

Cilt/Vol 4 Sayı/Number 13 Mart/March 2013

ISSN: 1308 – 7185



**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**  
**MEDICAL JOURNAL OF THE MUSTAFA KEMAL UNIVERSITY**

**Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını**  
**Medical Journal of the Mustafa Kemal University**

**Yılda 4 kez yayınlanır.**

Makale gönderim adresi: [mkutipdergi@gmail.com](mailto:mkutipdergi@gmail.com)

**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**  
**Medical Journal of the Mustafa Kemal University**

**Mustafa Kemal Üniversitesi adına Sahibi**

Rektör Prof. Dr. Hüsnu Salih Güder

**Baş Editör:**

Tıp Fakültesi Dekanı: Prof. Dr. Ömer Faruk Kökoğlu

**Editörler:**

Doç. Dr. Mustafa ARSLAN  
Doç. Dr. Ali KARAKUŞ  
Yrd. Doç. Dr. Erhan YENGİL

Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dekanlığı  
tarafından yayınlanmaktadır.

**Dil Editörleri:**

Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI  
Yrd. Doç. Dr. Seçkin AKKÜÇÜK

**Hazırlık ve Baskı:**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Biyostatistik Danışman:**

Doç. Dr. Cahit ÖZER  
Doç. Dr. Nazan SAVAŞ

**Sorumlu Yazı İşleri Müdürü:**

Enver Sedat Borazan  
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Sekreteri  
ISSN: 1308–7185

**Dergi Sekreterliği:**

Yrd. Doç. Dr. Fatih SEFİL  
Dr. İbrahim ORTANCA  
Dr. Gökhan DEMİRKIRAN  
Dr. Ali ERSOY

Yılda 4 kez yayınlanır.

Makale gönderim adresi: mkutipdergi@gmail.com

**Yazışma Adresi:**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi  
Mustafa Kemal Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
31100 Antakya/HATAY  
Tel : (326) 2455114  
Faks: (326) 2455305

## DANIŐMA KURULU

Prof.Dr.Ali Ulvi HAKVERDİ	Doç.Dr.Aydiner KALACI
Prof.Dr.Taşkın DUMAN	Doç.Dr.Senem ERDOĞMUŐ
Prof.Dr.Ahmet Namık KİPER	Doç.Dr.Cemil TÜMER
Prof.Dr.Hasan KAYA	Doç. Dr. Sadık GÖRÜR
Prof.Dr.Mehmet YALDIZ	Doç.Dr.Gölnaz ÇULHA
Prof. Dr.Fatih YALÇIN	Doç.Dr.Çağla ÖZBAKIŞ AKKURT
Prof.Dr.Selim TURHANOĞLU	Doç.Dr.AsenaÇiğdem DOĞRAMACI
Prof.Dr.Yaşar Can BAYDİNÇ	Doç.Dr.Şemsettin OKUYUCU
Prof.Dr.Ayşe Dicle TURHANOĞLU	Doç.Dr.Hayal GÜLER
Prof.Dr.Ali BALOĞLU	Doç.Dr.Esra OKUYUCU
Prof.Dr.Yaşar ÇOKKESER	Doç.Dr.Ayşe YILDIRIM
Prof.Dr. Ali ÖZCAN	Doç.Dr.İyad FANSA
Prof.Dr. İsmet Murat MELEK	Doç.Dr. Nihat ŞEN
Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ	Doç.Dr.A.Burak AKÇAY
Prof. Dr. Mehmet GÜNDOĞDU	Doç.Dr.Yunus DOĞRAMACI
Prof. Dr. Celaletdin CAMCI	Doç.Dr.Nazan SAVAŞ
Prof. Dr. Alper SEVİNÇ	Doç.Dr.Mehmet DEMİR
Prof. Dr. Ali KESKİN	Doç.Dr.Süleyman OKTAR
Prof. Dr. İmdat DİLEK	Doç.Dr.Zafer YÖNDEN
Doç.Dr.Tacettin İNANDI	Doç.Dr.Meryem ÇETİN
Doç.Dr.Nizami DURAN	Doç.Dr.Oktay Hasan ÖZTÜRK
Doç.Dr.Ertap AKOĞLU	Doç.Dr.Mustafa ARI
Doç.Dr.Sebahat GENÇ	Doç.Dr.Ömer EVİRGEN
Doç.Dr.Yusuf ÖNLEN	Doç.Dr. Bülent AKÇORA
Doç.Dr.Sabahattin OCAK	Doç.Dr. Güven KUVANDIK
Doç.Dr.Esin ATİK DOĞAN	Doç.Dr. Cem ZEREN
Doç.Dr.Hüseyin ÖKSÜZ	Doç.Dr. Fatmagöl BAŐARSLAN
Doç.Dr.Mehmet DURU	Doç.Dr. Mustafa KURT
Doç.Dr.Sinem KARAZİNCİR	Doç.Dr. Erkan YULA
Doç.Dr.Muhyittin TEMİZ	Doç.Dr.Melek İNCİ
Doç. Dr. Mehmet Rami HELVACI	Doç.Dr.Vicdan MOTOR
Doç.Dr.Cumali GÖKÇE	Doç.Dr.Harun ALP
Doç.Dr.Hasan HALLAÇELİ	Doç.Dr.Mürsel DAVARCI
Doç.Dr.Cahit ÖZER	Doç.Dr.Mehmet İNCİ
Doç.Dr.Burçin ÖZER	Doç.Dr. Ramazan AKÇAN

## İÇİNDEKİLER

### ÖZGÜN MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

**Alopesi Areatada Topikal Psoralen ve Ultraviole A Fotokemoterapisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi**  
Bilge Bülbül Şen, Özlem Ekiz, Emine Nur Rifaioğlu, Tuğba Şen, Asena Çiğdem Doğramacı  
*Evaluation of the efficacy of topical psoralen and ultraviolet A photochemotherapy in alopecia areata*.....1-8

**İsotretinoin Tedavisinin Nötrofil/Lenfosit Oranı ve diğer Hemogram Parametrelerine Etkisinin Değerlendirilmesi**  
Pınar Özüguz, Seval Doğruk Kaçar, Serap Polat, Sena Ulu, Şemsettin Karaca  
*Evaluation of the efficacy of isotretinoin treatment on neutrophil/lymphocyte ratio and the other hemogram parameters*.....9-14

**Uyku Apne Sendromu olan Hastalarda Kardiyovasküler Hastalığın Bir Göstergesi olan Aortik Sertliğin Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi**  
Savaş Sarıkaya, Şafak Şahin, Lütfi Akyol, Turan Aktaş, Yavuz Selim İntepe, Elif Börekçi, Yunus Keser Yılmaz  
*Assesment of Aortic Stiffness as an Indicator of Cardiovascular Disease in Patients with Obstructive Sleep Apnea by Using Echocardiography*.....15-20

**Büyük Safen Ven Yetmezliğinde Endovenöz Lazer Ablasyon Tedavisi Tecrübelerimiz**  
Özgür Bulut, Ümit Halıcı, Atilla Kanca, Soner Sanioglu  
*Our Experiences about Endovenous Laser Ablation Therapy in Great Saphenous Vein Insufficiency*.....21-25

### DERLEME/REVIEW

**Genden Tedaviye Yeni Yaklaşımlar: Kodlanmayan Nükleik Asitler**  
Hasret Ecevit, Sedat Motor, Müzeyyen İzmirli  
*New Approaches from Gene to Therapies: Non-Coding Nucleic Acids*.....26-34

### OLGU SUNUMU/CASE REPORT

**Birinci Trimesterde Saptanan İki Akrani Olgusu**  
Nesrin Atcı, Ayşe Güler, Hakan Yeral, Atilla Karateke, Hanifi Bayaroglu  
*Two Cases Of Acrania Diagnosed in the First Trimester*.....35-38

**Düşme Hikayesi Bulunan Bir Ateşli Silah Yaralanma Olgusu; Olay Yeri İncelemenin Önemi**  
Hüseyin Kafadar, Safiye Kafadar  
*A Case with a History of Falling Gunshot Wound; Importance of Crime Scene Investigation*.....39-42

**Anesteziye Merkezi Venöz Kateterizasyonda Ultrasonografi Kullanalım mı? (Üç Olgu Sunumu)**  
Kasım Tuzcu, Murat Karcioğlu, Işıl Davarcı, Onur Koyuncu, Sedat Hakimoğlu, Orcan Habib, Çağla Özbakış  
Akkurt, Selim Turhanoglu  
*Should We Use Ultrasonography for Central Venous Catheterization in Anesthesia?  
(Three Case Reports)*.....43-47

## ALOPESİ AREATADA TOPIKAL PSORALEN VE ULTRAVİOLE A FOTOKEMOTERAPİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### Evaluation of the efficacy of topical psoralen and ultraviolet A photochemotherapy in alopecia areata

*Bilge Bülbül Şen\*, Özlem Ekiz\*, Emine Nur Rifaioğlu\*, Tuğba Şen\*, Asena Çiğdem Doğramacı\**

*\*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, Hatay*

#### Özet

**Amaç:** Alopesi areata (AA), saç folliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Bu çalışmada AA'lı hastalarda topikal psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Ocak 2009 ve Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimiz fototerapi ünitesinde AA tanısı ile topikal PUVA tedavisi gören hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi. Klinik yanıt, yeni kıl çıkışı %75 ve üzerinde ise "iyi yanıt", %51-74 ise "orta yanıt", %50 ve altında ise "yanıt yok" olarak tanımlandı.

**Bulgular:** Çalışmaya yaşları 3 ile 59 arasında değişen 32 hasta dahil edildi. On dördü kadın (%43.8), 18'i erkek (%56.3) olan hastaların 9 tanesinin yaşları 18 altındaydı. Hastalık süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi. On dört hastada (%43.8) iyi yanıt, 9 hastada (%28.1) orta yanıt saptandı ancak 9 hastada (%28.1) tedaviye yanıt elde edilemedi. Hastaların total seans sayısı ortalaması  $70.1 \pm 32.5$  ve total kümülatif doz ortalaması  $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$  olarak belirlendi. Fototerapiye bağlı akut yan etkiler sadece üç hastada izlendi.

**Sonuç:** Topikal PUVA fotokemoterapisi AA'da etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi yöntemidir.

**Anahtar kelimeler:** Alopesi areata, fototerapi, fotokemoterapi

#### Abstract

**Aim:** Alopecia areata (AA) is a chronic inflammatory skin disease that affects the hair follicles. In this study, we aimed to evaluate the efficacy and safety of topical psoralen and ultraviolet A (PUVA) treatment in patients with AA.

**Material and methods:** The data of the patients with AA who were treated in phototherapy unit of our clinic between January 2009 and December 2012 were analyzed retrospectively. Clinical response was named as "good response", "moderate response" or "no response" when the new hair output is 75% and higher, 51-74%, 50% and below, respectively.

**Results:** Thirty two patients whose ages between 3 and 59 were included to the study. Fourteen (43.8%) were female, 18 (56.3%) male patients, 9 of them were under 18 years of age. Duration of disease of the patients ranged from 6 months to 20 years. Fourteen patients had good response (43.8%), 9 patients (28.1%) had moderate response but the response to treatment could not be obtained in 9 patients (28.1%). The mean total number of sessions was  $70.1 \pm 32.5$  and the mean total cumulative dose was  $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$ . Acute side effects of phototherapy were observed in three patients.

**Conclusion:** Topical psoralen and ultraviolet A (PUVA) photochemotherapy is an effective and safe treatment modality in AA.

**Key words:** Alopecia areata, phototherapy, photochemotherapy

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2013

## Giriş

Alopesi areata (AA), saç folliküllerini etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). İnsidansı%2 olarak bildirilmekle birlikte, yaşam boyu hastalığın ortaya çıkma riski %1.7'dir (2). Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöryel kalıtıldığı düşünülmektedir (1). AA genetik yatkınlık ve çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkan organ spesifik otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2,3).

AA klinik olarak sınırları net, oval şekilli, skatris bırakmayan yamasal saç kaybı şeklinde görülmektedir (1). Saçlı deride odaklar halinde bulunabilir. Tüm saçlı deride saç dökülmesine neden olduğunda "alopeci totalis", saç ve vücut kıllarının diffüz olarak dökülmesi durumunda ise "alopeci üniversalis" olarak isimlendirilir. Ayrıca saçlı deri arka kısmı ve kulak üzerlerinde çelenk benzeri dağılım gösteren saç dökülmesi tipi ofiyazis olarak bilinmektedir. AA'da %10-15 oranında tırnak tutulumu da bildirilmektedir (1).

Hafif olgularda spontan remisyon görülebilmekle birlikte relaps oranları yüksektir (1,4).Tedavi saç çıkışının indüklenmesi ve inflamasyonun azaltılmasına dayanır. Topikal, intralezyonel ve sistemik kortikosteroidler, minoksidil, antralin, topikal immünoterapi, siklosporin ve fototerapi kullanılan tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır (1).Literatürde AA'da psoralen ve ultraviyole A (PUVA) fototerapisinin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (5-13).

Bu çalışmada AA'lı hastalarda topikal PUVA fotokemoterapisinin etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve yöntemler

Çalışmamıza Ocak 2009 ve Aralık 2012 tarihleri arasında kliniğimiz fototerapi ünitesinde AA tanısı ile topikal PUVA tedavisi gören hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, tutulum tipi, önceki tedavileri, deri tipi, toplam seans sayısı, kümülatif dozları, tedaviye bağlı gelişen akut yan etkiler ve tedavi yanıtlarıretrospektif olarak kaydedildi.

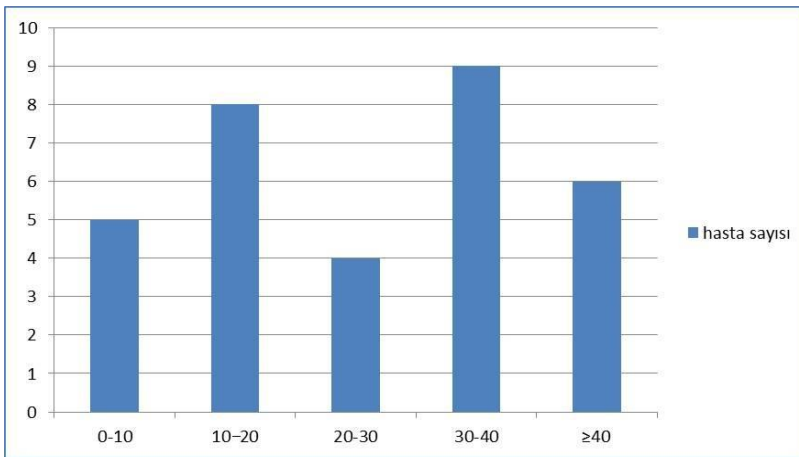
Çalışmaya dahil edilen bütün hastalar tedavi öncesi fototerapi için kontrendikasyon varlığı açısından değerlendirilmiş ve hastalardan yazılı onam belgesi alınmıştı. AA'lı hastalara topikal PUVA tedavisi, başlangıçta haftada üç seans olmak üzere, Waldmann UV 200 AL cihazı ile uygulandı. Saç dökülmesi olan bölgeye 8 metoksipsoralen jel (% 0,1) sürüldükten 15-30 dakika sonra ultraviyole A (UVA) verildi. UVA başlangıç dozu bütün deri tipleri için0.50J/cm<sup>2</sup>olarak kabul edildi. Eritem gelişmezse haftada bir0.50 J/cm<sup>2</sup>doz artışı (sırayla 1 J/cm<sup>2</sup>, 1.5 J/cm<sup>2</sup>,2 J/cm<sup>2</sup>, 2.5J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde)yapıldı. Semptomatik eritem

gelişirse doz artışı yapılmadı, seans atlandı. Şikayetler gerileyince eritem gelişen seanstan bir önceki seanstaki doz ile tedaviye tekrar başlandı. Tam yanıt alınana kadar doz artırılmaya devam edildi ancak seans başı UVA dozu maximum  $10 \text{ J/cm}^2$ 'e kadar çıkıldı. Klinik yanıt, yeni kıl çıkışı %75 ve üzerinde ise “iyi yanıt”, %51-74 ise “orta yanıt”, %50 ve altında ise “yanıt yok” olarak tanımlandı.

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program v19) programı kullanılarak istatistiksel açıdan değerlendirildi. Tedaviye yanıt ve cinsiyet arasındaki ilişki Ki-kare testi ile değerlendirildi. Dağılımların normalliği Kolmogorow Smirnov testi ile değerlendirildi. Yaş dağılımı normal olduğu için tedaviye yanıt ve yaş arasındaki ilişki değerlendirilirken Student t testi kullanıldı. Hastalık süreleri dağılımı normal olmadığından tedaviye yanıt ve hastalık süreleri arasındaki ilişki değerlendirilirken Mann Whitney U testi kullanıldı.

### **Bulgular**

Çalışmaya alınan 32 hastanın yaşları 3-59yıl arasında değişmekteydi (ortalama  $27.3 \pm 14.6$  yıl). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1’de görülmektedir. On dördü kadın (%43.8), 18’i erkek (%56.3) olan hastaların 9 tanesi 18 yaş altındaydı. Hastaların hastalık süreleri 6 ay ile 20 yıl arasında değişmekteydi (ortalama  $62.6 \pm 68.1$  ay). Hastaların tutulum tiplerine dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.



**Şekil 1.** Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Fototerapi öncesinde hastaların hepsi topikal, intralezyonel ve sistemik kortikosteroidler, minoksidil ve antralin tedavilerinden en az bir tanesi kullanmış ancak bu tedavilerden fayda görmemişlerdi. Çalışmaya alınan hastaların 14 tanesinde alopesi areataya ek bir sistemik hastalık bulunmaktaydı (Tablo 2).

Hastaların fototerapiye yanıtları değerlendirildiğinde, 14 hastada (%43.8) iyi yanıt, 9 hastada (%28.1) orta yanıt alındı, 9 hastada (%28.1) ise tedaviye yanıt alınmadı. Tedavi yanıtlarının tutulum tiplerine göre dağılımı Tablo 1’de görülmektedir.

**Tablo 1. Hastaların tutulum tiplerine dağılımı ve tedavi yanıtları**

Tutulum tipi	İyi yanıt n (%)	Orta yanıt n (%)	Yanıt yok n (%)	n (%)
Alopesi areata	9	4	3	16 (%50)
Ofiyazik tutulum	3	3	-	6 (%18.8)
Alopesi totalis	1	2	3	6 (%18.8)
Alopesi universalis	1	-	3	4 (%12.5)
Total	14 (%43.8)	9 (%28.1)	9 (%28.1)	32 (%100)

**Tablo 2. Hastaların eşlik eden hastalıklara göre dağılımı**

Hastalık	Hasta sayısı	%
Anksiyete bozukluğu	3	9.4
Vitamin B12 eksikliği	2	6.2
Hipotiroidi	2	6.2
Demir eksikliği anemisi	2	6.2
Atopik dermatit	1	3.1
Diabetes mellitus	1	3.1
Ülseratif kolit	1	3.1
Hepatit	1	3.1

Tedavi yanıtı ile yaş ( $p=0.493$ ), cinsiyet ( $p=0.96$ ), hastalık süreleri ( $p=0.344$ ) ve tutulum tipleri (AA;  $p=0.433$ , ofiyazik tutulum;  $p=0.15$ , alopesi totalis;  $p=0.314$ , alopesi universalis;  $p=0.057$ ) arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların total seans sayısı ortalaması  $70.1 \pm 32.5$  (Aralık 11-137) ve total kümülatif doz ortalaması  $450.1 \pm 284.8 \text{ J/cm}^2$  (Aralık 13-990.9) olarak belirlendi. Fototerapiye bağlı akut yan etkiler açısından sadece 3 hastada eritem görüldü.



## Tartışma

AA sık görülen bir deri hastalığıdır. Hastalarda aile öyküsü bulunabilmektedir (1). Ayrıca hastalığın etyopatogenezinde immünolojik faktörler (humoral immünite, hücrel immünite, sitokinler) enfeksiyonlar, nörolojik faktörler ve emosyonel stres suçlanmaktadır (2,3). Diğer otoimmün hastalıklar ile birliktelik sık görülmektedir (1). En sık ortaya çıktığı yaşlar 10-20 ve 30-40 arasındadır (1). Kadın erkek oranı genellikle eşittir (2). Bizim çalışmamızda da hastaların daha çok bu yaş gruplarında olduğu görüldü. Ayrıca kadın erkek oranı birbirine yakın olarak bulundu.

AA'da hastalığın seyri çok değişkendir. Bazı hastalarda spontan düzelme görülürken bazılarında sık nüks veya tedaviye direnç olabilmektedir (5). Erken yaşta ortaya çıkan, alopesi totalis, alopesi üniversalis, ofiyazik tipi veya tırnak tutulumu olan olgularda prognoz daha kötüdür (1,4). Bununla birlikte çalışmamızda tedavi yanıtı ile yaş ve tutulum tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tedavide hastalığın aktivitesinin durdurulması amaçlanmaktadır (3). Topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, tretinoin, minoksidil sıklıkla ilk tedavi seçenekleridir. Ancak yaygın hastalığı olanlarda bu tedavilerin başarısı yetersiz kalmaktadır (6). Sistemik kortikosteroidler ve sikloporin ise yaygın ve şiddetli AA'da tercih edilmekle birlikte yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları kısıtlanmaktadır (6). Yaygın veya dirençli hastalığı olanlarda ve diğer tedaviler açısından kontraendikasyonu olan hastalarda fototerapi bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Çalışmamızda hastaların yarısında ofiyazik tutulum, alopesi totalis veya alopesi üniversalis bulunmaktaydı ve hastaların hepsifototerapi öncesi en az bir tedavi kullanmış ancak bu tedavilerden fayda görmemişlerdi.

Literatürde AA'da PUVA fototerapisinin etkinliğini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır (5-13). Bu çalışmalardan bazılarında oral PUVA'nın AA'da etkili bir tedavi seçeneği olmadığı belirtilmektedir (5,6). Taylor ve Hawk'ın yaptığı retrospektif çalışmada PUVA tedavisi ile AA'lı hastalarda %6.3, alopesi totalisli hastalarda %12.5 ve alopesi üniversalisli hastalarda %13.3 olmak üzere tedavi başarı oranları düşük olarak bildirilmiştir (6). Healy ve Rogers'ın çalışmasında ise daha yüksek başarı oranları elde edilmekle birlikte bu oranların spontan iyileşme oranlarına benzer olduğu ve tedavi sonrası nüks oranlarının da yüksek olduğu belirtilmiştir (5). Benzer olarak başka bir çalışmada PUVA tedavisi uygulanan 30 AA'lı hastanın 9'unda %60 üzerinde iyileşme saptanmıştır ancak bu hastaların 8'inde takiplerde nüks görülmüştür (7).

Whitmont ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada ise 15 alopesi totalisli hastada ortalama 88.5 seans (ortalama kümülatif doz 444 J/cm<sup>2</sup>) ve 11 alopesi universalisli hastada ortalama 125.2 seans (ortalama kümülatif doz 593 J/cm<sup>2</sup>) PUVA tedavisi sonrasında sırasıyla %60 ve %64 oranlarında %50'nin üzerinde iyileşme saptanmıştır. Ek olarak bu çalışmada 5 yıllık takipte hastaların sadece %21'inde nüks görüldüğü bildirilmiştir (8). Ülkemizden Şahin ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada da 24 AA'lı hastanın %37.5'inde PUVA tedavisi ile %75 oranında iyileşme saptanmıştır (9). Her iki çalışmada da oral PUVA'nın yaygın ve şiddetli olgularda iyi bir tedavi alternatifi olabileceği belirtilmiştir. AA'da topikal PUVA uygulaması ise literatürde ilk kez Weissmann ve arkadaşlarının çalışmasında, 5 hastada başarılı olarak bildirilmiştir (10). Başka bir çalışmada ise 9 AA, 11 alopesi totalis ve universalis tanılı hastaya türban PUVA uygulanmıştır (11). Hastaların saç derisine % 0.0001 oranında seyreltilmiş 8 metoksi psoralen solüsyonu bir havlu kullanılarak 20 dakika süreyle uygulanmış arkasından UVA verilmiştir. Çalışmada 6 hastada tam, 9 hastada kısmi olmak üzere 15 hastada saç çıkışı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin AA'da etkili ve sistemik PUVA'a göre çok daha güvenli ve iyi tolere edilen bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (11).

Literatürde ayrıca AA'da topikal 8 metoksipsoralen ile birlikte fototoksik dozlarda UVA uygulaması yapılan iki çalışma bulunmaktadır (12,13). Bu çalışmaların ilkinde alopesi totalis veya universalis olan hastaların %56'sında ve AA olan hastalarında %84'ünde iyi veya mükemmel yanıt alınmıştır. Hastalara topikal psoralen ile birlikte deri tipine göre 6-20 J/cm<sup>2</sup> UVA uygulanmış. Ortalama total UVA dozu 42 J/cm<sup>2</sup> olarak belirtilmiştir (12). Diğer çalışmada ise 35 dirençli AA'lı hastaya topikal psoralen sonrası başlangıç dozu 6J/cm<sup>2</sup> olacak şekilde UVA verilmiş. Tedavi 3 ayda bir kez uygulanmıştır. UVA dozu fototoksik reaksiyona, saç çıkışına göre ve maksimum 4 seans kadar olacak şekilde, her seansta 1 J/cm<sup>2</sup> artırılmıştır. Hastaların %40'ında tam yanıt, %17'sinde kısmi yanıt alınmıştır. Çalışmada herhangi bir ciddi yan etki görülmezken, hastaların %62.86'da ilk seanstan sonra bir hafta süren eritem ve yanma hissi görülmüştür. Seans sayısı artıkça yan etki olan hasta sayısı oldukça azalmıştır. Çalışmada yaş, cinsiyet, aile hikayesi, lezyon sayısının yanıtı etkilemediği ancak tam yanıt olan hastalarda hastalık süresinin daha kısa olduğu belirtilmiştir. Ortalama total UVA dozu diğer PUVA uygulamalarına göre belirgin farkla 22J/cm<sup>2</sup> olarak belirtilmiş ve bu tedavi protokolünün daha güvenli olduğu vurgulanmıştır (13). Ancak fototoksik dozlardaki UVA uygulamasının uzun dönem etkilerinin takip edilmesi ve tedavinin güvenliğinin teyit edilmesi gerekmektedir.

Yapılan alışmalarda PUVA tedavisinin farklı yöntemlerle ve farklı protokoller ile uygulanması sonuçların karşılaştırılmasında glge neden olmaktadır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda hastaların %71.9'unda kozmetik olarak kabul edilebilir düzeyde %50'nin üzerinde sa çıkışı sağlandı.

Sistemik PUVA tedavisi sırasında başağrısı, mide bulantısı ve ilaca bağlı sistemik yan etkileri olabilmektedir. Ayrıca ocuk hastaların tek başına kıpırdamadan PUVA kabininde durması bazen zor olabilmektedir. Topikal PUVA'nın ise ilaç ile ilişkili bu yan etkilerin görülmemesi, tüm vücudun UVA'ya maruz kalmaması, kapalı kabinde durma ve tedavi sonrası gzlk takma zorunluluğunun olmaması gibi avantajları bulunmaktadır. Topikal PUVA'da eritem, yanma ve postinflamatuvar hiperpigmentasyon gibi lokal yan etkiler beklenmektedir. Bizim alışmamızda da sadece 3 hastada eritem görüldü. Bu açıdan topikal PUVA tedavisinin hastalar tarafından iyi tolere edildiği söylenebilir. Bununla birlikte fototerapi alan bütün hastaların uzun dönem yan etkiler açısından izlenmesi önerilmektedir. PUVA'nın terapotik etkisi farklı mekanizmalar ile immünsupresyon yapması ile açıklanmaktadır. PUVA'nın, AA'da kıl follikülleri çevresinde mononükleer ve Langerhans hücre infiltrasyonunu azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir (3). T hücre fonksiyonlarını ve antijen sunumunu etkileyerek kıl folliklne karşı yönlenmiş olan immün saldırıyı baskıladığı sonuçta fotoimmnolojik etkileri yoluyla etkili olduğu düşünülmektedir (14).

Sonuç olarak sistemik tedaviler açısından kontraendikasyonu bulunan, diğer tedavilerden fayda görmeyen, yaygın tutulumu olan AA'lı hastalarda topikal PUVA fotokemoterapisi etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi seçeneği olabilir.

### **Teşekkür**

Fedakr ve özverili çalışmalarından dolayı dermatoloji kliniğimizin fototerapi ünitesinin sorumlu hemşiresi Nazmiye ınar'a teşekkür ederiz.

### **Kaynaklar**

1. Oğuz O. Alopesi Areata. In: Tüzün Y, Grer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V, eds. Dermatoloji, 3.c baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:1318-1324.
2. Paus R, Olsen EA, Messenger AG. Hair Growth Disorders. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th eds. New York, McGraw-Hill, 2008:762-765.

3. Wasserman D, Guzman-Sanchez DA, Scott K, McMichael A. Alopecia areata. *Int J Dermatol*. 2007;46(2):121-131.
4. Mitchell AJ, Balle MR. Alopecia areata. *Dermatol Clin*. 1987;5(3):553-564.
5. Healy E, Rogers S. PUVA treatment for alopecia areata – does it work? A retrospective review of 102 cases. *Br J Dermatol*. 1993;129:42-44.
6. Taylor CR, Hawk JLM. PUVA treatment of alopecia areata partialis, totalis and universalis: Audit of 10 years' experience at StJohn's Institute of Dermatology. *Br J Dermatol*. 1995;133:914-918.
7. van der Schaar WW, Sillevius Smith JH. An evaluation of PUVA-therapy for alopeciaareata. *Dermatologica* 1984;168:250-252.
8. Whitmont KJ, Cooper AJ. PUVA treatment of alopecia areata totalis and universalis: a retrospective study. *Australas J Dermatol* 2003;44:106-109.
9. Sahin S, Yalçın B, Karaduman A. PUVA treatment for alopecia areata. Experience in a Turkish population. *Dermatology* 1998;197:245-247.
10. Weissmann I, Hofman C, Wagner G, Plewig G, Braun-Falco O. PUVA-therapy for alopecia areata. *Arch Dermatol Res* 1978;262:233-236.
11. Broniarczyk-Dyla G, Wawrzycka-Kaflik A, Dubla-Berner M, Prusinska-Bratos M. Effects of psoralen-UV-A-Turban in alopecia areata. *Skinmed*. 2006;5(2):64-68.
12. Mohamed Z, Bhourri A, Jallouli A, Fazaa B, Kamoun MR, Mokhtar I. Alopecia areata treatment with a phototoxicdose of UVA and topical 8-methoxypsoralen. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:552-555.
13. Kamel MM, Salem SA, Attia HH. Successful treatment of resistant alopecia areata with a phototoxic dose of ultraviolet A after topical 8-methoxy psoralen application. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(1):45-50.
14. Madani S, Shapiro J. Alopecia areata update. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:549-566

## İSOTRETİNOİN TEDAVİSİNİN NÖTROFİL/LENFOSİT ORANI VE DİĞER HEMOGRAM PARAMETRELERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### Evaluation of the efficacy of isotretinoin treatment on neutrophil/lymphocyte ratio and the other hemogram parameters

*Pınar Özüğüz\*, Seval Doğruk Kaçar\*, Serap Polat\*, Sena Ulu\*, Şemsettin Karaca\*\**

*\*Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, Afyon*

*\*\*İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları AD, İzmir*

#### Özet

**Amaç:** Akne vulgariste sıklıkla kullanılan isotretinoin tedavisi sırasında pek çok farklı yan etki gelişebildiği bildirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda isotretinoin kullanan hastaların kontrollerinde biyokimya ve hemogram gibi laboratuvar tetkiklerinin gerekliliği konusunda tartışmalı görüşler bulunmaktadır. Bu çalışmada isotretinoin tedavisi alan hastalarda sistemik inflamatuvar durumu göstermede kullanılan nötrofil/lenfosit oranı ve diğer hemogram parametrelerindeki değişimi araştırmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntemler:** İsoetretinoin tedavisi kullanan, 18-25 yaş aralığında, orta ve şiddetli akne vulgarisi olan 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki hemogram parametreleri SPSS 20.0 programına kaydedildi.

**Bulgular:** Yaş ortalaması  $21.12 \pm 3.54$  olan hastaların 37'si bayan, 30'u erkek idi. Hemogram parametrelerinden beyaz küre, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nötrofil / lenfosit oranında 2 değer arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Diğer parametrelerden monosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, bazofil, eozinofil, platelet ve hematokrit düzeylerinde fark görülmedi. Kırmızı hücreler, hemoglobin, kırmızı hücrelerin ortalama volumü ve plateletokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

**Sonuç:** İsoetretinoin tedavisi hemogram parametrelerinde değişikliklere yol açabilir. İlaç kullanım süresince özellikle hemoglobin düşüklüğüne, monosit artışına neden olabilir. Anemisi olan hastaları isotretinoin tedavisi altındayken yakın takip etmek gerekebilir. Buparametrelerin değerlendirildiği, çok sayıda hastanın yer aldığı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Eozinofil, isotretinoin, hemogram parametreleri, hemoglobin, monosit, nötrofil/lenfosit oranı

#### Abstract

**Aim:** There are reports of various side effects of isotretinoin. Recent studies have controversial results about the necessity of laboratory investigation including hemogram and blood chemistry of patients during the follow up period on isotretinoin. We aimed to investigate the effects of isotretinoin on Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) a systemic inflammation marker and the other hemogram parameters.

**Material and methods:** Sixty seven patients with moderate to severe acne vulgaris aged between 18 to 25, who were prescribed 0.5mg/kg isotretinoin, were included to the study. Patients' hemogram parameters before treatment and at the third month of treatment were recorded on SPSS 20.0 programme retrospectively. The difference between two values  $<0.05$  was considered as statistically significant.

**Results:** There were 37 female and 30 male patients, with a mean age of  $21.12 \pm 3.54$  years. There were no differences between the two groups by means of white blood count, neutrophil, lymphocyte counts and NLR. Among the other parameters, there was a statistically significant increase in monocyte count whereas basophil, eosinophil, platelet counts and hematocrit values revealed no differences. Red blood cells, hemoglobin, mean corpuscular volume and plateletocrit values revealed a statistically significant decrease ( $p \leq 0.01$ ).

**Conclusion:** Isotretinoin, which is used as a miracle drug and favorable treatment of acne, may cause changes in hemogram parameters. It may lead to decreased hemoglobin values and increase of monocyte count during treatment. Patients with prominent iron deficiency may require close monitorization. Besides the unchanged NLR values may support no inflammatory reactions occur during isotretinoin treatment. Obviously multicentered studies, evaluating these parameters with larger sample sizes are required.

**Keywords:** Isotretinoin, hemogram parameters, hemoglobulin, monocyte, eosinophil, neutrophil/lymphocyte ratio

## Giriş

Akne vulgaris; pilosebace ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. İso-tretinoin akne vulgaris patogene-zinde rol oynayan anormal foliküler keratinizasyon, bakteriyel kolonizasyon, inflamasyon ve sebore üzerine etkili olan, efektif bir tedavi ajanıdır (1,2). Mukokutanöz, gastrointestinal, oküler yan etkilere, teratojenite, hepatotoksisite, dislipidemi gibi problemlere yol açabilmektedir. İso-tretinoinin hematolojik yan etkileri sık görülmeme-kle birlikte tedavi sırasında nötro-peni, trombositopeni, trombositoz gelişen olgular bildirilmiştir (3-5). Son zamanlarda yapılan çalış-malarda isotretinoin kullanan hastalarda kontrollerde biyokimya ve hemogram gibi laboratuvar tetkiklerinin gerekliliği konusunda tartışmalı görüşler bulunmaktadır (2). Bu çalışmada isotretinoin tedavisi alan hastalarda sistemik inflamatuvar durumu göstermede kullanılan nötrofil lenfosit oranı (NLO) (6) ve diğer hemogram parametrelerindeki değişimi araştırmayı amaçladık.

## Gereç ve yöntemler

Afyon Kocatepe Üniversitesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, orta ve şiddetli akne vulgarisi olan, 0.5 mg/kg isotretinoin tedavisi alan, 18-25 yaş aralığında 67 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki hemogram parametreleri retrospektif olarak kaydedildi. NLO tam kan sayımında elde edilen nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Eşlik eden başka bir deri hastalığı, kardiyovasküler, karaciğer, böbrek hastalığı, diyabetes mellitusu, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tam kan sayımı COULTER LH 780 Hematology Analyzer (Beckman-Coulter, Inc., Miami, Florida, USA) ile yapıldı. Veriler SPSS 20.0 programı kullanılarak analiz edildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için bağımlı gruplar T testi, normal dağılıma uymayanlar için Wilcoxon testi yapıldı. İki değer arasındaki farklılık (p değeri) <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

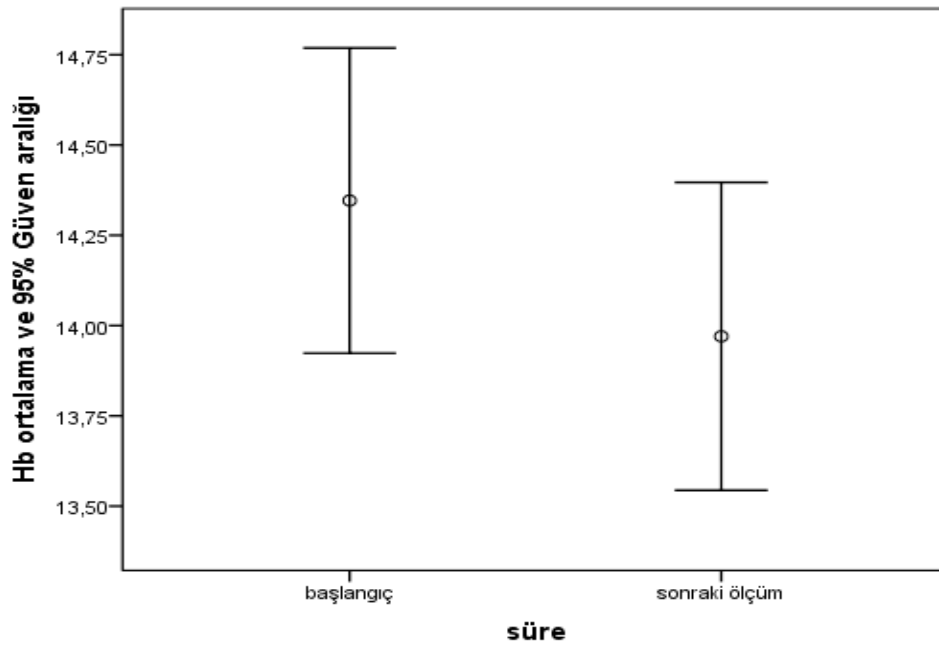
Yaş ortalaması 21.12±3.54 olan hastaların 37'si bayan, 30'u erkek idi. Hemogram parametrelerinden beyaz küre (p=0,54), nötrofil sayısı (p=0,15), lenfosit sayısı (p=0,19) ve NLO'da (p>0.05) tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki değerler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Diğer parametrelerden monosit düzeylerinde (p=0,002) istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, bazofil (p=0,773), eozinofil (p=0,22), trombosit (p=0,30) ve hematokrit (p=0,74) düzeylerinde fark görülmedi. Kırmızı hücreler (RBC) (p=0,03), hemoglobin (p=0,00), kırmızı hücrelerin ortalama volumü (MCV) (p=0,014)

ve plateletokrit (PCT) ( $p=0,00$ ) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi (Şekil 1, Tablo 1).

**Tablo 1. İsoetretinoin tedavisinin hemoglobin parametrelerinin değerlendirilmesi**

	İsoetretinoin Tedavisini öncesi	İsoetretinoin Tedavisinin 3. ayında	P değeri
Hemoglobin	14.34±1.73	13.97±1.74	<b><u>0.001</u></b>
MCV	86.41±7.38	85.60±7.14	<b><u>0.001</u></b>
RBC	4.98±0.57	4.97±0.57	<b><u>0.03</u></b>
Nötrofil	4.28±1.34	4.08±1.14	0.15
Lenfosit	2.28±0.56	2.36±0.48	0.19
Trombosit	251.92±55.13	255.86±58.11	0.30
NLO	1.99±0.76	2.00±0.85	0.83
Monosit	0.53±0.20	0.60±0.19	<b><u>0.002</u></b>
Bazofil	0.02±0.08	0.02±0.04	0.81
Eozinofil	0.12±0.9	0.14±0.15	0.39
Plateletokrit	0.24±0.58	0.20±0.54	<b><u>0.000</u></b>

RBC: Red Blood Cell MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Hücre Hacmi) NLO: Nötrofil Lökosit Oranı



**Şekil 1: İsoetretinoin tedavisinde hemoglobin düzeylerindeki değişim**

## Tartışma

İsotretinoin 1980'li yıllardan beri akne vulgaris tedavisinde kullanılan, sentetik bir A vitamini analogudur (7,8). Oldukça etkin bir tedavi ajanı olmakla birlikte çeşitli yan etkilerle neden olabilmektedir. Mukokutanöz, oküler yan etkiler, karaciğer enzim yüksekliği, hiperlipidemi, artralji, miyalji gibi sık görülen yan etkilerinin dışında daha az sıklıkla çeşitli hematolojik yan etkiler de görülmektedir (2-4).

Literatürde, isotretinoin tedavisi sırasında gelişen trombositopeni olguları bildirilmiştir (9,10). Moeller ve ark.'nın bildirdiği olguda trombositopeni ilaç kesildikten 2 ay sonra düzeldiğinden muhtemel nedenin kemik iliği supresyonu olabileceği düşünülmüştür (4). Karadağ ve ark.'nın yaptığı 70 hastalık bir çalışmada ise; 3 aylık isotretinoin tedavisi sonrasında trombosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır (5). Coto-Bizim çalışmamızda ise isotretinoin tedavisi ile trombosit değerlerinde anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Ancak plateletokrit değerinde belirgin olarak azalma gözlenmiştir.

Michaëlsson ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada beyaz küre ve nötrofil sayısının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir (11). Friedman da lökopeni ve nötropeni gelişen bir olgu bildirmiştir (12). Bir başka olgu sunumunda ise isotretinoin kullanımı ile indüklenen agranülositoz bildirilmiştir (13). Toplum tabanlı, 13772 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada beyaz küre ve hemoglobin düzeyleri, tedavi öncesinde ve tedavi süresince ölçülmüş, tedavi süresince yapılan ölçümlerde düşük beyaz küre ve hemoglobin insidansının daha fazla olduğu, trombosit düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (14). Ertam ve ark.'nın yaptığı 91 hastalık bir çalışmada, hastaların tedavi öncesindeki ve tedavinin 5. ayındaki hemogramları karşılaştırılmış ve anlamlı değişiklik görülmemiştir (2). Çalışmamızda beyaz küre ve nötrofil sayısında farklılık olmazken, hemoglobin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğunu gözlemledik.

Bilgilerimize göre, inflamasyon göstergesi olarak kullanılan nötrofil/lenfosit oranı, hemogram parametrelerinden eozinofil, bazofil, monosit düzeyleri ve MCV, HCT, PCT düzeyleri isotretinoin kullananlarda daha önce değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda NLO, bazofil, eozinofil ve HCT düzeylerinde tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayından sonraki değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadık. Monosit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanırken, RBC, MCV ve PCT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. İlacın hemogram parametrelerinde oluşturduğu bu değişikliklerin mekanizması net değildir. Hücre sayılarında azalma görülen hastalarda; immun aracılı mekanizmalar, non-immunolojik mekanizmalar ve kemik iliği supresyonu suçlanmıştır (4).



Akne vulgaris etyopatogenezinde inflamasyon bulunmaktadır. Bazı çalışmalarda inflamasyonun göstergesi olarak, monosit artışının olduğunu gösteren veriler mevcuttur (15). Bizim çalışmamızda da isotretinoin tedavisinde monosit artışı gözlemlense de, yine bir sistemik inflamasyonun bir göstergesi olan NLO da bir değişiklik saptanmamıştır.

Akne tedavisinde kullanılan isotretinoinin yan etkilerinin ve etkilediği kan parametrelerinin daha iyi bilinmesi hasta takibinde kolaylık sağlayacaktır. Belirgin olarak hemoglobin veya MCV düşüklüğü ve monosit yüksekliği olan hastalarda yakın takip etmek gerekebilir. Bu anlamda risk oluşturabilecek durumu olan hastalarda bu ilaç daha dikkatli kullanılabilir. Bu konuda yapılacak geniş hasta serilerinin olduğu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **Kaynaklar**

1. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5:316-23.
2. Ertam I, Alper S, Unal I. Is it necessary to have routine blood tests inpatients treated with isotretinoin? *J Dermatolog Treat* 2006;17:214–6.
3. Michaelsson G, Vahlquist A, Mobacken H, Hersle K, Landegren J, Ronnerfalt L, et al. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66:144–8.
4. Moeller KE, Touma SC. Prolonged thrombocytopenia associated with isotretinoin. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1622–4.
5. Karadag AS, Ertugrul DT, Takci Z. Isotretinoin modestly increases platelet count in acne patients. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(2):139-40.
6. Sen BB, Rifaioğlu EN, Ekiz O, Inan MU, Sen T, Sen N. Neutrophil to lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2013 Oct 22. [Epub ahead of print]
7. Jones H, Blanc D, Cunliffe WJ. 13-cis retinoic acid and acne. *Lancet* 1980; 2: 1048–9.
8. Farrell LN, Strauss JS, Stranieri AM. The treatment of severe cystic acne with 13-cis-retinoic acid. Evaluation of sebum production and the clinical response in a multiple-dose trial. *J Am Acad Dermatol.* 1980; 3: 602–11.
9. Hesdorffer CS, Weltman MD, Raftopoulos H, Mendelow B, Bezwoda WR. Thrombocytopenia caused by isotretinoin. *S Afr Med J.* 1986;70(11):705-6.

10. Coto-Segura P, Galache C, Santos-Juanes J, Mallo-García S, Curto-Iglesias JR. Transient thrombocytopenia probably induced by isotretinoin. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(9):743-4.
11. Michaëlsson G, Vahlquist A, Mobacken H, Hersle K, Landegren J, Rönnerfält L, Nordin K, Franzén K, Pettersson U. Changes in laboratory variables induced by isotretinoin treatment of acne. *Acta Derm Venereol.* 1986;66(2):144-8.
12. Friedman SJ. Leukopenia and neutropenia associated with isotretinoin therapy. *Arch Dermatol.* 1987;123(3):293-5.
13. Ozdemir MA, Kose M, Karakukcu M, Ferahbas A, Patiroglu T, Koklu E. Isotretinoin-induced agranulocytosis. *Pediatr Dermatol.* 2007 Jul-Aug;24(4):425-6.
14. Zane LT, Leyden WA, Marqueling AL, Manos MM. A population-based analysis of laboratory abnormalities during isotretinoin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol.* 2006 ;142(8):1016-22.
15. Castrichini M, Lazzarini PE, Gamberucci A, Capecchi PL, Franceschini R, Natale M, Hammoud M, Moramarco A, Zimbone S, Gianhecchi E, Montilli C, Ricci G, Selvi E, Cantarini L, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. The purinergic P2×7 receptor is expressed on monocytes in Behçet's disease and is modulated by TNF-α. *Eur J Immunol.* 2013 Sep19.

## UYKU APNE SENDROMU OLAN HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER HASTALIĞIN BİR GÖSTERGESİ OLAN AORTİK SERTLİĞİN EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Assesment of Aortic Stiffness as an Indicator of Cardiovascular Disease in Patients with  
Obstructive Sleep Apnea by using Echocardiography

Savaş Sarıkaya\*, Şafak Şahin\*\*, Lütfi Akyol\*\*\*, Turan Aktaş\*\*\*\*, Yavuz Selim İntepe\*\*\*\*\*  
Elif Börekçi\*\*\*, Yunus Keser Yılmaz\*\*\*\*\*

\*Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji AD, Yozgat

\*\*Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Tokat

\*\*\*Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Yozgat

\*\*\*\*Tokat Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Tokat

\*\*\*\*\*Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD, Yozgat

\*\*\*\*\*Bozok Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi AD, Yozgat

### Özet

**Amaç:** Uyku apne sendromu; uyku boyunca üst hava yollarının tekrarlayıcı şekilde tıkanıklığı ile seyreden ve gün boyunca aşırı uyuklama şikayetine neden olan bir hastalıktır. Arteriyel sertlik olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişki olup birçok çalışmada kardiyovasküler olaylara bağlı gelişen mortalite ve morbiditenin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır. Biz bu çalışmamızda uyku apne sendromlu hastalarda arteriyel sertliğin göstergesi olan aort gerilimi ve esneyebilirliğini ekokardiyografi yöntemi değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya uyku apne sendromu olup eşlik eden hastalığı olmayan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Tüm hastalara, aortik sertlik hesaplamak üzere ekokardiyografi yapıldı ve değerler gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında İstatiksel fark saptanmadı. Hastaların ekokardiyografik parametrelerinden ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı arasında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Aort gerilimi UAS'u olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ( $8.64 \pm 3.41$  ve  $5.92 \pm 2.43$ ,  $p=0.024$ ). Ayrıca, aort esneyebilirliği uyku apne sendromu olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ( $2.30 \pm 1.98$  ve  $3.35 \pm 1.38$ ,  $p=0.021$ ).

**Sonuç:** Uyku apne sendromu olup eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda aortik sertlik artmış ve aortik esneyebilirlik azalmıştır. Uyku apne sendromu olan hastalarda transtorasik ekokardiyografi arteriyel sertlik kolayca değerlendirilebilir ve risk faktörlerine yönelik daha yoğun tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Uyku apne sendromu, aort sertliği, kardiyovasküler hastalık

### Abstract

**Aim:** Obstructive sleep apnea (OSAS) is characterized with intermittent obstruction of upper air tracts and leading to somnolence during all day. Aortic stiffness is associated with poor cardiovascular outcome and an early indicator of mortality and morbidity. In the present study we aimed to investigate aortic stiffness and aortic dispensability in OSAS patients.

**Material and methods:** We selected 30 obstructive apnea syndrome patients without co-morbidities and 30 healthy individuals. All patients underwent echocardiography to measure aortic stiffness and compared to between groups.

**Results:** There is no difference in term of age and sex in two groups. There were no difference in ejection fraction, thickness of interventricular septum and posterior wall in between groups. Aortic strain was higher in OSAS patients compared to healthy individuals ( $8.64 \pm 3.41$  and  $5.92 \pm 2.43$ ,  $p=0.024$ ). Also, aortic dispensability was lower in OSAS patients than those with control groups ( $2.30 \pm 1.98$  and  $3.35 \pm 1.38$ ,  $p=0.021$ ).

**Conclusion:** Aortic stiffness was increased where as aortic dispensability was decreased in obstructive sleep apnea patients without co-morbidities. Arterial stiffness could be easily evaluated by transthoracic echocardiography in OSAS patients and these patients should be evaluated in detail to follow up and threat in terms of cardiovascular disease.

**Key words:** Obstructive sleep apnea, aortic stiffness, cardiovascular disease

Geliş Tarihi / Received: 13.02.2013,

Kabul Tarihi / Accepted: 24.03.2013

## Giriş

Son yıllarda uyku apne sendromu (UAS) yaygın bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar bu hastalığın daha çok orta yaşlı yetişkinlerde mevcut olduğunu göstermektedir. UAS; uyku boyunca üst hava yollarının tekrarlayıcı şekilde tıkanıklığı ile seyreden ve gün boyunca aşırı uyuklama şikayetine neden olan bir hastalıktır. UAS artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1-5). Orta ve ciddi UAS'u endotel disfonksiyon, artmış arteriyel sertlik ve hipertansiyon ile ilişkilidir. Ayrıca bu parametreler UAS'u olan hastalarda devamlı pozitif basınç tedavisi ile gerilemektedir (6-8).

Arteriyel sertlik, arteriyel sağlığın önemli bir göstergesidir ve birçok arteriyel sistemde aterosklerozla yakın ilişkilidir (9, 10). Arteriyel sertlik olumsuz kardiyovasküler olaylarla ilişki olup birçok çalışmada kardiyovasküler olaylara bağlı gelişen mortalite ve morbiditenin erken belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (11). Biz, bu çalışmamızda UAS'lu hastalarda arteriyel sertliğin göstergesi olan aort gerilimi ve esneyebilirliğini ekokardiyografi yöntemi değerlendirmeyi amaçladık.

### Metot ve Hasta Seçimi

Çalışmaya ek hastalığı olmayan UAS tanısı alan 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Hastalar UAS (+) ve kontrol grubu olarak iki sınıfa ayrıldı. Çalışmaya bilinen diabetes mellitus (DM), koroner arter hastalığı( KAH), hipertansiyon (HT) hastalığı olanlar, ciddi pulmoner yetmezliği olan akut astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) atağı, böbrek ve karaciğer yetmezliği olan, hematolojik, infeksiyöz ve inflamatuvar hastalığı olan hastalar alınmadı.

**Ekokardiyografi** Tüm hastalara sol yana yatar durumda transtorasik ekokardiyografi yapıldı (Aloka SSD-5500, Japonya). Aort gerilimi ve esneyebilirliğini hesaplamak için, çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları, parasternal uzun eksen görüntülerde aort kapağının yaklaşık 3 cm üzerinden M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Aortun sistolik çapı, aortun en fazla öne hareket ettiği noktadan, diyastolik çapı ise elektrokardiyografide QRS kompleksinin zirvesine denk gelen bölgeden ölçüldü. Üç kardiyak atımda ölçümler tekrarlandı ve ortalama değer alındı. Gerilim ve esneyebilirlik ölçümlerinde şu formüller kullanıldı:(12)

Aort gerilimi (strain) (%) = (sistolik –diyastolik çap)x100/diyastolik çap

Esneyebilirlik (distensibility) (cm<sup>2</sup>/dyn/103)=(2 x aort gerilimi)/nabız basıncı

**Polisomnografi** Hava akımının 10 saniye boyunca tamamen kesilmesi tıkayıcı apne; 10 saniye boyunca %50 azalması ile en az %3'lük oksijen desaturasyonu hipopne olarak kabul edildi (13). Tıkayıcı UAS tanısı, semptomlar ve uyku testi sonuçları birlikte

değerlendirilerek kondu (14). Toplam apne ve hipopne atakları uyku süresine (saat) bölünmesi ile apne-hipopne indeksi değerleri hesaplandı ve  $AHI \geq 5$  olması UAS olarak tanımlandı.

**İstatistiksel değerlendirme** Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Hastaların bazal karakteristikleri Tablo 1’de gösterilmiştir. Hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel fark saptanmadı. Hastaların ekokardiyografik parametrelerinden ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum ve posterior duvar kalınlığı arasında gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. Aort gerilimi UAS’u olan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ( $8.64 \pm 3.41$  ve  $5.92 \pm 2.43$ ,  $p=0.024$ ). Ayrıca, aort esneyebilirliği UAS’u olan hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olarak saptandı ( $2.30 \pm 1.98$  ve  $3.35 \pm 1.38$ ,  $p=0.021$ ).

**Tablo 1: Hastaların temel karakteristikleri**

	UAS(-)	UAS(+)	P
<b>Yaş</b>	50,87 $\pm$ 10,87	51,70 $\pm$ 10,95	0,773
<b>Cinsiyet(Kadın%)</b>	27,6	41,4	0,204
<b>SKB</b>	133,00 $\pm$ 15,32	137,41 $\pm$ 13,99	0,342
<b>DKB</b>	81,66 $\pm$ 6,17	83,27 $\pm$ 5,72	0,394
<b>EF</b>	64,52 $\pm$ 6,53	64,20 $\pm$ 3,43	0,823
<b>IVS (cm)</b>	1,15 $\pm$ 0,20	1,16 $\pm$ 0,17	0,251
<b>PW (cm)</b>	1,05 $\pm$ 0,17	1,07 $\pm$ 0,15	0,442
<b>Aortik gerilim(%)</b>	5,92 $\pm$ 2,43	8,64 $\pm$ 3,41	0,024
<b>Aortik esneyebilirlik</b>	3,35 $\pm$ 1,38	2,30 $\pm$ 1,98	0,021
<b>BMI</b>	31,16 $\pm$ 5,37	33,16 $\pm$ 9,16	0,385

SKB:sistolik kan basıncı, DKB:diyastolik kan basıncı, EF:ejeksiyon fraksiyonu, IVS:interventiküler septum, PW:posterior duvar, BMI:Vücut kitle indeksi.

## Tartışma

Biz çalışmamızda aort gerilimini UAS'u olan hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olarak saptadık. Ayrıca, aort esneyebilirliğinin UAS'u olan hastalarda kontrol grubuna göre azaldığını saptadık. Bu sonuçlara göre UAS'u olan hastalarda kardiyovasküler olumsuz sonuçların bir göstergesi olan arteriyel sertlik artmıştır.

Arteriyel sertliğin (stiffness) arttığı klinik durumlar, KAH, DM, hipertansiyon ve tiroit hastalıklarıdır (15). Artan arteriyel sertlik, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Arteriyel sertlik, arteriyel sağlığın önemli bir göstergesidir ve birçok arteriyel sistemde aterosklerozla yakın ilişkilidir (9, 10). Arteriyel sertlik; arteriyel duvarda fibrosis, düz kas hücre nekrozu, elastin lif azlığı, kalsifikasyon ve arter duvarına makromoleküllerin infüzyonu ile karakterize olan ve damar duvar yapısında yapısal değişiklik ile karakterize olan patolojik bir durumdur (9, 16, 17). Arteriyel sertlik olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olup birçok çalışma kardiyovasküler olaylara bağlı gelişen mortalite ve morbiditenin erken belirleyicisi olarak kullanılmasını desteklemektedir (11). Endotel disfonksiyonu ve artmış arteriyel sertlik kardiyovasküler risk faktörlerle ilişkili olup, aterosklerozun başlamasında ana rol oynar (18-21).

UAS hastalarda aralıklı gelişen hipoksi nedeniyle meydana gelen artmış sempatik aktivasyon, oksidatif stres ve inflamasyon kardiyovasküler ve metabolik sonuçlarla ilişkili patolojik mekanizmalardır (22). Önceki çalışmalarda, KAH ve UAS olan hastalarda UAS olmayan hastalara göre arteriyel sertlikte artış saptandı (23-25). UAS'lu hastalarda aortik sertliğin patofizyolojisinde birçok etken yer almaktadır. Bunlar arasında, oksidatif stres ve sistemik inflamasyona neden olan hipoksi patofizyolojide en önde giden sebepler arasında sayılmaktadır (26). Buna bağlı olarak arteriyel sertlik oluşmakta ve ateroskleroz gelişmektedir (27). Kohler ve ark. hafif UAS olan hastalarda endotel disfonksiyonun bozulduğunu ve arteriyel sertliğin arttığını saptadılar(24). Iguchi ve arkadaşları UAS olan hastalarda uyku apne-hipopne indeksi ile arteriyel sertlik arasında pozitif bir ilişki saptadılar (28). Bizim çalışmamızın bulguları önceki çalışmalarla uyumlu idi. Çalışmamızda UAS'u olup eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda aortik sertliğin arttığını saptadık.

Sonuç olarak, UAS'u olup eşlik eden hastalığı olmayan hastalarda aortik sertlik artmış ve aortik esneyebilirlik azalmıştır. UAS'u olan hastalarda invaziv olmayan ve kolayca ulaşılabilen bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi ile arteriyel sertlik kolayca değerlendirilebilir ve risk faktörlerine yönelik daha yoğun tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

## Kaynaklar

1. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005 Mar 19-25;365(9464):1046-53.
2. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jan;163(1):19-25.
3. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 15;166(2):159-65.
4. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006 Sep;28(3):596-602.
5. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Dec 1;172(11):1447-51.
6. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):348-53.
7. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002 Jan 19;359(9302):204-10.
8. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, et al. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008 Dec;32(6):1488-96.
9. Cruickshank JK, Rezailashkajani M, Goudot G. Arterial stiffness, fatness, and physical fitness: ready for intervention in childhood and across the life course? *Hypertension*. 2009 Apr;53(4):602-4.
10. Wada T, Kodaira K, Fujishiro K, Maie K, Tsukiyama E, Fukumoto T, et al. Correlation of ultrasound-measured common carotid artery stiffness with pathological findings. *Arterioscler Thromb*. 1994 Mar;14(3):479-82.

11. Phillips CL, Butlin M, Wong KK, Avolio AP. Is obstructive sleep apnoea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence. *Sleep Med Rev.* 2013 Feb;17(1):7-18.
12. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J.* 1992 Aug;13(8):1040-5.
13. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2486-97.
14. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996 Mar;17(3):354-81.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension.* 2001 May;37(5):1236-41.
16. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Mar 30;55(13):1318-27.
17. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010 Feb 2;121(4):505-11.
18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
19. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1999 Jan;31(1):23-37.
20. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.
21. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000 Apr 25;101(16):1899-906.



22. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pepin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2012 Dec;9(12):679-88.
23. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2012 Mar;16(1):123-33.
24. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Nov 1;178(9):984-8.
25. Noda A, Nakata S, Fukatsu H, Yasuda Y, Miyao E, Miyata S, et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res.* 2008 Jun;31(6):1109-14.
26. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009 Jun;33(6):1467-84.
27. Levy P, Pepin JL, Arnaud C, Baguet JP, Dematteis M, Mach F. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009 Mar-Apr;51(5):400-10.
28. Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, et al. Effects of Weight Reduction Therapy on Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Arterial Stiffness in Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2013 Jul 25.

## BÜYÜK SAFEN VEN YETMEZLİĞİNDE ENDOVENÖZ LAZER ABLASYON TEDAVİSİ TECRÜBELERİMİZ

### Our Experiences about Endovenous Laser Ablation Therapy in Great Saphenous Vein Insufficiency

Özgür Bulut\*, Ümit Halıcı\*, Atilla Kanca\*, Soner Sanioglu\*

\*Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, Samsun

#### Özet

**Amaç:**Bu retrospektif çalışmada büyük safen yetmezliğinde endovenöz lazer ablasyon tedavi uyguladığımız olguların orta dönem sonuçlarını sunuyoruz.

**Gereç ve yöntemler:** Ocak 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında hastaların aydınlatılmış onamları alındıktan sonra endovenöz lazer ablasyon uygulanan 108 hasta [56'i (%51,8) kadın, 52'si (% 48,2) erkek; yaş ortalaması; 43,3±11,7 (25-71 yaş arası)] çalışmaya dahil edildi. Olguların 4'ünde her iki alt ekstremiteye ardışık girişim yapıldı. 21 (%19,4) hastaya sadece endovenöz lazer ablasyon yapılırken diğerlerine ilaveten varis pake eksizyonu uygulandı. Tüm hastalar girişim sonrasında 1. gün, 1. hafta, 1. ay, 6. ay muayene edildi ve 6. ay kontrolünde renkli doppler ultrasonografi yapıldı.

**Bulgular:**Postoperatif 1. gün kontrolünde; 3 hastada eritem, 1 hastada sol uyluk medialinde postoperatif erken dönemde devam eden hiperestezi gözlemlendi. Bu olguların 1. hafta kontrolünde şikayetlerinin düzeldiği saptandı.

Birinci hafta kontrolünde; 2 olguda derin ven trombozu, 3 olguda büyük safen vende yüzeysel tromboflebit, 3 olguda ekimoz, 3 olguda sellülit ve 1 olguda büyük safen vende tromboflebit ve sellülit saptandı. Bu olguların 1. ay kontrolünde klinik olarak düzelme gözlemlendi.

Derin ven trombozu gelişen olguların 6. ay kontrolünde klinik düzelmenin yanı sıra doppler ultrasonografide tromboze venlerde rekanalizasyon saptandı. Üç olgu haricinde diğer olgularda operasyon sonrası büyük safen ven oblitere olarak izlendi.

**Sonuç:** Endovenöz lazer ablasyon tedavisinin hastalar için de oldukça konforlu ve güvenli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte uygun vakalarda konvansiyonel cerrahinin yerine kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Variköz venler, endovenöz lazer ablasyon, büyük safen ven yetmezliği

#### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to evaluate the our midterm results of endovenous laser ablation treatment in great saphenous vein insufficiency.

**Material and methods:**Between January 2011-June 2011, 108 patients [56 (%51,8) women, 52 (% 48,2) men; mean age; 43,3±11,7 years, range; 25 to 71 years] who underwent the endovenous ablation intervention included in this study and investigated retrospectively. The written consent had been taken from patients before the operation. 4 of them underwent sequential operations on both lower extremity. While, 21(%19,4) patients who underwent only endovenous laser ablation, others underwent endovenous laser ablation and phlebectomy operation. All patients were examined on first day, 1st week, 1st-6th month. All patients were examined by colored doppler ultrasonography on 6th month control.

**Results:** In postoperative first day control; erythema was seen in three patients, hyperesthesia which continued in postoperative early period was seen at left medial thigh of one patient. In first week control; deep vein thrombosis, thrombophlebitis, echimosis, sellülitis and sellülitis and thrombophlebitis were seen in 2, 3, 3 and 1 patients respectively. In first month control; Patients with thrombophlebitis, sellulitis and deep vein thrombosis were recovered clinically. In 6th month; complaints of patients with deep vein thrombosis were got well, recanalization was detected thrombosed veins and all great saphenous vein were obliterated in 6th month controls except three patient.

**Conclusion:** We think that endovenous ablation intervention can be considered instead of conventional surgery in proper cases and it is quite safe and comfortable treatment modality for the patients at the same time.

**Key words:** Varicose veins, endovenous laser ablation, great saphenous vein insufficiency

Geliş Tarihi / Received: 15.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 24.03.2013

## Giriş

Sıklıkla büyük safen ven (BSV) yetmezliğine bağlı olarak gelişen variköz venlerin cerrahi tedavisi, semptomlarda ve venöz yetmezliğe bağlı komplikasyonların görülmesinde azalma sağlayarak hastaların hayat kalitelerinde belirgin bir iyileşmeyi amaçlamaktadır (1). BSV yetmezliğinde uygulanan klasik cerrahi tedavi yöntemi safenofemoral bileşke düzeyinde uygulanan stripping ve yüksek ligasyon olmakla birlikte; BSV'in termal enerji ile devre dışı bırakılması prensibine dayanan endovenöz lazer ablasyon, son dönemde giderek yaygınlaşmakta ve konvansiyonel cerrahinin yerini almaktadır (1).

Bu retrospektif çalışmada, kliniğimizde alt ekstremitelerde BSV yetmezliğinde uyguladığımız endovenöz lazer ablasyon (EVLA) tedavisinin orta dönem sonuçlarını inceledik.

## Gereç ve yöntemler

Ocak 2011-Haziran 2013 tarihleri arasında hastaların aydınlatılmış onamları alındıktan sonra kliniğimizde EVLA uygulanan 108 hasta [56'si (%51,8) kadın, 52'si (% 48,2) erkek; yaş ortalaması;  $43,3 \pm 11,7$  yaş, 25 ile 71 yaş arası] çalışmaya dahil edildi. 4 olguda iki ay arayla diğer alt ekstremiteye de EVLA yapıldı. 21 (%19,4) hastaya sadece EVLA, varis pakeleri mevcut olan hastalara EVLA ile birlikte varis pake eksizyonu (VPE) uygulandı. Derin ven trombozu (DVT) hikayesi olanlar, derin venöz yetmezliği olanlar, aktif yüzeysel flebit olanlar, lenfödemi olanlar, periferik arter hastalığı (ayak bileği / brakiyel indeksi  $< 0,8$ ) olanlar, diabetes mellitusu olanlar, gebe olanlar veya emziren kadın hastalar ve immobil olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar CEAP sınıflandırmasına göre sınıflandırıldı ve BSV'deki yetmezlikleri renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) ile konfirme edildi. Olgular girişim sonrası 1. gün serviste, 1. hafta, 1. ay ve 6. ay kontrolleri ise poliklinikte yapıldı. 6. ayda kontrolünde RDUSG ile BSV'nin açık olup olmadığı değerlendirildi.

Hastalar ameliyathanede operasyon odasına alındı. Anestezi uygulaması öncesi hasta ayakta iken variköz venler silinmez kalemle çizildi. İki hasta dışında tüm hastalara spinal anestezi uygulandı. İki hastada ise spinal anestezi yeterli olmadığından genel anestezi uygulandı. Operatör tarafından yeniden supin pozisyonda iken RDUSG ile muayene edilerek BSV yetmezliği doğrulandı ve girişimin hemen öncesinde RDUSG ile BSV'nin inguinal bölge ve diz seviyesinde çapı ve ciltten ne kadar derinde olduğu ölçüldü. Steril örtünün ardından BSV diz medialinde RDUSG ile belirlendi ve 18 gauge iğne ile BSV'ye girildi. İğne içerisinden BSV boyunca kılavuz tel gönderildi. EVLA: BSV, RDUSG eşliğinde 8 F kılıf ile kanüle edildikten sonra, kılıf içerisinden lazer fiber probu ana femoral ven BSV

bileşke (SFJ) yerine yaklaşık 2 cm kalacak kadar ilerletildi. Ardından 500 ml 4 °C soğuk izotonik içerisine 5 mg bupivakain, 0,5 mg adrenalin, 6 ampul % 8,4'lük sodyum bikarbonat eklenerek hazırlanan tümesan anestezi, BSV trasesi boyunca BSV çevresine uygulandı. 1470-nm diyot lazer fiber probu kılavuz içerisinden yaklaşık 1 cm dışarı çıkacak şekilde ilerletildi ve yeri RDUSG ile kontrol edildi. Birer saniye aralıklarla 10-14 watt gücünde ve her 1 cm'i toplam 5 saniyede olacak şekilde ortalama 70 (60-75) J/cm enerji verilerek diz mediali ile inguinal bölge arasındaki BSV'ye EVLA yapıldı. EVLA işlemi esnasında BSV üzerine eksternal kompresyon uygulandı ve işlemin hemen sonrasında varis pakeleri olan hastalara separe insizyonlarla varis pake eksizyonu uygulandı. Operasyon sonunda girişim yapılan bacağı ayak bileğinden kasığa kadar bir gün süre ile sıkı elastik bandaj uygulandı. Hastalar ortalama 5 saatlik gözlem süresinin ardından mobilize edildi. Hastalar, postoperatif 1.günde medikal tedavileri düzenlenerek taburcu edildiler. Taburcu esnasında hastalara 1 ay süre ile kasığa kadar orta basınçlı varis çorabı kullanmaları önerildi.

Hastalar yara iyileşmesi ve komplikasyonlar açısından 1 hafta sonra poliklinik kontrolüne çağrıldı. İşlem sonrası 1 ay süresince tüm hastalar, orta basınçlı varis çorabı ile takip edildiler. Tüm hastalar postoperatif 6. ayda RDUSG ile kontrol edildiler.

### **Bulgular**

Hastaların preoperatif CEAP (klinik, etyoloji, anatomi, patofizyoloji) klasifikasyonu yapıldığında; 60 (%46) hasta C2, 40 (%34) hasta C3, 10 (%17) hasta C4, 2 (%3) hasta ise C5 idi. BSV inguinal bölgede  $1,15 \pm 0,07$  cm derinlikte ve çapı  $0,65 \text{ cm} \pm 0,2$  cm saptanırken diz bölgesinde  $0,5 \pm 0,36$  cm derinlikte ve çapı  $0,5 \text{ cm} \pm 0,12$  cm saptandı. Postoperatif 1. günde; 3 hastada eritem, 1 hastada sol uyluk medialinde hiperestezi gözlemlendi. Birinci hafta kontrolünde olguların şikayetlerinin düzeldiği saptandı. Birinci hafta kontrolünde; 2 hastada DVT, 3 hastada safen vende yüzeysel tromboflebit, 3 hastada ekimoz, 3 hastada sellülit gelişimi gözlemlendi. Ayrıca, 1 hastada BSV'de yüzeysel tromboflebit ve safenofemoral bileşkeye yakın yerde safen vende tromboz saptandı. Bu olguya daha sonra yüksek ligasyon operasyonu uygulandı. DVT gelişen olgulara yapılan erken dönemdeki dopler USG'de ana femoral, derin femoral ve yüzeysel femoral venlerde trombus saptandı. Medikal tedavi (varis çorabı ile kompresyon ve antikoagülan) başlandı. Olguların 1. ay kontrollerinde yüzeysel tromboflebiti ve sellülit gelişen hastalarda klinik olarak düzelmeye, DVT gelişen hastalarda ise şikayetlerinde belirgin gerileme olduğu görüldü. Altıncı ay kontrolünde dopler USG'de 3 hastada, BSV'de rekanalizasyon ile birlikte yeni varis gelişimi saptandı. Bu olgular şikayetlerinin az olması nedeniyle operasyonu kabul etmediler; medikal tedavi ve varis çorabı uygulaması ile takip ve

tedavileri yapıldı. Üç olgu haricinde EVLA uygulanan tüm olgularda BSV oblitere olarak izlendi. Hiçbir hastada hastane mortalitesi gözlenmedi.

### **Tartışma**

Varisi olan hastalarda, ağrı, kaşıntı, yanma, ağırlık hissi, kanama ve varsa venöz ülserasyon gibi şikayetlerinin ortadan kaldırılması amacıyla varis tedavisi gerçekleştirilir (2). BSV yetmezliğine bağlı varislerde bu amaçla; ilaçla tedavi, varis çorabı ile kompresyon, konvansiyonel cerrahi (BSV'e ligasyonla birlikte stripping ve varsa varis pake eksizyonu), radyofrekans ablasyon, köpük skleroterapi, termal ablasyon gibi tedaviler ayrı ayrı veya bazen kombine olarak uygulanır. Bu yöntemler arasında invaziv olmayan bir yöntem olan varis çorabı ile sağlanan kompresyon tedavisi, basit ve düşük maliyetli olmasına rağmen hasta uyum oranı düşüktür (2). Günümüzde yaygın uygulanan EVLA tedavisi ise minimal invaziv ve komplikasyon oranları oldukça düşük olan diğer bir tekniktir (3). EVLA yönteminde de cerrahi girişimde olduğu gibi BSV'e müdahale edilmektedir. Ayrıca lazer ile BSV'e yapılan termal ablasyon tedavisinin erken ve orta dönemde cerrahi tedavi kadar etkili olduğu bildirilmektedir (4). Kadın hastalarda variköz venlerin dilatasyonu ciddi kozmetik endişe yaratmakta ve dahası bu hastalar cerrahi kesiden kaçınmaktadır. Bu hastaların tedavi için EVLA'yı konvansiyonel cerrahiye tercih ettikleri bilinen bir gerçektir. Biz de kliniğimizde varis tedavisinde BSV yetmezliği saptanan hastalarda öncelikli olarak EVLA'yı uygulamaktayız. BSV yetmezliğine ilaveten varisleri olan hastalara aynı seansta VPE yapmaktayız.

Çakır ve ark. (2) yaptıkları çalışmada RDUSG'nin, venöz reflünün spesifik anatomik yerleşimini belirleyen ideal yöntemlerden biri olduğunu ve safenofemoral reflünün şiddeti ve süresini bu yöntem ile tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da tüm hastalarımıza EVLA öncesi RDUSG yapıldı. İşlem öncesi ve sonrasında RDUSG ile yüzeysel ve derin venöz sistemin ayrıntılı değerlendirilmesinin hem işlemin başarısı hem de işlem sonrası DVT gelişiminin önüne geçilebilmesi ve postoperatif hasta takibinde DVT'nin saptanması için oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

EVLA işlemi için kullanılan dalga boyları değişkenlik göstermektedir (5). Doğancı ve ark.(6) yaptıkları çalışmada 1470 ile gerçekleştirdikleri endovenöz lazer ablasyonun hastalarda daha az postoperatif ağrıya neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu işlem esnasında ortalama 10-15 watt aralığında bir güç önerilmekte olup santimetre başına verilen enerjinin BSV açıklığında önemli bir rol oynadığı belirtilmiştir (7). Çalışmamızda EVLA uygulanan hastalarda 1470 nm dalga boyu ve santimetre başına 10-14 watt gücünde enerji uyguladık.

EVLA sonrası ekimoz, flebit gibi komplikasyonlar gözlenebilir (3). Bizim hasta grubumuzda 3 (%2,7) hastada ekimoz, 4 hastada (%3,7), tromboflebit ve 3 hastada (%2,7) eritem saptandı. Mozes ve ark.(8) EVLA sonrası BSV’de oluşan trombüsün femoral vene yayılma insidansını %0,3 bildirirlerken Timperman ve ark.(9) 111 vakalık EVLA serilerinde sadece 1 olgularında DVT izlediklerini rapor etmişlerdir. Çalışmamızda ise 2 hastada DVT, 3 hastada ise BSV’de tromboflebit saptadık. Bu hastalar medikal tedavi ile takip edildiler. Ayrıca 1 hastada safena femoral bileşke yakınında trombüs saptadık. Bu hastaya yüksek ligasyon ve medikal tedavi uygulandı.

Sonuç olarak endovenöz lazer ablasyon tedavisi hastalar için de oldukça konforlu, güvenli etkili olan bir tedavi yöntemidir. Uygun vakalarda konvansiyonel cerrahinin alternatifi olabileceği kanaatindeyiz.

### **Kaynaklar**

1. Özçalışkan Ö, Arslanoğlu Y, Deniz H, Gökaslan G, Güzel G, Yasım A, Üstünsoy H. Endovenöz Ablasyon Uyguladığımız 120 Hastamızın Derin Ven Trombozu ve Klinik İyileşme Açısından Erken-Orta Dönem Sonuçları. *Damar Cer Derg* 2012;21:263-268.
2. Çakır H, Tuncel Ç, Uncu H, Yıldız G, Çetinoğlu M, Özsöyler İ. Varis Cerrahisi Erken Dönem Sonuçlarımız. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 2012; 19,234-236.
3. Bozoğlan O, Meşe B, Eroğlu E, Arı M, Erdem K, Yayla ME. Büyük Safen Ven Varislerinin Tedavisinde Endovenöz Lazer Ablasyon: Üç Yıllık Deneyimlerimiz. *Damar Cer Derg* 2013;22:130-135.
4. Kantarovsky A, Minerbi A. The approach to the treatment of lower-limb varicose veins. *Harefuah* 2011;150:729-732.
5. Van den Bos RR, Kockaert MA, Neumann HA, Nijsten T. Technical Review of Endovenous Laser Therapy for Varicose Veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:88-95.
6. Dogancı S, Dmirkılıç U. Comparison of 980 nm Laser and Bare-tip Fibre with 1470 nm Laser and Radial Fibre in the Treatment of Great Saphenous Vein Varicosities: A Prospective Randomised Clinical Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40:254-259.
7. Desmyttere J, Grard C, Wassmer B, Mordon S. Endovenous 980-nm laser treatment of saphenous veins in a series of 500 patients. *J Vasc Surg* 2007;46:1242-1247.

8. Mozes G, Kalra M, Carmo M, Swenson L, Gloviczki P. Extension of saphenous thrombus into the femoral vein: a potential complication of new endovenous ablation techniques. J Vasc Surg 2005;41: 130-135
9. Timperman PE, Sichelau M, Ryu RK. Greater energy delivery improves treatment success of endovenous laser treatment of incompetent saphenous veins. J Vasc Interv Radiol 2004;15:1061-1063.

## GENDEN TEDAVİYE YENİ YAKLAŞIMLAR: KODLAMAYAN NÜKLEİK ASİTLER

### *New Approaches from Gene to therapies: Non-Coding Nucleic Acids*

*Hasret Ecevit<sup>\*</sup>, Sedat Motor<sup>\*\*</sup>, Müzeyyen İzmirli<sup>\*\*\*</sup>*

*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Moleküler Biyokimya ve Genetik AD, Hatay*

*\*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Hatay*

*\*\*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Hatay*

#### Özet

Posttranskripsiyonel (transkripsiyon sonrası) gen susturma (PTGS) olarak da adlandırılan RNA interferans, RNA molekülünün, spesifik mRNA molekülünün yıkımına sebep olarak, gen ekspresyonunu inhibe ettiği biyolojik bir süreçtir. 2006 yılında, Andrew Fire ve Craig Mello, *Caenorhabditis elegans* nematodunda 'Ribonükleik asit interferansı' (RNAi) üzerine yaptıkları çalışma ile (1998 yılında yayınlanan) Fizyoloji ve Tıp dalında Nobel ödülüne layık görüldüler. Gen ifadesinin susturulmasını sağlayan RNAi yolları, small interfering RNA (siRNA), mikro RNA (miRNA), ribozim ve antisens oligonükleotitler adı verilen küçük, protein kodlamayan ve gen ifadesinin negatif düzenleyicisi olan RNA ve DNA parçacıklarının aracılığıyla gerçekleşmektedir. Son yıllarda, bu küçük RNA ve DNA dizileri biyolojik araştırmalarda gen susturulması için kullanılan çok güçlü bir yöntem haline gelmiştir. Bu derlemede, RNAi yolağında kilit rol oynayan moleküllerin mekanizmasına değinerek RNAi hakkında okuyucunun bilgilendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** RNAi, miRNA, siRNA, ribozim, antisens oligonükleotit

#### Abstract

RNA interference (RNAi) also called post transcriptional gene silencing (PTGS), is a biological process in which RNA molecules inhibit gene expression, typically by causing the destruction of specific mRNA molecules. In 2006, Andrew Fire and Craig C. Mello shared the Nobel Prize in Physiology or Medicine for their work on RNA interference in the nematode worm *C. elegans*, which they published in 1998. It is formed of several different pathways that facilitate gene silencing and negative regulation of expression through non-coding small RNA or RNA particles like small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA), ribozyme and antisense oligonucleotides. Recently, these small sequences have become a powerful tool for gene silencing in biological studies. The aim of this review is informing the readers about RNAi by explaining the mechanism of molecules which play major role in.

**Key words:** RNAi, miRNA, siRNA, ribozyme, antisense oligonucleotide

Geliş Tarihi / Received: 10.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2013



## Giriş

Post transkripsiyonel (transkripsiyon sonrası) gen susturma (PTGS) olarak da adlandırılan RNA interferans, çekirdekte DNA tarafından kodlanan çift iplikçikli miRNA'nın rehber tek sarmalıyla sitoplazmada komplementeri olan spesifik mRNA moleküllerini yıkıma uğratması sonucu, gen ekspresyonunun inhibe olduğu doğal, biyolojik bir süreçtir. 1980'li yıllara kadar ribonükleik asitin (RNA) sadece deoksiribonükleik asit (DNA) ve protein sentezi arasında bilgi akışını sağlayan bir aracı olduğu düşünülüyordu. Daha sonra bu yapının katalitik özelliklerinin de bulunması, Tom Cech ve Sidney Altman'a 1989 yılında bir Nobel ödülü getirdi. 2006 yılında Andrew Fire ve Craig Mello, *Caenorhabditis elegans* nematodunda çift sarmallı RNA'nın (dsRNA) homolog mRNA'ları parçalanmaya sevk ettiğini gösteren ve 'Ribonükleik asit interferansı' (RNAi) olarak adlandırılan mekanizmayı buldukları çalışma ile Fizyoloji ve Tıp dalında Nobel ödülüne layık görüldüler (1,2).

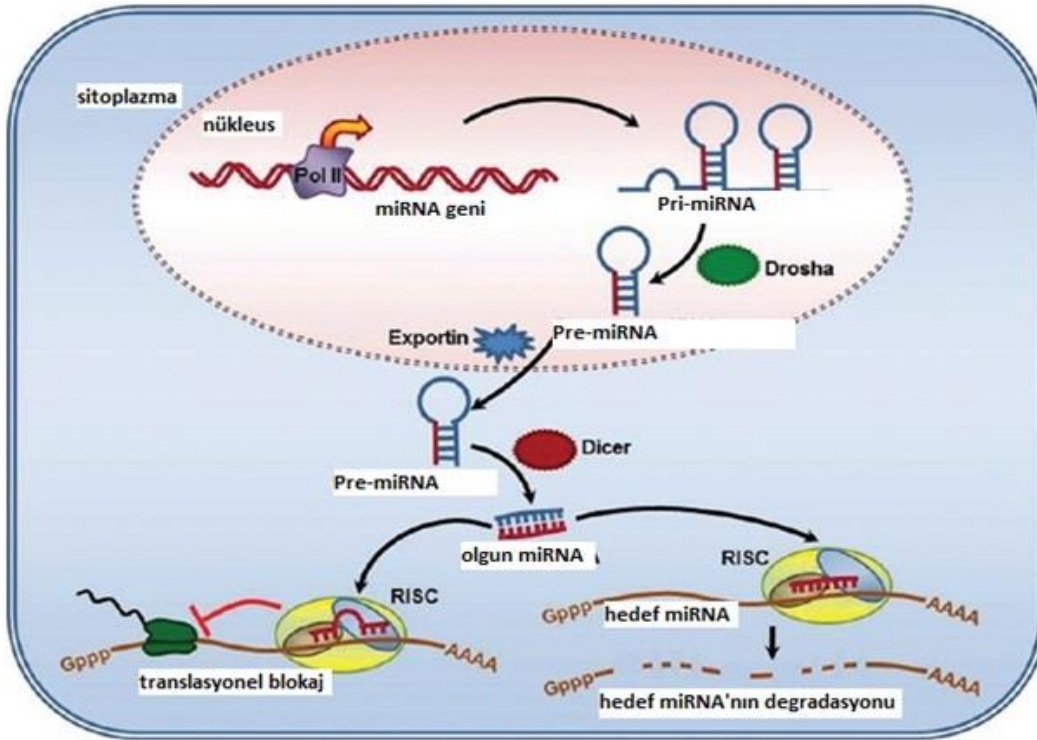
Antisense etki gösteren moleküllerin hedef mRNA'ya bağlanması, genin eksprese olmasını engellemektedir. Bir genin bir hücrede hücrenel bir mekanizmadan dolayı ifade edilmemesine "Knockdown" ya da "Knockout" denir (3). Bu mekanizma mayalardan memelilere kadar tüm ökaryotlarda gözlenmektedir (4). Keşfinden bu yana RNAi alanındaki gelişmeler hızla ilerlemekte ve RNAi moleküler genetik, farmakoloji gibi farklı disiplinlerde yaygın olarak kullanılan bir araç haline gelmektedir.

RNAi mekanizması, antisens etkiyi gösteren moleküller olan miRNA, siRNA, oligonükleotitler ve ribozimler olmak üzere dört ana başlık altında incelenmektedir.

### 1. miRNA

Hücre içerisinde, genom tarafından RNA polimeraz enziminin katalizlediği reaksiyonla kodlanan çift iplikçikli miRNA'lar, RNAi mekanizmasının temelini oluşturmaktadır. Bu mi-RNA'lar hücre içerisindeki gen susturma kompleksi olan RNA ile indüklenen susturum kompleksini (RISC; RNA-induced silencing complex) aktive edecek özelliğe ulaşabilmek için birtakım aşamalardan geçerler (5). İlk aşamada, RNA bağımlı RNA polimeraz II, kalıp olarak endojen veya ekzojen kaynaklı bir RNA'yı kullanarak çift zincirli RNA molekülünü sentez eder (6,7). Bu yapı intron bölgelerinden saç tokası şeklinde kıvrılıp eşleşir (8). Böylelikle, transkripsiyon sonrası pri-miRNA olarak adlandırılan ilk miRNA molekülü oluşur (9). Daha sonra RNaz III grubu bir endonükleaz olan Drosha, Pri-miRNA molekülüne etki ederek bu kıvrılmış RNA parçasını zincirin geri kalan kısmından ayırır ve pre-miRNA molekülünü oluşturur (9,10). Pre-miRNA eksportin 5 (XPO5) aracılığı ile sitoplazmaya taşınır (5). Bu aşamadan sonra miRNA ve siRNA aynı işlemlerden geçer.

Sitoplazmada bulunan diğer bir RNaz III enzimi olan Dicer, ATP bağımlı bir etkileşim ile RNA'ya bağlanır ve önce RNA'nın ucundaki kıvrımlı kısmı koparır (10). Daha sonra dubleks RNA molekülünü helikaz aktivitesi ile açar ve 21-23 nükleotid uzunluğunda kısa RNA parçacıkları halinde keser (11). Dicer enzimi tarafından bu şekilde oluşturulan RNA'lar daha sonra yine ATP bağımlı bir biçimde RISC'e aktarılır (9). Bu aşamada RISC'in substrat seçiciliğinden sorumlu olan 'argonat' (AGO2; Argonaute) proteinleri çok önemli rol oynar (13). Olgun siRNA veya miRNA zincirinin mRNA ile etkileşimi de RISC kompleksi içinde gerçekleşir. RISC yapısı içinde bulunan substrat siRNA ise, hedef mRNA dizisiyle birebir eşleşir ve mRNA molekülü eşleşme bölgelerinden endonükleazlar ile kesilir (6). Eğer rehber miRNA dizisi hedef mRNA dizisiyle tamamen eşleşirse, AGO2'nin katalitik bölgesi söz konusu mRNA'nın yıkımına ve söz konusu genin susmasına neden olur. Ancak, diziler arası eşleşme kısmi ise, yani tohum dizisinde eşleşme varsa (seed sequence, miRNA'nın ilk 2-8 nükleotidi), translasyonel bir baskılama olur ve bu, aynı zamanda diziyeye özgü olmayan, P cisimcikleri adı verilen yapıların oluşumuyla mRNA'ların degradasyonuna neden olur (11). Şekil 1'de miRNA mekanizması gösterilmektedir.



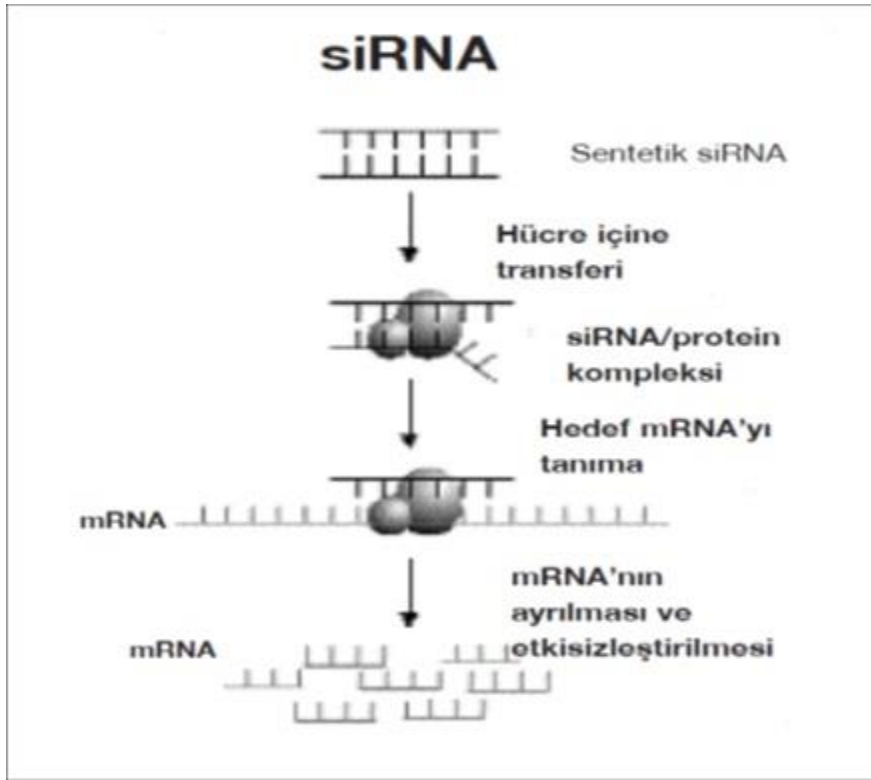
Şekil 1. miRNA mekanizması (12).

## 2. siRNA

Small interfering RNA yada short interfering RNA olarak bilinen siRNA'lar 20-25 baz çifti uzunluğunda, in vitro sentezlenen çift iplikçikli RNA'lardır (14). Bu RNA'lar hücre içine girdiğinde 'Dicer' enzimi tarafından tanınır ve yaklaşık 21-23 nükleotidlik küçük parçalara

dönüştürülürve bu parçalar, RNA aracılı baskılama kompleksine (RISC) katılır (10).Oluşan kompleks RISC'in hedef mRNA'ya bağlanmasını sağlar. Tüm bu süreçler sonunda RISC'in endonükleaz aktivitesi ile hedef mRNA parçalanır ve transkripsiyon baskılanır (15).

RNAi mekanizmasında yer alan siRNA'ların hedef dizilerle mükemmel eşleşme göstermesi bu yapıları gen çalışmalarında uygun araçlar haline getirir. siRNA'lar kullanılarak istenmeyen bir proteinin ifadesi bastırılabilceği gibi, istenmeyen miRNA'larda engellenebilir (16,17). Bu yapılar lipozom ve benzeri araçlar kullanılarak transfeksiyon işlemi ile hücre kültürüne verilebileceği gibi, doğrudan canlı sistemlere de uygulanabilir (18,19). Plazmid veya viral vektörler aracılığıyla da aktarım yapılabilir (18). siRNA'lar yalın halde aktarılabilecekleri gibi, hedef gen ürününe daha iyi ulaşabilmeleri için kolesterol veya aptamerlerden oluşan bir kuyruk takılı olarak da üretilebilir (20). Ayrıca, siRNA molekülüne bir protamin-antikor kuyruğu eklenebilmekte, o hücre tipine özgü bir proteine karşı geliştirilmiş olan antikoron kullanılmasıyla hedefe daha kolay ulaşması sağlanabilmektedir (20). Şekil 2'de siRNA çalışma mekanizması gösterilmektedir.



Şekil 2. siRNA'nın çalışma mekanizması (21).

Nükleusta DNA tarafından transkribe edildiği doğal biyolojik bir süreç olan miRNA'lar, endonükleazlara karşı dirençli iken, yapay olarak üretilen siRNA'ların böyle bir özelliği yoktur. siRNA'lar geçicidir ve hedef genin uzun süreli susturulması için tekrarlanarak

hücreye verilmeleri gerekir. miRNA'lar daha uzun ömürlüdür ve doğru viral vektörle kullanılmaları halinde tek seferde istenilen genin susmasını sağlayabilirler.

### 3. Antisense Oligonükleotidler

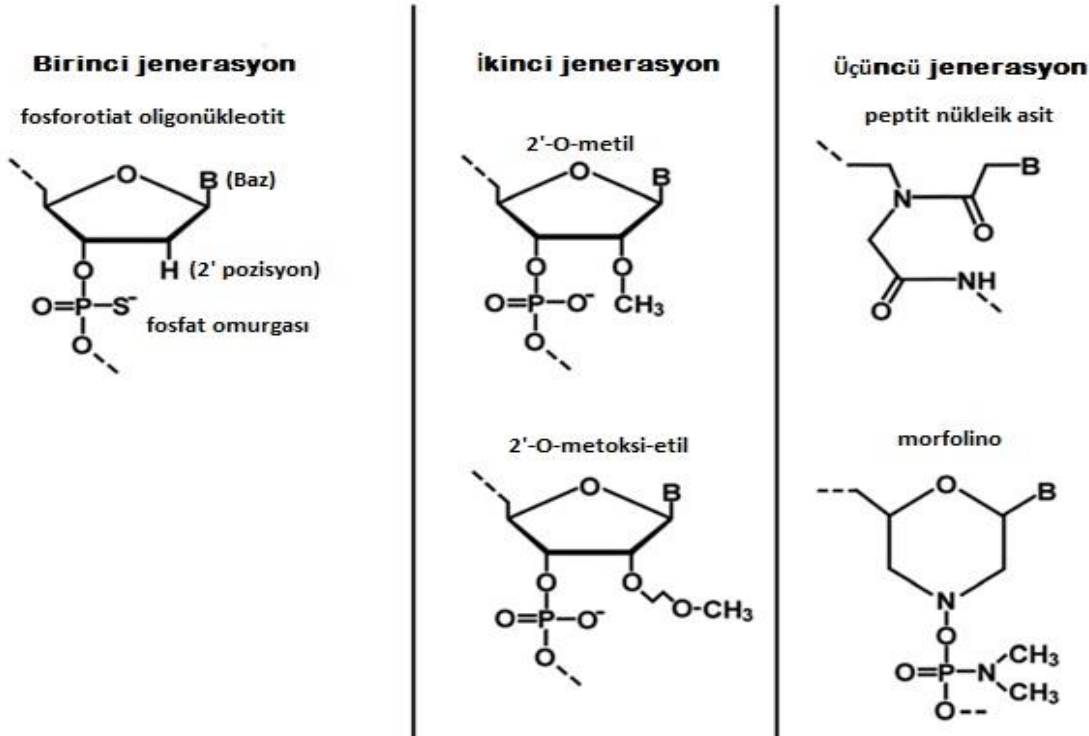
Sentetik oligonükleotitler, bir diğer antisens etkisi olan yapılardır. Antisens oligonükleotitler (ASO) genellikle 15-20 nükleotit uzunluğunda, tek iplikli ve spesifik hedef mRNA molekülüne komplementer olma özelliğine sahip DNA veya RNA iplikleridir. Lipozomlar aracılığıyla in vitro ve in vivo olarak hücre içine verilirler(22).

Antisens oligonükleotitlerin hedef mRNA molekülü ile moleküler baz eşleşmesi RNA-ASO heterodubleks yapısının RNaz-H aracılı olarak bölünmesine ve dolayısıyla translasyonun blokajına sebep olmaktadır (22). Bu yapıların antisens etkisi 1970 yıllarında Zamecnik ve Stephenson tarafından gösterilmiştir. Bu araştırmacılar Rous Sarcoma virusün (RSV) 35SRNA' sının 5' ve 3' uçlu nükleotid sekansını kullanarak viral integrasyonda önemli olarak görünen 21 nükleotidlik tekrarlayıcı sekansları tanımlamışlar ve viral sekansın bir kısmına komplementer olan d(AATGCTAAAATGG)13 mer' lik oligonükleotidi sentezlemişlerdir. Bu oligonükleotit RSV ile enfekte olmuş fibroblast hücre kültürüne verilmiş ve viral üretimin büyük ölçüde inhibe olduğu gözlemlenmiştir (23). ASO'ların hedef mRNA'lara karşı affinitesini sürdürürken, endojen nükleazlara karşı dirençli olup onlara yem olmasını engellemek, ASO'lar üzerinde birtakım modifikasyonlar yapılmasını gerektirmiştir. Dolayısı ile ASO'ların birçok jenerasyonu geliştirilmiştir.

İlk jenerasyon olan fosforotiat oligonükleotit, fosfodiester oligonükleotit ile kıyaslandığında yaklaşık on kat daha fazla serum yarı ömrüne sahip olduğu gözlenmiştir (24). Fosforotiat oligonükleotit, DNA nükleotidlerinde olmayan, RNA nükleotidlerindeki 2'(OH) hidroksil grubu bulduran riboz şekerinin modifiye edilmesiyle elde edilmiş, ribozun fosfat bağlarında köprü oluşturmayan oksijen atomlarından birinin sülfür ile yer değiştirmesiyle oluşturulmuştur (23).

Ribozun 2'(OH) hidroksil pozisyonundan alkillenmesi ile elde edilmiş olan ikinci jenerasyon modifiye ASO'ların, birinci jenerasyon ile kıyaslandığında komplementer mRNA'ya karşı affinitesinin arttığı ancak; 2'-O-metil ve 2'-O-metoksi-etil modifikasyonlarının hedef RNA üzerinde RNaz-H aracılı degradasyonu, uyarmadığı gözlenmiştir (24). Bu durum, sadece nükleazlara dayanıklılık açısından uygun olan fakat RNaz-H kesimini sağlayamayan 2'-O-alkil modifikasyonuna ek olarak, her iki şartında sağlanması için (hem nükleazlara dayanıklı hem de RNaz-H kesimini sağlayabilen) araştırmacıları antisens formda hibrid bir oligonükleotit oluşturmaya yönlendirmiştir. (23).

Yapay olarak sentezlenen, DNA veya RNA'ya benzeyen bir polimer olan peptidnükleik asit (PNA) ve morfolino içeren üçüncü jenerasyon ASO'lar ise, poliamid bağlantılar yada fosforotiat bağlantılı morfolino parçaları bulunduran bir deoksiriboz omurga ile ifade edilir. Bu ASO'lar RNAaz-H aktivitesini iyileştirmemiştir (3).Şekil 3'te,modifiye oligonükleotitler şematize edilmiştir.



Şekil 3. Modifiye oligonükleotitler (25).

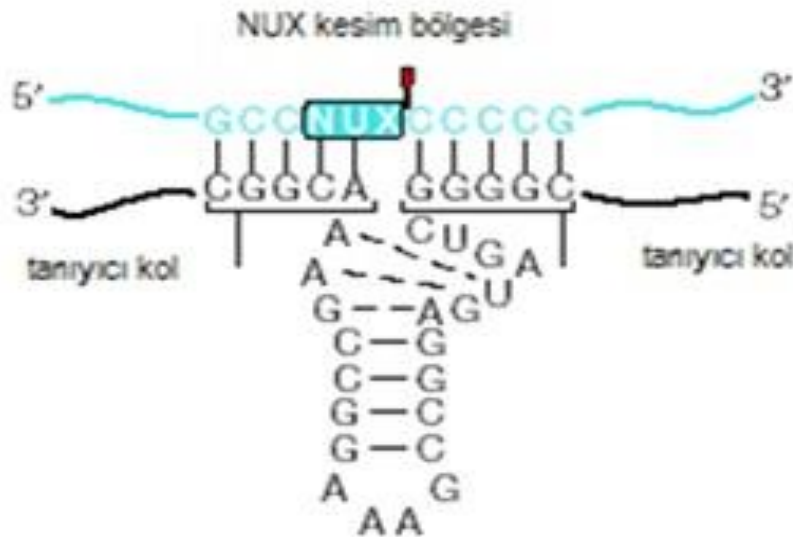
İn vivo gen baskılamada bütün ASO tipleri test edilmemiştir. İlk jenerasyon olan fosforotiat ASO'lar hayvan deneylerinde (26) ve klinik çalışmalarda (3) en yoğun çalışılmış durumda olan oligonükleotitlerdir.

#### 4. Ribozimler

Ribozimler 50-100 nükleotitten oluşmuş tek iplikli RNA molekülleridir. İyi tanımlanmış üçüncül yapısı herhangi bir protein gerektirmeksizin kimyasal reaksiyonları katalizlemesine izin verir (27,28). İlk olarak T.R. Cech, ribozimi *Tetrahymena thermophila*'da doğal olarak meydana gelen bir molekül olarak keşfetmiş ve 1989'da Kimya Nobel Ödülü almıştır (29). Ribozimler fosfodiester bağların hidrolizi, peptid bağı oluşumu (rRNA), ligasyon ve polimerizasyon gibi reaksiyonları katalizlerler (30,31).

Ribozimlerin aracılık ettiği reaksiyonlar multiple-turnover (Enzimler, bir reaksiyonu hangi konformasyonla başlatılırsa, aynı konformasyonla da tamamlarlar. Bu, bir enzimin aynı reaksiyonu tekrar tekrar katalizleyebileceği anlamına gelir. Bu durum multipl-turnover olarak adlandırılır) ve diziye özgüdür. Bu özellikler, ribozimleri terapötik uygulamalar için

uygun bir aday yapar. Bu amaçla genellikle, merkezi bir katalitik bölge ve hedef RNA ile komplementer her biri 6-12 nükleotitden oluşmuş iki yan kol ile karakterize olan hammerhead ribozimler kullanılır (32). Hammerhead ribozimler 30-40 nükleotit uzunluğunda RNA molekülleridir. Çekiç gibi olan görüntüleri sebebiyle bu ismi almışlardır. Diğer ribozimler gibi hammerhead ribozimlerde antisens etkiye sahiptir. Hammerhead ribozimin katalitik bölgesi, hedef RNA molekülü ile daha sonra bu yapının NUX (N, herhangi bir baz ise X, A, C veya U dur.) üçlüsünü kesecek olan kovalent bağlantılar oluşturur (33). Dolayısı ile, hammerhead ribozimler, herhangi bir RNA'yı kesmek için dizayn edilebilir. Bu dizayn, ribozimin substrat tanıma kısımlarında yapılır. Böylece, hedef sekansa komplementer tanıma bölgeleri içermesi sağlanır. Substrat kesimi, hedef RNA'daki NUX sekansına göre ayarlanarak dizayn edilir. Ribozimler kolay bir şekilde sentez ve modifiye edilirler. Ayrıca, hedef mRNA'lara özgü olmaları ile hedef mRNA'ların ekspresiyonunu düzenlerler(34). Şekil 4'te ribozimin çalışma mekanizması gösterilmektedir (35).



**Şekil 4. Ribozimin çalışma mekanizması**

Sonuç olarak, antisens etki gösteren yapıların, komplementer mRNA'yı degrade ederek yada translasyonu baskılayarak hedef geni susturabilmeleri, gen ekspresyonunun kontrolü ve bu yolla hastalıkların mekanizmasında yer alan genlerin hedeflenerek özgün olarak tedavi edilebilmeleri açısından moleküler tedavide önemli bir kilometre taşı olarak görülmektedir. Dolayısı ile gelecekte, tedavi süreci uzun, zahmetli ve çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanan kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde umut vaat eden bir mekanizma olarak görülmektedir.

**Kaynaklar**

1. Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature. 1998; 391:806-11.
2. Paulson H, Gonzalez-Alegre P. RNAi gets its prize. Lancet Neurol. 2006; 5:997-9.
3. Kurreck, J. Antisense Technologies. Improvement through novel chemical modifications. Eur J Biochem. 2003; 270:1628-1644
4. Dykxhoorn DM, Novina CD, Sharp PA. Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression. Nat Rev Mol Cell Biol. 2003; 4:457-67.
5. Tolia NH, Joshua-Tor L. Slicer and the argonauts. Nat Chem Biol. 2007;3(1):36-43.
6. Grishok A, Pasquinelli AE, Conte D, Li N, Parrish S, Ha I, Baillie DL, Fire A, Ruvkun G, Mello CC. Genes and mechanisms related to RNA interference regulate expression of the small temporal RNAs that control *C. elegans* developmental timing. Cell. 2001; 6:23-34.
7. Mello CC, Conte D Jr. Revealing the world of RNA interference. Nature. 2004; 431:338-42.
8. Lee YS, Dutta A. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2009; 4:199-227.
9. Zeng Y, Yi R, Cullen BR. MicroRNAs and small interfering RNAs can inhibit mRNA expression by similar mechanisms. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100:5779-84.
10. Hammond SM, Bernstein E, Beach D, Hannon GJ. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. Nature. 2000; 404:293-6.
11. Zamore PD, Tuschl T, Sharp PA, Bartel DP. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell. 2000; 101:25-33.
12. [http://www.pulmonarycirculation.org/viewimage.asp?img=PulmCirc\\_2011\\_1\\_3\\_357\\_87301\\_f2.jpg](http://www.pulmonarycirculation.org/viewimage.asp?img=PulmCirc_2011_1_3_357_87301_f2.jpg) 05.12.2013.
13. Caudy AA, Myers M, Hannon GJ, Hammond SM. Fragile X-related protein and VIG associate with the RNA interference machinery. Genes Dev. 2002; 16:2491-6.
14. Hamilton AJ, Baulcombe DC. A species of small antisense RNA in posttranscriptional gene silencing in plants. Science. 1999; 286(5441):950-2.

15. Aigner A. Gene silencing through RNA interference (RNAi) in vivo: strategies based on the direct application of siRNAs. *J Biotechnol.* 2006; 124(1):12-25.
16. Cowland JB, Hother C, Gronbaek K. MicroRNAs and cancer. *APMIS.* 2007; 115:1090-106.
17. Krützfeldt J, Rajewsky N, Braich R, Rajeev KG, Tuschl T, Manoharan M, Stoffel M. Silencing of microRNAs in vivo with ‘antagomirs’. *Nature.* 2005; 438:685-9.
18. Morris KV, Rossi JJ. Lentiviral-mediated delivery of siRNAs for antiviral therapy. *Gene Ther.* 2006; 13:553-8.
19. Grimm D, Kay MA. Therapeutic short hairpin RNA expression in the liver: viral targets and vectors. *Gene Ther.* 2006; 13:563-75.
20. Kim DH, Rossi JJ. Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nature Rev Genet.* 2007; 8:173-84.
21. Ozvaran MK. Malign Mezotelyomada Gen Tedavisi. *Toraks Dergisi,* 2004; 5(2):110-115.
22. Juliano RL, Dixit VR, Kang H, Kim TY, Miyamoto Y, Xu D. Epigenetic manipulation of gene expression: a toolkit for cell biologists. *J Cell Biol.* 2005; 169:847–857.
23. Zamecnik PC, Stephanson ML. Inhibition of Raus sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide. 1978;75:280-4.
24. Zamaratski E, Pradeepkumar PI, Chattopadhyaya J. A critical survey of the structure-function of the antisense oligo/RNA heteroduplex as substrate for RNase H. *J Biochem Biophys Methods.* 2001; 48:189–208.
25. Maeda Y, Sheffield AM, Smith RJ. Therapeutic regulation of gene expression in the inner ear using RNA interference. *Adv Otorhinolaryngol.* 2009; 66:13-36.
26. Dass CR. Liposome-mediated delivery of oligodeoxynucleotides in vivo. *Drug Deliv.* 2002; 9:169–180.
27. Lilley DM. Structure, folding and mechanisms of ribozymes. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2005; 15:313-323.
28. Serganov A, Patel DJ. Ribozymes, riboswitches and beyond: regulation of gene expression without proteins. *Nat Rev Genet.* 2007; 8:776-790.
29. Kruger K, Grabowski PJ, Zaug AJ, Sands J, Gottschling DE, Cech TR. Self-splicing RNA: autoexcision and autocyclization of the ribosomal RNA intervening sequence of *Tetrahymena.* *Cell.* 1982; 31:147-157.



30. Chen X, Li N, Ellington AD. Ribozyme catalysis of metabolism in the RNA world. *Chem Biodivers.* 2007; 4:633-655.
31. Strobel SA, Cochrane JC. RNA catalysis: ribozymes, ribosomes, and riboswitches. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2007; 11:636-643.
32. Opalinska JB, Gewirtz AM. Nucleic-acid therapeutics: basic principles and recent applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2002; 1:503-514.
33. Kore AR, Vaish NK, Kutzke U, Eckstein F. Sequence specificity of the hammerhead ribozyme revisited; the NHH rule. *Nucleic Acids Res.* 1998; 26:4116–4120.
34. Akashi H, Matsumoto S, Taira K. Gene discovery by ribozyme and siRNA libraries. *Nature Reviews Molecular Cell Biology.* 2005; 6(5):413-22.
35. Karaboz I, Çolak C. Antisens Teknolojisi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi.* 2007; 5(2):14-37.

## BİRİNCİ TRİMESTERDE SAPTANAN İKİ AKRANI OLGUSU

### Two Cases Of Acrania Diagnosed in the First Trimester

*Nesrin Atcı\**, *Ayşe Güler\*\**, *Hakan Yeral\**, *Atilla Karateke\*\**, *Hanişi Bayaroğlu\**

*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji AD*

*\*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Doğum AD*

#### Özet

Fetal akrani, kalvaryumun (akalvaria) yokluğu ile karakterize, daima ölümcül seyreden ve nadir görülen bir anomalidir. Daha ağır nöral tüp defektleri olan anensefali ve exensefali ile karşılaştırıldığında akranide beyin parankim organizasyonunun korunduğu görüldü. Etyolojisinde ektodermal mezenkimal hücrelerin göçünde yetersizlik sorumlu tutulmaktadır. Erken gebelik haftasında yapılacak bir ultrason (US) ile akrani tanısını koymak mümkündür. Bu yazıda 1. trimesterde sonografik incelemeyle tespit edilen 2 akrani olgusu literatür eşliğinde sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Akrani, nöral tüp defekti, ultrason

#### Abstract

Fetal acrania that is characterized with the absence of calvarium (acalvaria) is a rarely seen lethal anomaly . Compared with heavy neural tube defects, anencephaly and exencephaly, cerebral paranchyme is protected in acrania. Failure in the migration of ectodermal mesenchymal cells was responsible for etiology. Diagnosis is possible with ultrasonography (US) in early gestational weeks. In this report, 2 cases of acrania that was detected with sonographic examination in the 1st trimester were presented with the discussion of the literature.

**Key words:** Acrani, neural tube defect, ultrasonography

Geliş Tarihi / Received: 11.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2013

## Giriş

Fetal akrani, kalvarium kemiklerinin tam ya da kısmi olarak gelişmemesi neticesinde ortaya çıkan, nadir görülen ve yaşamla bağdaşmayan bir patolojidir. Etyopatogenezi tam olarak açıklanamamakla birlikte, akraninin kalvarium kemiklerini oluşturan mezenkimal hücrelerin ektodermal tabaka altına yetersiz migrasyonu sonucu ortaya çıktığı bilinmektedir (1). İnsidansı net olarak bilinmez. Anensefali ile karşılaştırıldığında akranide serebral parankimin korunduğu ve parankimin ince bir zarla çevrelendiği görülür. Kalvarium kemiklerinin mineralizasyonu genellikle birinci trimesterde tamamlandığından dolayı ossifikasyonu gerçekleşmemiş olgularda akrani 2. trimester ultrasonunda (US) kolaylıkla tanınır. Normal yaşamla bağdaşmayan bu anomalinin erken dönemde saptanarak gebeliğin sonlandırılması açısından, ilk trimester ultrason incelemesinin yapılması çok önemlidir. Bu yazıda erken dönem ultrason ile tespit ettiğimiz iki akrani olgusunu sunmayı amaçladık.

## Olgu 1

Yirmi bir yaşında, gravida 2 parite 0 olan ve son adet tarihine göre 13 hafta 3 günlük gebeliği olan hasta polklineğimize dış merkezden sevk edildi. Anamnezde, önceki gebeliğinin 8 haftalık iken missed abortus tanısıyla tahliye edildiği, akraba evliliği olmadığı ve ailesinde kromozomal bir hastalık öyküsü olmadığı öğrenildi. US incelemesinde CRL ölçümüne göre 11 hafta 5 gün ile uyumlu kardiyak aktivitesi pozitif olan tek fetus saptandı. Fetal başta serebral parankimin var olduğu ancak kalvarium kemiklerinin mevcut olmadığı görüldü (Resim-1 ve Resim-2).



**Resim 1**



**Resim 2**

Ayrıca detaylı incelemede servikal vertebralarda füzyon defekti de tespit edildi (Resim-3). Aile gebeliğinin durumu hakkında bilgilendirildi ve tespit edilen anomaliler yaşamla bağdaşmayacağı için gebeliğinin sonlandırılması önerildi. Bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra vajinal misoprostol uygulanarak abortus gerçekleştirildi. Abortus materyalinde yapılan incelemede ultrasonografik görünümle uyumlu olarak kafa kemiklerinin olmadığı ve serebral parankimin ince bir zarla kaplı olduğu gözlemlendi.

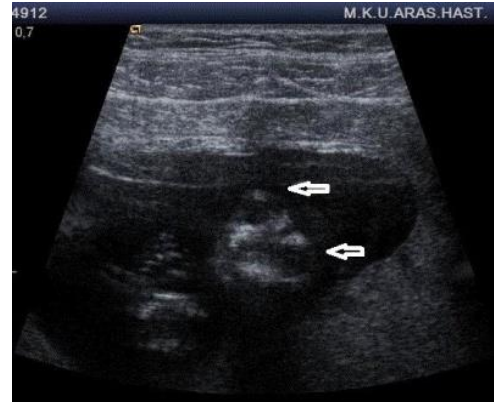
## Olgu 2

Yirmi altı yaşında, gravida 3 parite 2 olan bir gebe polikliniğimize kontrol amaçlı başvurdu. Anamnezinde yaşayan çocuklarının sağlıklı olduğu, eşiyle akraba olmadığı ve ailesinde herhangi bir kromozomal bir hastalık olmadığı öğrenildi. Son adet tarihi belirlenemeyen gebenin ultrason incelemesinde CRL ölçümüne göre 12 hafta 4 gün ile uyumlu tek canlı fetus izlendi. Kafa yapısı incelendiğinde akrani ile uyumlu görünüm izlendi. Ayrıca daha çok anensefali olgularında karşılaştığımız tipik kurbağa göz (frog eye) yapısı bu olguda da izlendi (Resim-4). Aileden bilgilendirilmiş onam alındı ve vajinal misoprostol ile gebelik termine edildi. Abortus materyalinin makroskopik gözleminde akrani ile uyumlu fetus



izlendi.

*Resim 3*



*Resim 4*

## Tartışma

Fetal akrani, çok nadir görülen ve yaşamla bağdaşmayan bir gelişimsel anomalidir. Kafa kemiklerinin tam ya da kısmi olarak gelişmediği akrani olgularında kafa kaide kemikleri ve yüz tamdır. Serebral parankim ise genellikle tam olarak vardır ve ince bir zar ile çevrilidir. Akrani etyopatogenezinde ektodermal mezenkimal hücrelerin göçünde yetersizliğin olduğu bildirilmiştir (2). Literatürde ayrıca çok nadir olsa da amniotik band sendromuna bağlı olarak görülebileceği de belirtilmiştir (3). Zamanla amnion sıvısı ile temas sonucu serebral parankimi çevreleyen zar deforme olur. Bu deformasyonun yanında fiziksel ve kimyasal temas sonucu teması sonucu serebral parankim atrofiye gidebilir ve sonuçta anensefalik durum görülebilir. Dolayısıyla, bazı anensefali olguların akraniye bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (4,5). Bundan dolayı akrani, bazen anensefali olgularıyla karışabilir ve bu nedenle akranilerin gerçek insidansı kesin olarak bilinmez. Kesin tanı ikinci trimesterde konulsa da ilk trimesterde yapılacak olan dikkatli bir US ile akrani tanısı konulabilir. Akraninin tanısında kromozomal analizin yeri pek yoktur. Ayrıca akrani olgularında aile

öyküsü de yer almaz (4). İlk trimesterde yapılacak dikkatli bir transabdominal veya transvajinal US ile akrani tanısı rahatlıkla konulabilir. Başın gövdeye göre küçük olması, serebral parankimin normal olması ve yüz kemiklerinin görülmesine rağmen kalvarium kemiklerinin görülememesi, klinisyeni akrani yönünden dikkatli olmasını gerektirir. Ayrıca akranide, orbital tavan yokluğu ve vertebral sistemde defekt olabileceği de bildirilmiştir (6).

Bizim olgularımızda da serebral parankimin korunduğu, orbital tavanlarının olmadığı ve servikal vertebrada füzyon defektlerinin olduğu gözlenmiştir. Akrani olguları letal olduğu için aileye detaylı bilgiler verildikten sonra medikal abortusla gebelik sonlandırılmalıdır. Bizim olgularımızda da akrani tespit edildiği için ailelerden gerekli izinler alındıktan sonra medikal abortus ile gebelikler sonlandırıldı. Ayırıcı tanıda anensefalinin yanında osteogenesis imperfekta, hipofosfatazya gibi hastalıkların düşünülmesi gerekir. Anensefali, serebral parankimin olmaması ile akraniden ayrılır. Osteogenesis imperfekta ve hipofosfatazyada ise kalvar kemikler mevcuttur ama ossifikasyonu kötü olduğu için akrani ile karışabilir. Bu durumda aile öyküsü tanıda yardımcı olabilir.

Sonuç olarak akrani olgularının erken tanısı, transabdominal veya transvajinal ultrason ile mümkündür. Birinci trimester ultrasonda tespit edilen akranili gebelikler sonlandırılmalıdır.

### **Kaynaklar**

1. Weissman A, Diukman R, Auslender R; Fetal Acrania: Five new cases and review of literature; J Clin Ultrasound; 1997; 25: 9: 511
2. Cheng CC, Lee FK, Lin HW, Shih JC, Tsai MS. Diagnosis of fetal acrania during the first trimester nuchal translucency screening for Down syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2003; 80:139-44.
3. Cincore V, Ninios AP, Pavlik J, Hsu CD. Prenatal diagnosis of acrania associated with amniotic band syndrome. Obstet Gynecol 2003; 102:1176-8.
4. Bianca S, Ingegrosi C, Auditore S. et al. Prenatal diagnosis and postnatal finding of acrania. Arch Gynecol Obstet 2005; 271: 257– 259.
5. Machado R. A, Brizot M. L, Carvalho M. H. B, Waissman A, Bunduki V, Zugaib M. Sonographic markers of exencephaly below 10 weeks' gestation. Prenat Diag 2005; 25:31-33.
6. Dahnert W. Radiology review manuel. 4th ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1999; 213.

## DÜŞME HİKAYESİ BULUNAN BİR ATEŞLİ SİLAH YARALANMA OLGUSU; OLAY YERİ İNCELEMENİN ÖNEMİ

### A Case with a History of Falling Gunshot Wound; Importance of Crime Scene Investigation

*Hüseyin KAFADAR\*, Safiye KAFADAR\*\**

*\*Elazığ Adli Tıp Şube Müdürlüğü, Elazığ*

*\*\*Elazığ Özel Çağrı Tıp Merkezi, Elazığ*

#### Özet

Tüm adli olaylarda olduğu gibi ölümlerle sonuçlanan adli olgularda da olay yeri inceleme ekibinin çalışmaları, görgü ve kimlik tanıklarının beyanları önem arz etmektedir.

Bu çalışmada sunulan olgu; 54 yaşında erkek olup, köye 300 metre mesafede ölü olarak bulunmuştur. Olay yeri inceleme ekipleri; olay yerinde demir direk bulunduğunu ve şahsın eşekten düşerken kafasını demir direğe çarpmış olabileceğini ifade etti.

Bu olgunun baş bölgesinde üç adet yara olduğu görüldü. Yaraların özellikleri olayın hikâyesi ile uyumlu olmadığından kafa grafisi çektirildi. Grafide kafa kemiklerinde kırık ve bir adet 0,6x0,8 cm metalik dansite veren yabancı cisim (saçma tanesi) tespit edilmesi üzerine olayın ateşli silah yaralanması olduğuna karar verildi.

Düşme hikayesi ile getirilen bu ateşli silah yaralanması olgusu; radyolojik görüntüleme, ayrıntılı adli ölü muayenesi ve olay yeri incelemenin önemine vurgu yapmak amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Adli tıp ateşli silah yaralanmaları, düşme

#### Abstract

As in all criminal cases which result with death, statements of crime scene investigation team work, manners, and identity witnesses are important.

This study presented that a case those 54 years old a male was found 300 meters far from the village. Crime scene investigation team determined that there was an iron pole in the crime scene and when his dropped down, he might hit the pole.

There were three wounds on his head. An cranial X-Ray was taken since the wounds were not compatible with falling story. Upon skull bones fracture and metallic foreign body ( a pellet: 0,6x0,8 cm) in X-Ray was determined, the event was judged to be gunshot wound.

This case with gunshot wound was bought with a history of falls; radiological imaging, detailed forensic crime scene investigation and postmortem examination was presented in order to emphasize the importance of.

**Key words:** Forensic medicine, gun shout wound, fall

Geliş Tarihi / Received: 12.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2013

## **Giriş**

Orjinin belirlenmesi (cinayet, intihar veya kaza nedeniyle yaralanma) adli tıp açısından önem arz etmektedir (1-4).Orjinin belirlenmesi adli bir süreç olup bilirkişi olarak görev yapan sağlık çalışanları orjin tayinine zorlanmamalıdır (1,5).

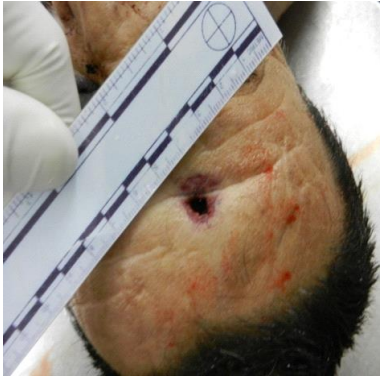
Adli sürecin yürütülmesinde, tüm adli olaylarda olduğu gibi ölümle sonuçlanan adli olgularda da, olay yeri inceleme ekibinin çalışmaları, görgü ve kimlik tanıklarının beyanları, yapılan adli ölü muayenesi ve otopsi işlemleri sonucunda elde elden bulgular önemlidir. Ek olarak olayın aydınlatılmasına yardımcı olabilecek laboratuvar ve radyolojik görüntüleme yöntemleri de kullanılmalıdır.

Sonuç olarak; olayın aydınlatılmasında olay yerinin eğitimli ve deneyimli ekiplerce incelenmesi, tanık beyanları, ayrıntılı adli ölü muayene ve otopsi işlemlerinin yaptırılması, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin etkin ve eksiksiz kullanılması ile daha doğru sonuç elde edileceği kanaatindeyiz.

## **Olgu**

Bu çalışmada sunulan olgu; 54 yaşında, erkek olup eşekten düşme hikayesi ile getirildi. Olayda görgü tanığı bulunamamıştır. Köye 300 metre mesafede şahıs ölü bulunmuştur. Kimlik tanığı beyanında; ölenin akrabası olduğunu, olayı görmediğini, ölenin hayvanlarını otlatmak için sabah köyden ayrıldığını bildiğini, kendisinin köyde bulunduğu sırada akrabasının hayvanlarının köye geldiğini, ancak akrabası gelmeyince kedisinin hayvanların geldiği yöne doğru giderek, köye yaklaşık 300 metre mesafede yerde yüzüstü yatar vaziyette bulunduğunu, öleni sırtüstü pozisyona getirmek istediğinde alnından kan boşaldığını gördüğünü, eşekten düşmüş olabileceğini ifade etti. Olay yeri inceleme ekibi; olay yerinde demir direk bulunduğunu ve şahsın eşekten düşerken kafasını demir direğe çarpmış ve kafasına demir çubuk batmış olabileceğini şeklinde açıklama yaptı.

Cesedin harici muayenesinde; alın bölgesinde bir adet etrafında 0,3 cm'lik cilt sıyrığı bulunan 1x0,8 cm ebadında lezyon, parietal orta hatta 8x3 cm tüm saçlı deri katlarını ilgilendiren lezyon ve sol temporal saçlı deri içerisinde 5x1 cm ebadında sadece saçlı derinin üst katlarını ilgilendiren lezyonlar olduğu görüldü (Şekil 1,2).Çektirilen kafa grafisinde bir adet 1x0,8 cm ebadında metalik dansite veren yabancı cisim (saçma tanesi) tespit edildi (Şekil 3).



**Şekil 1: Saçma giriş deliği.**



**Şekil 2: Tanjansial seyirli saçma lezyonları.**

Otopside; kafa grafisinde tespit edilen av tüfeği dokuz gülle diye tabir edilen 1x0,8 cm ebadında saçma tanesi sol oksipital bölgeden çıkartıldı. (Şekil 4)



**Şekil 3: Saçma tanesinin X-Ray görüntüsü.**



**Şekil 4: Emanete alınan saçma tanesi**

### **Tartışma**

Yaraların morfolojik özelliklerinin belirlenmesi adli olayların aydınlatılmasında önemlidir(1-3,5).Çünkü künt travma ile meydana gelen yaralar, kesici delici alet yaralanmaları ve ateşli silahla meydana gelen yaraların morfolojik özellikleri birbirinden farklıdır(1,5). Bu olguda düşme sonucu beklenen künt travmadan farklı morfolojik özellikte yara tespit edilmesi üzerine kafa grafisi çekirilmiş ve kafada bir adet saçma tanesi tespit edilmesi (Şekil 3) üzerine olay yeri inceleme ekibi bilgilendirilerek olay yerinde yeniden araştırma yapılması sağlandı.

Adli sürecin aydınlatılmasında ve orjin tayininde olay yeri incelemenin önemi büyüktür(5).Ateşli silah yaralanmalarında olay yerindeki silah, boş kovanlar, fişek, saçma taneleri, elbiseler, kan lekeleri, parmak izi ve ellerde barut artıkları gibi kanıtların özenle korunması ve ilk incelemeden sonra adli emanete alınması önem taşır(6-9). Radyolojik incelemenin yapılması; grafilerinin çekilmesi veya skopi yapılması gerekebilir(10).



Bu çalışmada olay yeri inceleme ekibi, tanık beyanlarına göre, başlangıçta eşekten düşme ile ilgili deliller aramıştır. Ancak ayrıntılı adli ölü muayene ve radyolojik görüntüleme sonucunda elde edilen delillerin farklı olması nedeniyle, olay yeri inceleme ekibi tıbbi deliller doğrultusunda bilgilendirilmiş ve yapılan araştırmada olay yerinin yakınında iki adet av tüfeği tapası bulunmuştur. Olaydan üç gün sonra sanık yakalanmış ve suçunu itiraf etmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma olay yeri inceleme, tanık beyanları, ayrıntılı ölü muayene ve otopsi işlemleri, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin etkin ve koordineli bir şekilde kullanılmasının olayın aydınlatılmasındaki önemine vurgu yapmak için sunulmuştur.

### **Kaynaklar**

1. Di Maio VJ, Di Maio D. Wounds caused by pointed and sharp-edged weapons. In: Di Maio VJ, Di Maio D. Forensic Pathology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 1998:187–228.
2. Karlsson T. Homicidal and suicidal sharp force fatalities in Stockholm, Sweden. Orientation of entrance wounds in stabs gives information in the classification. Forensic Sci Int. 1998;93(1):21–32.
3. Spitz WU. Sharp force injury. In: Spitz WU, Spitz and Fisher's Medicolegal Investigation of Death. 4th ed. Charles C Thomas, Springfield. 2006; p. 532–606.
4. Bohnert M, Hüttemann H, Schmidt U. Homicides by sharp force. In: Tsokos M. Forensic pathology reviews, Humana Press Inc, Totowa. 2005; p. 65–89.
5. Salaçin S. Çekin N, Gülmen NK, Özdemir MH, Şen F, Savran B. Adana'da çocukluk Çağı Ölümünde Orjin ve Ölüm Nedenlerinin Dağılımı. 1. Ulusal Adli Tıp Kongresi Poster sunuları Kitabı. İstanbul. 1998:23-8
6. Polat O. Klinik Adli Tıp. Adli Tıp Uygulamaları. Ateşli silah yaraları, 16. Bölüm. Seçkin yayınları; Sözkese Matbaası, Ankara, 2006; 325-346.
7. Sermet Koç, Bülent Şam, Rıza Yılmaz, “Av Tüfeği Yaralanmalarının Adli Tıbbi Boyutu”, Çevrimiçi Tematik Türkoloji Dergisi, 2009;1:213-227
8. Di Maio V. J. M., Gunshot Wounds: Practical Aspects of Firearms, Ballistics and Forensic Techniques, 1993, s. 163-208;
9. Knight B., Firearms Injuries in Forensic Medicine, Ed. C. G. Tedeschii, W. G. Eckert, G. L. Tedeschii, Vol. 1, Section 2, Chapter 11, W. B. Saunders Co, Philadelphia, London, Toronto 1977, s. 334-353.
10. Oyar O. Ateşli silah yaralanmalarında vücuttaki yabancı cisimlerin radyolojik görüntüleme yöntemleri ile belirlenmesi, II. Adli Bilimler Sempozyumu Balistik Kitabı, Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir 1998;93-99.

## ANESTEZİDE MERKEZİ VENÖZ KATETERİZASYONDA ULTRASONOGRAFİ KULLANALIM MI? (ÜÇ OLGU SUNUMU)

### Should We Use Ultrasonography for Central Venous Catheterization in Anesthesia? (Three Case Reports)

*Kasım Tuzcu\**, *Murat Karcıoğlu\**, *Işıl Davarcı\**, *Onur Koyuncu\**, *Sedat Hakimoğlu\**, *Orcan Habib\**, *Çağla Özbakiş Akkurt\**, *Selim Turhanoğlu\**

*\*Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD*

#### Özet

Son yıllarda anesteziye damar yolu girişimlerinde ultrasonografi kullanımı yaygınlaşmaktadır. Literatürde ultrasonografi eşliğinde merkezi kateterizasyonun daha güvenilir olduğu, başarı şansını arttırdığı ve komplikasyon oranını azalttığı bildirilmektedir. Bu sunumda acil olgularda veya ciddi sağlık problemleri olan kritik hastalarda merkezi damar yolu girişimlerinde ultrasonografi kullanımının yerini ve önemini vurgulamayı amaçladık.

**Anahtar kelimeler:** Merkezi venöz kateterizasyon, ultrason

#### Abstract

In recent years, the use of ultrasonography is expanding for vascular attempts. There are studies in literature report that central catheterization with ultrasonography is more reliable, increases the chance of success, and reduce the rate of complications. In this presentation we emphasize the site and importance of using ultrasonography for central catheterization in emergency cases or critical patients with serious medical problems.

**Key words:** Central venous catheterization, ultrasonography

Geliş Tarihi / Received: 14.02.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 24.03.2013

## Giriş

Bin dokuzyüzlü yılların ikinci yarısından sonra kullanımı güncellik kazanan merkezi venöz kateterizasyon işlemi günümüzde anestezide ve yoğun bakımda yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Sıvı ve kan transfüzyonu, vazoaktif ilaç kullanımı, merkezi venöz basınç ölçümü, parenteral beslenme, antineoplastik gibi çeşitli ilaç uygulamaları ve hemodiyaliz ihtiyacı gibi farklı nedenlerden dolayı kullanılmakta olan merkezi venöz kateterler klasik teknikte anatomik işaret noktaları (Landmark) ile girişim noktası tespit edilerek Seldinger tekniği (kılavuz tel) ile perkütan olarak takılmaktadır (2,3).

Milenyumun steteskopu olarak adlandırılan ultrasonun (USG), özellikle son yıllarda anestezi pratiğinde damar yolu girişimlerinde kullanımı yaygınlaşmaktadır (4). Litaretürde ultrasonografi eşliğinde merkezi kateterizasyonun daha güvenilir olduğu, başarı şansını arttırdığı ve komplikasyon oranını azalttığı bildirilmektedir (5). Bu sunumda merkezi damar yolu girişimlerinde USG kullanımının yerini ve önemini vurgulamayı amaçladık.

## Olgu 1

On bir yaşında, Suriyeli bir bayan mülteci hasta mayın patlaması nedeniyle üniversitemizin acil servisine kabul edildi. Her iki bacakta ve sağ kolda parçalı kırıkla beraber doku defekti olan hastanın şok tablosu nedeniyle bilinci bulanıktı. Giriş tansiyonu alınamayan hasta acil koşullarda ameliyata alındı. Anestezi indüksiyonu ambulanda açılan 22 gauge periferik damar yolundan 50 mg ketaminle yapıldı. Periferik arteriyel nabızları alınamayan hasta trendelenburg pozisyonuna alınarak hızlı bir şekilde merkezi kateterizasyon işlemine başlandı. Kateterizasyon işleminde landmark tekniği ile başarı sağlanamaması üzerine USG kullanımına karar verildi. USG eşliğinde sol internal jugular venden merkezi venöz yol açılarak kan transfüzyonuna başlandı. Toplam dokuz ünite kan, üç ünite taze donmuş plazma verildi. Yine USG eşliğinde sağ radyal artere kateter takılarak invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu uygulandı (Resim 1).



**Resim 1**

### Olgu 2

İntrakranial kitle nedeniyle bir ay önce opere edilen, 48 yaşındaki bayan hastaya konvülziyon tedavisi için fenitoin sodyum (Epdantoin) başlandı. İlaç tedavisinden üç gün sonra özellikle baş ve boyun bölgesinde olmak üzere tüm vücudunda yaygın cilt lezyonları oldu. Haşlanmış deriye benzer görünüm oluşturan cilt soyulmaları olan hastaya toksik epidermal nekroliz tanısı kondu. Septik tablo gelişen hastaya cilt lezyonlarının çok ağrılı olması nedeniyle lezyonların daha az olduğu kasık bölgesinden USG eşliğinde femoral venden tek denemede merkezi venöz kateter takılarak sıvı elektrolit tedavisine başlandı

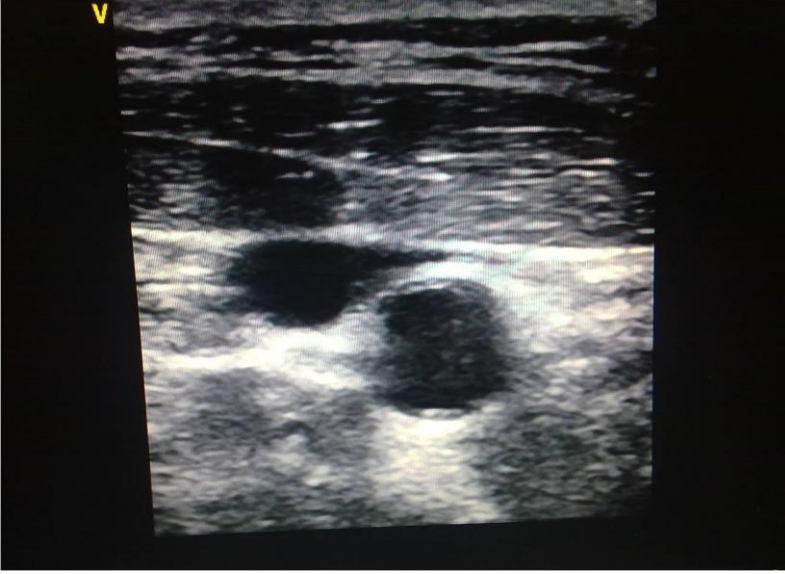


(Resim 2).

### Resim2

### Olgu 3

Kırkyedi yaşında, trombotik trombositopenik purpura tanılı, bayan hasta vajinal kanama nedeniyle yoğun bakıma yatırıldı. Hastanın hemoglobini 9gr/dl, hematokriti %25, trombosit 13.000/ $\mu$ l idi. Yapılan kan ve trombosit süspansiyonu transfüzyonlarına rağmen eritrositi ve trombosit yükseltilemeyen hastaya plazmaferez uygulaması için USG eşliğinde sağ internal jugular venden tek denemede diyaliz kateteri takıldı. Hastaya yatışı esnasında toplam 16 kez plazmaferez uygulandı (Resim 3).



*Resim 3*

### **Tartışma**

Anestezi pratiğinde merkezi venöz kateterizasyon sık uygulanan bir işlemdir. Landmark teknikle sıklıkla başarılı bir şekilde kateter takılabilirken çeşitli nedenlerden dolayı başarısızlık durumunda giriş denemesi artırılarak ven bulunmaya çalışılır. Başarısız giriş denemeleri uygulayıcılarda moral bozukluğu ve paniğe neden olurken bilinci açık hastalarda ağrı ve huzursuzluğa neden olup komplikasyon riskini artırır (4).

Literatürde merkezi kateterizasyon işleminin başarı oranı landmark teknikle yaklaşık %94.4, USG eşliğinde yaklaşık %99.4 olarak bildirilmektedir. Aynı şekilde landmark teknikle vene ilk denemede giriş oranı %68.9, USG eşliğinde %93.2 olarak bildirilmiştir (3, 6). Bununla birlikte landmark teknikte travma, şok, yanık gibi durumlarda, kısa boyunlu, şişman hastalarda veya uygulayıcının tecrübesizliği gibi durumlarda başarılı kanülasyon şansı azalacaktır (2,4).

Hilty ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, kardiyak arrest gelişmiş yirmi hastanın tamamına hem landmark teknikle hem de USG eşliğinde iki taraflı femoral ven kateterizasyonu uygulanmış, başarı oranları, giriş denemesi sayısı, artere girme oranı karşılaştırılmıştır. USG eşliğinde yapılan femoral ven kateterizasyonu başarı oranı ortalama %90 iken landmark tekniğinde bu oran ortalama %65 olarak bulunmuştur. Ayrıca vene giriş için deneme sayısı USG eşliğinde ortalama 2.3 iken landmark tekniğinde ortalama 5, yanlılıkla artere giriş oranı USG'de %0 iken landmark tekniğinde yaklaşık %20 olarak bulunmuştur (7).

Merkezi kateterizasyon işleminin USG eşliğinde yapılması çevre dokuların ve damarsal sonoanatomisinin görüntülenmesini sağlamaktadır. Bu durum kateterizasyonun

başarısını arttırdığı gibi aynı zamanda ven lümeninde daralma veya trombüs oluşumu gibi kateterizasyonu engelleyebilecek bir sorun varlığında işlemin iptal edilerek başka bir venden kanülasyon yapılmasına olanak sağlar (3,5).

Merkezi kateterizasyona ihtiyaç duyan hastaların bir kısmı önemli sağlık problemleri olan hastalardır. Bu durumlarda kanülasyon işleminin komplikasyonsuz tamamlanması hasta açısından çok önemlidir. Baykara ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada aterosklerotik karotid arterleri olan bir hastada merkezi kateterizasyon sırasında yanlışlıkla karotid arter ponksiyonu sonucusağ internal karotid arterin beslediği alanda yaygın fatal infarkt geliştiği bildirilmiştir (2).

Çalışmalarda USG kullanımının pnömotoraks, hemotoraks, kateter malpozisyonu, arteriyel ve sinirsel yaralanma gibi ciddi komplikasyonların riskini azalttığı gösterilmiştir. Bir meta analizde merkezi venöz kanülasyonlarda yanlışlıkla karotid arter ponksiyonu oranının landmark tekniği kullanılanlarda %11.8, ultrason eşliğinde yapılanlarda ise %2.9 olduğu bildirilmiştir (8).

Sonuç olarak merkezi kateterizasyon işlemi düşük oranda da olsa ciddi komplikasyonlara sahiptir. İşlem sırasında USG kullanımı başarı oranını artırıp komplikasyon riskini azaltmaktadır. USG eşliğinde çevre dokuların ve damarsal yapıların görüntülenebilmesinin, özellikle ciddi sağlık problemleri olan kritik hastalarda çok önemli bir avantaj olduğunu düşünüyoruz.

### **Kaynaklar**

1. Hermosura B, Vanags L, Dickey MW. Measurement of pressure during intravenous therapy. JAMA. 1966; 195:321.
2. Baykara ZN, Aydın İ, Çiftçi E, Sahillioğlu E, Solak M. İnternal juguler ven kanülasyonu sonrası gelişen yaygın serebral infarkt. Türk Anest Rean Der Dergisi. 2007; 35: 274-77.
3. Doğan N, Algın O, Erdoğan C. İnternal juguler venöz kateterizasyonda ultrasonografi kilavuzluğunun etkinliği. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008; 34: 5-8.
4. Aygün M, Yaman HE, Bayındır A. Acil servislerde yaşanan periferel intravenöz girişim güçlüklerinde ultrasonografi kullanımı. Akademik Acil Tıp Der. 2010; 9: 9-16.
5. Topal A, Kılıçaslan A, Sargın M, Otelcioğlu Ş. Ultrasonografi eşliğinde kateterizasyonda sağ internal juguler vende tespit edilen darlık. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2013; 11: 40-42.

6. Augoustides JG, Horak J, Ochroch AE, et al. A Randomized Controlled Clinical Trial of Real-Time Needle-Guided Ultrasound for Internal Jugular Venous Cannulation in a Large University Anesthesia Department. *J Cardiothor Vasc Anesth.* 2005; 19: 310-15.
7. Hilty WM, Hudson PA, Levitt MA, Hall JB. Real time ultrasound guided femoral vein catheterization during cardiopulmonary resuscitation. *Ann Emerg Med.* 1997; 29: 331-37.
8. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med.* 1996; 24: 2053-58.

# MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

## YAZIM KURALLARI

1. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisinde; klinik ve temel tıp bilimleri ile ilgili deneysel ve klinik çalışmalar, olgu sunumları, derlemeler ve editöre mektup yayınlanır.
2. Dergi, 3 ayda bir olmak üzere yılda dört sayı / bir cilt olarak yayınlanır.
3. Gönderilen yazıların daha önce yayınlanmamış olması veya başka dergide değerlendirme aşamasında olmaması gerekmektedir. Hazırlanan yazılar herhangi bir kongrede sunulmuş ise bu durumun gönderilen makalede, kongrenin adı, tarih dipnot olarak bildirilmesi gerekmektedir.
4. Yazıların sorumlulukları yazarlarına aittir. Gönderilen yazının yayınlanabilmesi için, yayın kurulunca tayin edilen danışmanlar tarafından uygun bulunması şarttır. Dergide yayınlanan yazılar için ücret ya da karşılık ödenmez. Kabul edilmeyen yazılar ve ekleri, aksi belirtilmediği takdirde iade edilmez.
5. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Her yazının başında bir Türkçe Özet ve bir İngilizce Abstract olmalıdır. Metinde sade ve anlaşılır bir yazım dili kullanılmalı, bilimsel yazım tarzı benimsenmeli, gereksiz tekrarlardan kaçınılmalı ve kısaltmalar ilk kullanıldığı yerde tanımlanmalıdır.
6. Başvuru mektubunda yazının tüm yazarlar tarafından okunduğu, onaylandığı, yazının bütün yayın haklarının dergimize verildiği, yazıda belirtilen çalışmanın orijinal olduğu, daha önce herhangi bir yerde (kongre bildirimleri dışında) yayınlanmadığı, aynı anda başka bir dergiye (Türkçe veya İngilizce) değerlendirilmek üzere gönderilmediği ve yazının Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kurallarına aynen uyularak hazırlanmış olduğu ifade edilmeli ve bu amaçla yazarlar isimlerinin karşılarını imzalamalıdır. Ayrıca mektup, yazı ile ilgili tüm yazışmaların gönderilebileceği yazarın isim, adres, elektronik posta adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.
7. Dergiye sunulan çalışmaların "Etik Kurul Onayı" sorumluluğu yazarlara aittir. Bununla beraber Editör, gerektiğinde yazarlardan etik kurul belgesi isteme hakkını saklı tutar.
8. Yazışma adresinde belirtilen yazar; tüm yazışmalardan, makale üzerindeki değişikliklerden (yazar sayı ve sırası dâhil) ve yayına kabul edilen yazıların matbaa provasının düzeltilmesinden sorumludur.
9. Tüm yazılar editörün e-mail adresine postalanmalıdır.
10. Yayınlanması istenen çalışmalar; A4 boyutunda, çift Aralıklı, 12 punto ile sayfanın tüm kenarlarında en az 2,5 cm boşluk olacak şekilde yazılmalı ve toplam 16 sayfayı aşmamalıdır.
11. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisine gönderilen yazılar, aşağıdaki sıraya göre (Başlık, Özet, Metin, Kaynaklar, Tablolar ve Şekiller) düzenlenmeli, Tablo ve Şekiller ayrı sayfalara basılmalıdır.

**Başlık sayfası:** Bu sayfada, yazının başlığı (Türkçe ve İngilizce), yazarların tam adları, adresleri ve yazışmadan sorumlu yazarın adı, adresi, faks numarası ve e-posta adresi bulunmalıdır. Başlık kısa, açık ve yazı için uygun olmalıdır. Başlıkta her kelimenin ilk harfi büyük geri kalanı küçük harf ve bağlaçlar küçük harfle yazılmalıdır. Başlık sayfasını takip eden sayfada makalenin sadece başlığı yazar ve kurum adresi vermeksizin yazılmalıdır. Bu



yöntem, yazıların uzmanlarca tarafsız bir şekilde değerlendirilmesini sağlamak amacıyla uygulanmaktadır.

**Özet:** Türkçe yazılarda Türkçe ve İngilizce özet olmalıdır. İngilizce yazılarda Türkçe özet de gereklidir. Özet, 250 kelimedenden daha uzun olmamalı ve aşağıdaki gibi yapılandırılmalıdır: Amaç, Gereç ve Yöntem, Bulgular ve Sonuç

**Anahtar kelimeler:** Türkçe ve İngilizce özetlerin hemen altına, en az 3 en fazla 5 kelimedenden oluşan "Index Medicus: Medical Subject Headings" standartlarına uygun anahtar sözcükler bulunmalıdır. Tıbbi Konu Başlıkları için <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> adresine başvurulabilir.

**Metin:** Araştırma çalışmalarında; Giriş, Gereç ve Yöntem, Bulgular, Tartışma bölümleri, olgu sunumlarında ise; Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümleri olmalıdır. Bölüm başlıkları büyük harflerle yazılmalıdır. Araştırmaya finansman sağlayan kuruluşa veya çeşitli katkıları için ilgili kişilere kurumları belirtilerek teşekkür edilmeli ve bu bölüm Tartışma ile Kaynaklar arasında yer almalıdır. Yazılarda "Systeme International (SI)" birimleri kullanılmalıdır.

**Kaynaklar:** Metin içindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve atıf yapıldığı yerde parantez içine alınarak, tek aralık verildikten sonra gösterilmelidir. Kullanılan kaynakların tümü metin sonunda bir liste halinde sunulmalı ve kaynakların tümü metin içinde kullanılmış olmalıdır. Kişisel görüşler ve yayımlanmamış yazılar kaynak gösterilmemelidir.

Kaynak dergilerde yayımlanmış ise: Kaufman DM, Mann KV, Muijtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. Academic Medicine. 2000;75:267-71.

Kaynak kitaptan bir bölüm ise: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). Textbook of Nephrology. 1. Baskı, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 756-760.

Kaynak bir kitap ise: Özcan R. Kalp Hastalıkları.1.Baskı, İstanbul: Sanal Matbaacılık, 2003: 185-194.

Çeviri Kitaptan alıntı için: White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji. Doymaz MZ (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: Nobel, 2000.

Kaynak bir tez ise: Zararsız İ. Formaldehitin Sıçan Korteksindeki Prefrontal Alanlar Üzerine Olan Etkisinin İmmünohistokimyasal Olarak İncelenmesi ve Buna Omega-3'ün Etkisi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilimdalı, 2003.

Kaynak bir internet adresi ise: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer.. <http://www.who.int/en/29.05.2002>. Ticari olmayan ve hükümetler ile ulusal ve uluslararası bilimsel kurul ve kuruluşların resmi internet sayfaları erişim tarihi belirtilerek kaynak olarak gösterilebilir.

**Tablo ve şekiller:** Her türlü çizim, grafik, resim, mikrograf ve radiograf, şekil olarak adlandırılır. Metin içinde yazıdaki tüm şekil ve tablolara atıfta bulunulmalıdır. Şekiller (Tablo, Çizim ve Fotoğraflar) cümle sonunda parantez içinde romen rakamı ile belirtilmelidir. Şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Fotoğraflar yüksek çözünürlükte, JPEG formatında kayıtlı olarak gönderilmelidir.

12. Olgu sunumları: Olgu sunumları 3 sayfayı geçmemeli ve mümkün olduğunca az kaynak ve şekil kullanılarak hazırlanmalıdır. Özet 100 kelimeyi geçmemelidir.

13. Derleme Yazıları: Derlemeler her dergide ancak belirli sayıda yer alacaktır. Derleme yazılarında yazarın konu ile ilgili deneyimi ve akademik unvanı dikkate alınacaktır. Ayrıca makalede, yazarın kendisine ait en az 2 makalesine atıfta bulunmuş olması gereklidir. Derleme yazıları; başlık, İngilizce başlık ve İngilizce özet, alt başlıklarla bölümlendirilmiş olmalıdır.

14. Editöre Mektup: Daha önce basılmış yazılarla ilgili görüş, katkı, eleştiriler ya da farklı bir konu üzerindeki deneyim ve düşünceler için editöre mektup yazılabilir. Bu tür yazımlar 500 kelimeyi aşmamalı ve tıbbi etik kurallara uygun olarak kaleme alınmış olmalıdır. Mektup eğer basılmış bir yazı hakkında ise; yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları belirtilmelidir. Mektup bir konu hakkında deneyim, düşünce hakkındaysa verilen bilgiler doğrultusunda dergi kurallarına uyumlu olarak kaynaklar belirtilmelidir.

15. Yayının baskı öncesi matbaa provası yazışmadan sorumlu yazara gönderilir ve üç gün içerisinde kontrol edilerek dergiye geri gönderilmesi istenir.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. Journal of Mustafa Kemal University Medical Faculty will consider for publication papers in the following categories; experimental and clinical articles about basic and clinical medicine, case reports, reviews, letters to the editor.
  - a. The journal is quarterly (for issues /one volume) in a year.
2. Manuscripts are accepted for consideration by Journal of Mustafa Kemal University Medical Faculty should save not been published previously, and/or are not being considered for publication elsewhere, and have been approved by each author. The name and the date of the meeting should be written as footnote if manuscripts were presented in any scientific meeting.
3. Responsibility for all published papers belongs to the authors. All manuscripts are sent to expert reviewers by the Editor and only those that received a high enough priority are published in the journal. No payment is made for publication of manuscripts to the authors. Rejected manuscripts and their attachments are not returned, unless otherwise specified.
4. Manuscripts should be written in Turkish or English. Each manuscript should accompany two abstracts in Turkish and English before the Introduction. A simple, understandable and scientific writing style should be adopted in preparation of manuscripts. Unnecessary repetition should be avoided and abbreviations defined where the first time it appears.
5. In cover letter, it should be expressed that this manuscript has been read and approved by all authors, all publication rights of accepted manuscripts have been attributed to Journal of Mustafa Kemal University Medical Faculty study in the manuscript was an original, the paper, in whole or in part, has not been published before, is not under consideration by another journal or publication source, and will not be submitted elsewhere unless and until it is declared unacceptable for publication by this journal. If accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in either the same or another language, without the consent of the Editors and the Publisher This letter also should stated that the authors agree to transfer the copyrights of the article to the Journal of Mustafa Kemal University Medical Faculty. The signature of all the authors should accompany their names. This letter must contain the name, address, e-mail address, telephone and fax numbers of the author to whom all correspondence concerning the manuscript should be sent.
6. All authors are responsible for the contents of scientific and ethical points of their papers. Nevertheless, editor has the right to request ethical board document.
7. The author indicated as address for correspondence is responsible for all

correspondence regarding the manuscript, all revisions (including names and order of authors) and proof reading of the manuscripts accepted for publication.

8. Manuscripts should be sent to the e-mail address of editors.
9. Manuscripts should be type-written as in A4 paper dimension, double-spacing throughout, 12 punts, at least 2.5 cm wide margins throughout on each of four sides of the paper and should not be more than 16 pages.

Manuscripts should be prepared in the following order: Title page, Abstract, Text, References, Tables and Figures. Tables and Figures should be printed on separate pages.

**Title page:** This page should include title of the study (Turkish and English), the authors, full names, affiliation, the name, address, fax number and e-mail address of the corresponding author. The title should be succinct, clear and informative. Only the first letters of each word should be in capital (except conjunctions). A separate page following the title page should be provided. It should include the title only, but not the authors, names and addresses. This method is intended to help the reviewing process to be done blindly.

**Abstract:** Manuscripts in English should accompany an abstract in Turkish or vice versa. Abstracts should not exceed 250 words and structured as follows: Objective, Materials & Methods, Results and Conclusion).

**Key words** at least 3 and no more than 5 key words corresponding to "Index Medicus: Medical Subject Headings" standards should be type-written just subsequent to abstracts in English or in Turkish. You may look for Medical Subject in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html> address.

**Text:** Research papers should be prepared in the following format: Introduction, Materials & Methods, Results and Discussion. Case reports as Introduction, Case Report and Discussion. Section headings should be typed in capital. Systeme International (SI) guidelines should be followed for units and prefixes.

All financial, technical and intellectual support from institutions and individuals should be acknowledged. This section should be placed in between Discussion and References.

10. **References:** References should be cited in numerical order in the text, and listed in this order at the end of the paper. They should be shown in parenthesis in the text. All items in the Reference list should be cited in the text and, conversely, all references cited in the text must be presented in the list. Personal views and unpublished work cannot be shown as references.

For references published in journals: Kaufman DM, Mann KV, Miujtjens AMM, Van der Vleuten CPM. A comparison of Standard setting procedures for an OSCE in undergraduate medical education. *Academic Medicine*. 2000;75:267-71.

If the reference is a chapter from a book: Emmerson BT. Gout and renal disease. In: Massry SG, Glasscock RJ (Editors). *Textbook of Nephrology*. 1st Edition, Baltimore: Williams and Wilkins, 1989: 756-760.

If the reference is a book: Ozcan R. *Cardiovascular diseases*. 1st edition, Istanbul: Sanal Publishing, 2003: 185-194.

If the reference is a thesis: Zararsiz İ. Investigation of toxic effects of formaldehyde on prefrontal areas in rat cortex immunohistochemically and the effect of this impact of omega-3 fatty acids. Ph.D. thesis, Elazig: Firat University, Medical School, Department

of Anatomy, 2003.

If the reference is an internet address: Wilson AT. Environmental pollution and breast cancer. <http://www.who.int/en/> 29.05.2002. Internet addresses of non-profit organizations, governments, national and international scientific boards and associations can be cited as reference. Date of web access should be indicated.

11. Tables and Figures: All constructions, graphics, pictures, micrograph and radiograph are accepted as figures. Each figure requires title and should be numbered in the order of their mention in the text. Figures (tables, constructions, pictures) should be numbered as in Rome numerals at the end of the sentences in a parenthesis. Footnotes of the figures should be type-written in separate page. Pictures should have high resolution and should be sent as JPEG formation.
12. Case Presentations: Case reports should not be more than 3 pages and should have less reference and figures as possible as. Abstract should not be more than 100 words.
13. Reviews: Reviews should be placed in each volume but in a limited manner. Academic position of the reviewer and at least two citations to own self articles in the review should be paid attention. Reviews should include title, title in English, abstract in English, subtitles in the text and references. Table, graphic, figure or picture should be arranged as abovementioned. Editorial board has right to consider the manuscript among these principles.
14. Letter to Editor: Opinions, critiques, additional information about previous publications, or experiences, point of views in other issues should be written to editor. These writings should not be more than 500 words and should be in ethical frame. Publication year of the journal, volume, number of the pages, title of the article and names of the authors should be expressed if the letter is about publicated issues. The references should be expressed in abovementioned rules if the letter is about own self experience or opinion.
15. Preliminary pressed article will be send to corresponding author and have to be returned in three days after checking.