıkarılan kurşun metalinin çuvalara doldurulması, paletlere yüklenmesi ve forkliftle hurdalık bölümüne taşıma görevinde çalıştığı bilgilerine ulaşıldı. Hastanın öyküsüne göre kurşunla hem solunum hem oral hem de deri yoluyla maruz kalması söz konusudur. Üç yıl önce sol omuzdan ameliyat olduğunu, böbrek taşı düşürdüğünü söyledi. On altı paket-yıl sigara öyküsü mevcut. Sürekli kullandığı ilaç yok. Soy geçmişinde özellik yok. Fizik muayenesi ve sistem değerlendirmesi olağan, vücut kitle oranı: 18,2 kg/m².

Yapılan tetkiklerinde; böbrek, karaciğer fonksiyon testleri normal, glukoz: 83 mg/dl, sedimantasyon: 2 mm, C-reaktif protein: 0,3 mg/L, alkalen fosfat (ALP): 57 U/L, albümin: 4,6 g/L, kalsiyum: 9,6 mg/dL, fosfor: 3,5 mg/dL ve diğer elektrolitleri olağan, hemogloblin: 12,6 g/L, kan kurşun düzeyi: 52 µg/dL, TSH: 1,83 mU/L, serbest T4:1,38 ng/dL, serbest PSA:0,19 ng/ml, FSH: 3,52 U/L, LH: 4,07 U/L, 24 saatlik idrarda kurşun düzeyi: 227 µg/dL, demir: 80 µg/L, transferrin saturasyonu: %30, ferritin: 53 µg/L, prolaktin: 19,45 µg/L, total testosteron: 39,67 ng/L, serbest testosteron: 14,14 ng/L. Abdominal USG, lomber MRG, EMG, göğüs ve düz karın x-ray olağan saptandı. Hastanın nöroloji, iç hastalıkları, fizik tedavi, kardiyoloji, üroloji değerlendirmelerinde ek patolojiye rastlanmadı. Yapılan ayırıcı tanılar sonucunda (diyabetes mellitus, hipertiroidi, hipogonadizm, hemokromatozis, hipopituitarizm, romatolojik hastalıklar, ilaç öyküsü ve saire gibi) hastada mevcut gelişen sekonder osteoporozun mesleksi kurşun maruziyetine bağlı olduğuna karar verildi. Hem hastaya hem de işyerine primer ve sekonder korunma önerilerinde bulunuldu, osteoporoz açısından ise hasta takip ve tedaviye alındı.

TARTIŞMA

Hastamız bilinen genetik bir hastalığı, sürekli ilaç öyküsü, kronik sistemik hastalığı olmayan genç bir erkek işçidir. İşe başladıktan bir yıl sonra kanda kurşun yüksekliği tespit edilen hastamıza kas-iskelet ağrıları sebebiyle çekilen kemik grafisinde azalmış mineralizasyon şüphesi ile KMD yapıldı. Ayırıcı tanıya giren durumlar dışlanarak kurşun maruziyetine bağlı sekonder osteoporoz teşhisi konuldu.

Osteoporoz, kırık oluşana kadar herhangi spesifik semptom göstermeyen, rutin biyokimyasal tetkikleri (kan kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, paratiroid hormon, idrarda kalsiyum düzeyi) çok fazla değiştirmeyen ilerleyici kemik kütlesi kaybı ile giden önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kadın cinsiyet, menopoz, genetik faktörler, yaşlanma, uyku düzensizliği, düşük fiziksel aktivite, kötü beslenme, alkol, sigara, spesifik ilaçlar ve yüksek konsantrasyonlarda ağır metallere çevresel maruziyet (kadmiyum, cıva) gibi osteopeni ve/veya osteoporoz gelişimi ile ilişkili risk faktörleri bilinmektedir. Kronik

kurşun maruziyeti, farklı mekanizmalar ile kemik dokularının işlevini bozabilir. Kurşun, osteokalsine kalsiyumdan daha yüksek bir afiniteye sahiptir ve hidroksiapatit kristallerinin yapısında ikame için kalsiyum ile rekabet eder, böylece kemik mikro yapısını değiştirir (9). Kemik dokusu üzerinde doğrudan toksik bir etkiye sahiptir. Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar kurşun maruziyetinin kemik kütlesinde azalma, kondrosit inhibisyonu, osteoblast-osteoklast disfonksiyonu, hücre toksisitesi ve mezenkimal kök hücrelerde apoptoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Kurşun maruziyeti dolaylı yollarla da kemik dokularında bozulmaya neden olur. Örnek verirsek, kurşuna bağlı gelişen hipogonadizm, kronik böbrek hastalığı, D vitamini aktivasyonunun azalması, gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminin azalması sayılabilir (10).

Kurşunun osteoporoz yaptığına dair ciddi şüpheler olsa da daha fazla epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerinin kullanıldığı bir çalışmada (N = 4689; ≥50 yaş) kurşun maruziyeti ve KMD arasında ters ilişki olduğu ortaya konmuş. Çalışmanın tasarımı kesitsel olduğu için bu ilişkiden zamansal ve nedensel çıkarım yapılamamıştır (11). Khalil ve ark. tarafından yapılan bir çalışmanın sonuçları, dolaşımdaki ortalama 2 µg/dL kurşun konsantrasyonunun, yaşlı erkeklerde femur boynunda ve toplam kalçada daha düşük KMD ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışma, ABD popülasyonunda ortalama kan kurşun düzeyinde önemli bir düşüşe rağmen, daha yüksek yaşam boyu çevresel kurşun maruziyetine sahip yaşlı yetişkinlerin bazı olumsuz kemik değişiklikleri riskine sahip olabileceğine dair daha fazla kanıt sunmaktadır (12). Akü üretim fabrikasında çalışan işçilerle yapılan bir çalışmada mesleksi kurşun maruziyeti ile azalmış KMD (Z skoru kullanılmış) ve osteoporoz prevalansı arasında ilişkili bulunmuş. Bu çalışmada idrar kurşun düzeyi kan düzeyine oranla daha güçlü ilişki içerisinde olduğu gözlemlenmiştir (13). Raafat ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışma, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi kullanılarak, erkek ve kadın pil üretim işçilerinde kurşuna maruz kalma ile osteoporoz riski arasındaki ilişkiyi tahmin etmek için yapılmıştır. Aynı yaş ve kilo aralığında, benzer çalışma koşullarında 18 kadın

ve 24 erkek işçi seçilmiştir. Daha önce kemik hastalığı öyküsü olmayan ve normal kan kurşun konsantrasyonlu toplam 15 sağlıklı kontrol seçilmiş. Tüm işçilerde ve kontrollerde kan kurşun konsantrasyonu ölçülmüştür. Maruz kalan grubun hem erkek hem de kadın işçilerinde kontrol grubuna göre osteoporozun eşlik ettiği önemli düzeyde yüksek kurşun konsantrasyonu saptanmıştır. Kadınlarda kırık riski erkek işçilerden önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (14).

Kurşunun osteoporoz risk faktörü veya kofaktoru olduğuna dair ciddi şüpheler olsa da ağır metal endüstrisinde çalışan işçilerde daha fazla epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır. Literatürde kurşun maruz kalımı ve osteoporoz arasında zamansal ve nedensel ilişkiyi ortaya koyan yeterli çalışma bulamadık. Sonuç olarak, kurşun üretimi ve işlenmesi tesislerinde yapılan periyodik kontrollerde genç olsun ya da olmasın, işçiler osteoporoz açısından riskli kabul edilmeli, uygun görülen işçiler kan ve idrar kurşun düzeyi yanında, kemik mineral dansitometresi, kemik formasyon ve rezorbsiyon markerleri açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır. KMD'nin de bir miktar radyasyon riski olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan bilindiği üzere periyodik taramalar ikincil koruma yöntemleridir, öncelikle çalışanların maruziyetini azaltarak mesleki kurşun zehirlenmelerini önlemek amacıyla birincil koruma yöntemleri olan kontrol hiyerarşisi basamakları sırayla gözden geçirilmeli; kurşun ve bileşiklerinin kullanımı ortadan kaldırılmalı, ortam havasındaki kurşun toz, buhar ve dumanlarının kontrolü için kapalı sistem veya etkin havalandırma sistemleri vb etkin uygulanmalı, mümkün ise kurşun bileşikleri daha az tehlikeli maddelerle değiştirilmeli; çalışanlar eğitilerek bilgilendirilmelidir. Son çare olarak kişisel koruyucu donanım kullanımı ek koruyucu önlem olarak kullanılmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır. Bilgilendirilmiş Onam alındı.

KAYNAKLAR

1. Charkiewicz AE, Backstrand JR. Lead Toxicity and Pollution in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(12): 4385.
2. Balali-Mood M, Naseri N, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 643972.
3. Halmo L, Nappe TM. Lead Toxicity. [Updated 2021 Jul 10]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541097/>
4. Diagnostic and exposure criteria for occupational diseases – Guidance notes for diagnosis and prevention of the diseases in the ILO List of Occupational Diseases (revised 2010). Edited by Shengli Niu, Claudio Colosio, Michele Carugno, Anil Adishes. Copyright © International Labour Organization 2022. p629. https://www.ilo.org/safework/info/publications/WC_MS_125137/lang--en/index.htm
5. Nash D, Magder LS, Sherwin R, Rubin RJ, Silbergeld EK. Bone density-related predictors of blood lead level among peri- and postmenopausal women in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol*. 2004; 160: 901-11.
6. Ganesan K, Jandu JS, Roane D. Secondary Osteoporosis. [Updated 2021 Jun 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470166/>
7. Vescini F, Chiodini I, Falchetti A, Palermo A, Salcuni AS, Bonadonna S, et al. Management of Osteoporosis in Men: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(24): 13640.
8. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012; 97:1802-22.
9. Jalili C, Kazemi M, Taheri E, Mohammadi H, Boozari B, Hadi A, et al, Exposure to heavy metals and the risk

of osteopenia or osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis Int.* 2020; 31:1671-82.

10. Akbal A, Tutkun E, Yılmaz E. Lead exposure is a risk for worsening bone mineral density in middle-aged male workers. *Aging Male*, 2014; 17(3): 189-93.
11. Campbell JR, Auinger P. The association between blood lead levels and osteoporosis among adults--results from the third national health and nutrition examination survey (NHANES III). *Environ Health Perspect.* 2007; 115(7): 1018-22.
12. Khalil N, Faulkner KA, Greenspan SL, Cauley JA, and for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Associations Between Bone Mineral Density, Grip Strength, and Lead Body Burden Among Older Men. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(1): 141-46.
13. Sun Y, Sun D, Zhou Z, Zhu G, Zhang H, Chang X. Osteoporosis in a Chinese population due to occupational exposure to lead. *Am J Ind Med.* 2008; 51(6): 436-42.
14. Raafat BM, Hassan NS, Aziz SW. Bone mineral density (BMD) and osteoporosis risk factor in Egyptian male and female battery manufacturing workers. *Toxicol Ind Health.* 2012; 28(3): 245-52.

Aortik Kros Klemp ile Myokard İskemisi Yaratmadan Konjenital Düzeltilmiş Büyük Arter Transpozisyonlu Asendan Aortu Hipoplazik Tip A Kesintili Aortik Arkı Olan Hastanın Tedavisi

TREATMENT OF A PATIENT WITH CONGENITALLY CORRECTED TRANSPOSITION OF GREAT ARTERIES ASSOCIATED WITH ASCENDING AORTIC HYPOPLASIA AND TYPE A INTERRUPTED AORTIC ARCH WITHOUT AORTIC CROSS CLAMPING LEADING TO MYOCARDIAL ISCHEMIA

Emre ÖTEYAKA¹, Gizem SARI², Mehmet Turan BASUNLU², Okan Eren KUĞUOĞLU², Can Yılmaz YOZGAT⁴, Didem Melis ÖZTAŞ⁵, Mehmet Sait DOĞAN³, Yılmaz YOZGAT³, Murat UĞURLUCAN¹, Halil TÜRKOĞLU¹

¹İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁴Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

İnterrupted aortik ark tedavisi karmaşık bir süreçtir. Cerrahi rekonstrüksiyon genellikle myokard iskemisine neden olan aortik kros klempleme, kalbin durdurulması ve hatta kansız operasyon sahası için derin hipotermi gerektirir. Bu yazıda, normotermik şartlarda, kalbi durdurmadan çıkan aort, aortik ark ve proksimal desendan aort replasmanını selektif kanülasyon ve tüm vücut perfüzyonunu sağlayan cerrahi teknik ile tedavi ettiğimiz konjenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu, tip A kesintili aortik ark ve hipoplazik asendan aortu olan hastamızı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Arkus aorta, Kesinti, Konjenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonu, Kanülasyon.

ABSTRACT

Treatment of interrupted aortic arch is complex. Surgical reconstruction consists of procedures that cause myocardial ischemia, such as aortic cross clamping, cardioplegia, and hypothermia. In this article, we present a patient with congenitally corrected transposition of great arteries together with Type A interruption as well as hypoplastic ascending aorta and the aortic arch. The replacement of the aorta, aortic arch, and the proximal descending aorta was performed under normothermic conditions without cardioplegia, which was achieved with a technique that preserves the systemic blood supply by using selective cannulation.

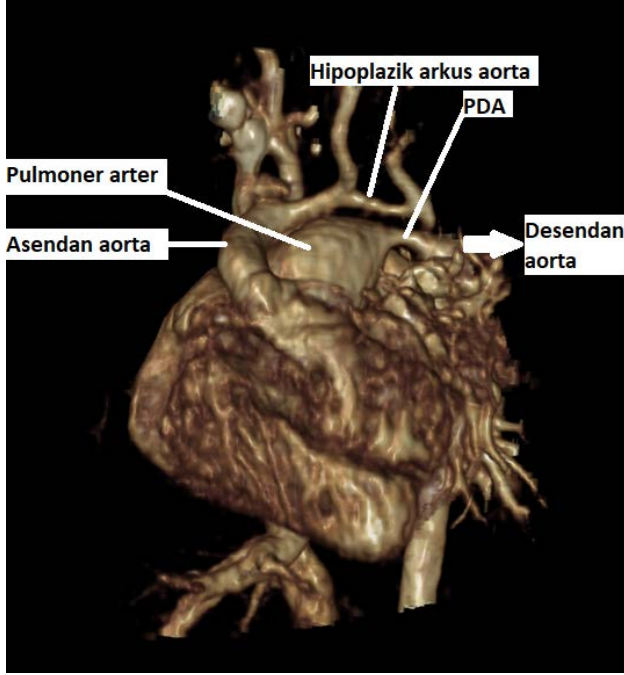
Keywords: Aortic Arch, Interruption, Congenitally corrected transposition of great arteries, Cannulation.

Emre ÖTEYAKA

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta: eoteyaka@gmail.com

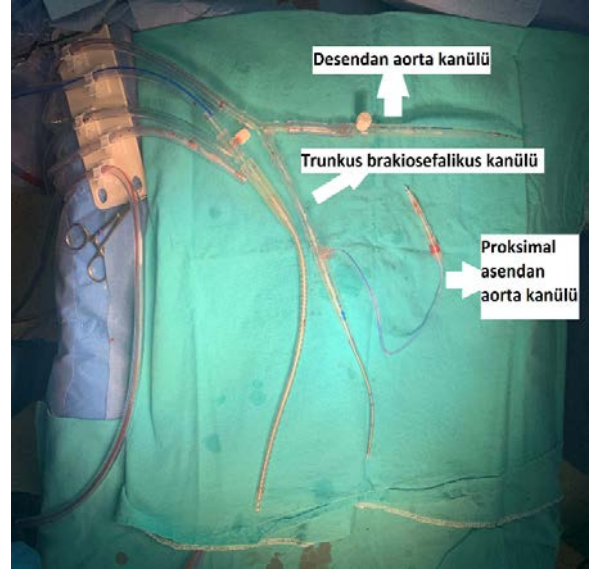
<https://orcid.org/0000-0001-5889-2257>



Resim 2: Bilgisayarlı tomografi anjiyografide hastanın hipoplazik asendan ve arkus aortası, duktus arteriosus yoluyla devamlılık gösteren desendan aortası.

Cerrahi Teknik

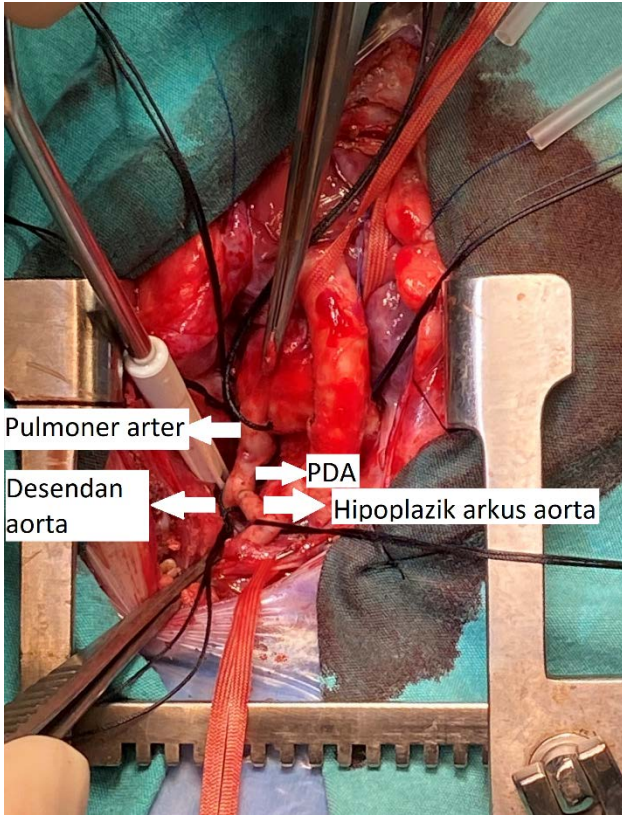
Anestezi protokolü santral venöz hat için sağ juguler venöz kateterizasyonu ve invaziv arter basıncının izlenmesi için sağ radyal arter ve femoral arter kateterizasyonu içeriyordu. Near-infrared spectroscopy problemleri kardiyopulmoner bypass flow kan akımı yeterliliğini değerlendirmek için alına ve bacağına yapıştırıldı. Kardiyopulmoner bypass akışı için arteriyel üçlü kanülasyon sistemi hazırlandı (Resim 3), dikkatlice havası çıkarıldı. Gerekli anestezi hazırlıkları sonrası median sternotomi yapıldı. Timus parsiyal çıkarıldı. Perikard çıkarıldı ve kısa süre gluteraldehid ile muamele edildi. Asendan aorta, desendan aorta, PDA, pulmoner arter, hipoplazik aortik ark, brakiosefalik trunk, sol karotis arter ve sol subklavyen arter prepare edildi (Resim 4).



Resim 3: Tüm vücut perfüzyonu için hazırlanan kanülasyon sistemi.

Heparinizasyon sonrası hazırlanmış olan çoklu akış sistemli kanüller ile sırasıyla trunkus brakiosefalikus, inen aort ve aort klempisi sırasında koroner perfüzyonu sağlamak için proksimal çıkan aorta kanüle edildi (Resim 5). Ana perfüzyonun kanül boyutu, beynin sağ tarafının selektif perfüzyonu sağlayacak, ark rekonstrüksiyonu sonrasında asendan aortaya yerleştirilecek kanül olup, üreticilerin hasta vücut yüzey alanı akış yönergelerine bağlı önerilerine göre hasta vücut yüzeyi hesaplanıp buna karşılık gelen çapa uygun olarak seçildi. İnen aort için düz kanül tercih edildi ve alt vücut bölümlerin perfüzyonu sağlanmış oldu.

Aort klempisi sırasında antegrad koroner arterleri perfüze etmek için proksimal çıkan aorta uygun boyutta bir pediatrik kardiyopleji kanülü tercih edildi. Medtronic DLP (Medtronic Inc., Minneapolis, Minnesota, Birleşik Devletler Amerika) kanüller cerrahi işlemler sırasında kullanıldı.

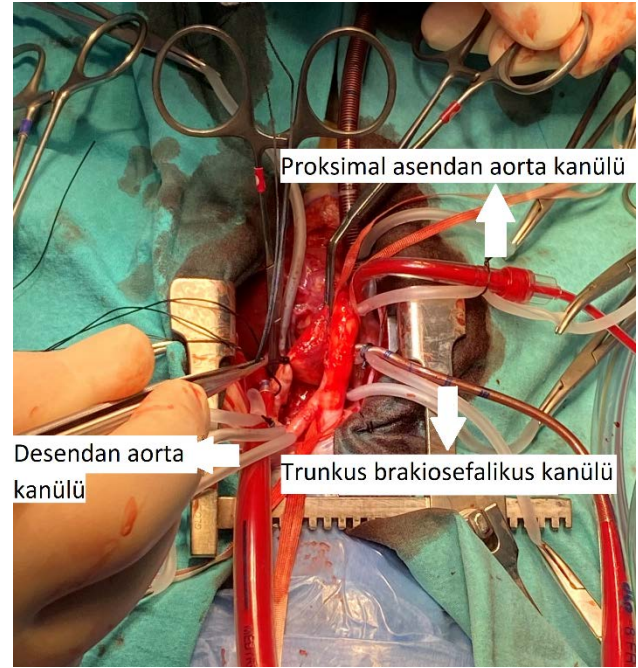


Resim 4: PDA, hipoplazik arkus aorta, desendan aorta ve pulmoner arterler gösterilmiştir.

Geniş kalibrasyonlu bir kanül ile sağ atriyal kanülasyonu da yapıldıktan sonra kardiyopulmoner bypass başlatıldı. Miyokardiyal distansiyon olmadı ve myokardiyal distansiyonun engellenmesi için ayrıca bir vent kanülüne ihtiyaç duyulmadı. Patent duktus arteriozus divize edildi. Sol karotis arter ve sol subklavyen arter klempe edildi. Asendan aorta koroner perfüzyon kanülü distalinden klempe edildi. Arkus aorta ve desendan aorta açıldı. Duktus bölgesi rezeke edildi. Desendan aorta, distal arkus aortaya anastomoz edildi. Arkus aortanın küçük kurvaturü asendan aortanın proksimaline kadar otolog gluteraldehid ile muamele edilmiş perikard yama ile genişletildi. (Resim 6)

Arkus aortanın küçük kurvaturü asendan aortanın proksimaline kadar otolog gluteraldehid ile muamele edilmiş perikard yama ile genişletildi. Hava tahliyesi sonrası klempler kaldırıldı. Hastada 8 mm'lik subpulmonik

ventriküler septal defekt mevcuttu ve düzeltilmiş büyük arter transpozisyonunun ileride muhtemel ayrı bir tam düzeltme operasyonuna (ventriküler septal defekt kapatılması ile birlikte 'double switch' gibi) hazırlık amacıyla ana pulmoner artere bant uygulandı. Ölçümlerde femoral arter ile sağ radial arter arasında gradiyant



Resim 5: Kanüle edilmiş proksimal asendan aorta, trunkus brakiosefalikus, desendan aorta ve sağ atrium.

olmadığı görüldü. Kardiyopulmoner bypassdan sorunsuz çıktı. Hasta dekanüle edildi ve operasyon usulüne uygun olarak sonlandırıldı. Tüm operasyon kardiyopulmoner bypass ile, normotermik koşullarda ve atan kalpte gerçekleştirildi.

Operasyondan sonra yoğun bakımda takip edilen hastanın nörolojik, kardiyak ya da visseral organlarında herhangi bir hasar ile karşılaşmadı. Hasta operasyondan 4 gün sonra ekstübe edildi. Beslenmesinin düzenlenmesi, kilo alımının sağlanması ve aile eğitimi amacıyla hasta 16 günlük hastane yatışı sonrası taburcu edildi.

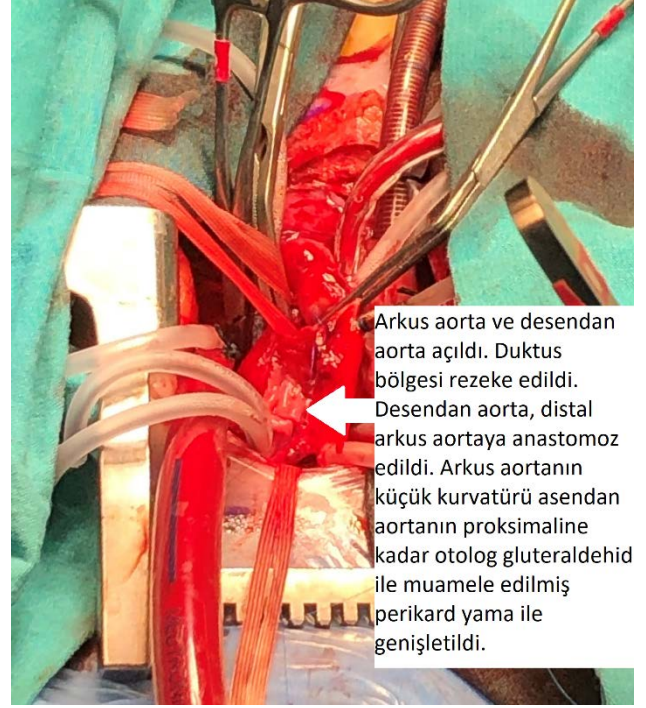
TARTIŞMA

Konjenital düzeltilmiş büyük arter transpozisyonunun tedavisi, semptomların tipine, ciddiyetine ve ilave konjenital kusurlara göre değişir. Bazı

hastalarda özellikle ek kalp kusuru olmayan hastalarda herhangi bir işlem yapılmasına gerek kalmayabilir (3). Hastamızda ek olarak interrupted aortik ark Tip A olduğundan ilk öncelikli olarak interrupted aortik ark tamiri yapıp, hastamızın VSD takibi ile gelişimini bekledikten sonra arterial switch operasyonu planladık.

Interrupted aortik ark patolojileri cerrahi ve girişimsel tekniklerdeki gelişmelere rağmen zorlu patolojilerdir. Fetal kardiyovasküler gelişim sırasında brankial arkların involüsyonu sırasında çok çeşitli faktörlere bağlı olarak karşımıza çıkan bu patolojiler 3 sınıfta toplanmıştır. Olgularda %80'inde interrupted tip A şeklindedir ve bu patolojide arkus aorta subklavyen arter sonrası kesintiye uğrar (Resim 5). Tip B formu daha nadirdir, Di-George sendromu ile birlikte görülebilir ve burada arkus aortadaki kesinti sol subklavyen arter ile sol karotis arter arasındadır. En nadir form olan tip C'de ise arkus aorta trunkus brakiosefalikus sonrası kesintiye uğrar (4). Patoloji sıklıkla başka kardiyak anomalilerle birlikte seyredir. Bizim hastamızda cc-TGA ile birlikte atrial ve ventriküler septal defektler, asendan aorta ve arkus aorta hipoplazileri mevcuttu. DiGeorge sendromuna ait dismorfik yüz görünümü ve laboratuvar bulgusu saptanmadı.

Her ne kadar seçilmiş vakalarda perkütan tedavi seçenekleri denenebilse de konvansiyonel cerrahi rekonstrüksiyon interrupted aortik ark için altın standart tedavi yöntemidir (5). Ameliyat sıklıkla arkus aorta ve distal aort anastomoz için genellikle aortik kros klempleme, kalbin durdurulması ve hatta kritik derecede önemli kansız rahat bir alan için derin hipotermi gerektirir (6). Bu işlem sırasında serebral koruma son derece önemlidir. Hipotermik total sirkülatuar arrest, antegrad veya retrograd serebral perfüzyon gibi yöntemler literatürde



Resim 6: Rekonstrükte edilmiş asendan aorta, arkus aorta ve tamiri yapılmış tip A interruption.

tanımlanmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir (1). Literatürde derin hipotermik arrestin devamlı serebral perfüzyon için avantajları gösterilmiştir. Retrograd serebral perfüzyon bu amaca yönelik yöntemlerden biridir ve neredeyse terk edilmiş ve sadece tarihi kanıtlara sahip bir yöntem olarak kalmıştır (7, 8). Karotis arterlerdeki serebral akım en fizyolojik perfüzyon yöntemi olanıdır ancak, visseral perfüzyon için ayrıca femoral kanülasyon yoluyla akım sağlanması gerekebilir. Ayrıca, özellikle çocuk hastalarda karotis, aksiller ya da femoral arterler yine de kanülasyon için ideal değildir (8). Tüm bu nedenler dolayısıyla hali hazırda tanımlanmış olan bu teknikler ideal yöntemler olarak karşımıza çıkamamaktadır. İdeal vücut perfüzyonu kalp, beyin ve visseral arterlerin uygun şekilde perfüzyonunu sağlayacak şekilde olmalıdır.

Tanımladığımız normotermik tüm vücut perfüzyonu (2) ile hiçbir organın kan akımı kesintiye uğramamaktadır. Tek karotis arter yoluyla kan akımı ile sağlanan beyin perfüzyonu çoğu durumda yeterlidir.

Bilateral karotis arterleri ve hatta aksiller arterleri olan hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilebilir. (9). Her iki karotis arter ya da aksiller arter kan akımının sağlanması için serebral oksimetre, transkranyal doppler gibi yöntemler ile test yapılabilir. Biz olgumuzda uyguladığımız kanülasyon stratejimiz ile tüm vücut perfüzyonunun yeterliliğini serebral ve visseral oksimetre çalışmaları ile belirledik. Ek olarak sol karotis arter ya da sol subklavyen arter kanülasyonuna ihtiyaç duymadık. Proksimal asendan aort kanülü ile sağlanan antegrad koroner perfüzyonun yeterliliğini, ameliyat süresince herhangi bir aritmi gözlemlememiş olduğumuzdan dolayı yeterli olduğu sonucuna karar verdik.

Sonuç olarak, Türkoğlu cerrahi tekniği ile, normotermik koşullarda, kalbi durdurmadan ve myokard iskemisi yaratmadan, tüm vücut perfüzyonunu sağladığımız ve aynı zamanda kansız bir çalışma ortamı yarattığımız bu vakamızda komplikasyonsuz ve başarılı bir şekilde asendan ve arkus aorta patolojisine müdahale edebildik. Türkoğlu cerrahi tekniğinin artacak vaka sayıları ile birlikte benzer pediatrik ve erişkin olguların tedavisinde daha geniş yer bulacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Konstantinov IE, Pohlner P. Interrupted aortic arch with transposition of great arteries and hypoplastic right ventricle: a successful repair. *Texas Heart Institute Journal*, 35(2), 206.
2. Ugurlucan M, Yildiz Y, Ulukan MO, Oztas DM, Beyaz MO, Canata E, Coban S, Unal O, Erkanli K, Turkoglu H. A surgical technique for ascending aorta, aortic arch and descending aorta replacement without cross-clamp, circulatory arrest or hypothermia. *Cardiol Young*. 2020 Jan;30(1):24-27.
3. Spigel Z, Binsalamah ZM, Caldarone C. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Anatomic, Physiologic Repair, and Palliation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2019;22:32-42.
4. Tkebuchava T, von Segesser LK, Vogt PR, Bauersfeld U, Jenni R, Künzli A, Lachat M, Turina M. Congenital aortopulmonary window: diagnosis, surgical technique and long-term results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1997 Feb;11(2):293-7.
5. Ulukan MO, Yildiz Y, Ata EC, Oztas DM, Erkanli K, Ugurlucan M, Turkoglu H Giant Pericardial Tube Roll Aneurysm after the Treatment of Aortic Interruption. *.Aorta (Stamford)*. 2020 Oct;8(5):152-154.
6. Matsuura R, Tsutsumi Y, Monta O, Uenaka H, Tanaka K, Samura T, Ohashi H. Reoperation for a giant arch anastomotic pseudoaneurysm eleven years after total arch replacement with island reconstruction. *J Cardiothorac Surg*. 2018 Jan 15;13(1):6.
7. Uchino G, Yunoki K, Sakoda N, Saiki M, Hisamochi K, Yoshida H. Innominate artery cannulation for arterial perfusion during aortic arch surgery. *J Card Surg*. 2017 Feb;32(2):110-113.
8. Kanda H, Kunisawa T, Iida T, Tada M, Kimura F, Ise H, Kamiya H. Cerebral Circulation During Retrograde Cerebral Perfusion: Evaluation Using Laser Speckle Flowgraphy. *Ann Thorac Surg*. 2019 Jun;107(6):1747-1752.
9. Kasama K, Uchida K, Karube N, Takebayashi S, Imoto K, Masuda M. Impact of isolated cerebral perfusion technique for aortic arch aneurysm repair in elderly patients. *Ann Thorac Surg*. 2019 Feb;107(2):533-538

Kemirgenlerin Primer Somatoduyusal Korteksinde Özel Bir Yapı: Barrel Korteks Gelişimi, Anatomik ve Fonksiyonel Organizasyonu

A SPESIFIC STRUCTURE IN THE PRIMARY SOMATOSENSORY CORTEX OF RODENTS: DEVELOPMENT, ANATOMICAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION OF THE BARREL CORTEX

 Şüheda ÖZKAN¹,  Pınar ÖZ²

¹Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Üsküdar Üniversitesi, Mühendislik Ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Bu derlemenin amacı, kemirgenlerde bıyıklara ait barrel korteks yapısının gelişimi, anatomisi ve fonksiyonel organizasyonuna ait genel bir çerçeve sunmaktır. Duyu sistemleri, doğumdan sonraki ilk aylarda hızlı bir şekilde gelişerek beynin davranışsal bir tepki seçmek için yorumlaması gereken dış çevre hakkında ham bilgi sağlamaktadır. Tüm duyarın arasında özellikle sosyal davranış ve mekânsal öğrenmede önemli olan taktil uyarılar deri üzerinde bulunan farklı somatoduyusal reseptörlerin aktive edilmesi ile etkilerini göstermektedir. Kemirgenlerin burunlarının her iki yanında 5 sıra halinde dizilmiş bıyıklardan elde edilen taktil duyuşal sinyaller; nesnelere ve çevreye ait "ne" ve "nerede" bilgilerinin elde edilmesi için kortekste nöral temsiller oluşturmaktadır. Bu duyu sisteminin en çarpıcı alanı, her bir bıyık için 4. katmanda ayrı ve iyi tanımlanmış bir yapı ile temsil edilen primer somatoduyusal "barrel" kortekstir. Her bir bıyık hareketi, kıl folikülünü inerve eden mekanik kapılı iyon kanallarını açarak depolarizasyona neden olmaktadır. Ortaya çıkan depolarizasyon, trigeminal sinirin infraorbital dalının duyu nöronlarında aksiyon potansiyelini tetikleyerek beyin sapında yer alan ilk sinapsta glutamat salınımını uyarır. Beyin sapı nöronları, talamusa duyuşal bilgi gönderir; burada ikinci bir glutamaterjik sinaps, birincil somatoduyusal barrel korteksine yansıyan talamokortikal nöronları uyararak bu somatotopik haritanın temelini oluşturan katman 4'e iletim gerçekleşir. Woolsey ve Loos tarafından ilk tanımlanmasından bu yana geçen yarım yüzyıldır, kemirgenlerin primer somatoduyusal korteksinde bıyıklara özgü net topografik organizasyonu sunan barrel korteks sistemi, duyuşal işleme, deneyime bağlı plastisite ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemek için sıklıkla tercih edilen bir model sistem haline gelmiştir.

Anahtar Kelimeler: somatoduyusal korteks, barrel korteks, taktil, bıyık

Şüheda ÖZKAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ergoterapi Bölümü, İstanbul, Türkiye/İnciraltı-İzmir/TÜRKİYE

E-posta: sozkan@bezmialem.edu.tr

 orcid.org/0000-0002-5904-5946

ABSTRACT

The aim of this review is to present an overview on the development, anatomy and functional organization of the barrel cortex structure related with whiskers in rodents. Sensory systems develop rapidly in the first months after birth, providing raw information about the external environment that the brain must interpret to select a behavioral response. Whiskers are arranged in a grid made up of 5 rows on each side of a rat's snout, collect tactile sensory signals to generate neural representation in the cortex to get "what" and "where" information about objects and the environment. The most prominent area of this sensory system is the primary somatosensory "barrel" cortex, represented by a separate and well-defined structure in layer 4 for each whisker. Each whisker deflection gives rise to depolarization by opening mechanically gated ion channels that innervate the hair follicle. Depolarization triggers an action potential in sensory neurons of the infraorbital branch of the trigeminal nerve, stimulating the release of glutamate at the first synapse in the brainstem. Brainstem neurons send sensory information to the thalamus, where a second glutamatergic synapse stimulates thalamocortical neurons projected to the primary somatosensory barrel cortex, and transmission to layer 4, which forms the basis of this somatotopic map. Half a century after its first description by Woolsey and Loos the whisker-to-barrel cortex system with its unique and clear topographic organization in the primary somatosensory cortex of rodents has become a frequently preferred model system to study the relationship between sensory processing, experience-dependent plasticity and behavior.

Keywords: somatosensory cortex, barrel cortex, tactile, whisker

Sinirbilim literatürü, neokorteksin fiziksel özellikleri dünyada var olan gerçek nesnelere ait algıları nasıl dönüştürdüğünü anlamak için duyuşal işlemeyi ve ilişkili yapıları araştırmanın önemine vurgu yapmaktadır. Duyusal işlemeyi anlamak, davranışın altında yatan nöral mekanizmaları açığa çıkarmak adına bir temel oluşturmaktadır. Beyindeki nöral ağlar durağan yapılar değildir, hücreler arası bağlantılar öğrenme ve sürekli değişen bir çevreye adaptasyon için dinamik hüresel ve moleküler değişimlere uğrarlar (1). Plastisite doğum sonrası gelişimin temelini oluşturur ve bu gelişimsel süreçlerde yeterli ve sürekli duyuşal girdiler kritik rol oynar. Uygun duyuşal geri bildirimlerin yardımıyla yürütülen bu değişikliklerin araştırılması için, kemirgenlerin primer somatoduyusal korteksinde (S1), bıyıkların topografik olarak temsiliyle ilgili özel bir yapı olan barrel korteks (BK) eşsiz bir sistem sunmaktadır (2, 3).

Tüm canlılar, davranışını yönlendirmeye yardımcı olabilecek (yiyecek bulma, üreme için eş seçimi veya

tehlikeli koşullarla dolu bir çevrede gezinmek vb.) her türlü içsel ve dışsal uyarınları çözmek için yaşadıkları ortama göre özelleşmiş ve şaşırtıcı derecede güçlenmiş duyuşal algı kapasiteleri geliştirmiştir (4). İnsanlar ve yumurtlayan memeliler haricindeki tüm memelilerde, yakın çevrenin uzamsal temsilleri ve nesnelere özellikleri hakkında önemli taktik bilgiler sağlayan bıyıklar (büyük sinüs tüyleri) bulunmaktadır. Yaşadıkları çevreye uyum bakımından başarılı bir memeli takımı olan kemirgenler, çevrelerindeki nesnelere hızla bulabilecekleri ve ayırt edebilecekleri aktif taktik algılamanın bir örneği olan oldukça hareketli bıyıklara sahiptir (5, 6). Doğada daha çok yeraltı tünellerinde yaşayan ve besin arama davranışını gerçekleştiren nokturnal özellikteki kemirgenler, görme yeteneklerinin zayıf olması sebebiyle çevrelerini keşfetmek için koku alma duyuşlarıyla birlikte, bıyık aracılı duyuşal sistemlerine güvenirlir (7). Bıyık dokunuşu, kemirgenlerin yakın çevreden bilgi topladığı duyuşal ana kanalı temsil etmektedir. Burnun her iki yanında 5 sıra halinde dizilmiş bu bıyıklar, nesnelere doku analizinin yapılması ve

konumunun algılanması ile yer yön tayini için aktif dokunma ve örüntü tanıma gibi çeşitli görevleri gerçekleştirmesini sağlayan karmaşık bir "duyu-motor sisteminin" parçası olarak işlev görmektedir (8).

Korteksin parietal lobunda bulunan S1, tüm vücuttan ve çevreden gelen duyuusal bilgileri alan ilk kortikal bölge olması bakımından önemli bir yapıdır, vücudun birincil taktıl temsilini içermektedir. Yetişkin kemirgenlerde S1, en büyük duyuusal alandır ve arka bacak ile gövde temsili en medyal bölgelerde, burun ile bıyığa ait temsiller en lateral bölümlerde olacak şekilde somatotopik olarak organize edilmiştir (9). Kemirgenlerde, bıyıklar aracılığıyla iletilen taktıl bilgiler, beyinde bıyık hücrelerinin duyuusunu taşıyan talamo-kortikal aksonların (TKA), S1'in dördüncü katmanında (L4) dikkat çeken yapılanmasının fıçı görüntüsü vermesi nedeniyle "barrel korteks" adı verilen alanda işlenmektedir (10).

Literatürde erken dönemde yapılan hücreyel düzeydeki çalışmalar, kemirgenlerin parietal korteksindeki L4'te gözlenen nöron kümelerini ortaya çıkartmış fakat bu anatomik organizasyonun işlevsel rolü anlaşılamayarak yanlış bir şekilde işitsel kortekse atfedilmiştir. Bıyıklardan gelen duyuusal çıktılar ile talamus ve korteksin fonksiyonel iletişim yollarının araştırılmasında önemli bir yapı olan BK ilk olarak 1970 yılında farelerde yapılan çalışmalarla tanımlanmıştır. Üç boyutlu bir yapıya sahip olan barrel alanlarının düzeni ile burun bölgesindeki büyük bıyıkların düzeni arasında göze çarpan, bire bir somatotopik harita, histolojik boyamalarla gösterilmiş olup o zamandan bugüne deney hayvanlarında sıklıkla tercih edilen bir model sistem haline gelmiştir (11).

Bu derleme kapsamında, kemirgenlerin çevreyle etkileşim sağlamasında taktıl bir organ olan bıyıklarla ilişkili primer somatoduyusal korteksin barrel korteks (S1BK) yapısının gelişimi, anatomik ve fonksiyonel organizasyonu incelenecektir. Bu özel yapının gelişimi ve nöral devrelerinin anlaşılması, duyu-motor sistemlerin işleyişi ile aktiviteye ve deneyime bağlı plastisite mekanizmalarının araştırılmasında dikkat çeken bir sistem olması bakımından oldukça önemlidir. Bu derlemenin amacını oluşturan ana konulara geçmeden önce literatürde neden "barrel" teriminin kullanıldığını kısaca açıklamanın

bahsedilen yapıyı kavramak adına faydalı olacağına inanmaktayız.

Neden Barrel (Fıçı) Terimini Kullanıyoruz?

Kemirgenlerin BK'indeki topografik olarak organize edilmiş haritalar, hem gelişme dönemi hem de yetişkinlikte, son yıllarda nöral ağların ve plastisite mekanizmalarının incelenmesinde son Hendrik Van der Loos'un süpervizörlüğünde çalışma yapan bir tıp öğrencisi olan Thomas Woolsey tarafından (12), hücreyel olarak az yoğunlukta bir bölge (hollow) etrafında L4 nöron kümelerini içeren sütun benzeri yapıların gözlenmesiyle tanımlanmıştır. Başka araştırmacılar da Woolsey'nin gözlediği ancak tam olarak işlevlerinin keşfedilmediği S1'de bulunan bu yapıya dikkat çekerek "bulut", "derin lekeli noktalar" ve "glomerulus" gibi isimlerle adlandırmışlardır. Ancak önceki terminolojilerin bu özel alanların 3 boyutlu yapısı hakkında tam karşılığını veren bir ifade sunmaması ve "glomerulus" teriminin merkezi sinir sisteminin diğer alanlarında (serebellum ve olfaktor bulbus) ve böbrekte bulunan yapılar için de kullanılmasının karışıklık yaratabileceği endişesi nedeniyle barrel terimi literatüre kazandırılmıştır (11).

BK ile ilişkili çalışmalar ülkemizde nispeten sınırlıdır. Bu çalışmalarda barrel terimi çoğunlukla "fıçı" olarak ve bazı çalışmalarda da daha az sıklıkla "namlu" ya da "varil" olarak adlandırılmıştır (13, 14). Literatürle uyumlu olması bakımından bu derleme kapsamında barrel teriminin korunması tercih edilmiştir.

Barrel Korteks Gelişimi

Beyin gelişimi, çevreden alınan çeşitli uyarılardan etkilenmektedir. Gelişimin erken döneminde fiziksel çevrenin temsillerini oluşturmak ve uygun adaptif davranışı ortaya koymak için duyuusal girdiler yoluyla gerçekleştirilen etkileşimler, yaşamın ilerleyen dönemlerine de yansıyan öneme sahip olup sağlıklı bir gelişimin anahtarıdır (15). Sinaptik bağlantılar arasındaki rekabet, nöro gelişimde rol oynayan moleküler sinyaller, eksitasyon ve inhibisyon arasındaki denge ile hücre dışındaki ortamla olan etkileşimlerin tümü, duyuusal sistemlerin gelişimi sırasında beyin nöral bağlantılarının kurulmasında rol oynar (16). Hubel ve Wiesel'in (17) klasik görsel yoksunluk çalışmalarından bu yana, yaşamın erken

dönemlerinde bir gözün kapatılmasının, yoksun göz yoluyla geri dönüşü olmayan görme keskinliği kaybına yol açtığı iyi bilinmektedir (18, 19). Gelişimin erken döneminde görsel sistem üzerine yapılan bu çalışmalardan yola çıkılarak, kemirgenlerde özel bir duyuşal sistem olan barrel korteks için de, deneyime bağılı plastisite ve duyuşal yoksunluk arasındaki ilişkiyi inceleyen morfolojik, fizyolojik ve davranışsal deneyler neticesinde, gelişimsel süreçlerdeki kritik önemi ortaya konulmuştur (20-23).

Memelilerde dokunma duyuşu çok erken gelişerek emme, hareket etme, nesnelere kavrama, dokuları ayırt etme gibi işlevlerde ve nihayetinde sosyal davranışlarda ve bilişte önemli bir rol oynamaktadır (24). Kemirgenlerde doğumdan itibaren çıplak gözle görülebilen bıyıklar en gelişmiş dokunsal organlardan biridir ve yeni doğan gelişimi sırasında dış çevre ile önemli bir iletişim aracı olarak hizmet eder. Fareler ve sıçanlar doğum sonrası ikinci haftaya kadar aktif bıyık hareketi olarak adlandırılan yaklaşık 8 Hz'lik bir ortalama frekansta tekrarlayan "çırpma (whisking)" davranışına başlamazlar, ancak yavruların kafeste birlikte uyuması, emme davranışları ve hareket etmeleri bıyık foliküllerinin uyarılması için yeterlidir (25, 26). Sullivan ve arkadaşlarının (27), neonatal dönemde bıyıkların fonksiyonel önemini araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmada doğumdan sonraki (P) 3-5 günleri arasında bıyık kesimi uygulanan yavrularda, emme davranışı için gerekli olan meme ucuyla bağlanmayı ve bıyıkları kesilmeyen yavrulara göre kafeste bir araya toplanma davranışlarını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. Davranışsal çalışmaların yanı sıra barrel korteks gelişiminin anatomik olarak da incelendiği çalışmalarda, bıyığa özgü somatotopik haritaların oluşması için doğum sonrası erken dönemde bıyık foliküllerinden kaynaklanan uyarılmanın varlığına ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (28, 29). Kemirgenlerde yapılan pek çok çalışma, barrel kortekste anatomik ve fizyolojik değişiklikler için P5. günde sona eren "kritik" veya "hassas" dönem olarak adlandırılan aşamaya özel bir sürecin varlığını ortaya koymuş ve bu süreden sonra, duyuşal olarak verilen hasarın anatomik yapılar üzerinde etkisiz olduğunu göstermiştir (30-32).

Bıyık sistemine bağılı haritayı içeren ve genetik programlama sonucu oluşan barrel korteks, deneyim ve

aktiviteye bağılı olarak gelişmektedir (33). Barrel kortekse periferden alınan duyuşal bilgiyi iletmede ilk basamak olan trigeminal ganglion (TG) nöral krestten kaynaklanan birincil duyuşal nöronlar tarafından oluşturulmaktadır. Fare embriyosu (embriyonik gün (E) 9-13) incelendiğinde, göç eden nöral krest hücrelerinin bir alt popülasyonunun, nöral tüpün kenarları boyunca duyuşal ganglionlarda bir araya geldiği gözlenmiştir (34). Nörogenез ve duyuşal nöron tiplerine farklılaşma, nörotrofik ve moleküler sinyalleme uzamsal-zamansal düzenlenmesine bağılıdır. Bu moleküler sinyallerin düzenlenmesi, yeni doğan TG aksonlarını hem periferik hem de merkezi hedeflere doğru iletmede uyum içinde hareket eder (35). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve periferik trigeminal hedeflerde eksprese edilen kemik morfogenetik protein 4 (BMP4), Smad ailesi transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonu yoluyla embriyonik TG'nin dorsoventral eksenini boyunca farklı gen ekspresyonunu geriye dönük olarak kontrol etmektedir (30).

Korteks ve talamus arasındaki karşılıklı innervasyonun gelişimi, kemirgenlerde yaklaşık olarak E13-E18 civarında meydana gelmektedir. Bu süre boyunca, talamo-kortikal-aksonlar (TKA) kortekse doğru dolaylı bir yol izler ve uygun kortikal innervasyonu sağlamak için doğru zamanda ve yerde ifade edilmesi gereken moleküller aracılığıyla gezinirler (36). Daha önce belirtildiği gibi, kortikal haritaların düzenlenmesi başlangıçta içsel faktörler ve programlanmış nöro-gelişimsel süreçler tarafından kontrol edilir (37). Bu faktörler yalnızca duyuşal haritaların konumlandırılmasını etkilemekle kalmaz aynı zamanda TKA'ları nihai hedeflerine doğru yönlendirmek için de önemlidir. Örneğin, önemli bir ön telensefalik morfojen olan fibroblast büyüme faktörü 8 (FGF8), farklı kortikal alanları belirleyen erken bir gelişimsel kaskadı düzenlemektedir (38). Gelişimin erken dönemlerinde moleküler sinyallere ek olarak, asenkronize nöral aktivite paternleri ve nihayetinde deneyime bağılı modifikasyonlarda duyuşal kortikal haritaların oluşumuna katkı sağlamaktadır. Bu nöral aktivite, aksonal navigasyon ve topografik haritaların geliştirilmesi gibi temel özellikleri düzenler. Kemirgenlerde, NMDAR1, AC1 ve mGluR5 gibi moleküllerin nakavt edildiği edilerek yürütüldüğü çalışmalarda, nöral yeniden organizasyonun bozulmasıyla

barrel sütunu oluşumunda meydana gelen anomaliler (daha küçük ve belirsiz alanlar) bildirilmiştir. Dolayısıyla, duyuşal çevrenin çeşitli manipülasyonları yalnızca duyuşal kortikal alanın boyutunda değil, aynı zamanda kortikal nöron sitomimarisinde ve TK projeksiyonlarda da plastik değişikliklere neden olmaktadır (39-41).

Subkortikal yapılardaki bıyıktan barrel kortekse iletimi sağlayan trigeminal yola özgü nöral paternler, talamusun ventral posteromedial (VPM) çekirdeğinde "barreloidler" ve beyin sapında "barreletler" olarak adlandırılmaktadır (42). Patern oluşumu, doğumdan sonraki ilk birkaç gün boyunca periferden beyin sapına, talamusa ve son olarak neokortekse kadar ardışık bir sıra izlemektedir (43). Beyin sapındaki bıyığa özgü patern, sıçanlarda E19-E20 ve farelerde P0 ile ortaya çıkar (44, 45). Afferent paternleri takip eden barreloidler ise P3 civarında belirgindir. Bu nöral modüllerin dağılımı, burundaki bıyıklar ile benzerlik göstermekte olup en iyi uzamsal düzenlenmesi P5-P7 civarında, L4 boyunca alınan yatay kesitlerde görülmektedir (46). Barrel haritası oluşumunda önemli bir rolü olan aktivite aracılı sinyal yolu, serotonin (5HT) sinyalini içermektedir. Kemirgenlerde, kortekste rafe çekirdeği akson terminallerinden salınan 5HT, doğum sonrası ilk haftanın sonuna kadar bu terminallerde geçici olarak eksprese edilen 5HT taşıyıcıları (5HTT) aracılığıyla TKA'lar tarafından alınır (47). Doğum sonrası sıçanlarda yapılan ilk farmakolojik blokaj deneylerinde, seçici bir 5-HT benzeri nörotoksin olan p-kloroamfetamin kullanılmış ve barrel sütunlarının oluşumunda bir gecikme olduğu görülmüştür (48).

Kemirgenlerin BK'nde yapılan çok sayıda in vitro ve in vivo çalışma, nöral ağların aktiviteye ve deneyime bağlı plastisitesinin yaşamın ilk iki haftasında daha belirgin olduğunu göstermiştir (28, 49, 50). Memelilerde, merkezi sinir sistemi (MSS) anatomisinin doğumda hazır olmasının yanı sıra nöral devreler hala büyük ölçüde olgunlaşmamıştır. Yaşamın ilk günlerinde uygun duyuşal deneyimin olmaması, subkortikal ve kortikal seviyelerde nöral ağların olgunlaşmasını olumsuz yönde etkilemektedir (51). Bıyıkları MSS içerisinde temsil eden nöron modülleri olan barrel sütunları, S1'in L4 seviyesinde hücrelerden seyrek bir alanla ayrılmış hücreden zengin duvarlar olarak kolayca tanımlanabilir (52). Her bir bıyığa

özgü sütunları oluşturan nörogenez P0'a kadar büyük ölçüde tamamlanmış olsa da, nöral göç sürecinin doğum sonrası ilk haftaya doğru ilerleyerek P5-P6'nun sonlarında nöronların L2/3'e göç ettiği bildirilmektedir. Doğum sonrası ilk iki hafta boyunca, tabakaya özgü TK bağlantılar oluşturulur ve buradaki sinapslar, uzun süreli güçlenme ve depresyon dahil olmak üzere bir dizi aktiviteye bağlı değişiklikten geçer. Bu süre boyunca, kortikal nöronlar, sinaps elenmesi ve aksonal budama ile doğum sonrası üçüncü haftada, bir sinaptogenez süreci gerçekleştirirler (44, 53).

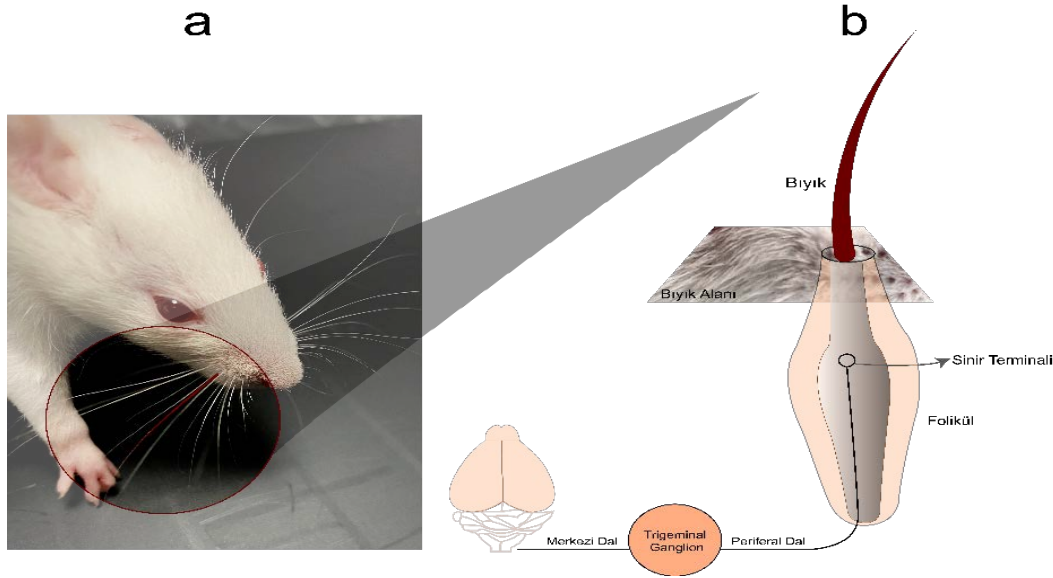
Genel olarak doğum sonrası erken dönemde L4, duyuşal deneyime en duyarlı alandır ve TK sinapslar plastisite için baskın bölgelerdir. Doğum sonrası ikinci hafta sonrasında, barrel korteksin L2/3 nöronların alıcı alanları duyuşal deneyimdeki değişikliklere L4'e göre daha duyarlı hale gelmektedir. Bu gelişimsel süreç, beynin olgunlaştıkça ve deneyim repertuarı geliştikçe, plastisitenin birincil bölgelerinin talamokortikalden intrakortikal sinaptik ağa geçtiğini düşündürür (54, 55). Doğum sonrası ikinci ve üçüncü hafta boyunca sinaptik aktivite yaklaşık 10 kat artarak neredeyse olgun seviyeye ulaşır. Sinaptik bağlantıların fonksiyonel olgunlaşması, sinaptik uçlardaki vezikül sayısındaki artış ile vezikül-vezikül mesafesindeki azalma gibi mikroanatomik değişikliklerle örtüşmektedir. Doğum sonrası dördüncü haftanın sonunda, gelişimsel sinaptogenezin yerini, bağlantı haritalarını güçlendiren sinaps üretimi ve budanması arasındaki sabit bir denge alır (56).

Barrel korteks gelişimi aşamaya özeldir ve hem moleküler hem de gelişimsel süreçlerle sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sağlıklı bir şekilde işleyen anatomik ve fizyolojik gelişimin kaçınılmaz bir şekilde yetişkinlik dönemine de yansıyan olumlu etkileri olacaktır. Dahası barrel korteksin diğer kortikal alanlar ile olan etkileşimi de göz önünde bulundurulmalıdır. Barrel korteksinin kortiko-kortikal ve uzun mesafeli bağlantıları çoğunlukla yetişkin kemirgenlerde incelenmiş olup gelişimin erken döneminde yapılan görüntüleme ve işaretleme çalışmaları ile analiz edilmesine ihtiyaç vardır (57).

Barrel Korteks Anatomisi

Kemirgenlerin bıyıkları, burnun her iki tarafında ızgara şeklinde bir düzen sergilemektedir. Teknik olarak, bıyıklar sadece insan saçı gibi ölü keratin hücrelerinden oluşmuş kıllardır. Bıyıkları, insan parmak uçları kadar hassas bir dedektör yapan şey ise bağlı oldukları anatomik yapıdır. Bıyığı cilde sabitleyen yapıya folikül adı verilir. Foliküller içerdikleri duyu reseptörler ve çizgili kas yapısı aracılığı ile bıyığa dokunsal hassasiyet ve hareket kazandırır (33, 58). Mekanik iletimin aksiyon potansiyeline dönüştürülmesinde rol alan bıyıklar, dokunma sinyalinin

foliküler reseptörlere aktarılmasına aracılık eder (Şekil 1. a-b.). TG'nin miyelinli ve miyelinsiz nöronlarının distal aksonları tarafından innerve edilen foliküller; Merkel hücre-nörit kompleksleri, lanceolate reseptörleri, Ruffini cisimcikleri ve serbest sinir uçları olmak üzere çeşitli tiplerde, morfolojilerde ve dağılımlardadır. Bu foliküler reseptörler, bıyıklar aracılığıyla alınan taktıl bilgiyi, BK'ı oluşturan ve yaklaşık 4.000 kadar nöron yoğunluğunda bir araya gelen barrel yapılarına iletir (59, 60).



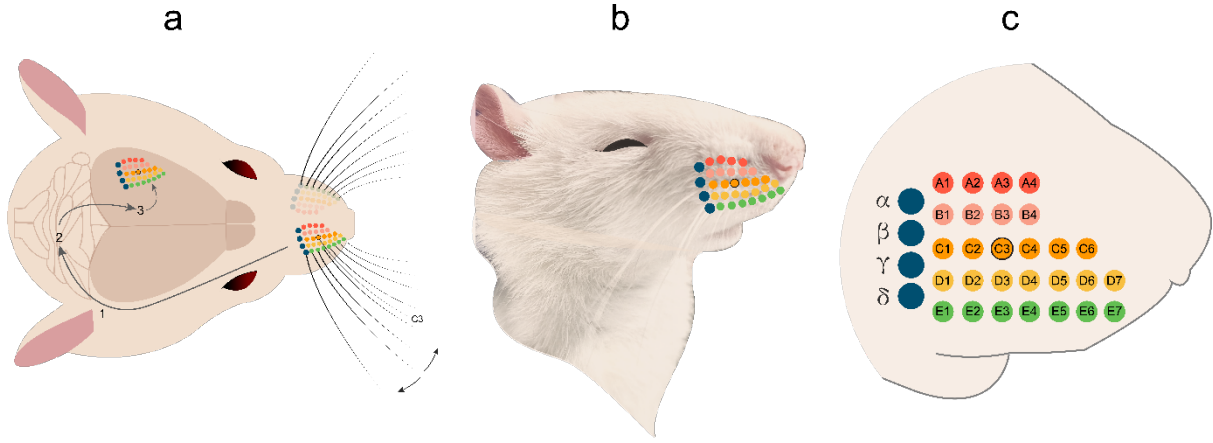
Şekil 1. a-b. Bir sıçan veya farenin bıyık folikülünün şematik gösterimi. Farelerin ve sıçanların burunlarındaki bıyıklar, çevreyle ilgili taktıl bilgi elde etmek için oldukça hassas dedektörler olarak görev yaparlar (a), Afferent duyu lifleri, trigeminal sinirin infra-orbital dalında, beyin sapının hemen dışında yer alan trigeminal ganglionda bulunan hücre gövdelerine doğru birlikte hareket eder. Ganglion hücresinin merkezi dalı, bıyıkla ilişkili bilgiyi kortekse iletir. Her bir folikül, trigeminal ganglion nöronlarının 150-200 kadar miyelinli ve miyelinsiz distal aksonları tarafından innerve edilir (b). (Görsel tasarımı Şüheda Özkan ve Ece Çetin'e aittir)

BK içerisinde yer alan her birim, kabaca bir daire veya bir elipsoid şeklinde olan yoğun bir hücre gövdesi halkası bulundurulur. Bu halka, barrel yapısını temsil eder ve septum adı verilen ince bir bölme ile hücreler arası bölünür. Her barrel sütun, duyu girdisinin çoğunu her bir bıyıkla ilişkili nöral devreleri anatomik olarak tanımlayan 1 ana bıyıktan almaktadır (11). Aktif bıyık hareketi ile

keşfetme davranışı ve taktıl uyarı "burun yastığı" adı verilen ve fasiyal sinirin dalı tarafından innerve edilen çizgili kas sistemi tarafından etkinleştirilir ve kontrol edilir. Foliküler kaslar bıyıkları kaudo-rostral yönde hareket ettirerek tipik "çarpma" davranışına izin verir. Her burun yastığı, bıyıkta meydana gelen bu çarpma davranışı sırasında aktif dokunma için kullanılan yaklaşık 35 büyük

bıyık içeren karmaşık bir yapıdır (61). Burun yastığı üzerindeki bıyıkların organizasyonu açısından farklı türler arasında büyük farklılıklar vardır ancak sıçanlar ve fareler arasında nispeten benzerdir. Sıçanlar ve farelerin beş sıra bıyığı vardır. Üstteki iki sıranın (A-B) her birinde dört bıyık bulunurken, alttaki üç sıranın (C-E) her biri yaklaşık yedi bıyık içerir. Ek olarak, burun yastığının kaudal kenarında

α - δ etiketli özellikle büyük üst üste dört bıyık bulunmaktadır. Her bıyık, kendi sırasına ve arkına (ör. satır C, ark 3 veya C3) karşılık gelen benzersiz bir harf-sayı kombinasyonu ile tanımlanır (Şekil 2. a-c.) (33).



Şekil 2. a-c. Bıyıkla ilişkili birincil somatoduyusal korteksin organizasyonu ve bıyıkların şematik gösterimi. Sıçanların ve farelerin bıyıkla ilişkili birincil somatoduyusal korteksi (S1BK), her biri ayrı bir bıyığı temsil eden ve somatotopik olarak organize olan "barrel" adı verilen belirgin anatomik birimler içerir. Bir bıyık hareketi, S1BK'ya ulaşmadan önce trigeminal ganglion birincil duyuşal nöronlarında (1), beyin sapı nöronlarında (2) ve talamik nöronlarda (3) bir dizi aktiviteyi tetikler (a), Bıyık foliküllerinin, kemirgenlerin burnu üzerindeki yerleşimi oldukça korunmuştur ve sıçanlar ile fareler arasında benzerdir (b), Her bıyık, sırasına (A-E) ve arkına (kaudalden rostral'e 1, 2 ve devam eden sayılarla tanımlanır) (Görsel tasarımı Şüheda Özkan ve Ece Çetin'e aittir)

Aktif taktıl algılamanın bir örneği olan bıyıklar ve barrel yapıları birlikte kemirgenlerin beynine tam olarak hangi nesnelere mevcut olduğunu, yüzey özelliklerini ve yakın çevreleri hakkında önemli bilgi sunmak üzere topografik bir dizi oluştururlar (62). Tüm bu barreler sırayla bir tür sinir ağına bağlanarak kemirgenlerin çevresi hakkında çok boyutlu ipuçları alması sağlanır.

Bıyıktan Barrel Kortekse İletim

Bıyık foliküllerinden kortekse ulaşan sinyal yolları

S1BK, bıyık girdisinin algılanması ve işlenmesi için en önemli kortikal yapıdır. Bıyıktan BK'e projeksiyonların anatomik organizasyonu ile uyumlu olarak, anestezi uygulanmış kemirgenlerde BK boyunca nöral aktivitenin elektrofizyolojik ölçümleri, bir bıyık

hareketi ile uyarılan en hızlı nöral tepkilerin o bıyığa anatomik olarak karşılık gelen barrel yapısının L4 nöronlarında meydana geldiğini göstermiştir (6, 54, 63). Bu nedenle L4, bıyıkla ilişkili taktıl duyuşal bilgilerin kortikal işlenmesinde ilk aşamayı oluşturmaktadır.

Özellikle kortikal devrelerin bıyık temelli duyuşal algıya nasıl katkı sağladığını anlamak için, sensörlerin ne tür uyarıları algıladığı ve bu "ham bilginin" kortekse giden yolda nasıl işlendiği hakkında bir bilgiye sahip olmak gereklidir. Her folikülden çıkan mekanosensör trigeminal nöronlar, yalnızca ilişkili bıyık hareketine duyarlıdır. TG nöronları cilde bir periferik dal ve beyin sapının trigeminal çekirdeğine (TN) bir merkezi dal gönderir. Afferent sinyaller TG'deki hücre gövdelerini

geçer ve TN'de sinapslar oluşturmak için merkezi dal boyunca devam eder. Bu çekirdeklerden çok sayıda afferent yollar çıkar, bunların bazıları kortikal seviyenin altında sensorimotor döngüler oluşturur. Bıyıklardan gelen taktıl duyuşal bilginin elde edilmesi nesneyle karşılaşan bıyıkların kaudo-rostral yöndeki çırpma hareketine bağlı olduğu kadar bıyıkların aktif olarak konumlandırılmasına da bağlıdır. Bu duyuşal ve duyuşal-motor sinyaller, birbirine paralel TK-yollar aracılığı ile BK'e ulaşır (58). Bu yollar ilk olarak Deschenes ve Urbain (2009) tarafından sıçanlarda yapılan çalışmalarla tanımlanmış olup 3 afferent TK-yolu bildirilmiştir. Kortikal seviyelere ulaşan bu 3 afferent yol sırasıyla (a) lemniskal yol, paralemniskal yol, ekstra-lemniskal yol olarak tanımlanmaktadır (64).

Talamik girdi, neokortikal fonksiyon için kritik öneme sahiptir ve birincil duyuşal kortikal alanlar, birincil duyuşal talamik çekirdeklerden talamik girdi almaktadır. Temel trigeminal çekirdekte (PrV) bulunan trigeminotalamik nöronlar her biri tek bir bıyıktan güçlü uyarı alan somatotopik olarak düzenlenmiş "barreletler" halinde düzenlenir. Lemniskal yolda, her bir folikülden gelen duyuşal girdiler, beyin sapının trigeminal çekirdeklerinde ve talamusun VPM çekirdeklerinde sinapslar ile kontralateral taraf S1BK alanına karşılık gelen, küçük yoğun nöron kümeleri olan "barrel" yapılarını bulduran L4'e iletilir. Bıyıkla benzer izomorfik topografi içeren lemniskal yolda gerçekleşen yüksek uzamsal-zamansal işlemenin, aktif taktıl duyuşal bilgiyi algılama ve doku ayrımı için ideal olduğu düşünülmektedir (65). Buna karşılık, paralemniskal yol böyle bir somatotopik organizasyondan yoksundur ve birden çok bıyık bilgisini bütünleştirmede rol aldığı gösterilmektedir. Spinal trigeminal çekirdeğinden (SpV) (pars interpolaris, rostral kısım) talamusun posterior medial çekirdeğine (POm) yansıyan nöral yollar "paralemniskal yol"un başlangıcını oluşturur ve POm nöronlarının aksonları öncelikle S1'in L1 ve L5a seviyelerini, sekonder duyuşal (S2) ve primer motor (M1) kortekslerini inerve eder. POm'da aksonlar esas olarak VPM'nin dorsomedial yönünü kaplayan kabuk benzeri bir bölgede sonlanır ve burada ara nöronunun proksimal dendritleri ile büyük sinaptik bağlantılar kurarlar (66). Neokorteksin tüm somatomotor bölgelerine

yansıyan POm aksonlarının heterojenik bir lif popülasyonuna sahip olduğu bildirilmiştir (67).

SpV anatomik ve fonksiyonel olarak rostral ve kaudal part olmak üzere farklı iki kısımdan oluşmaktadır. Ekstra-lemniskal yol, paralemniskal yoldaki bir ara istasyon olan interpolar SpV'nin rostral kısmının aksine, "barrelet" benzeri bir organizasyon gösteren interpolar SpV'nin kaudal bölgesi boyunca sinyalleri iletir. Kaudal kısım, VPM'nin bir ventrolateral şeridinden (VPMvl) S2'ye ve S1'in "septal" bölgelerine sinyal vererek "ekstrelemniskal yolu" oluşturur. Barrel aralarında bulunan bu septal bölgeler de birçok bıyıktan bilgi olarak sensorimotor sistemde önemli bir rol oynamaktadır (68). Dolayısıyla bıyıktan barrel kortekse ulaşan bu 3 ana sinyal yollarının belirli duyuşal modalitelerle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Anatomik yolların bu işlevsel ayrımı; hareketin kontrolü, nesne lokalizasyonu ve nesne tanımlama gibi farklı duyuşal motor süreçlerin yürütülmesinde oldukça önemlidir (69). Özellikle sıçanların barrel korteksinde, farelere göre daha belirgin septal bölgelere sahip oldukları göz önüne alındığında, fareler ve sıçanlar arasındaki farklılıkları araştırmak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Barrel korteks nöral ağları

Kemirgenler, bir bıyığa ait hareketin yol açtığı bilgilerin, BK'deki sütun içi bağlantılar yoluyla entegrasyonunun sağlanması ile tüm bıyıklarıyla çevreyi keşfetme davranışını gerçekleştirirler. Bu, özellikle hayvanın, çevreleyen nesnelere konumlarının ve şekillerinin uygun bir temsili için çok önemli olan farklı bıyık bilgilerini karşılaştırmasına izin verir (70).

S1'in barrel sütunları tipik bir neokorteks yapısı olarak altı katmana, yani katman 1-6'ya (L1-6) bölünmektedir. L1 sadece inhibitör GABAerjik nöral hücre gövdeleri içerirken, L2-L6 çeşitli tipte eksitator ve inhibitör nöral hücre gövdeleri içerir. TK-afferentlerin BK'da yer alan ilk nöral hedefleri L4 dikensi yıldız hücreleri, yıldız piramitleri ve piramidal nöronlardır. L4 nöronları daha sonra uyarılmış duyuşal sinyali L2/3 nöronlarına iletir ve bu aktarım en azından başlangıçta ana barrel sütunu içinde yer alan bölge ile güçlü bir şekilde sınırlıdır. Uyarımın aynı sütun içerisindeki iletiminde, L2/3 piramidal nöronlarını birbirine bağlayan L4 nöronlarının dikey aksonal

projeksiyonları rol almaktadır. L4 dikensi nöronların dendritik alanı, büyük ölçüde L4'teki bir barrel alanı ile sınırlı olup (yıldız piramitlerinin apikal dendriti hariç), bu nöronların aksonal alanı, L4 ve L2/3 katmanlarında çok yüksek yoğunlukta akson kollateralleri ile büyük ölçüde aynı sütunda yerleşim gösterir (68, 71). Erken gelişimsel süreçte (P4-P10) aksonların projeksiyonu ana barrel sütunun sınırlarına ulaşıırken, gelişimin 3. ve 4. haftalarında bu yerleşim tamamlanarak sütuna ait topografi düzenlenmiş olur (72).

L2/3 piramidal nöronları, aksonal projeksiyonlarını dikey olarak infragranüler katmanlara ve yatay olarak bitişik barrel sütunlarına iletir. Bununla birlikte, bir bıyık hareketini takiben infragranüler L5 ve L6'nın aktivasyonu, birkaç yol tarafından gerçekleşir. L5 nöronları, L2/3 nöronlarına güçlü bir şekilde bağlıdır. Ayrıca, somalarındaki ve L4 boyunca yükselen apikal dendritlerindeki lemniskal yoldan ve ekstra-lemniskal yoldan doğrudan girdiler almaktadır (73). L6'nın ana girdileri L5'in kollateral aksonlarıdır ancak bu iki derin katman aynı zamanda L4 ve L2/3'ten bazı intrakortikal ve TK uyarıları alırlar. Diğer duyu kortekslerine benzer şekilde, L5 ve L6, korteksin diğer kortikal ve subkortikal alanlara çıkışları olarak işlev görürken (kortikal ve subkortikal diğer alanlarla ilişkisi bu derlemenin kapsamı dışında bırakılmıştır), aynı ve bitişik sütunların L4'üne de çok sayıda akson projeksiyonu gönderir. Bu nedenle, infragranüler katmanlar, barrel korteksinde bıyıkla ilişkili taktik bilgilerin işlenmesi sırasında da rol oynayabileceği belirtilmiştir (74, 75).

Bir barrel sütununda TK-afferentler tarafından uyarılan akış, aynı sütundaki L4 nöronları tarafında gerçekleştirilen L2/3 aktivasyonunu takiben 2-3 ms içinde bitişik barrel sütunlarına da ulaşır. Dolayısıyla kortikal nöronlar sadece anatomik olarak karşılık gelen bıyığa değil aynı zamanda çevresindeki bıyıklara da yanıt vermektedir (76). Sonuç olarak, kemirgenlerin çevreyi ve karşılaştıkları nesnelere keşfetmesinde önemli bir duyu-motor çıktı sağlayan bıyıklar ile barrel korteks arasındaki bu işlevsel organizasyon ana bıyık hareketi ile diğer bıyıklardan gelen bilgilerin karşılaştırılması ve entegrasyonuna bağlıdır.

Sonuç

Kemirgen neokorteksinde somatotopik olarak en belirgin ve muhtemelen davranışsal olarak en önemli duyu alanı olan barrel korteks son 50 yıldır anatomi, fizyoloji ve davranış arasındaki ilişkiyi araştırmak için yararlı bir model sistem haline gelmiştir. Bıyıktan BK'ya ulaşan sistemin benzersiz ve net topografik organizasyonu, duyu çevre seviyesinden beyin sapı ve talamus yoluyla serebral kortekse kadar hassas izleme ve manipülasyona izin verir. Gelecekteki çalışmalarda bu somatoduyusal sistemle ilişkili yapılar ve nöral iletimin, davranışa özgü değişiklikleri göz önünde bulundurularak çalışılmasının önemli olacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Margolis DJ, Lütcke H, Schulz K, Haiss F, Weber B, Kügler S, et al. Reorganization of cortical population activity imaged throughout long-term sensory deprivation. *Nat Neurosci.* 2012;15(11):1539-46.
2. Van der Loos H, Woolsey TA. Somatosensory cortex: structural alterations following early injury to sense organs. *Science.* 1973;179(4071):395-8.
3. Petersen CC. Sensorimotor processing in the rodent barrel cortex. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20(9):533-46.
4. Von der Emde G, Warrant E. The ecology of animal senses: matched filters for economical sensing: Springer; 2015.
5. Campi KL, Krubitzer L. Comparative studies of diurnal and nocturnal rodents: differences in lifestyle result in alterations in cortical field size and number. *Journal of Comparative Neurology.* 2010;518(22):4491-512.
6. Diamond ME, Von Heimendahl M, Knutsen PM, Kleinfeld D, Ahissar E. 'Where'and'what'in the whisker sensorimotor system. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(8):601-12.
7. Adibi M. Whisker-mediated touch system in rodents: from neuron to behavior. *Front Syst Neurosci.* 2019;13:40.
8. Casas-Torremocha D, Clascá F, Núñez Á. Posterior thalamic nucleus modulation of tactile

- stimuli processing in rat motor and primary somatosensory cortices. *Front Neural Circuits*. 2017;11:69.
9. Seelke AM, Dooley JC, Krubitzer LA. The emergence of somatotopic maps of the body in S1 in rats: the correspondence between functional and anatomical organization. *PloS one*. 2012;7(2):e32322.
 10. Petersen CC. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron*. 2007;56(2):339-55.
 11. Woolsey TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex: the description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain research*. 1970;17(2):205-42.
 12. Erzurumlu RS, Gaspar P. How the Barrel Cortex Became a Working Model for Developmental Plasticity: A Historical Perspective. *J. Neurosci*. 2020;40(34):6460-73.
 13. Hanalioğlu Khaniyev Ş. Fiziyolojik Uyarılarla Kortikal Yayılan Depresyonun Oluşturulması. 2015.
 14. Gürdal E. Primer Somestetik Korteks dördüncü Tabaka (fıçı "Barrel" Korteks) hücrelerinin Morfolojik Ve Elektrofizyolojik gelişimi: Marmara Üniversitesi (Turkey); 2004.
 15. Afarinesh MR, Behzadi G. The effects of de-whiskering and congenital hypothyroidism on the development of nitrergic neurons in rat primary somatosensory and motor cortices. *Cell J*. 2018;20(2):157.
 16. Hensch TK. Critical period regulation. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:549-79.
 17. Hubel DH, Wiesel TN. Effects of monocular deprivation in kittens. *Naunyn-Schmiedebergs Archiv für Experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1964;248(6):492-7.
 18. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J. Neurophysiol*. 1965;28(6):1029-40.
 19. Chapman B, Jacobson MD, Reiter HO, Stryker MP. Ocular dominance shift in kitten visual cortex caused by imbalance in retinal electrical activity. *Nature*. 1986;324(6093):154-6.
 20. Welker C, Woolsey TA. Structure of layer IV in the somatosensory neocortex of the rat: description and comparison with the mouse. *Journal of Comparative Neurology*. 1974;158(4):437-53.
 21. Erzurumlu RS, Killackey HP. Critical and sensitive periods in neurobiology. *Curr Top Dev Biol*. 1982;17:207-40.
 22. Shoykhet M, Land PW, Simons DJ. Whisker trimming begun at birth or on postnatal day 12 affects excitatory and inhibitory receptive fields of layer IV barrel neurons. *J. Neurophysiol*. 2005;94(6):3987-95.
 23. Soumiya H, Godai A, Arais H, Mori S, Furukawa S, Fukumitsu H. Neonatal whisker trimming impairs fear/anxiety-related emotional systems of the amygdala and social behaviors in adult mice. *PloS one*. 2016;11(6):e0158583.
 24. O'Leary DD, Ruff NL, Dyck RH. Development, critical period plasticity, and adult reorganizations of mammalian somatosensory systems. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(4):535-44.
 25. Arakawa H, Erzurumlu RS. Role of whiskers in sensorimotor development of C57BL/6 mice. *Behav. Brain Res*. 2015;287:146-55.
 26. Tiriac A, Uitermarkt BD, Fanning AS, Sokoloff G, Blumberg MS. Rapid whisker movements in sleeping newborn rats. *Curr. Biol*. 2012;22(21):2075-80.
 27. Sullivan RM, Landers MS, Flemming J, Vaught C, Young TA, Jonathan Polan H. Characterizing the functional significance of the neonatal rat vibrissae prior to the onset of whisking. *Somatosens Mot Res*. 2003;20(2):157-62.
 28. Ulupinar E, Yucel F, Erol K. Lesion-induced synaptic plasticity in the somatosensory cortex of prenatally stressed rats. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33(5):548-57.
 29. Simons DJ, Durham D, Woolsey TA. Functional organization of mouse and rat Sml barrel cortex following vibrissal damage on different postnatal days. *Somatosens. Res*. 1984;1(3):207-45.
 30. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(1):138-45.
 31. Erzurumlu RS, Gaspar P. Development and critical period plasticity of the barrel cortex. *Eur. J. Neurosci*. 2012;35(10):1540-53.

32. Greenhill SD, Juczewski K, De Haan AM, Seaton G, Fox K, Hardingham NR. Adult cortical plasticity depends on an early postnatal critical period. *Science*. 2015;349(6246):424-7.
33. Bosman LW, Houweling AR, Owens CB, Tanke N, Shevchouk OT, Rahmati N, et al. Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Front. Integr. Neurosci.* 2011;5:53.
34. Serbedzija GN, Fraser SE, Bronner-Fraser M. Pathways of trunk neural crest cell migration in the mouse embryo as revealed by vital dye labelling. *Development*. 1990;108(4):605-12.
35. Erzurumlu RS, Chen ZF, Jacquin MF. Molecular determinants of the face map development in the trigeminal brainstem. *Anat. Rec.* 2006;288(2):121-34.
36. Inan M, Crair MC. Development of cortical maps: perspectives from the barrel cortex. *Neuroscientist*. 2007;13(1):49-61.
37. O'Leary DD, Chou S-J, Sahara S. Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron*. 2007;56(2):252-69.
38. Li H, Crair MC. How do barrels form in somatosensory cortex? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011;1225(1):119-29.
39. Iwasato T, Datwani A, Wolf AM, Nishiyama H, Taguchi Y, Tonegawa S, et al. Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature*. 2000;406(6797):726-31.
40. Ballester-Rosado CJ, Sun H, Huang J-Y, Lu H-C. mGluR5 exerts cell-autonomous influences on the functional and anatomical development of layer IV cortical neurons in the mouse primary somatosensory cortex. *J. Neurosci.* 2016;36(34):8802-14.
41. Suzuki A, Lee L-J, Hayashi Y, Muglia L, Itohara S, Erzurumlu R, et al. Thalamic adenylyl cyclase 1 is required for barrel formation in the somatosensory cortex. *Neuroscience*. 2015;290:518-29.
42. Van Der Loos H. Barreloids in mouse somatosensory thalamus. *Neurosci. Lett.* 1976;2(1):1-6.
43. Sehara K, Kawasaki H. Neuronal circuits with whisker-related patterns. *Mol. Neurobiol.* 2011;43(3):155-62.
44. Iwasato T, Erzurumlu RS. Development of tactile sensory circuits in the CNS. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:66-75.
45. Antón-Bolaños N, Espinosa A, López-Bendito G. Developmental interactions between thalamus and cortex: a true love reciprocal story. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;52:33-41.
46. Yang J-W, An S, Sun J-J, Reyes-Puerta V, Kindler J, Berger T, et al. Thalamic network oscillations synchronize ontogenetic columns in the newborn rat barrel cortex. *Cereb. Cortex*. 2013;23(6):1299-316.
47. Bonnin A, Torii M, Wang L, Rakic P, Levitt P. Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nat. Neurosci.* 2007;10(5):588-97.
48. Blue M, Erzurumlu R, Jhaveri S. A comparison of pattern formation by thalamocortical and serotonergic afferents in the rat barrel field cortex. *Cereb. Cortex*. 1991;1(5):380-9.
49. Khazipov R, Sirota A, Leinekugel X, Holmes GL, Ben-Ari Y, Buzsáki G. Early motor activity drives spindle bursts in the developing somatosensory cortex. *Nature*. 2004;432(7018):758-61.
50. Lebedev MA, Mirabella G, Erchova I, Diamond ME. Experience-dependent plasticity of rat barrel cortex: redistribution of activity across barrel-columns. *Cereb. Cortex*. 2000;10(1):23-31.
51. Katz LC, Crowley JC. Development of cortical circuits: lessons from ocular dominance columns. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002;3(1):34-42.
52. Wu CS, Ballester Rosado CJ, Lu HC. What can we get from 'barrels': the rodent barrel cortex as a model for studying the establishment of neural circuits. *Eur. J. Neurosci.* 2011;34(10):1663-76.
53. Yang J-W, Kilb W, Kirischuk S, Unichenko P, Stüttgen MC, Luhmann HJ. Development of the whisker-to-barrel cortex system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2018;53:29-34.
54. Staiger JF, Petersen CC. Neuronal circuits in barrel cortex for whisker sensory perception. *Physiol. Rev.* 2021;101(1):353-415.
55. Itami C, Kimura F. Developmental switch in spike timing-dependent plasticity at layers 4-2/3 in the rodent barrel cortex. *J. Neurosci.* 2012;32(43):15000-11.

56. Dufour A, Rollenhagen A, Sätzler K, Lübke JH. Development of synaptic boutons in layer 4 of the barrel field of the rat somatosensory cortex: a quantitative analysis. *Cereb. Cortex.* 2016;26(2):838-54.
57. Aronoff R, Matyas F, Mateo C, Ciron C, Schneider B, Petersen CC. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *Eur. J. Neurosci.* 2010;31(12):2221-33.
58. Diamond ME, Arabzadeh E. Whisker sensory system—from receptor to decision. *Prog. Neurobiol.* 2013;103:28-40.
59. Ebara S, Kumamoto K, Matsuura T, Mazurkiewicz JE, Rice FL. Similarities and differences in the innervation of mystacial vibrissal follicle–sinus complexes in the rat and cat: a confocal microscopic study. *J. Comp. Neurol.* 2002;449(2):103-19.
60. Chen-Bee CH-C, Zhou Y, Jacobs NS, Lim B, Frostig R. Whisker array functional representation in rat barrel cortex: transcendence of one-to-one topography and its underlying mechanism. *Front. Neural Circuits.* 2012;6:93.
61. Haidarliu S, Simony E, Golomb D, Ahissar E. Muscle architecture in the mystacial pad of the rat. *Anat. Rec.* 2010;293(7):1192-206.
62. Luo Y, Bresee CS, Rudnicki JW, Hartmann MJ. Constraints on the deformation of the vibrissa within the follicle. *PLoS Comput. Biol.* 2021;17(4):e1007887.
63. Stüttgen MC, Schwarz C. Barrel cortex: What is it good for? *Neuroscience.* 2018;368:3-16.
64. Deschenes M, Urbain N. Vibrissal afferents from trigeminal to cortices. *Scholarpedia.* 2009;4(5):7454.
65. Pierret T, Lavallée P, Deschênes M. Parallel streams for the relay of vibrissal information through thalamic barreloids. *J. Neurosci.* 2000;20(19):7455-62.
66. El-Boustani S, Sermet BS, Foustoukos G, Oram TB, Yizhar O, Petersen CC. Anatomically and functionally distinct thalamocortical inputs to primary and secondary mouse whisker somatosensory cortices. *Nat. Commun.* 2020;11(1):1-12.
67. Deschênes M, Veinante P, Zhang Z-W. The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Res. Rev.* 1998;28(3):286-308.
68. Feldmeyer D. Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex. *Front. Neuroanat.* 2012;6:24.
69. Yu C, Derdikman D, Haidarliu S, Ahissar E. Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat. *PLoS Biol.* 2006;4(5):e124.
70. Mirabella G, Battiston S, Diamond ME. Integration of multiple-whisker inputs in rat somatosensory cortex. *Cereb. Cortex.* 2001;11(2):164-70.
71. Egger V, Nevian T, Bruno RM. Subcolumnar dendritic and axonal organization of spiny stellate and star pyramid neurons within a barrel in rat somatosensory cortex. *Cereb. cortex.* 2008;18(4):876-89.
72. Radnikow G, Lübke J, Feldmeyer D. Developmental changes in synaptic transmission between layer 4 spiny neurons in rat barrel cortex. *Acta Physiol.* 2010;198:179.
73. Manns ID, Sakmann B, Brecht M. Sub- and suprathreshold receptive field properties of pyramidal neurons in layers 5A and 5B of rat somatosensory barrel cortex. *J. Physiol.* 2004;556(2):601-22.
74. Reyes-Puerta V, Sun J-J, Kim S, Kilb W, Luhmann HJ. Laminar and columnar structure of sensory-evoked multineuronal spike sequences in adult rat barrel cortex in vivo. *Cereb. Cortex.* 2015;25(8):2001-21.
75. Crandall SR, Patrick SL, Cruikshank SJ, Connors BW. Infrabarrels are layer 6 circuit modules in the barrel cortex that link long-range inputs and outputs. *Cell Rep.* 2017;21(11):3065-78.
76. Sermet BS, Truschow P, Feyerabend M, Mayrhofer JM, Oram TB, Yizhar O, et al. Pathway-, layer- and cell-type-specific thalamic input to mouse barrel cortex. *Elife.* 2019;8:e52665.

YAZARLARA BİLGİ

1. Derginin Kapsamı ve Temel İşleyiş
2. Yayın Hakkı ve Yazarlık
3. Etik Kurallar
4. Yazının Hazırlanması
 - a. Dil
 - b. Temel İlkeler
 - c. Makale türleri ve genel biçimleri
 - d. Makale bölümleri
5. Yazının Gönderilmesi
6. Kabul Sonrası

KAPSAM ve TEMEL İŞLEYİŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi (DEU Tıp Derg), Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesinin yayın organı olup yılda üç kez yayınlanır. Dergi, tıbbın her alanından temel ve klinik araştırmaları, toplum temelli araştırmaları, güncel konularda derlemeleri, ender rastlanan tıbbi olguları, eğitim amaçlı kısa tıbbi bulmacaları, editör görüşlerini, alanında uzman hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Yayınlanması istenen makaleler elektronik ortamda <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekir. Yazı, bir tezden kaynaklanmakta ya da tezin bir bölümü ise veya daha önce bilimsel toplantılarda sunulmuş ise toplantının adı, düzenlendiği tarih ve şehir belirtilerek başlık sayfasında bilgi verilmelidir.

Dergide yayımlanan makalelerde sunulan veriler, görüşler ve ifadelerin bilimsel, etik ve hukuki sorumluluğu yazar(lar)a ait olup Editör, Yayın Kurulu üyeleri, Yayıncı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin bu konularda herhangi bir sorumluluğu yoktur.

Dergiye gönderilen tüm yazılar, Yayın Kurulu tarafından, dergi kapsamına ve yazım kurallarına uygunluğu açısından değerlendirir. Editörler, yazıyı danışman değerlendirmesine göndermeden önce red etme veya düzeltilmek üzere yazar(lar)a geri gönderme kararı verebilir.

DEU Tıp Derg, çift kör bir dergi olup, yazılar ilgili konuda uzman en az iki danışmana gönderilir. DEU Tıp Derg, makalenin dergiye gönderilmesinden itibaren 6-8 hafta içinde değerlendirme sonucu hakkında yazar(lar)a bilgi vermeyi hedefler. Editör, danışmanların önerilerini göz önüne alarak makalenin revizyonunu isteyebilir. Revizyon 8 hafta içinde tamamlanmalıdır. Yazının revize versiyonu zamanında dergiye gönderilmez ise, yazı yeni bir başvuru olarak değerlendirilecektir.

Makale ile ilgili nihai karar (kabul/red), editör tarafından yazara bildirilir.

Son karar aşamasına yakın dönemde, makul bir açıklama olmaksızın yapılan geri çekme istekleri reddedilir.

Tüm yazarlar, editörün temel anlamı değiştirmeden yapacağı düzeltmeleri kabul ederler.

DEU Tıp Derg, gönderilen yazıların değerlendirilmesi ve/veya basılması ile ilgili yazar(lar)dan herhangi bir ücret talep etmez.

YAYIN HAKKI ve YAZARLIK

DEU Tıp Derg'e gönderilmiş olan yazının tüm yerel ve uluslararası yayın hakları yazarların hepsinin imzaladığı "Yayın Hakkı Devir Formu" ile DEU Tıp Derg'e devredilir. (Ek 1).

Yazarların her birinin makaleye katkısı, form üzerinde açıkça belirtilmelidir.

Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ismi ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme mümkün olmayacaktır. Derginin bu konudaki uygulamaları *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* (<http://www.icmje.org>) ve *Council of Science Editors-CSE* (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur.

ETİK KURALLAR

DEU Tıp Derg, etik ve bilimsel standartlara uygun makaleleri yayımlar.

Yayın Kurulu, gönderilen tüm yazıları intihal ve yeniden yayınlama açısından inceler. Eğer etik bir sorun saptanır ise *Committee on Publication Ethics-COPE* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) rehberlerine uyulur.

Klinik araştırmalar için "WMA Helsinki Deklarasyonu-İnsanlar ile yapılan Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler" (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>), deney hayvanları ile yapılan çalışmalar için "Hayvanlar ile yapılan Biyotıp Araştırmalarında Uluslararası Rehber İlkeler" (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) ve "Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımı ve Bakımı için Kılavuz" (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) ile uyumlu olarak ilgili Etik Kurul onayı alınmalıdır. Etik Kurul Onay Formunun bir kopyası başvuru sırasında sisteme yüklenmelidir.

Olgu sunumlarının hazırlanmasında; hastanın mahremiyetinin korunmasına özen gösterilmelidir. Hastaların kimliğini tanımlayıcı bilgiler ve fotoğraflar, hastane kayıt numarası ve tarihler kullanılmamalıdır. Olgu sunumları için, "Bilgilendirilmiş Onam" alınmalıdır.

DeneySEL hayvan çalışmalarında, ağrı ve huzursuzluğu en aza indirmek için yapılan işlemler yazının içinde açıklanmalıdır.

Yazar(lar), makalenin kaynaklandığı araştırma ile ilgili olarak resmi ya da özel kurumlardan aldıkları finansal destek, bağış veya her türlü ticari bağlantı hakkında editöre bilgi vermeli ve teşekkür bölümünde belirtmelidirler.

YAZININ HAZIRLANMASI

Yazı Dili

DEU Tıp Derg yazı dili, Türkçe ve İngilizce'dir. Gerek Türkçe, gerekse İngilizce yazılar diğer dilde başlık, öz ve anahtar sözcükleri içermelidir.

Temel İlkeler

DEU Tıp Derg, *International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE* tarafından hazırlanmış olan, "Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar: Biyomedikal Yayınların Yazımı ve Baskıya Hazırlanması" (*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*) standartlarını (<http://www.icmje.org/recommendations>) kullanmayı kabul etmektedir.

Yazarların; randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal/prognostik çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, deney hayvanları ile yapılan prelinik çalışmalar için ARRIVE, non-randomize davranışsal ve toplum sağlığı girişimsel çalışmaları için TREND ve olgu sunumları için CARE kılavuzlarına uymaları önerilir. Bu raporlama kılavuzlarına EQUATOR ağından (www.equator-network.org/home/) ve *National Library of Medicine-NLM* "Research Reporting Guidelines and Initiatives" başlıklı web sitesinden (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) ulaşılabilir.

Yazı Türleri

Araştırma makalesi

Bir araştırma makalesinin temel özelliği gerçek orijinal araştırma içermesidir. Randomize çalışmalar, gözlemsel çalışmalar, tanısal/prognostik doğruluk çalışmaları, sistematik derlemeler ve meta-analizler, pre-klinik deneysel hayvan çalışmaları, randomize olmayan davranışsal ve toplum tabanlı çalışmalar araştırma makalesi olarak kabul edilirler.

Derleme makalesi

Derleme makalesi, bilgi birikimi ve deneyimi olan ve yetkin çalışmaları ile bilime katkıda bulunmuş uzmanlar tarafından hazırlanan, tıbbın özel bir alanındaki güncel bilgilerin kapsamlı olarak ele alındığı bir yazı türüdür. Editör, seçilen konuda özgün çalışmaları olan bilim adamlarından derleme yazısı talebinde bulunabilir.

Olgular sunumları

Olgular sunumları, az rastlanan ve tanı ve/veya tedavisi zor olan hastalar ile ilgili, tıp literatürüne yeni bilgi sağlayan makalelerdir.

Editöre mektuplar

Bu tür yazılar; daha önceden dergide yayınlanmış bir makalenin önemine, eksik kısımlarına veya gözden kaçan bir özelliğine vurgu yapmak üzere hazırlanır. Bu yazıda bahsedilen makalenin başlığı, yazar isimleri, yayın yılı, cildi, sayısı ve sayfa numaraları açıkça belirtilmelidir.

Dergiye başvuran makalelerin genel formatı

| | Bölümler | Kelime Sayısı- Ana Metin * | Kelime Sayısı- Öz | Anahtar Sözcük Sayısı |
|-------------------------------|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Araştırma Makalesi | Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma, Kaynaklar | 3500 | 250, yapılandırılmış: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Sonuç | 3-6 |
| Derleme Makalesi | Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Ana Metin(alt başlıklar içerebilir), Kaynaklar | 5000 | 250, yapılandırılmamış | 3-6 |
| Olgu Sunumu | Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Giriş, Olgu, Tartışma, Kaynaklar | 1500 | 150, yapılandırılmamış | 3-6 |
| Editöre Mektup | yapılandırılmamış | 1000 | - | - |

*Ana metin: Başlık, Öz, Anahtar Sözcükler, Kaynaklar, Tablolar, Şekiller HARIÇ

*Yazının Bölümleri**Başlık (Title)*

Açık ve kapsayıcı olmalı ve makalenin en önemli yönlerini tanımlamalı. Başlık 150 harfi aşmamalı, yanısıra başlık sayfasında 50 harfi aşmayacak şekilde kısa başlık belirtilmelidir.

Öz (Abstract)

Araştırmanın içeriğini doğru olarak yansıtmalı; amaç, uygulanan başlıca yöntemler, başlıca bulgular ve temel sonuçlar belirtilmelidir. Kaynak kullanılmamalıdır.

Anahtar sözcükler (Key words)

Anahtar sözcükler; bilimsel yazının ana başlıklarını yakalamalı, makaleye erişimi ve indekslenmeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır.

İngilizce anahtar sözcükler, *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>); Türkçe anahtar sözcükler, *Türkiye Bilim Terimlerine* (<https://www.bilimterimleri.com/>) uygun olarak seçilmelidir.

Giriş

Giriş bölümünde çalışmanın yapılmasını gerekli kılan ön bilgiler ve çalışmanın amacı ya da hipotezi kısa ve net olarak açıklanmalıdır.

Gereç ve Yöntem

Bu bölüm; çalışma grubuna ve kaynak topluma ilişkin özellikleri, yöntemlerin tanımlanmasını içeren teknik bilgiyi, cihazlar ve işlemler hakkında bulguların yeniden üretilebilmesini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları, istatistiksel yöntemler hakkında çalışmaya uygunluğunu ortaya koyacak ve raporlanan bulguların okuyucu tarafından doğrulanabilirliğini sağlayacak şekilde ayrıntılı açıklamaları içermelidir.

İstatistiksel analiz için kullanılan yazılım (lar) ve versiyonları belirtilmelidir.

“Gereç ve Yöntem”, aynı zamanda çalışmanın etik onayına ve bilgilendirilmiş onama dair bilgileri içermelidir. Etik Kurul Onayı, tarih ve numara ile belirtilmelidir. İnsanlar ile yapılan araştırmalarda ve olgu sunumlarında, hastalardan ve gönüllülerden “Bilgilendirilmiş Onam” alındığını belirten bir ifade yazıda yer almalıdır.

Bulgular

Bulgular; metinde, tablolarda ve grafiklerde mantıklı bir sıra ile sunulmalıdır. Tablo ve grafiklerde yer alan tüm bulgular metinde tekrarlanmamalı, sadece önemli bulgular vurgulanmalı ve özetlenmelidir. Benzer şekilde, grafikler ve tablolar da birbirinin tekrarı olmamalı; grafikler çok sayıda veri barındıran tablolara alternatif olarak kullanılmalıdır.

Tablolar ve Tablo Başlıkları

Tablolar, ana metin içinde değil, her biri ayrı sayfalarda olmak üzere ayrı bir dosya halinde sisteme yüklenmelidir. Tablolar, metni tamamlayıcı ve açıklayıcı olmalı, metin içerisinde sunulan verilerin tekrarını içermemelidir. Tablolar açık ve anlaşılır biçimde düzenlenmelidir. Her bir tablo kısa ve açıklayıcı bir başlığa sahip olmalı, bu başlıklar tablonun üstünde yer almalıdır. Tablolar, metin içindeki geçiş sırasına uygun olarak Arabik (1,2,3,...) rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Tabloların içinde kullanılan kısaltmalar, ana metin içinde tanımlanmış olsalar bile, tablonun hemen altında tanımlanmalıdır. Başka kaynaklardan veri alınmış ise, kaynak dipnot olarak belirtilmelidir. Dipnotlar için simgeler şu şekilde sıralanmalıdır: *, **, ***, †, ‡, §, ¶.

Şekiller ve Şekil Alt Yazıları

Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların tümü “Şekil” olarak adlandırılmalı ve ayrı birer dosya olarak (TIFF veya JPEG formatında) sisteme eklenmelidir. Şekiller, en az 300 DPI çözünürlükte, net ve en az 100x100 mm boyutunda olmalıdır. Şekillerin üzerinde oklar, ok başlıkları, yıldız ve benzeri simgeler, şeklin alt yazısında yer alan açıklamaları desteklemek üzere, kullanılabilir. Şekillerin üzerinde, bir bireyi ya da kurumu belirten herhangi bir bilgi yer almamalıdır.

Şekiller, metin içinde geçiş sırasında uygun olarak Arabik rakamlar ile numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde yazılmalıdır.

Şekillerin açıklamaları, ana metnin sonunda listelenmelidir. Şekillerin alt bölümleri var ise, şekil açıklamaları aşağıdaki formata uygun olarak yapılandırılmalıdır:

Örnek: Şekil 1. a-b. Lamina propria ve submukozada kalretinin immunohistokimyası. (DAP, ×200). Ganglionik zon +++ (a), Hipoganglionik zon ++ (b).

Başka yerde yayınlanmış olan şekiller kullanıldığında, bu konuda izin alınmış olması yazarın sorumluluğundadır.

Tartışma

Tartışma; ana bulguların literatür eşliğinde yorumlanmasını içerir. Çalışmanın yenilik içeren ve önemli özellikleri yanısıra kısıtlılıkları da belirtilmelidir. Bu bölümde ayrıca; konu ile ilgili daha ileri çalışmalar/ klinik uygulamalar/izlenecek yöntemlere dair öneriler geliştirilmelidir. Tartışmanın son paragraf(lar)ı makalenin sonucunu özetlemelidir.

Teşekkür

Eğer varsa, destekleyen kişi ya da kurumlara ilişkin bilgi ve teşekkür bu bölümde yer almalıdır. Örneğin sadece teknik destek veren ya da makalenin yazılmasına yardımcı olan ancak yazarlık kriterlerini karşılamayan kişiler bu bölümde anılmalıdır. Finansal destek ve malzeme desteği de bu bölümde yer almalıdır.

Kaynaklar

Yazarlar, makale konusu ile doğrudan ilgili en güncel kaynakları kullanmalıdır.

Kaynaklar metindeki geçiş sırasına göre Arabik rakamlarla numaralandırılmalı ve dizilmelidir. Kaynak numarası, metnin içinde yazar adı belirtildi ise yazar adından hemen sonra, diğer durumlarda cümle sonunda parantez içinde belirtilmelidir.

Kaynak gösteriminde, Vancouver stili kullanılmalıdır.

Dergilerin kısa isimleri MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals) stiline uygun olmalıdır. Altı ya da daha az sayıdaki yazara kadar tüm yazarlar yazılmalı, yedi ya da daha fazla yazar varsa ilk altı yazar yazılıp, Türkçe makalelerde "ve ark.", İngilizce makalelerde "et al." ibaresi kullanılmalıdır.

Kaynakların yazım stili ve noktalamalar ile ilgili olarak ayrıntılı bilgi ve örnekler https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web adresinden ulaşılabilir. En sık kullanılan kaynak türlerine dair örnekler aşağıda yer almaktadır

Dergi Makaleleri

- ***Standart dergi makalesi (altı ya da daha az sayıda yazar):***

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. Can J Psychiatry. 2016;61:154-8.

- ***Standart dergi makalesi (yedi ya da daha fazla sayıda yazar):***

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. Hematol Oncol. 2018;36:104-9.

- ***Ek sayı(supplement) da yer alan makaleler:***

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. J Orthop Trauma 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- ***Editoryal:***

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] World J Hepatol. 2018;10:892-7.

- ***Basım öncesi elektronik olarak yayımlanan makaleler:***

Stanojic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. Eur J Ophthalmol. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Kitaplar ve Diğer Monograflar

- ***Kitap:*** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. Genetics in Medicine. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.
- ***Kitap bölümü:*** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.
- ***Türkçe kitap bölümü:*** Uysal S. Biyolojik Değişkenlik ve Referans Aralık. Tıbbi Laboratuvar Yönetimi (1) içinde Ed: Önvural B, Çoker C, Akan P, Küme T. Meta Basım, İzmir 2019; 301-307.

Elektronik Materyal

- ***Sadece internet’de yer alan dergilerde yayımlanan makaleler:***

Rolfsjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. PLoS One 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- ***Bir web sitesinin bir bölümü:*** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Lütfen makaleleri tamamıyla “online” olarak <https://www.journalagent.com/deutip/> adresine gönderiniz. Bu adrese, derginin web sayfasından da (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>) ulaşabilirsiniz.

İletişim kurulacak yazarın, tam iletişim adresi, telefon (iş, GSM) ve e-posta adresi dahil yer almalıdır.

Makaleyi göndermeden önce; lütfen aşağıdaki kurallara uyulduğundan emin olunuz:

- Kısaltmalar ilk kez kullanıldığı yerde açıklanır ve parantez içinde gösterilir. Başlık ve Özde kısaltma kullanımından kaçınılmalıdır.
- Metinde, tablolarda ve şekillerde ondalık kesirler Türkçe’de virgül; İngilizce’de nokta ile ayrılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları ve istatistiksel veriler, cümle başına denk gelmedikçe rakamlar ile yazılmalıdır. Birimi olmayan ve dokuza eşit ya da küçük sayılar yazı ile yazılmalıdır.
- Ölçüm sonuçları metrik birimler ile ifade edilmelidir. Laboratuvar sonuçlarının kullanılmakta olan yerel birimler yanısıra *International System of Units (SI)* ile ifade edilmesi uygundur.
- İlaçların ticari isimleri yerine jenerik isimleri kullanılmalıdır.
- Hastalıkların isimleri, Dünya Sağlık Örgütü’nün <https://www.who.int> adresindeki web sitesinde belirtilen başlıklara uygun olmalıdır.

Gönderimi tamamlamadan önce; aşağıdaki tüm dosyaların yüklendiğinden ve tüm bilgilerin girildiğinden emin olunuz:

- Başlık sayfası aşağıdakileri içermelidir:
 - Yazının başlığı ve kısa başlığı
 - Yazarların her birinin adı,soyadı, kurumu, bölümü ve akademik ünvanı
 - İletişim kurulacak yazarın e-posta adresi ve tüm iletişim bilgileri
 - Ana metnin ve özün kelime sayısı, tablo sayısı ve şekil sayısı, kaynak sayısı
 - Çalışma önceden tez ve/veya bildiri şeklinde sunuldu ise bilgilendirme
 - Destek veren kurum ve/veya kişiler var ise bilgilendirme
 - Çıkar çatışması beyanı
- Öz
- Ana metin
- Tablolar
- Şekiller
- Etik Kurul Onayı
- Yayın Hakkı Devir Formu
- Teşekkür (eğer gerekli ise)
- Tüm yazarların ORCID bilgileri

Revizyon gerektiği durumlarda yazar, yazının revize versiyonu yanısıra danışmanların belirttiği konuların her birinin nasıl ele alındığını ve/veya düzeltildiğini ayrıntılı olarak açıklayan bir "Danışmanlara Yanıt" belgesini sisteme yüklemelidir. Revize yazı üzerinde yapılan düzeltme ve değişiklikler işaretlenmiş olmalıdır.

KABUL SONRASI

Son kontrol (proof): Yayımlanmak üzere kabul edilen yazılar, dil bilgisi kuralları, noktalama ve format açısından gözden geçirilir; daha sonra PDF formatında iletişim yazarına son kontrol için gönderilir. Bu aşamada önemli değişiklikler yapılmaz. Yazarın bu son kontrolü, 2 gün içinde tamamlaması beklenir.

DOI numarası: Son kontrolün ardından, yazılara DOI numaraları alınır.

Basılan yazılar: Yazarlar, makalelerine PDF formatında, elektronik dosya olarak herhangi bir ücrete ödemededen ulaşabilirler.

İletişim:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
(DEU Tıp Derg)

Yayın Koordinatörlüğü

35340 İnciraltı-Balçova/ İZMİR

E posta: tipdergisi@deu.edu.tr

Tel: 0090 232 412 2263

Web adresi: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

1. Scope and Main Policies of the Journal
2. Copyright and Authorship
3. Ethical Guidelines
4. Preparation of the Manuscript
 - a. Language
 - b. Basic Principals
 - c. Types of Articles and General Format
 - d. Manuscript sections
5. Submission of the Manuscript
6. Post Acceptance

SCOPE and MAIN POLICIES

Journal of Dokuz Eylul University Medical Faculty (J DEU Med) is published by Dokuz Eylul University Medical Faculty three times a year. The journal publishes basic and clinical research articles from all fields of medicine, review articles on up-to-date topics, case reports, editorials and letters to the editor. Article submissions need to be made electronically (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

It is essential for a submitted article to be non-previously published or under consideration in any other printed or electronic media. If a submitted manuscript has previously been presented at any meeting, the name, date and city in which the meeting was held should be stated in the title page. Besides, it should be mentioned whether a submitted manuscript is a preliminary study or part of a thesis.

The scientific, ethical and legal responsibility for data, opinions and statements of published articles belong to the author(s). The Editors, Editorial Board, Publisher and Dokuz Eylul University Medical Faculty disclaim any responsibility on these issues.

All manuscripts will pass through a pre-evaluation process by the Editorial Board as to whether a submitted manuscript is prepared in accordance with the journal's scope and manuscript preparation rules. The editors may decide to reject or request revision of the format before assigning the manuscript to reviewers.

J DEU Med is a double blind journal and the manuscripts are assigned to at least two reviewers selected among specialists in the related field. J DEU Med aspires to notify authors about the review decision within 6-8 weeks following submission. Considering the suggestions of the reviewers, the editor may request revision of the article. The revision should be completed within 8 weeks. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the manuscript will be evaluated as a new submission.

II

The authors will be informed about the final decision (rejection / acceptance) for the article by the editor.

Any requests for withdrawal of manuscripts close to the final decision, without reasonable explanation, will be rejected.

All authors of a manuscript accepted for publication should consent that editors could make corrections without changing the basic meaning of the text of the manuscript written.

No charge is requested from the author(s) regarding the evaluation and/or publication process of the manuscripts submitted to J DEU Med.

COPYRIGHT and AUTHORSHIP

The author(s) should transfer all their local and international copyrights of their submitted article to “J DEU Med” by the “Copyright Transfer Form” (FORM 1) signed by all authors.

The contribution of each author to the article should be clearly defined on the form.

Following the submission of the article, no change is possible concerning the names or order of the authors. Practices of the journal on this subject are in accordance with the rules of the *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* (<http://www.icjme.org>) and *Council of Science Editors (CSE)* (<https://www.councilscienceeditors.org>).

ETHICAL GUIDELINES

J DEU Med, accepts articles in accordance with the ethical and scientific standards.

The Editorial Office inspects all submitted manuscripts concerning plagiarism and duplication. If an ethical problem is detected, the editorial office will act according to the *Committee on Publication Ethics (COPE)* (<https://publicationethics.org/guidance/guidelines>) guidelines.

For clinical research studies, the approval of Ethics Committee in accordance with “*WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*” (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>); for studies involving animals the approval of Ethics Committee in accordance with “*International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals*” (<http://iclas.org/wp-content/uploads/2013/03/CIOMS-ICLAS-Principles-Final.pdf>) and/or “*Guide for the care and use of laboratory animals*” (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) is required. A copy of the Ethics Committee Approval Form should be submitted online.

Case reports should be prepared with care for the patient privacy. Any kind of definitive information or photographs, hospital registry number or dates which will define the identity of the patient should not be used. Informed consent must also be obtained for case reports.

For experimental studies on animals, measures taken to reduce pain and discomfort should be clearly stated.

The authors should acknowledge and provide information to the Editor on grants or other financial interests or affiliations with institutions, organizations, or companies relevant to the manuscript.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT

Language

J DEU Med accepts the articles written in Turkish and in English. The Turkish as well as the English manuscripts should include title, abstract and keywords in both languages.

Basic Principles

J DEU Med uses the standards called “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication*” (<http://www.icmje.org/recommendations>) stated by ICMJE.

The authors are recommended to follow CONSORT guidelines for randomized trials, STROBE guidelines for observational studies, STARD for diagnostic/prognostic studies, PRISMA for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE for animal pre-clinical studies, TREND for non-randomized behavioral and public health intervention studies and CARE for case reports. The reporting guidelines are available at the EQUATOR Network (www.equator-network.org/home/) and the NLM’s “*Research Reporting Guidelines and Initiatives*” (www.nlm.nih.gov/services/research_report_guide.html) .

Types of articles accepted for submission

Research article

The main feature of a research article is that it contains substantial novel research. Manuscripts on randomized trials, observational studies, diagnostic/prognostic accuracy studies, systematic reviews and meta-analysis, animal pre-clinical studies, non-randomized behavioral and public health intervention studies are considered as research articles.

Review article

Review article is a comprehensive discussion of the recent knowledge on specific topics in medicine, prepared by experts with extensive knowledge and experience in the field who have contributed to the scientific literature. The editor may invite scientists with original research for review articles.

Case report

Case reports are articles about patients which are unique and difficult to diagnose and/or treat and provide new information for the medical literature.

Letter to the Editor

This type of manuscript discusses the importance, missing parts or an overlooked structure of a previously published article. Authors can also submit their comments to the editor on a subject which may be in the reader's field of interest especially on educational cases, in the Letter to the Editor form. Volume, year, issue, page numbers, title and author names of the article mentioned in a Letter to the Editor should be stated clearly.

General format and length of types of articles accepted for submission

| | Sections | Word Count of the Main Text* | Word Count in Abstract | Number of Keywords |
|----------------------|---|-------------------------------|---|--------------------|
| Research Article | Title, Abstract, Keywords, Introduction, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusion, References | 3500 | 250, structured into: Objective, Materials and Methods, Results, Conclusion | 3-6 |
| Review article | Title, Abstract, Keywords, Main Text, References | 5000, may include subheadings | 250, unstructured | 3-6 |
| Case Report | Title, Abstract, Keywords, Introduction, the Patient, Discussion and References | 1500 | 150, unstructured | 3-6 |
| Letter to the Editor | unstructured | 1000 | - | - |

* the main text: excluding Title, Abstract, Keywords, References and Tables-Figures-Images

Manuscript Sections

Title (Başlık)

The title should be clear and comprehensive and should describe the most important aspects of the complete article. The title should not exceed 150 characters and the short title should not exceed 50 characters.

Abstract (Öz)

The abstract should accurately reflect the content of the article and include the aim of the study, basic procedures, main findings and fundamental conclusions. No references are used in the abstract.

Keywords (Anahtar sözcükler)

The key words are chosen to enable retrieval and indexing. Acronyms should be avoided. The keywords should be concordant with the *Index Medicus Medical Subject Headings (MeSH)* terms

(<https://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>). For Turkish “Anahtar Sözcükler” please follow *Türkiye Bilim Terimleri* (<https://www.bilimterimleri.com/>).

Introduction

The “Introduction” section explains briefly and clearly the background and the objective of, or the hypothesis tested by the study.

Materials and Methods

This section includes the description of the participants and the source population; technical information including the identification of methods, equipment and procedures in sufficient detail to allow others to reproduce the results; description of statistical methods with enough detail to establish the appropriateness for the study and to enable the verification of the reported results.

The statistical software package (s) and versions used for statistical analysis should be specified.

The information about the Ethics Committee Approval, including the date and number should be stated in the “Materials and Methods” section. For articles concerning research on humans, a statement should be included that shows Informed Consent of patients and volunteers was obtained .

Results

The results should be presented in logical sequence with the main or most important findings first.

Authors should take care not to repeat all the data in the tables or figures in the text. The text should include only the main findings. Similarly the data should not be duplicated in tables and graphs and graphs should be utilized as alternatives to tables with many entries.

Tables

Tables should be presented within the main document following the reference list with each table on a separate page. The tables should be explanatory for the text and should not duplicate the data given in the text. The tables should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title should be provided for all tables and the titles should be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables even if they are defined within the main text. The symbols for footnotes may be aligned as: *, **, ***, †, ‡, §, ¶. Tables should be arranged clearly to provide an easy reading. If data has been obtained from other sources, it is the authors responsibility to obtain permission and the source should be indicated as a footnote.

Figures

The figures, graphics and photographs are all named as “Figure” and should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format). The minimum resolution of each submitted figure should be 300DPI, and the figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions 100x100 mm). Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks and similar marks can be used on the images to support figure legends. Any information within the images that may indicate an

individual or institution should be blinded. The figures should be numbered with Arabic numerals consecutively in the order they are referred to within the main text. Figure legends should be listed at the end of the main document. When there are figure subunits, the figure legends should be structured in the following format:

Example: Figure 1. a-b. Immunohistochemistry of kalretinin in lamina propria and submucosa. (DAP, ×200). Ganglionic zone +++ (a), Hypoganglionic zone ++ (b).

It is the responsibility of the authors to acquire copyright permissions if any tables, figures and other images previously printed are used in their manuscript.

Discussion

The discussion contains the explanations of the main findings in the light of literature. The new and important aspects as well as the limitations of the study should be stated. The implications for future research/clinical practice/policy also need to be explored. The last paragraph(s) of the discussion should summarize the conclusions of the study.

Acknowledgements

This section includes information regarding the supporting institution(s) or person(s) if applicable. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help or writing assistance. Financial and material support should also be acknowledged.

References

The authors should use up-to-date references directly related to the subject of their article and take care to use Turkish references when sufficiently relevant.

References should be numbered with arabic numerals in the order of citation in the main text. References should be indicated in parenthesis at the end of the sentence or just after the author's name if mentioned in the text.

The references should follow the Vancouver style .

Abbreviations of journal titles should be done in accordance with journal abbreviations used in MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). For publications with 6 or fewer authors, a list of all authors is required, for publications with 7 or more authors, the first 6 authors should be listed, followed by "et al".

Detailed information about reference styles and punctuations with samples are available at https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Please find below the examples for the most frequently used references:

Articles in Journals

- **Standard journal article (with six or less authors):**

Kutcher S, Wei Y, Coniglio C. Mental health literacy: past, present, and future. *Can J Psychiatry*. 2016;61:154-8.

- **Standard journal article (with seven or more authors):**

Zhou S, Ma Y, Shi Y, Tang L, Zheng Z, Fang F, et al. Mean platelet volume predicts prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2018;36:104-9.

- **Article in a supplement:**

Yoon RS, Patel JN, Liporace FA. Nail and Plate Combination Fixation for Periprosthetic and Interprosthetic Fractures. *J Orthop Trauma* 2019;33 (Suppl 6):S18-S20.

- **Editorial:**

Dirchwolf M, Marciano S, Martínez J, Ruf AE. Unresolved issues in the prophylaxis of bacterial infections in patients with cirrhosis. [Editorial] *World J Hepatol*. 2018;10:892-7.

- **Article published electronically ahead of the print version:**

Stanojcic N, Hull C, O'Brart DP. Clinical and material degradations of intraocular lenses: A review. *Eur J Ophthalmol*. 2019 Aug 6: 1120672119867818. [Epub ahead of print]

Books and Other Monographs

- **Book with editor(s) as author:** Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF, editors. *Genetics in Medicine*. 6th ed. Pennsylvania: WB. Saunders; 2001.

- **Chapter in a book:** Kelly A, Stanley CA. Hyperinsulinism. In: Sarafoglu K, Hoffman GF, Roth KS, editors. *Pediatric Endocrinology and Inborn Errors of Metabolism*. 1st ed. New York: Mc Graw-Hill Companies; 2009:465-78.

Electronic Material

- **Article only the internet:**

Rolfjord LB, Skjerven HO, Bakkeheim E, Berents TL, Carlsen KH, Carlsen KCL. Quality of life, salivary cortisol and atopic diseases in young children. *PLoS One* 2019 Aug 30;14(8):e0214040. doi: 10.1371/journal.pone.0214040. Erişim adresi:

<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0214040>

- **Part of a homepage/Web site:** European Clinical Research Infrastructure Network [Internet]. Trial Management. [Erişim tarihi: 02 Eylül 2019]. Erişim adresi: <https://www.ecrin.org/activities/trial-management>.

SUBMISSION of the MANUSCRIPT

Please submit manuscripts exclusively online at: <https://www.journalagent.com/deutip/> which is also available at the web site of the journal (<https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>).

Before submitting the manuscript please ensure the following :

- The abbreviations must be defined the first time they are used and should be displayed in parentheses after the definition. Authors should avoid abbreviations in the title, abstract and at the beginning of the sentences.
- Decimal fractions in the text, tables and figures should be separated by decimals points in sections in English and commas in sections in Turkish.
- Measurements should be reported in metric units. It is appropriate to state the laboratory results in the International System of Units (SI) as well as the local units being used.
- Measurements and statistical data should be stated as numbers unless at the beginning of the sentence. Numbers with no unit and ≤ 9 should be stated in written form.
- Generical names of the drugs should be preferred instead of the commercial names.
- The names of the diseases should be in accordance with the Health Topics of World Health Organization stated at <https://www.who.int>.

Before ending the submission, please be sure that all files below are uploaded:

- Title page
 - o The title and short title
 - o The name, affiliation and academic degree of each author
 - o The e mail address and full contact information of the correspondence author
 - o The word count for the main text and the abstract
 - o Number of figures, tables and number of references
 - o The information about whether submitted manuscript has previously been presented at a meeting (name, date, city) and whether it is a preliminary study or part of a thesis
 - o Sources of support
 - o Conflict of Interest declaration
- Abstract
- Main text
- Figures
- Ethical approval and informed consent
- Transfer of Copyright Agreement Form
- Acknowledgements (if necessary)
- ORCID IDs of all authors

If a revision is required, along with the revised version of the manuscript, the author should submit a “Response to Reviewers” which states in detail how each issue raised by the reviewers has been covered. The revised manuscript should be marked and/or annotated regarding the revisions.

POST ACCEPTANCE

Proofs: Manuscripts accepted for publication are edited for grammar, punctuation and format; then a PDF proof is sent to the corresponding author to check for editing and type setting accuracy. Major changes to the articles as accepted for publication will not be considered at this stage. The author is expected to complete the proof check within 2 days.

DOI number: Following the proof check, the manuscripts are provided with a DOI number and published on the journal’s webpage.

Offprints: The electronic files of typeset articles in Adobe Acrobat PDF format are provided free of charge.

Correspondance:

Dokuz Eylül University Medical Faculty

(J DEU Med) Editorial Office

35340 – IZMIR/TURKEY

E-mail: tipdergisi@deu.edu.tr

Phone: 0090 232 412 2263

Web site: <https://tip.deu.edu.tr/tr/tip-fakultesi-dergisi/>