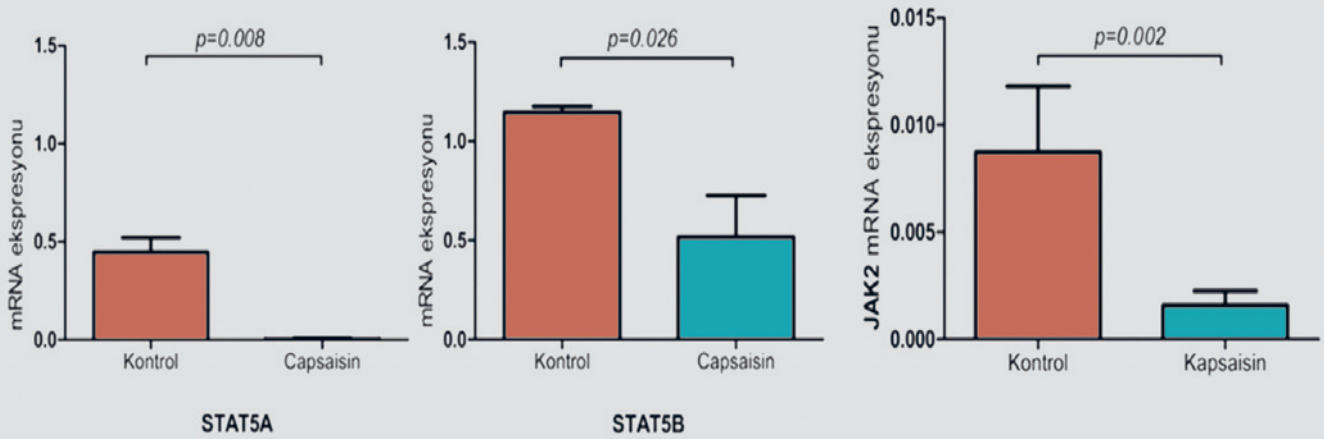


KAFKAS TIP BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal of Medical Sciences



Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin akademik yayın organıdır.

Kuruluş tarihi	: 04.03.2011
Yayın türü	: Hakemli süreli yayın.
Yayının adı	: Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, <i>Kafkas Journal of Medical Sciences</i> .
Kısaltılmış adı	: Kafkas J Med Sci.
Yayımlanma ortamları	: Matbu ve elektronik.
Peryodu	: 4 ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık)
Yayın dili	: Türkçe ve İngilizce.
Yazı içeriği	: Tıp bilimleri ile ilgili araştırma, kısa bildiri, derleme, editöryal, editöre mektup, çeviri, tıbbi yayın tanıtma vb türlerden yazılar yayımlanır.
DOI numarası	: Yayımlanan her bir makaleye dijital nesne tanımlayıcı numarası (doi) atanır.
Makale işlemleri	: Makale toplama ve değerlendirme işlemleri http://meddergi.kafkas.edu.tr web adresinden online yapılır.

Endekslenme

TÜBİTAK-ULAKBİM
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline

Yönetim

Yrd. Doç. Dr. B. Çağlar Bilgin (*İmtiyaz Sahibi*)
Yrd. Doç. Dr. Kahraman Ülker (*Yazı İşleri Müdürü*)

Editöryal Kurul

Editör
Yrd. Doç. Dr. Kahraman Ülker
Editör yardımcıları
Yrd. Doç. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu
Op. Dr. Şahin Kahramanca
Yrd. Doç. Dr. Yetkin Karasu
Redaksiyon
Yrd. Doç. Dr. Mert Ali Karadağ
İngilizce danışmanı
Doç. Dr. Gencer Elkılıç
İstatistik danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Cantürk Çapık

Önceki editörler: Prof. Dr. Bahattin Balcı (2011–2012)

Danışma Kurulu (Aralık 2013)

Ahmet Çağkan İnkaya, Adana
Ahmet Küçük, Şanlı Urfa
Aytaç Akbaşak, Kars
Ayfer Açıkgöz, Eskişehir
Bahar Kandemir, Konya
Banu Bayram, Muş
Bahattin Balcı, Kars
Cantürk Çapık, Kars
Ece Hacer Özcan, Kars
Emel Oğuz Akarsu, İstanbul
Erol Taşdemiroğlu, İstanbul
Fatih Mehmet Avşar, Kars
Fatih Oğhan, Kütahya
Güneş Orman, Kars
Hülya Çakmur, Kars
Hürrem Bodur, Kars
İsmail Coşkun, Kahramanmaraş
Kahraman Ülker, Kars
Mahmut Duymuş, Kars
Mustafa Kara, Yozgat
Nergiz Hüseyinoğlu, Kars
Neşet Köksal, Kars
Neziha Yılmaz, Yozgat
Özcan Keskin, Kars
Serkan Özben, Kars
Süleyman Çetinküner, Adana
Ümit Aksoy Özcan, İstanbul
Yakup Tomak, Rize
Yiğit Akın, Erzincan
Yusuf Günerhan, Kars
Zeliha Kapusuz, Yozgat

İletişim

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 Kars, Türkiye
Tel. 474 2251196
Fax. 474 2251193
E-mail. meddergi@kafkas.edu.tr
Web. <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Yayın Hizmetleri

Tasarım ve Uygulama
BAYT Bilimsel Araştırmalar
Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.
Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay-Ankara
Tel. (312) 431 30 62
www.bayt.com.tr

Baskı

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.
Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik-Ankara
Tel. (312) 395 21 28

Baskı Tarihi

13 Aralık 2013

Kafkas Journal of Medical Sciences

Kafkas Journal of Medical Sciences is the official academic publication of Kafkas University School of Medicine.

Founding Date	: March 4, 2011
Type of Publication	: Peer reviewed journal
Name of Journal	: Kafkas Journal of Medical Sciences, Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Abbreviated Name	: Kafkas J Med Sci
Media of Distribution	: Press and electronic
Period of Publication	: Three issues a year (April, August, December)
Language	: Turkish and English
Contents of Journal	: Articles concerning medical sciences such as original studies, short communi- cations, review articles, editorials, letters to the editor and translated articles et cetera are published.
DOI number	: A digital object identifier (doi) number is assigned to all articles accepted for publication.
Manuscript Processing	: Manuscript submission and review procedures are performed online at http://meddergi.kafkas.edu.tr

Indexed in

TÜBİTAK-ULAKBİM
Türkiye Atıf Dizini
Türk Medline

Administration

Assist. Prof. Dr. B. Çağlar Bilgin (*Owner*)
Assist. Prof. Dr. Kahraman Ülker (*Publishing Manager*)

Editorial Board

Editor

Assist. Prof. Dr. Kahraman Ülker

Associate Editors

Assist. Prof. Dr. Nergiz Hüseyinoğlu

M.D. Dr. Şahin Kahraman

Assist. Prof. Dr. Yetkin Karasu

Redaction

Assist. Prof. Dr. Mert Ali Karadağ

English Consultant

Associated Prof. Dr. Gencer Elkılıç

Statistical consultant

Assist. Prof. Dr. Cantürk Çapık

Former editors: Prof. Dr. Bahattin Balcı (2011–2012)

Advisory Board (December 2013)

Ahmet Çağkan İnkaya, Adana
Ahmet Küçük, Şanlı Urfa
Aytaç Akbaşak, Kars
Ayfer Açıkgöz, Eskişehir
Bahar Kandemir, Konya
Banu Bayram, Muş
Bahattin Balcı, Kars
Cantürk Çapık, Kars
Ece Hacer Özcan, Kars
Emel Oğuz Akarsu, İstanbul
Erol Taşdemiroğlu, İstanbul
Fatih Mehmet Avşar, Kars
Fatih Oğhan, Kütahya
Güneş Orman, Kars
Hülya Çakmur, Kars
Hürrem Bodur, Kars
İsmail Coşkun, Kahramanmaraş
Kahraman Ülker, Kars
Mahmut Duymuş, Kars
Mustafa Kara, Yozgat
Nergiz Hüseyinoğlu, Kars
Neşet Köksal, Kars
Neziha Yılmaz, Yozgat
Özcan Keskin, Kars
Serkan Özben, Kars
Süleyman Çetinküner, Adana
Ümit Aksoy Özcan, İstanbul
Yakup Tomak, Rize
Yiğit Akın, Erzincan
Yusuf Günerhan, Kars
Zeliha Kapusuz, Yozgat

Correspondence

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi
Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi
36300 Kars, Turkey
Phone. +90 474 2251196
Fax. +90 474 2251193
E-mail. meddergi@kafkas.edu.tr
Web. <http://meddergi.kafkas.edu.tr>

Publication Services

Graphic Design

BAYT Bilimsel Araştırmalar

Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti.

Ziya Gökalp Cad. 30/31, Kızılay-Ankara, Turkey

Phone. +90 312 431 30 62

www.bayt.com.tr

Printing

Miki Matbaacılık Ltd. Şti.

Matbaacılar Sitesi, 560 Sk. No:27, İvedik-Ankara, Turkey

Phone. +90 312 395 21 28

Printing Date

December 13, 2013

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA YAZISI / ORIGINAL ARTICLE

- Bir Sanayi Bölgesinde Çalışan İşçilerin El Yaralanmalarının Özellikleri** 109
The Characteristics of Hand Injuries of Workers Occupied in an Industrial Estate
Bülent Çağlar Bilgin, Gülşen Çiğşar, Şahin Kahramanca, Turgut Karaca, Saadet Özer, Uğur Türkteş, Hınç Yılmaz
doi: 10.5505/kjms.2013.84856
- Bupivakainle Spinal Anestezide, Soğuk ya da Pinprick Uyarısıyla Duyusal Blok Düzeyi Belirlenmesi**..... 113
Assessment of Block Level with Cold or Pinprick Stimulation During Bupivacaine Induced Spinal Anesthesia
Abdulkadir Yektaş
doi: 10.5505/kjms.2013.76476
- Pediatric Sedation During Magnetic Resonance Imaging Procedures in Turkey** 118
Türkiye’de Manyetik Rezonans Görüntüleme Sırasında Pediatrik Sedasyon
Güneş Orman, Ümit Aksoy Özcan, Mehmet Masum Şimşek
doi: 10.5505/kjms.2013.50470
- Türk Semptom Skoru, Maksimal Üretral Akım Hızı, Rezidüel İdrar Hacmi, Fonksiyonel Üretral Uzunluk, Prostatik Üretral Uzunluk ve Prostatektomi Sonrası İnkontinans Arasındaki İlişki** 122
The Relation Between Turkish Symptom Score, Maximal Urethral Flow Velocity, Residual Volume, Functional Urethral Length, Prostatic Urethral Length and Post Prostatectomy Incontinence
Kürşat Çeçen, Mustafa Güneş, Sabahattin Aydın
doi: 10.5505/kjms.2013.41636
- İnsan T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücrelerinin Kapsaisin ile İndüklenmiş Apoptozunda Rolü Olabilecek JAK/STAT Sinyal İletim Yolağı Elemanlarının Gen Ekspresyon Profillerinin Belirlenmesi** 129
Determination of the Gene Expression Profiles of JAK/STAT Cascade Components for the Potential Role of Capsaicin Induced Apoptosis of Acute T-Cell Lymphoblastic Leukemia Cells
Burçin Tezcanlı Kaymaz, Vildan Bozok Çetintaş, Buket Kosova
doi: 10.5505/kjms.2013.39200
- DERLEME / REVIEW**
- İnsan Papilloma Virüsü** 136
Human Papillomavirus
Gülçin Alp Avcı, Gülendem Bozdayı
doi: 10.5505/kjms.2013.52724
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- Evaluation of White Matter Abnormalities with Diffusion-weighted Imaging in a Boy with Classical Phenylketonuria: A Case Report**..... 145
Klasik Fenilketonüri Bir Erkek Çocukta Beyaz Cevher Anormalliklerinin Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemesi: Bir Olgu Sunumu
Mehmet Haydar Atalar
doi: 10.5505/kjms.2013.69875
- Epiglottun Canlı Sülük Enfestasyonu: Bir Olgu Sunumu** 149
Infestation of the Epiglottis by an Alive Leech: A Case Report
Behçet Tarlak, Ahmet Kutluhan, Kazım Bozdemir, Gökhan Yalçın, Akif Sinan Bilgen, Ali Osman Özbey
doi: 10.5505/kjms.2013.18291
- Association of Periorbital Edema and Fever in Acute Infectious Mononucleosis: A Case Report** 152
Akut Enfeksiyöz Mononükleozda Periorbital Ödem ve Ateş Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu
Kaya Hüseyin Süer, Aslı Feride Kaptanoğlu
doi: 10.5505/kjms.2013.02886

Nörodejeneratif Hastalıklarda Manyetik Rezonans Görüntüleme

Magnetic Resonance Imaging in Neurodegenerative Diseases

Yrd. Doç. Dr. (Assist. Prof.) Nergiz Hüseyinoğlu

Editör yardımcısı / Associate Editor

Aminoasit metabolizma bozuklukları, daha çok çocukluk çağında ortaya çıkan, genellikle otozomal – resesif kalıtım gösteren hastalıklardır. Hiperglisnemi, metilmalonik asidemi, fenilketonuri, akçağaç şurubu idrar hastalığı, glutarik asidemi ve propionik asidemi bunlardandır.

Bu hastalıkların ortak klinik özellikleri mental ve motor retardasyon, kusma ve nöbetlerdir. Bu hastalıklarda beyin maturasyonu ve myelinizasyon gecikir. Bu tip değişiklikleri otopsi çalışmaları dışında manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ortaya koymak mümkün olmuştur. Bu hastalıkların erken dönemlerinde MRG’de sıklıkla yaygın beyin ödemi, bazen de izole olarak serebellum veya mezensafalonda ödem saptanabilir. Hastalık ilerledikçe, beyin atrofisi, demyelinizasyon veya dismyelinizasyon, anormal nöronal migrasyon, bazal ganglion kalsifikasyonları ve araknoid kisti gibi patolojilere rastlamak mümkündür^{1,2}. Kafatası yapılarında da anormallikler mevcut olabilir. Örneğin, hiperglisnemide mikrosefali görülürken, glutarik asidemide ise makrosefali karakteristik bulgudur.

Bu sayımızda yayımlanmış olan “Klasik fenilketonüri bir erkek çocukta beyaz cevher anormalliklerinin difüzyon ağırlıklı görüntülemesi: Bir olgu sunumu” başlıklı makalede bir fenilalanin hidroksilaz metabolizma bozukluğu olan fenilketonüri olgunun MR bulguları literatür eşliğinde tartışılmıştır. Bebeklikten itibaren diyet uygulanan ve normal mental gelişimi olan bu olguda, difüzyon ağırlıklı görüntülemede sitotoksik ödem olması hastalığın alınmış önlemlere rağmen subklinik seyirinin göstergesi olabilir. Bu bağlamda, MR gibi ileri teknikler bazı hastalıkların klinik bulgularla fark edilemeyen ancak sinsi ilerlemesi olan bulgularını ortaya çıkarmakta eşsizdir.

Kaynaklar

1. Brismar J, Ozand PT. CT and MR of the brain in disorders of the propionate and methylmalonate metabolism. AJNR; 1994; 15: 1459-73.
2. Pearsen KD, Jean-Marton AD, Levy HL et al. Phenylketonuria:MR imaging of the brain with clinical correlation. Radiology 1990; 177:437-40.

Bir Sanayi Bölgesinde Çalışan İşçilerin El Yaralanmalarının Özellikleri

The Characteristics of Hand Injuries of Workers Occupied in an Industrial Estate

Bülent Çağlar Bilgin¹, Gülşen Çığsar², Şahin Kahramanca³, Turgut Karaca⁴, Saadet Özer⁴, Uğur Türkteş⁵, Hınç Yılmaz⁶

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kars; ²Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Kars

³Kars Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kars; ⁴Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara

⁵Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Anabilim Dalı, Van; ⁶Ankara Meslek Hastalıkları Hastanesi, Ankara

ABSTRACT

AIM: Hands are the most frequently used parts of the body of the industrial workers, thus are most frequently traumatized. Even minor injuries of hands require a proper diagnostic and theuropathic approach. In this study, we aimed to verify the relation between hand injuries and the characteristics of the victims working in an industrial estate.

METHODS: The records of the 96 patients with hand injuries admitted to the clinic in the industrial estate between November 2011 and April 2012 were evaluated retrospectively. The data including age, sex, education, dominant hand, duration of work experience, medical histories dealing with previous injuries, occupational groups, date and time of injury, time between injury and clinical admission was analyzed. Eighty cases with full records were selected for statistical analysis.

RESULTS: The mean age of the patients was 33.06±11.28 and all but one were male. The injuries most frequently happened on Mondays (N=21) and the patients were most frequently (N=26) injured between 12: 00 a.m. and 2: 00 p.m.

The distribution of educational level of the patients was as: primary school (N=23), middle school (N=27), high school (N=29) and university (N=1) graduates.

The distribution of work experience of the patients was as: less than five years (N=39), 6-10 years (N=15), 11-15 years (N=14), and ≥ 16 years experience (N=12). 74 of the patients applied to the clinic within the first hour of injury.

CONCLUSION: The industrial workers with less experience seem to have hand injuries more frequently, particularly on Mondays.

Key words: hand; life change events; industry; occupations; wounds and injuries; work

ÖZET

AMAÇ: Eller sanayi çalışanlarında vücudun en sık kullanılan organları olduğu için travmaya da en sık maruz kalırlar. Ellerin minör yaralanmalarında bile uygun tanıs ve tedavi edici yaklaşım gerekir.

Bu çalışmada el yaralanmaları ile yaralanmaya maruz kalan sanayi çalışanların özellikleri arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık.

YÖNTEM: Sanayi bölgesindeki kliniğe, Kasım 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında başvuran 96 el yaralanması hastasının kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, öğrenim durumları, dominant el, mesleki tecrübe süresi, daha önce yaralanma öyküsü, meslek grupları, yaralanmanın gerçekleştiği gün, saat ve yaralanma ile kliniğe başvuru arasında geçen süreyi içeren veriler incelendi. Kayıtlarında eksik olmayan 80 hasta istatistik analizi için seçildi.

BULGULAR: Hastaların yaş ortalaması 33,06±11,28'di ve biri dışında hepsi erkekti. Yaralanmalar en fazla sıklıkla (N=21) pazartesi günleri olmuşt ve hastalar en sık (N=26) saat 12 ile 14 arasında yaralanmıştı.

Hastaların eğitim seviyelerinin göre dağılımı şöyleydi: ilkökul mezunu (N=23), ortaokul mezunu (N=27), lise mezunu (N=29) ve üniversite mezunu (N=1).

Hastaların iş deneyimlerine göre dağılımı şöyleydi: beş yıldan az (N=39), 6-10 yıl arasında (N=15), 11-15 yıl arasında (N=14) ve 16 yıl ya daha fazla (N=12). 74 hasta kliniğe yaralanmanın ilk saati içinde başvurmuştu.

SONUÇ: El yaralanmaları iş deneyimi daha az olan sanayi işçilerinde ve özellikle pazartesi günleri daha sık oluyor gibi görülmektedir.

Anahtar kelimeler: el; yaşam değişikliği olayları; endüstri; meslekler; yaralar ve hasarlar; çalışma

Giriş

Sanayi çalışanlarında da çalışma hayatındaki diğer tüm çalışanlarda olduğu gibi el, vücudun en sık kullanılan organıdır. Bu nedenle eller vücudun en sık travmaya maruz kalan organlarından¹. En sık yaralanan organ olmasına rağmen, el yaralanmalarının hayatı tehdit etmesi nadirdir². En küçük yaralanmalar dahi acil servis şartlarında çok iyi bir tanıs girişim ve gerekli görülürse ilgili uzman hekim tarafından tedavi

Yard. Doç. Dr. Gülşen Çığsar, Kafkas Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 36100 Kars - Türkiye, Tel. 0 505 287 49 49 Email. gulakcay@yahoo.com.tr
Geliş Tarihi: 18.02.2013 • Kabul Tarihi: 16.09.2013

gerektirir. Çünkü önemsiz görülen yaralanmalar bile dramatik sonuçlara neden olabilir³.

Sanayileşmenin artması ile birlikte el yaralanmalarında artma olması büyük sosyo ekonomik kayıplara neden olmaktadır⁴.

Bu çalışmada büyük bir sanayi sitesindeki semt polikliniğine başvuran mesleki el yaralanmalarının; işçilerin tecrübesi, eğitimleri ve yaralanmanın gerçekleştiği zamanla olan ilişkisini saptamayı amaçladık.

Yöntem

Kasım 2011–Nisan 2012 tarihleri arasında Ankara ili sanayi sitesi sınırları içindeki semt polikliniğine başvuran el yaralanması olan 96 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Çalışma sırasında Helsinki Deklerasyonu kriterlerine uygun olarak hastaların kimlik ve sağlık bilgileri korundu.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, öğrenim durumları, dominant elleri ve yaralanan el, mesleki tecrübeleri, mesleğinde daha önceden mesleki yaralanmaya maruz kalıp kalmadıklarına dair öyküleri; meslek, yaralanmanın gerçekleştiği gün, saat ve polikliniğe hasta başvurusunun, yaralanmanın kaçınıcı saatinde yapıldığı ve yaralanmanın özellikleri kayıt altına alındı.

Hastaların mesleki tecrübeleri; mesleklerinde 5 yıl ve daha kısa süredir çalışanlar, 6–10 yıldır çalışanlar, 11–15 yıldır çalışanlar ve 16 yıl ve daha uzun süredir çalışanlar olmak üzere gruplandırıldı. Yaralanmaya maruz kalan işçilerin eğitim durumları; ilkokul, ortaokul, lise ve üniversite mezunu olarak sınıflandırıldı. Yaralanmanın gerçekleştiği zaman aralığı ise; literatürde olduğu gibi mesai saatlerinin 2 saatlik zaman dilimlerine bölünmesiyle oluşturuldu.

Dosyada bilgi eksikliği olan ve verilerine ulaşılamayan 16 hasta çalışma dışı bırakılarak, 80 hasta analiz edilmek üzere çalışmaya alındı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. P değeri <0,05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması $33,06 \pm 11,28$ olup en genç hasta 16, en yaşlı hasta 64 yaşındaydı. Hastaların 79'u (%98,8) erkek, biri (%1,2) kadındı. İşçilerin eğitim durumları incelendiğinde; işçilerin 23'ü (%28,8) ilkokul, 27'si (%33,8) ortaokul, 29'u (%36,3) lise, 1'i (%1,3) üniversite mezunuydu ve lise mezunlarında yaralanma anlamlı olarak daha sıklıkla ($p < 0,001$). Polikliniğe başvuran hastaların 75'inin (%91,3) dominant olarak kullandığı eli sağ eliyken; 38 hastada sağ el (%47,5), 42 hastada (%52,5) ise sol elde yaralanma saptandı. Sağ eli dominant olanlarda dominant elin yaralanma yüzdesi %49,3; sol eli dominant olanlarda dominant elin yaralanma yüzdesi %71,4 olarak bulundu, ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,44$).

Yaralanmanın gerçekleştiği günler incelendiğinde; 21 hastanın (%26,3) başvuru yaptığı pazartesi günü en fazla yaralanmanın olduğu günken, 19 hastanın (%23,7) başvurusunun olduğu cuma günü ikinci sıradaydı. Diğer günlerdeki yaralanma sıklığı ise sırasıyla 18 hastada (%22,5) çarşamba, 12 hastada (%15) perşembe günündeydi. En az yaralanma ise 10 kişinin (%12,5) başvuru yaptığı salı günündeydi. Ancak farklar anlamlı değildi ($p = 0,590$). Yaralanmanın gerçekleştiği saatler açısından yapılan değerlendirmede en fazla başvuru 26 vaka ile 12:00–14:00 saatleri arasındaydı. Daha sonra sırasıyla 24 vaka 14:00–16:00 saatleri arasında, 20 vaka 10:00–12:00 saatleri arasında, yedi vaka 08:00–10:00 saatleri arasında, en az başvuru ise üç vaka ile 16:00–18:00 saatleri arasında olmuştu, ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Geçirilmiş mesleki yaralanma öyküleri sorgulandığında hastaların 25'inde (%31,2) mesleki yaralanma öyküsü bulunduğu tespit edildi.

Çalışmamızda en fazla yaralanan ilk üç meslek grubunu; oto sanayi, kaynak ve torna tesviye işinde çalışanlar oluşturmaktaydı.

Hastaların mesleki tecrübeleri sorgulandığında; 39'unun (%48,8) 5 yıl ve daha kısa süredir, 15'inin (%18,8) 6–10 yıldır, 14'ünün (%17,5) 11–15 yıldır, 12'sinin de (%15) 16 yıl ya da daha uzun süredir çalıştıkları sektörde mesleki tecrübelerinin olduğu ve mesleki tecrübeleri az olan çalışanlarda, yaralanma olasılığının daha fazla olduğu görüldü ($p < 0,001$). Hastaların 74'ü (%92,5) kazadan sonraki ilk bir saat içinde polikliniğe başvuruda bulunurken, altı hasta (%7,5) daha sonraki bir sürede polikliniğe

başvurmuştu. Yaralanma bölgeleri değerlendirildiğinde; dokuz hastada (%11,2) sol el başparmak kesisi, sekiz hastada (%10,0) sağ el baş parmak kesisi, altı hastada da (%7,5) sağ el iki ve üçüncü parmakta kesi en fazla yaralanma olan ilk üç bölgeyi oluşturmaktaydı.

Tartışma

Mesleki el yaralanmaları günlük pratiğimizde acil servislerde sıklıkla karşılaşılan durumlardan birisidir⁴. El yaralanmalarının bir kısmı basit pansuman ile tedavi edilebilirken bir kısmı kalıcı kas iskelet sistemi deformitelerine, hatta amputasyona kadar uzanan sonuçlar doğurabilir.

Mesleki el yaralanmaları ile ilgili literatür araştırması yapıldığında; cinsiyet oranlarında erkek hasta oranının kadın hasta oranına kıyasla oldukça baskın olduğu görülmektedir^{2,4,6}. Bizim olgularımızda da erkek hasta çoğunluğu literatürle benzer özellikteydi. Erkek hasta sayısının kadın hasta sayısına göre fazla olmasının sebebinin, çalışmanın yapıldığı sağlık merkezinin büyük bir sanayi sitesinde olması ve çalışan işçilerin çoğunun erkek olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yaralanmanın gerçekleştiği yaş grupları değerlendirildiğinde, farklı çalışmalarda yaş ortalamasının 23 ile 37 arasında değişmekte olduğu görülmektedir^{2,4,6,7}. Buna karşı olarak, Ünlü ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; hastaların %50,8'inin 18 yaşından küçük olduklarını bildirilmiştir⁵. Yaş ortalamasının bu denli düşük olma nedeni; hastaların genelde tarım işçisi olması ve kayıt dışı işçi çalıştırılıyor olması olabilir. Bizim çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları literatürde belirtilen çalışmalarla uyumlu olarak $33,06 \pm 11,28$ 'di.

Yaralanma günleri açısından yapılan değerlendirmede Serinken ve arkadaşları tekstil işindeki mesleki yaralanmaları ve Türkiye'nin batısındaki üçüncü basamak sağlık merkezinde tedavi edilen mesleki el yaralanmalarını irdeledikleri çalışmalarında; sırasıyla %22,5 ve %23,3 oranla, Aksan ve arkadaşları ise %16,7 oranla pazartesi gününü en sık yaralanmanın gerçekleştiği gün olarak belirttilmiştir⁸⁻¹⁰. Bizim çalışmamızda bulduğumuz sonuç da diğer çalışmalar ile uyumludur. Pazartesi gününün haftanın ilk iş günü olması yaralanma oranının artmasında etkili olabilir. Cuma günü olan yaralanmalar haftanın son iş günü olması ve yorgunluğun artmasının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Türkiye'de iş kazalarının oluşumuna etkili faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada en fazla kazanın işe başlamanın birinci saatinde olduğu ve en az iş kazasının çalışmanın 5. ve 6. saatinde olduğu belirtilmiştir¹¹. Tekstil işçilerinde yapılan bir çalışmada ise iş kazalarının en sık 07:00–09:00 (%27,3) ve 23:00–01:00 (%17,9) saatleri arasında olduğu belirtilmiştir⁸.

Lombardi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada mesleki yaralanmaların en fazla oranda 08:00–12:00 saatleri arasında (%54,86) olduğunu belirtmişlerdir¹². Biz çalışmamızda çalışma saatlerini literatürde olduğu gibi⁹ ikişer saatlik bölümler halinde değerlendirdik ve en fazla yaralanmanın 26 vaka ile (%32,5) 12:00–14:00 saatleri arasında; en az yaralanmanın ise üç vaka (%3,8) ile 16:00–18:00 arasında olduğunu gördük. Çalışma bulgularımız en sık yaralanmanın beşinci ve altıncı saatlerde olması açısından Demirbilek ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur¹¹. Bizim çalışmamız polikliniğe başvuran hastaları kapsadığından ve poliklinik mesai saatleri de 08:00–17:00 saatleri arasında olduğundan hastaların mesai saatleri dışındaki yaralanmaları değerlendirilememiştir. Diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi yaralanma saatleri ülkelere, çalışma süresine ve iş sektörlerine göre değişiklik gösterebilmektedir^{8,12}.

Eğitim durumları yönünden yapılan değerlendirmelerde; Garg ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların %59'unun eğitimsiz olduğunu belirtmektedirler⁶. İki farklı çalışma ise, lise veya meslek lisesi mezunlarının daha yüksek oranda yaralandığını göstermektedir^{8,13}. Bizim çalışmamızda, lise mezunu olan grupta daha fazla oranda yaralanmaya maruz kaldığı tespit edildi. Eğitimli olan grupta yaralanma oranının daha fazla görülmesi, eğitimli işçilerin kendilerine duydukları fazla özgüvenden kaynaklanabilir.

İş kazasına bağlı ilk kez yaralanma oranı literatürde %58 ile %65,8 arası oranlarda bildirilmiştir^{6,8}. Bizim çalışmamızda, mesleki yaralanma öyküleri sorgulandığında 25 hastanın (%31,2) geçmişinde mesleki yaralanma öyküsü tespit edildi. Bu bulgu da diğer çalışmalarla uyumludur^{6,8}.

Dominant elin daha fazla yaralandığını belirten çalışmalar olduğu gibi^{7,14} dominant olmayan elin daha fazla yaralandığını belirten çalışmalar da vardır^{13,15}. Bizim çalışmamızda dominant olmayan el daha fazla oranda yaralanmıştı.

İş tecrübesinin iş kazası üzerine etkilerini araştıran çalışmalar, mesleki tecrübe arttıkça iş kazası ortalamalarında anlamlı oranda azalma olduğunu

göstermektedir^{6,8,11}. Bizim çalışmamızda, bu çalışmalarla uyumlu olarak mesleki tecrübe arttıkça iş kazası oranında azalma olmuştur.

Mesleki yaralanmalardaki meslekler yönünden yapılan incelemelerde, Garg ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada %30 oranında inşaat işçileri en fazla yaralanırken, gıda işleyicileri %20 ve metal işlemede çalışanların %15 ile azalan oranlarda yaralandıkları bildirilmiştir⁶. Serinken ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, hastaların %41,4'inin metal makine endüstrisinde ve %16,8'inin ise tekstil işinde çalıştıklarını belirtmişlerdir⁹. Bizim çalışmamızda en fazla yaralanan ilk üç meslek grubunu oto sanayi işçisi, kaynakçı ve torna tesviye işinde çalışanlar oluşturmaktaydı. Metal endüstrisinde çalışanlarda daha fazla yaralanma olduğunu belirledik. Bu meslek grubunda çalışanlarda güvenlik önlemlerinin daha sıkı denetlenmesi yaralanma oranını azaltabilir.

Major ekstremitte yaralanmalarının değerlendirildiği bir çalışmada, acil servise başvuru süresinin ortalama 115 dakika olduğu belirtilmektedir¹⁶. Başka bir çalışmada hastaların yaralanması ile hastaneye başvuru arasında geçen sürenin ortalama 4,8 saat olduğu belirtilmiştir¹⁷. Bizim çalışmamızda başvuru zamanlarını değerlendirdiğimizde, hastaların çoğu yaralanmanın olduğu ilk bir saat içinde polikliniğe başvururken, sadece altı hasta yaralanma sonrası bir saatten daha geç bir sürede polikliniğe başvurmuştur. Hastaların diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında sağlık kuruluşuna başvuru süreleri daha kısadır. Sürenin kısa olma nedeni sağlık kuruluşunun çalışma bölgesinin içerisinde yer alıyor olmasından kaynaklanabilir.

Ünlü ve arkadaşlarının çalışmalarında en sık yaralanan organın %26,78 oranı ile üçüncü parmak ve onu takip eden yaralanmanın ise %24,4 ile ikinci parmak olduğu belirtilmiştir⁵. Atalay ve arkadaşlarının çalışmalarında ikinci parmak %34,8 oranı ile en fazla etkilenirken, üçüncü parmak %28,2 oranı ile ikinci sırada etkilenmiştir⁴. Bizim çalışmamızda en fazla yaralanan parmak sol el birinci parmakken, azalan sıra ile sağ el birinci parmakta kesi ve sağ el ikinci parmakta kesi bunu takip etmekteydi. Burada da görülmektedir ki çalışılan sektör ve kullanılan aletlere göre yaralanan bölge değişebilir.

Sonuç

El yaralanmaları sık görülen iş kazaları arasında başı çeken sebepler arasındadır. Özellikle de mesleki tecrübesi az ve eğitilmiş işçilerde, pazartesi sendromuna bağlı yaralanmaların daha sık görüldüğü aşikardır. Bu

sebeplerdir ki, iş kazalarını önleme yolunda verilecek eğitim ve alınacak koruyucu önlemlerle birlikte sanayi bölgelerine kurulacak semt polikliniklerinde uzman hekimlerin aktif çalışmalarıyla, hem hastaların hızlıca tedavi görmeleri sağlanacak hem de olası iş gücü kaybı engellenecektir.

Kaynaklar

1. Thomas AG, Mam MK, John B, et al. Pattern of hand injuries. *Indian Pediatr* 1998; 35: 763-5.
2. Sanal HT. El ve el bileği yaralanmaları: nedenler, işgücü kaybı. *Gülhane Tıp Dergisi* 2006; 48: 215-7.
3. Altizer L. Hand and wrist fractures. *Orthop Nurs* 2003; 22: 232-9.
4. Atalay NŞ, Özcan RH, Bağdatlı D, et al. Dijital sinir yaralanmalı hastalarımızın rehabilitasyon sonuçları. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi* 2012; 15: 1-6.
5. Ünlü RE, Ünlü EA, Orbay H, et al. Ezici el yaralanmaları. *Ulus Travma Dergisi* 2005; 11: 324-28.
6. Garg R, Cheung JP, Fung BK, et al. Epidemiology of occupational hand injury in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2012; 18: 131-6.
7. Trybus M, Lorkowski J, Brongel L, et al. Causes and consequences of hand injuries. *Am J Surgery* 2006; 192: 52-7.
8. Serinken M, Türkçüer İ, Dağlı B, et al. Work-related injuries in textile industry workers in Turkey. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2012; 18: 31-6.
9. Serinken M, Karcıoğlu O, Sener S. Occupational hand injuries treated at a tertiary care facility in western Turkey. *İnd Health* 2008; 46: 239-46.
10. Davas Aksan A, Durusoy R, Ada S, et al. Epidemiology of injuries treated at a hand and microsurgery hospital. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010; 44: 352-60.
11. Demirbilek S, Pazarlıoğlu VM. Türkiye'de iş kazalarının oluşumunda etkili faktörler: ampirik bir uygulama. *Finans Politik & Ekonomik Yorumlar* 2007; 44: 81-91.
12. Lombardi DA, Sorock GS, Hauser R, et al. Temporal factors and the prevalence of transient exposures at the time of an occupational traumatic hand injury. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 832-40.
13. Chang JH, Wu M, Lee CL, et al. Correlation of return to work outcomes and hand impairment measures among workers with traumatic hand injury. *J Occup Rehabil* 2011; 21: 9-16.
14. Altan L, Akın S, Bingöl Ü, Özbek S, Yurtkuran M. El yaralanması ciddiyet skoru'nun endüstriyel el yaralanmalarında prognozu belirlemedeki rolü. *Ulusal Travma Dergisi* 2004; 10: 97-101.
15. Sorock S, Lombardi DA, Hauser RB, et al. Acute traumatic occupational hand injuries: type, location and severity. *J Occup Environ Med*. 2002; 44: 345-51.
16. Copuroğlu C, Heybeli N, Ozcan M, et al. Major extremity injuries associated with farmyard accidents. *ScientificWorld Journal* 2012; 314038.
17. Thekire O, Salawu SA, Opadele T. Causes of hand injuries in a developing country. *Can J Surg* 2010; 53: 161-6.

Bupivakainle Spinal Anestezide, Soğuk ya da Pinprick Uyararıyla Duyusal Blok Düzeyi Belirlenmesi

Assessment of Block Level with Cold or Pinprick Stimulation During Bupivacaine Induced Spinal Anesthesia

Abdulkadir Yektaş

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye

ABSTRACT

AIM: Pinprick stimulus is often used to determine the dermatomal level of sensory block during spinal anesthesia. However, it is an invasive and painful technique. In this study, in order to determine the dermatomal level of sensory block during spinal anesthesia we aimed to compare the cold sense loss and invasive pinprick tests.

METHODS: We included 160 male patients undergoing inguinal hernia repair surgery in this prospective study. Spinal anesthesia was performed in sitting position with a mixture of 3.5 mL heavy bupivacaine and 25 µg fentanyl introduced intrathecally through a 27 gauge needle at the L3-4 intervertebral space. The levels of block were assessed at 5th and 20th minutes after the spinal injection. A needle was used for pinprick test and an ice pack was used for cold sensation test.

RESULTS: The dermatomal levels of sensory loss at 5th and 20th minutes were significantly different and the level of cold sensory loss test was significantly lower ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Cold sensory loss test may be an alternative to pinprick test in the assessment of the block level during spinal anesthesia. However, cold sensory test shows lower segmental blocks in comparison with the pinprick test in the same individuals.

Key words: anesthesia; cold temperature; diagnostic techniques and procedures; physical stimulation; spinal

ÖZET

AMAÇ: Spinal anesteziden sonra duyusal bloğun dermatomal seviyesini belirlemek için geleneksel olarak pinprick uyararı kullanılır. Pinprick uyararı ağrılı ve invazif bir yöntemdir. Çalışmada klinik pratikte rutin olarak kullanılan invazif pinprick uyarısıyla, non-invazif yöntem olan basit soğuk duyu kaybı testi ile belirlenmiş duyusal blok dermatomal seviyelerini karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: İnguinal herni onarımı yapılacak 160 yetişkin erkek hasta çalışmamıza alındı. Oturur pozisyonda 3,5 mL volüm içinde 15 mg hiperbarik bupivakain ve 25 µg fentanil'in 27 G iğne ile L4-5 aralıktan enjeksiyonuyla spinal anestezi gerçekleştirildi. Spinal enjeksiyondan sonra 5. ve 20. dakikadaki blok seviyeleri değerlendirildi. Pinprick uyararı için iğne, soğuk uyararı için buz kalıbı kullanıldı.

BULGULAR: Pinprick duyu kaybının dermatomal seviyesi ile soğuk duyu kaybının dermatomal seviyeleri arasında 5. ve 20. dakikada anlamlı fark vardı ve soğuk duyu kaybında dermatomal seviyeler anlamlı derecede daha düşüktü ($p < 0,05$).

SONUÇ: Spinal anestezide blok seviyesini değerlendirmek için pinprick uyararı yerine soğuk duyu kaybı yöntemini kullanılabilir. Ancak, aynı bireylerde pinprick testi ile kıyaslandığında soğuk uygulama testi daha aşağı segment blokajı göstermektedir.

Anahtar kelimeler: anestezi; soğuk ısı; tanısal teknik ve işlemler; fiziksel uyarım; spinal

Giriş

Spinal ve epidural anestezi sonrasında duyusal blok seviyesinin belirlenmesi için geleneksel pinprick testi, dokunma ve soğuk uygulaması kullanılabilir^{1,2}. Pinprick testi duyarlı bir test olmasına rağmen, enfeksiyon ve ağrıya neden olabilir. Hastalar testin neden olduğu ağrılı durumdan hoşnut olmayabilirler ve testin konforlu olmadığından şikayetçi olabilirler. Spinal anestezide blok düzeyini değerlendirmek için cilt vazomotor refleksi, basınç uygulanması, iğneleyici ağrı silindiri ve jet gaz metodu gibi bazı yöntemler tanımlanmıştır^{3,4}. Ancak bunlar kullanım zorluğu nedeniyle yaygınlaşmamış ve soğuk uyarısına üstünlükleri gösterilememiştir.

Bu çalışmada spinal anestezi sırasında blok seviyesini belirlemek için kullanılan geleneksel yöntem olan pinprick uyararıyla, soğuk uyarısını karşılaştırmayı amaçladık.

Uzm. Dr. Abdulkadir Yektaş, Başak Mh. Misistanbul Evleri Sıt. 5. etap 1. ada A-1 Blok No: 27 Başakşehir, İstanbul - Türkiye, Tel. 0 505 388 18 84
Email. akyektas722000@yahoo.co.uk
Geliş Tarihi: 06.05.2013 • Kabul Tarihi: 15.10.2013

Yöntem

Bu prospektif vaka kontrollü çalışmaya başlanmadan önce yerel etik kurul başvurusu yapıldı. Bu çalışma 100 yataklı Elazığ asker hastanesinde Haziran 2003 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya katılan bütün hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alındı. Çalışmada inguinal herni onarımı ameliyatı olacak Amerikan Anestezi Derneği (ASA) sınıflamasına göre I olan, 20 ile 30 yaşları arasında 160 erkek hasta yer aldı. Tüm hastalar pinprick uygulaması ve soğuk uygulama yöntemlerinin nasıl uygulandığı konusunda önceden bilgilendirildi.

Katılımcılarla doğru iletişim sağlanabilmesi açısından en az ilkökul mezunu olanlar çalışmaya alındı. Parestezisi olan nöroloji hastaları, psikiyatrik hastalığı olanlar, konuşma bozukluğu olanlar, madde ve ilaç bağımlılığı olanlar, spinal anestezi sonrası ilk 20 dakika içinde sedasyon gerektiren hastalar, iki deneme sonrası beyin omurilik sıvısı (BOS) gelişmiş gözlenmeyen hastalar ve spinal anestezi için herhangi bir kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara premedikasyon uygulanmadı. Hastalar ameliyat masasına alındıktan sonra, non-invazif yöntemle kan basıncı, elektrokardiyografi ve periferik pulsoksimetre monitorizasyonu yapıldı. Hastalara el üzerinden 18 G kanülle damar yolu açıldı ve saatte 10 mL/kg hızında serum fizyolojik infüzyonuna başlandı. Hastalar oturur pozisyona alındı ve bel bölgeleri iyotlu solüsyon ile dezenfekte edildi. Cilt ve cilt altı doku %2 prilokainle infiltre edildikten sonra, 27 G Quincke tipi spinal iğneyle L₄₋₅ aralıktan girilerek BOS gelişmiş gözlemlendi. BOS gelişmiş gözlemlendikten sonra 3,5 mL volüm içerisinde 15 mg hiperbarik bupivakain ve 25 µg fentanil verildi. Hastalar daha sonra supin pozisyona alındı.

Katılımcılara hem pinprick testi hem de soğuk uygulaması yapıldı. Spinal anestezi yapılmasından sonraki 5. dakika ve 20. dakikada aynı hastada sırasıyla

steril edilmiş toplu iğne ucuyla pinprick uygulaması ve buz kalıbının ince kenarını dokundurarak soğuk uygulamasıyla blok seviyesi belirlendi ve kaydedildi. Blok seviyesine, göbük çizgisi ve her iki orta klavikular hat boyunca bakıldı. Sol omuz ile bloğun olduğu bölgeler karşılaştırılarak hastaların sözel yanıtlarına göre blok seviyesi belirlendi. Pinprick ve soğuk uygulamasıyla blok belirlenmesi bütün hastalarda aynı anestezi uzmanı tarafından yapıldı. Spinal anestezi yapıldıktan sonraki 25. dakikada cerrahiye başlandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 11.5 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normallik dağılımı Kolmogorov-Simirnov testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama – medyan (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Spinal anestezi sonrası aynı hastadaki pinprick uygulaması ve soğuk uygulamasına göre duysal blok seviyeleri Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değerinin < 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada yer alan hastaların yaş, boy ve kilo verilerinin ortanca (minimum - maksimum) değerleri sırasıyla 21 (20–30) yaş, 173 (160–190) cm ve 75 (52–123) kg olarak bulundu.

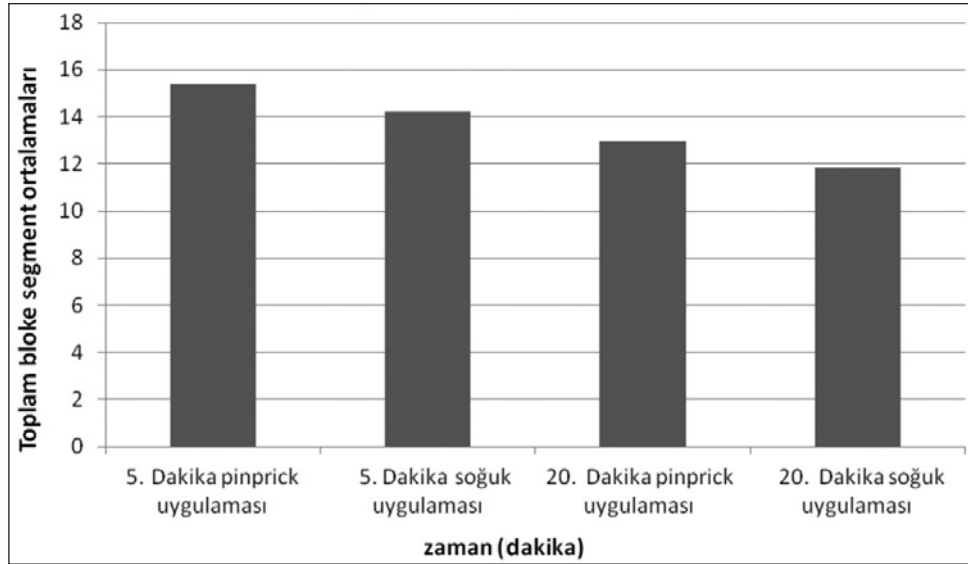
Çalışma yer alan iki testin karşılaştırılması sonrası elde edilen bulgular Tablo 1’de özetlenmiştir. Spinal anestezi yapılmasından sonraki 5. ve 20. dakikada bloke olan segment seviyeleri pinprick ve soğuk uygulamasıyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Her iki ölçüm zamanında bloke olan seviye pinprick testi ile daha yukarı olarak izlenmiştir (p < 0,05).

Olguların 5. ve 20. dakika pinprick ve soğuk uygulamasıyla alınan, bloke segment seviye ortalamalarının karşılaştırılması Şekil 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada yer alan hastaların spinal anestezi sırasında 5. ve 20. dakikalarda pin-prick ve soğuk uygulaması testlerine göre bloke olan seviyelerinin karşılaştırılması. Bloke olan seviyeler ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunulmuştur.

	Pin-prick testi	Soğuk uygulamasıyla	Z skoru	p değeri*
5. dakika	T ₃ (T ₁ -T ₉)	T ₅ (T ₁ -T ₉)	- 6,642	<0,001
20. dakika	T _{5,5} (T ₁ -T ₉)	T ₆ (T ₁ -T ₉)	- 7,921	<0,001

*Karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanılmıştır



Şekil 1. Pinprick ve soğuk uygulama testleriyle belirlenen bloke segment seviyelerinin ortalamaları.

Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda 5. ve 20. dakikada pinprick ve soğuk uygulaması aynı hastada karşılaştırılmıştır. Hem 5. hem de 20. dakikada iki test ile oluşan duyuşal blok düzeyi istatistiksel olarak anlamlı farklı çıkmıştır. Hem 5. hem de 20. dakikada duyuşal blok düzeyi pinprick testiyle daha yüksek düzeyde bulunmuştur.

Bu çalışma, 160 vakalılık geniş bir seride, ve spesifik bir yaş grubunda, aynı cinsiyette ve aynı cerrahi girişim uygulanan hastalarda yapılmıştır. Ancak testler tüm hastalarda aynı anestezi uzmanı tarafından uygulanmıştır. Bu durum anestezi uzmanının olası olarak sonuçları kendi umduğu yönde etkilemesi potansiyeline sebep olabilir. Blokaj düzeyinin belirlenmesi hastaların subjektif yanıtına göre belirlenmiş ve bu düzeyler ağrı ve hasta konforu gibi ölçülebilir bir veriyle gösterilmemiştir.

Diferansiyel duyuşal sinir bloğu A- β , A- δ ve C liflerinin farklı derecelerde bloke olmasıyla ortaya çıkar^{5,6}. Spinal anestezi sonrasında duyuşal blok seviyesinin belirlenmesinde pinprick ve soğuk uygulama sık kullanılan yöntemlerdir ve bunlardan pinprick uygulaması A- δ ve soğuk uygulaması C liflerinin etkilendiğini gösterir. Çalışmamızda yalnız duyuşal blok düzeyini değerlendirdik, hastalardaki motor blok düzeyini değerlendirmedik. Spinal anestezi sonrası oluşan duyuşal blok da, diferansiyel duyuşal sinir bloğundaki gibi A- β , A- δ ve C liflerinin farklı derecelerde bloke olmasıyla ortaya çıkar.

İğne batması A- δ lifleri, soğuk algılanması C lifleri aracılığıyla algılanır¹. Kantitatif ölçümler göstermiştir ki; pinprick ve soğuk uygulaması A- δ ve C liflerinin fonksiyonlarındaki iğleşmeyle paralel duyulur⁶. Bizim çalışmamızda da pinprick ve soğuk uygulamasıyla, spinal anestezi yapılmasından sonraki 5. ve 20. dakikadaki duyuşal blok seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı çıkmıştır. Bu da soğuk ve pinprick uyarısının farklı liflerle taşındığının bir göstergesidir.

Spinal anestezi sonrası duyuşal blok düzeyinin belirlenmesi için değişik yöntemler kullanılmıştır. Cerrahi ağrı ve dokunmanın her ikisi de A- β lifleri aracılığıyla duyulur. Bölgesel anestezide anestezi hattının belirlenmesi için transkütanöz elektriksel uyarı kullanılan bir çalışmada elektriksel uyarı duyumunun, cerrahi kesi duyumunun kaybı ve cerrahi anestezi süresinin kayıyla yalnız A- β liflerinin fonksiyonlarındaki iğleşme arasında bağlantı olduğu gösterilmiştir^{6,7}. Hughes ve arkadaşları oda sıcaklığında pinprick testi ve etil kloridin yanı sıra dokunma duyuşuyla da hastanın memnuniyetini karşılaştırmışlar ve dokunma duyuşunu oluşturmak için jet-gaz metodunu geliştirmişlerdir⁴. Başka bir çalışma, soğuk hava uyarısını, soğuk etil klorid sprey uygulamasıyla karşılaştırmış ve spinal anestezi sonrasında duyuşal blok düzeyinin değerlendirilmesinde her iki metodun benzer olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma her iki metodun birbirinin yerine kullanılabilceğini göstermiştir⁸. Walsh ve arkadaşları da sezaryen ameliyatı için yapılan kombine spinal-epidural anestezi uygulaması esnasında

dokunma duyusunun kaybını belirlemek için neuro-pen monofilamenti ve etil kloridi karşılaştırmışlar ve her ikisinin de duysal blok değerlendirmesinde dokunmayla eş olduğunu önermişlerdir⁹. Larson ve arkadaşları epidural-genel anestezi kombinasyonu sırasında duysal blok düzeyini belirlemek için elektriksel uyarıya karşı verilen pupil cevabını kullanmışlardır¹⁰. Yazarlar uyarana yanıt oluşturması şeklinde dermatomal seviyelere elektriksel uyarı ekleyerek pupil dilatasyonu ölçmüşlerdir (blok düzeyini tahmin ederek). Daha sonra pinprick uyarısıyla gerçek blok seviyesini ölçmüşlerdir. Bu çalışma sonucunda gerçek seviyelerin pupil cevapla tahmin edilen seviyelerle aynı iki segment içinde olduğunu bulmuşlardır. Tüm denenilen bu yöntemlerin hiçbiri pratikte kullanılacak rutin yöntemler değildir ve soğuk uygulamasına üstünlükleri gösterilememiştir.

Yapılan bir çalışmada spinal anestezi uygulanan 50 hastada pinprick, dokunma ve soğuk uyarısıyla duysal blok düzeylerindeki farklılıklar monitorize edilmiş, başlama, devam ve gerileme esnasındaki blok seviyelerinde bu yöntemler arasında farklılıklar olduğu görülmüştür⁵. Rocco ve arkadaşları göstermişlerdir ki, dermatom seviyelerinin kaybının belirlenmesinde pinprick, dokunma ve soğuk duyuları arasında anlamlı farklılıklar vardır ve dokunma uyarısının algılanmasının kaybı daha geç başlar ve daha hızlı geriler⁵. Yazarlar dokunma duyusunun düzeyinin spinal anestezinin sınırını işaretlediğini bulmuşlardır. Shinichi ve arkadaşları da aynı hastada, soğuk uyarısının pinprick uyarana göre daha yüksek seviyelerde bloke olduğunu ve bloke segment seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir⁷. Bizim çalışmamızda da Rocco ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya paralel olarak pinprick ve soğuk uygulamasıyla belirlenen bloke segment seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar vardı⁵. Shinichi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın tersine, bizim çalışmamızda soğuk uyarısıyla pinprick uyarana göre daha düşük seviyede duysal blok olduğu gösterilmiştir⁷.

Russell diferansiyel blok seviyesinde pinprick'le ve dokunmayla, soğuk duyuları arasında ortalama iki segmentlik fark olduğunu belirlemiş, bununla beraber duysal blok seviyesinin soğuk ve pinprick duyusunda, dokunma duyusuna göre 1-3 segment yukarıda olduğunu göstermiştir¹¹. Tang ve arkadaşlarıysa, soğuk uyarısıyla duysal blok seviyesini T₆ ve pinprick uyarısıyla duysal blok seviyesini T₇ olarak bulmuşlardır¹². Ousley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise

soğuk ve pinprick uygulaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş ($p < 0,001$) ve soğuk uygulamasında duysal blok seviyesi T₃, pinprick uygulamasında ise T₅ düzeyinde bulunmuştur². Bizim çalışmamız, duysal blok seviyesinin, pinprick uygulamasıyla soğuk uygulamasına göre 5. dakikada 2 segment, 20. dk da 0,5 segment yukarıda olduğunu göstermiştir. Bulgularımız Russell¹¹ ve Tang'ın¹² yaptığı çalışmaların bulgularıyla zıt bulunmuştur. Ancak Ousley'in yaptığı çalışma ile sonuçlarımız paralel bulunmuştur².

Bloke olmayan cilde uygulanan uyarın tipi sıklığı ve uygulama bölgesinin genişliği duysal seviyeyi etkiler¹. Biz çalışmamızda uyarını uyguladığımız bölgeyi dar bir alanda tutarak ve sadece 5. ve 20. dakikada uygulama yaparak, sık uygulama sonucu oluşabilecek seviyenin yanlış algılanmasını ve dolayısıyla duysal seviyenin etkilenmesini en aza indirdik.

Spenser ve arkadaşlarıysa yaptıkları bir çalışmada; dokunma, soğuk ve pinprick uygulamalarıyla, ayrı vakalardaki cerrahi anestezi de duysal blok düzeyini belirlemişlerdir. Bu yöntemlerle ayrı belirlenen duysal blok düzeyinin, bupivakain ile spinal anestezi sonrasında oluşan hemodinamik depresyonun gücü ve turnike ağrısı başlamasının tahmininde kullanılmayacakları, spinal anestezinin klinik sonuçlarının bu yöntemlerle tahmin edilemeyeceğini ve bu yöntemlerin öngörü için zayıf ayrılar olduğunu düşünmüşlerdir³. Biz de klinikte duysal blok düzeyinin tahmininde, pinprick uygulamasıyla soğuk uygulaması arasında zayıf yani sadece duysal blok düzeyini gösteren niceliksel ayrılıklar olduğunu düşünüyoruz. Biz soğuk uygulamasının, pinprick uygulaması yerine kullanılmasında herhangi bir sakınca olduğunu düşünmüyoruz. Beşinci ve 20. dakikada pinprick uygulamasıyla belirlenen duysal blok seviyesinin, soğuk uygulamasıyla belirlenen duysal blok seviyesine göre sırasıyla 2 ve 0,5 segment yukarıda olduğunu gördük, ancak bu durumun klinik açıdan anlamlı olduğunu düşünmüyoruz. Spenser ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonuçları da bu düşüncemizi destekler niteliktedir¹³.

Sonuç olarak, spinal anestezi sonrası duysal blok seviyesi, hızlı ve güvenli bir şekilde soğuk uygulamasıyla belirlenebilir. Ancak soğuk uygulaması duysal blok düzeyini pinprick testine göre daha alt segmentte gösteriyor gibi gözükmektedir. Soğuk uygulamasını kullanarak pinprick uygulamasının hastaya verdiği ağrı duyusunu ve yol açtığı cilt lezyonlarını engellemiş oluruz.

Kaynaklar

1. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L. Sensory assessment analgesia in humans. A review of methods and applications. *Anesthesiology* 2000; 93: 1517-30.
2. Ousley R, Egan C, Dowling K et al. Assessment of block height for satisfactory spinal anesthesia for caesarean section. *Anesthesia* 2012; 67: 1356-63.
3. Ikuta Y, Shimoda O, Ushijima K et al. Skin vazomotor reflex as an objective indicator to assess level of regional anesthesia. *Anesth Analg* 1998; 86: 336-40.
4. Hughes JC, Harmer M. A new gas jet method for the assessment of sensory block after spinal anesthesia. *Anesthesia* 1998; 53: 197-200.
5. Rocco AG, Raymond SA, Murray E et al. Differential spread of blockade of touch, cold and pinprick during spinal anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 917-23.
6. Lui S, Kopacz DJ, Carpenter RL. Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 60-3.
7. Shinichi S, Yasuko S, Masahide S et al. The assessment of dermatomal level of surgical anesthesia after spinal tetracaine. *Anesth Analg* 2000; 90: 1406-10.
8. Shah J, Ayorinde BT, Rowbotham DJ et al. Warm air sensation for assessment of block after spinal anesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84: 399-400.
9. Walsh P, Columb M, Russell R. A comparison of a Neuropen monofilament and ethyl chloride for assessing loss of touch sensation during combined spinal-epidural anesthesia for caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 365-72.
10. Larson MD, Sessler DI, Ozaki M et al. Pupillary assessment of sensory block level during combined epidural/general anesthesia. *Anesthesiology* 1993; 79: 42-8.
11. Russell IF. A comparison of cold, pinprick and touch for assessing the level of spinal block at caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2004; 13: 146-52.
12. Tang YY, Zhou J, Ren XH et al. Comparison of spinal block levels between laboring and nonlaboring parturients using combined spinal epidural technique with intrathecal plain bupivacaine. *Anesthesiol Res Pract* 2012; 2012:187132
13. Spencer SL, Paul DW. Differential sensory block after spinal bupivacaine in volunteers. *Anesth Analg* 1997; 84: 115-9.

Pediatric Sedation During Magnetic Resonance Imaging Procedures in Turkey

Türkiye’de Manyetik Rezonans Görüntüleme Sırasında Pediatrik Sedasyon

Güneş Orman¹, Ümit Aksoy Özcan², Mehmet Masum Şimşek¹

¹Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Radiology Clinics, İstanbul, Turkey

²Acıbadem University School of Medicine, İstanbul, Turkey

ABSTRACT

AIM: We aimed to evaluate the daily practice of medical sedation in pediatric population during magnetic resonance imaging (MRI) procedures in Turkey.

METHODS: The study was performed by using a questionnaire consisting of eight multiple choice questions. A total of 250 radiologists were introduced to participate in the study by mail, fax or telephone.

RESULTS: A total of 165 of 250 radiologists from 28 different cities of Turkey participated. Sedation of pediatric patients during MRI procedures was a routine practice of 123 (74.5%) of the participants, however 42 (25.5%) of the participating radiologists did not have/use the facilities for sedation of the pediatric population. Our findings suggested that the anesthesiologists are the most frequently involved specialists during the sedation procedures (63%) in Turkey.

CONCLUSION: Sedation during diagnostic procedures in pediatric population seems to be most frequently performed by the anesthesiologists in Turkey and pediatric sedation rate during MRI procedures is 74.5%.

Key words: pediatric; sedation; magnetic resonance imaging

ÖZET

AMAÇ: Türkiye’de güncel pratikte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sırasında pediatrik popülasyonda tıbbi sedasyon uygulamalarını araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM: Çalışma sekiz adet çoktan seçmeli soru içeren bir formun kullanımıyla yapıldı. Mektup, faks ya da telefon ile toplam 250 radyoloji uzmanı çalışmada yer almak için davet edildi.

BULGULAR: Türkiye’nin 28 farklı şehirden 250 radyoloji uzmanından 165 tanesi çalışmaya katıldı. Katılımcıların 123 (%74,5) tanesinin günlük pratiklerinde pediatrik hastalara MRG sırasında sedasyon uygulaniyordu, ancak 42 (%25,5) katılımcı günlük uygulamada

sedasyon kullanmıyordu. Bulgularımıza göre Türkiye’de sedasyon işlemleri sırasında en fazla sıklıkta (%63) anestezi uzmanları yer alıyordu.

SONUÇ: Türkiye’de tanılal işlemler sırasında sedasyon en fazla sıklıkla anestezi uzmanları tarafından uygulanıyor gibi gözükmektedir. MRG sırasında sedasyon uygulama oranı ise %74,5’tir.

Anahtar kelimeler: pediatrik; sedasyon; manyetik rezonans görüntüleme

Introduction

Most of the patients experience difficulties of the conditions present during magnetic resonance imaging (MRI) including the remote location from the assisting personal, the unique features of the MRI device suite and individual variations¹. With its higher imaging quality and harmlessness, MRI has gained a worldwide popularity and become a first line diagnostic tool in the diagnosis of many clinical situations. Moreover its demand is continuously increasing²⁻⁴. However, the brutal noise in the scanning room, necessity of full immobility to gain optimal images during the procedure and the necessity for being in a narrow tubular space presents an uncomfortable condition for some patients. Particularly, some groups of patients including the children less than eight-year old, mentally retarded or claustrophobic adults require sedation during the procedure^{1,2}.

The MRI unit is a work station where all processes have to be well planned and the staff must be trained to guarantee the patient safety, high imaging quality and cost effectiveness. In order to achieve optimal quality, appropriately trained, experienced and certified professionals, appropriate use of drugs

Dr. Güneş Orman, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul - Türkiye, Tel. 0 533 411 92 06 Email. gunesorman@yahoo.com
Geliş Tarihi: 13.01.2013 • Kabul Tarihi: 16.09.2013

individualized for each patient and sufficient monitoring are essential⁴. With careful consideration of the unique MRI environment and rigorous testing of monitoring equipment, MRI can be performed safely in sedated patients⁵.

Pediatric sedation has some precautions. A standardized approach is mandatory to provide safety of the child and the efficiency of the procedure. The child and his/her condition should be examined clinically and appropriate preparation like fasting before the procedure and individualized sedation plan would decrease the rate of complication and increase the success rate. Sedation is a continuum, and it can be easy to advance from one level to the next and even reach the state of general anesthesia^{6,7}.

In spite of all its risks, in order to reveal high quality images, sedation during MRI in pediatric population is mandatory for most of the patients. In this study, we aimed to evaluate the current status of the pediatric sedation practice in Turkey. The determination of the contributing medical specialties and the rate of pediatric sedation in daily practice were the main concern of the study.

Methods

The study was performed between February and June 2010. Following the admittance to the local review board, 250 radiology specialists working in different regions of Turkey were introduced to participate.

A questionnaire form consisting of eight multiple choice questions were delivered to the participants by mail, fax or telephone and the filled forms gathered by the same delivery tools.

The questionnaire was designed to gather information dealing with the daily practice of pediatric

sedation during MRI scanning. First part of the questionnaire included the data of the institute where the participant was working. The name, location, degree and owner (governmental or private hospitals) of the institutes were asked in that part. The second part of the questionnaire included the questions dealing with the daily practice of the pediatric sedation. The participants were asked to provide information about whether they have facilities for pediatric sedation, which sedation protocols they were using and which specialty was performing the sedation.

Statistical analysis was performed by using SPSS 16.0 packet program for Windows. The data was expressed with the number and the percentage of the participants. The data of the state and private hospitals was compared by using Mann Whitney U tests. A p value under 0.05 was considered significant.

Results

A total of 165 radiologists participated in the study by filling the questionnaire; however 85 of the introduced radiologists did not. The participants were living and working in 28 different cities of Turkey.

Of the 165 participants, 123 (74.5%) had facilities for pediatric sedation in the hospital where they were practicing. However, 42 (25.5%) of the participants declared that they did not perform sedation of pediatric patients in their hospitals.

Most of the participants (128; 77.5%) were working in state hospitals and the rest (37; 22.5%) was working in private hospitals. The comparison of the pediatric sedation practice in state and private hospitals was summarized in Table 1. According to the present data the daily practice did not differ between state and private hospitals ($p > 0.05$).

Table 1. The comparison of the pediatric sedation practice in state and private hospitals

The staff performing the pediatric sedation (N=165)	State hospital (N=128)	Private hospital (N=37)	Total (N=165)	p value*
Anesthesiologist	61 (48)	18 (49)	79 (48)	0.915
Pediatrician	8 (6)	2 (5)	10 (6)	0.850
Radiologist	6 (5)	2 (5)	8 (5)	0.858
Anesthesiologist + Pediatrician	17 (13)	2 (5)	19 (11)	0.188
Anesthesiologist + Radiologist	5 (4)	0 (0)	5 (3)	0.224
Pediatrician + Radiologist	3 (2)	0 (0)	3 (2)	0.349
Anesthesiologist + Pediatrician + Radiologist	1 (1)	1 (3)	1 (1)	0.348
Pediatric sedation is not performed	27 (21)	12 (32)	39 (24)	0.154

*Mann Whitney U Test

During pediatric sedation intravenous drugs were preferred in most of the cases. Only 14 of the participants mentioned the name of the used drugs during sedation and the mentioned drugs included IV midazolam, ketamine, dormicum, propofol, fentanyl, thiopental sodium, per os chloral hydrate, inhalant N protoxyte %50 with sevoflurane and isoflurane. Radiologists and pediatricians perform sedation with oral chloral hydrate.

Discussion

The data of our study obtained from 28 cities of Turkey suggested that pediatric sedation during MRI was performed in 74.5% of the hospitals. In addition the rate of pediatric sedation and the staff involved during sedation did not differ significantly whether the hospital was a state or private hospital. In both hospital groups, anesthesiologists most frequently perform the sedation procedure.

To our knowledge this is the first study dealing with the daily practice of pediatric sedation during MRI in Turkey. However, our sample included only 28 cities of the whole country. In addition, the data did not cover all of the hospitals situated in these cities. Moreover, there are some outpatient clinics which may be performing the procedures.

The reader should note that the obtained data was gathered from the responding radiologists. However, some of the hospitals do not have radiologists but may be performing pediatric sedation by the help of available staff like anesthesiologists, pediatrician and anesthesiology technicians.

Our study sample lacks of randomization and most of the country may not be sampled. Thus the results are vulnerable to bias. In addition, 165 of the pre-defined 250 radiologists filled the questionnaire and the loss of the data of the 34% of the participants increases the chance of bias.

With careful consideration of the unique MRI environment and with rigorous testing of monitoring equipment, MRI can be performed safely in sedated or anesthetized patients⁵. The MRI unit is a work station where all processes have to be well planned. The staff must be trained to guarantee the maximum safety of the patients, probable best quality of imaging and save expenditures. For optimal performance, trained, experienced and certified personnel, appropriate drugs and sufficient monitoring equipments are essential⁴.

Our study shows that the highest rate of sedation practice belongs to anesthesiologists. The finding may be related with the perception that anesthesiologists have the adequate experience and skills to sedate patients. Because sedation is a continuous procedure and may spontaneously develop into general anesthesia^{6,7}. In addition, sedation of pediatric patients possesses some risks, such as hypoventilation, apnea, airway obstruction, laryngospasm, and cardiopulmonary impairment⁸.

During pediatric sedation anesthesiologists mostly prefer intravenous drugs like propofol and midazolam; however radiologists and pediatricians prefer oral agents like chloral hydrate. Orally used agents are perceived as not causing respiratory depression, however chloral hydrate may cause nausea and vomiting and the duration of the sedation is short. Consequently sedation may end up while the patient is still in the MRI scanner before the completion of the scanning process. Incomplete and inadequate sedation is more frequently observed in elder children. In these patients alternative sedation regimens, may be combined with chloral hydrate, may be preferable⁹. In addition, there are some reports of mild hypoxia and airway obstruction requiring endotracheal intubation in children received high doses of chloral hydrate as a sole sedative during CT scans¹⁰. Moreover, chloral hydrate may selectively depress genioglossus muscle activity and predispose to airway obstruction¹¹. Thus, pediatric patients sedated by using chloral hydrate should be monitored with a strict adherence to the available guidelines, such as the guideline of the American Academy of Pediatrics (AAP)¹².

The safety of sedated children for diagnostic and therapeutic procedures has become an issue of concern during the past several years⁹. The safe sedation of children for diagnostic procedures requires a systematic approach that includes; no administration of sedating medication without the safety net of medical supervision; careful pre-sedation evaluation to determine the underlying medical or surgical conditions that would increase the risks, appropriate duration of fasting before the elective procedures, providing the balance between depth of sedation and risk for those who are unable to fast in emergency procedures, a focused airway examination for large tonsils or anatomic airway abnormalities that might increase the potential for airway obstruction, a clear understanding of

the pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of the medications used for sedation, as well as an appreciation for drug interactions, appropriate training and skills in airway management to allow rescue of the patient, availability of the age and size appropriate equipment for airway management and venous access, appropriate medications and reversal agents, sufficient numbers of people to carry out the procedure and monitor the patient, appropriate physiologic monitoring during and after the procedure, a properly equipped and staffed recovery room, recovery to pre-sedation level of consciousness before discharge from medical supervision and appropriate discharge instructions⁸.

A shortage of service providers, particularly anesthesiologists, was the most common barrier to the development of pediatric sedation services¹³. According to the study of Dalal et al. there were different approaches to achieve sedation or anesthesia. The goal of their program was to match a pharmacologic approach with appropriate trained personnel to monitor and, if necessary, intervene if the infant developed side effects after medication¹³.

To achieve diagnostic images during MRI examinations, patients need to lie still to avoid movement artifact. Thus, sedation in pediatric population is mandatory in most of the cases. Although alternative techniques to sedation are available for preparing children for MRI, they have not been fully evaluated⁷. In one of the techniques the parents are told to prevent the infant falling asleep the night before the MRI scanning procedure. The infant is supposed to sleep just before the scanning starts. However, the infant may awaken during the scanning process and the data dealing with the quality, advantageous or feasibility of the technique is lacking. Although some of the radiologists mentioned that they did not observe the awakening of the infants during MRI scanning, the technique requires further studies to provide evidence for routine clinical application.

It seems that the practice of pediatric sedation during MRI procedures did not differ whether the procedure was performed in state or private hospitals. The finding may be explained by the shortage of skilled staff in both groups of institutes. In addition, the pediatricians and radiologists may lack the required skills for pediatric sedation.

In conclusion, sedation during diagnostic procedures in pediatric population seems to be most

frequently performed by the anesthesiologists in Turkey and pediatric sedation rate during MRI procedures is 74.5%.

Conflict of interest disclosure

The authors declared no conflicts of interest.

References

1. Gooden CK. Anesthesia for magnetic resonance imaging. *Curr Opin Anaesthesiol* 2004;17:339-42.
2. Işık B. Manyetik rezonans görüntüleme ve anestezi. *Marmara Medical Journal*. 2006;19:98-103.
3. Formica D, Silvestri S. Biological effects of exposure to magnetic resonance imaging: an overview. *Biomed Eng Online* 2004;3:11.
4. Schulte-Uentrop L, Goepfert MS. Anaesthesia or sedation for MRI in children. *Curr Opin Anesthesiol* 2010;23:513-7.
5. Holshouser BA, Hinshaw DB, Shellock FG. Sedation, anesthesia, and physiologic monitoring during MR imaging: evaluation of procedures and equipment. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3:553-8.
6. Gozal D, Gozal Y. Pediatric sedation/anesthesia outside the operating room. *Curr Opin Anesthesiol*. 2008;21:494-8.
7. Edwards AD, Arthurs OJ. Paediatric MRI under sedation: is it necessary? What is the evidence for the alternatives? *Pediatr Radiol* 2011;41:1353-64.
8. American Academy of Pediatrics, American Academy of Pediatric Dentistry, Cote C J, Wilson S; Work Group on Sedation. Guidelines for monitoring and management of Pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures: an update. *Pediatrics* 2006;118:2587-602.
9. Malviya S, Voepel-Lewis T, Tait AR. Adverse events and risk factors associated with the sedation of children by nonanesthesiologists. *Anesthesia Analgesia* 1997;85:1207-13.
10. Greenberg SB, Faerber EN, Aspinall CL, et al. High-dose chloral hydrate sedation for children undergoing MR imaging: safety and efficacy in relation to age. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:639-41.
11. Hershenson M, Brouillette RT, Olsen E, et al. The effect of chloral hydrate on genioglossus and diaphragmatic activity. *Pediatr Res* 1984;18:516-9.
12. Vade A, Sukhani R, Dolenga M, et al. Chloral hydrate sedation of children undergoing CT and MR imaging: safety as judged by American Academy of Pediatrics guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:905-9.
13. Dalal PG, Murray D, Cox T, et al. Sedation and anesthesia protocols used for magnetic resonance imaging studies in infants: provider and pharmacologic Considerations. *Anesth Analg* 2006;103:8638.

Türk Semptom Skoru, Maksimal Üretral Akım Hızı, Rezidüel İdrar Hacmi, Fonksiyonel Üretral Uzunluk, Prostatik Üretral Uzunluk ve Prostatektomi Sonrası İnkontinans Arasındaki İlişki

The Relation Between Turkish Symptom Score, Maximal Urethral Flow Velocity, Residual Volume, Functional Urethral Length, Prostatic Urethral Length and Post Prostatectomy Incontinence

Kürşat Çeçen¹, Mustafa Güneş², Sabahattin Aydın³

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Kars; ²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Van;

³Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul

ABSTRACT

AIM: This study was conducted to determine the effects of same diagnostic parameters for getting continence after prostatectomy.

METHODS: This study included 75 patients who were decided to undergo prostatectomy. Residual urine volume, maximum urinary flow, prostatic urethra length, functional urethra length and Turkish symptom score were recorded before the operation. The incontinence score defined by us was applied to all patients before the operation, on the 1st, 15th, 30th and 90th days after urethral catheter was removed.

RESULTS: Incontinence was found to be present in 36% of patients preoperatively, 93% on the 1st day, 32% on the 15th day, 15% on the 30th day and 12% on the 90th day after urethral catheter was removed.

A statistically significant difference was present between the incontinence ratios of 15th day after the catheter was removed and the age. There was not any significant difference between the operation types and incontinence ratios. Turkish symptom score did not show any relation with postprostatectomy incontinence ratios. There was not a statistically significant difference between the maximum urinary flow and the first and 15th day incontinence ratios. However, a statistically significant difference was found on the 30th day and 90th day. Residual urine volume, measured in the preoperative period, did not affect incontinence ratios.

There was not statistically significant difference between prostatic urethra length, and incontinence ratios. There appeared a statistically significant difference between functional urethral length and first, 15th and 30th days' incontinence ratios.

CONCLUSION: In order to predict the postprostatectomy incontinence, age and functional urethral length may be the effective parameters during the earlier periods (15th and 30th days). However, in the later periods (90th day), maximum urinary flow may be a prognostic factor. On the other hand, residual urine volume, prostatic urethral length and Turkish symptom score do not seem to be prognostic factors during any period.

Key words: incontinence; prostatectomy; benign prostate hyperplasi

ÖZET

AMAÇ: Bazı tanınan parametrelerin prostatektomi sonrası kontinans kazanımına etkilerini belirlemek amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışmaya prostatektomi endikasyonu konulmuş 75 hasta dahil edildi ve ameliyat öncesi rezidüel idrar volümü, maksimum idrar akım hızı, prostatik üretra uzunluğu, fonksiyonel üretra uzunluğu, Türk semptom skoru ve yaşları kaydedildi. Tarafımızca belirlenen inkontinans skorlaması kullanılarak ameliyat öncesinde ve sonda çekildikten sonraki 1. gün, 15. gün, 30. gün ve 90. günlerde hastalarda inkontinans sorgulandı.

BULGULAR: Ameliyat öncesi hastaların %36'sında, sonda çekildikten sonraki 1. günde %93'ünde, 15. günde %32'sinde, 30. günde %15'inde ve 90. günde %12'sinde inkontinans olduğu belirlendi. Çalışmada sonda çekildikten sonraki 15.günde yaşa göre inkontinans vakalarının dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Ancak diğer takip günlerinde bu anlamlı farkın kaybolduğu tespit edildi. Yapılan ameliyat tiplerine göre inkontinans vakalarının dağılım oranları arasında 3 aylık takip döneminde anlamlı bir fark bulunamadı.

Ameliyat öncesi bakılan Türk semptom skorunun 3 aylık takip döneminde inkontinans vakalarının dağılım oranlarını farklı etkilemediği saptandı. Maksimum idrar akım hızına göre inkontinans vakalarının dağılım oranları arasında sonda çekildikten sonraki 1. gün ve 15. gün istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ancak 30. ve 90. günlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Ameliyat öncesi ölçülen rezidüel idrar volümünde 3 aylık takip döneminde inkontinans vakalarının dağılım oranlarını farklı etkilemedi.

Prostatik üretra uzunluğuna göre inkontinans vakalarının dağılım oranları arasında 3 aylık takip döneminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Sonda çekildikten sonraki 1. gün, 15. gün ve 30. günlerde fonksiyonel üretra uzunluğuna göre inkontinans vakalarının dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ancak 90. günde bu farkın kaybolduğu tespit edildi.

SONUÇ: Postprostatektomik inkontinans belirlemede 15 günlük dönemde yaşın, 30 günlük dönemde fonksiyonel üretra uzunluğunun belirleyici faktörler olabileceği, 30. günden 90. güne kadar olan dönemde ise maksimum idrar akım hızının belirleyici bir faktör olabileceği kanısına varıldı. Rezidüel idrar volümü, prostatik üretra uzunluğu ve Türk semptom skorunun ise 3 aylık dönemde belirleyici faktörler olmayacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: inkontinans; prostatektomi; benign prostat hiperplazisi

Yard. Doç. Dr. Kürşat Çeçen, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, 36100 Kars - Türkiye, Tel. 0 474 225 11 50 Email. kursat@kafkas.edu.tr
Geliş Tarihi: 15.10.2012 • Kabul Tarihi: 15.08.2013

Giriş

Benign prostat hiperplazisi (BPH) genelde 40 ve üstü yaşlardaki erkeklerde, yaklaşık %25 oranında görülür. Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artar ve dokuzuncu dekat prevalansı %90-100 olur^{1,2}. Bir erkeğin 40-50 yaşından sonra 80 yaşına kadar %20-30 oranları arasında prostatektomi riski taşıdığı bilinmektedir.

Cerrahi tedaviler içinde özellikle transüretral rezeksiyon (TURP), klinik BPH tanısı alan hastalar için ilk seçenek olarak kullanılmaktadır³. Prostatektomi sonrası görülen inkontinans yaşam kalitesini kötü yönde etkileyen bir komplikasyondur. Geniş serili çalışmalarda TURP ve açık prostatektomi (AP) sonrası inkontinans oranları sırasıyla %0,4-3,3 ve %2-3 olarak belirlenmiştir³. Postprostatektomi sonrası gelişen inkontinansın düzelmesi bir yıla kadar uzayabilir.

Normal erkekte; üriner sfinkter mekanizması basitçe, proksimal ve distal üretral sfinkter olarak iki fonksiyonel üniteye ayrılabilir. Proksimal sfinkter mesane boyunu, prostat ve verumontanum seviyesine kadar prostatik üretrayı içerir. Bu pelvik sinirden gelen otonom parasempatik dallarla inerve edilir^{2,3}. Kontinans mekanizmasının bu kısmı prostatektomi ile kaldırılmış olur. Üriner inkontinansı önlemek için sadece distal sfinkterler kalır.

İnkontinansın değerlendirilmesinde ve BPH tanısında Türk Semptom Skoru (TSS), maksimal üretral akım hızı (Q-maks), rezidüel idrar volümü (RV), fonksiyonel üretra uzunluğu (U-fonk), ve prostatik üretra uzunluğu (U-prost) gibi parametreler kullanılmaktadır. Biz de bu çalışmada BPH tanısında pratikte kullanılan bu parametrelerin preoperatif değerlendirilerek, post prostatektomik kontinans kazanımına etkilerini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniği'nde 2001-2004 yılları arasında yapıldı. Çalışma sırasında Helsinki Deklarasyonu ölçütlerine uyuldu. Çalışmada yer alan katılımcılardan cerrahi işlemler öncesi ve çalışmada yer alma açısından yazılı onam alındı.

Bu prospektif çalışmada BPH tanısı sonrası cerrahi tedavi uygulanacak olan 88 erkek hasta yer aldı.

Daha önce radyoterapi uygulanan, prostat cerrahisi ve pelvik cerrahi geçiren, prostat kanseri, üretra darlığı, belirgin nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olan ve

işemeye etkili ilaç kullanmak zorunda olan hastalarda inkontinans değerlendirilmesi etkilenebileceğinden, bu hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Ayrıca tıbbi öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi sonucu nörojenik mesane tanısı şüphesi olan hastalara sistometri yapıldı. Sistometri sonrası nörojenik mesane tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm hastalardan preoperatif detaylı bir öykü alındı ve öyküde inkontinans ayrıntılı olarak sorgulandı. Aynı ayrıntılı sorgulama postoperatif idrar sondası çekildikten sonra 1, 15, 30 ve 90'ıncı günlerde tekrarlandı. Ameliyat sonrası kontrollere düzenli gelmeyen 13 hasta uzun dönem değerlendirmelerde veri eksikliğine ve hatalara sebep olacakları için istatistiksel değerlendirmeye alınmadılar.

Ameliyat öncesi çalışmaya katılan hastaların prostat spesifik antijen (PSA) seviyesi, tam idrar tetkiki, tam kan sayımı ve böbrek fonksiyonları incelendi. Ayrıntılı tetkiklere ihtiyaç duyulan 56 hastaya intravenöz ürografi ve 32 hastaya üriner sistem ultrasonografi tetkikleri yapıldı.

Ameliyat öncesi hastalara işeme alışkanlığına göre ayakta ya da oturarak özel ayrılmış bir kabin içinde, Laborie marka ürodinami cihazı (AYMED, Ankara) kullanılarak üroflowmetri yapıldı. Üroflowmetride saptanan Q-maks hızları kayıt edildikten sonra, Q-maks değerleri <10 ml/sn, 10-15 ml/sn ve >16 ml/sn olarak obstrüksiyon derecesini belirleyecek 3 gruba ayrıldı sonra 8 ya da 10 Fr. Nelaton kateteri kullanılarak rezidü idrar hacmi belirlendi.

Fonksiyonel üretra uzunluğunun belirlenmesi için ürodidami cihazı ile preoperatif olarak üretral basınç profili (UPP) ölçüldü. Çalışma protokolü gereği yalnızca fonksiyonel üretra uzunluğu kaydedildi. Hasta yatar pozisyonda 8 Fr. çapında üç yollu UPP kateteri ile boş mesaneye, oda ısısı sıcaklığındaki %0,9 NaCl 50 ml/dk hızda verilerek, mesane maksimum kapasiteye ulaşana kadar dolduruldu. Kateterin üretral basıncı ölçülecek olan lümen ucunun mesane içinde olduğundan emin olundu ki, bu mesane basıncını ölçen diğer lümeden 4 cm uzaktaydı. Sonrasında kateter cihazın aksesuar aleti olan UPP Puller ile 2 mm/sn hızla çekilmeye başlandı. UPP kateterinde üretral basıncı belirleyecek olan lümendeki basıncın mesane basıncından farklı olduğu ilk nokta, fonksiyonel üretranın başlangıcı olarak kaydedildi. Sonrasında kateter lümenindeki basıncın kaybolduğu nokta fonksiyonel üretranın bittiği yer olarak kaydedildi. Bu işlem için geçen süre saniye cinsinden belirlendi ve süre 2 rakamı ile çarpılarak elde edilen sonuç fonksiyonel

üretra uzunluğu olarak kaydedildi. Elde edilen sonuçlar fonksiyonel üretranın fonksiyonel uzunluğuna göre kendimizce gruplandırılan 4,1-5 cm, 5,1-6 cm, 6,1-7 cm ve 7 cm'den büyük olarak 4 gruba ayrıldı.

Bütün hastalara ameliyat öncesi üretrosistoskopi yapıldı. Sistoskopi esnasında BPH ve ek patolojiler değerlendirilirken çalışma protokolü gereğince prostatik üretra uzunluğu (U-prost) ölçüldü. 30 derece teleskop ve 17 Fr. veya 20 Fr. rijid sistoskoplara mesaneye girildikten sonra, sistoskop yavaşça mesane boynuna doğru çekildi. Mesane boynu görüldüğü an external üretral meadan, mesane boynuna kadar olan sheath uzunluğu kaydedildi. Sonrasında sheath'ın ucu verumontanuma kadar çekildi ve yine external üretral meadan, verumontanuma kadar olan sheath (kılıf) uzunluğu kaydedildi. İlk ölçülen değer ile ikinci ölçülen değer arasındaki fark hesaplanarak U-prost olarak kaydedildi. Elde edilen sonuçlar prostatik üretranın anatomik uzunluğuna göre kendimizce gruplandırılarak <2 cm, 2,1-3 cm, 3,1-4 cm, 4,1-5 cm ve >5 cm olacak şekilde 5 gruba ayrıldı.

Preoperatif TSS soruları tüm hastalara soruldu ve yanıtları kayıt edildi. İnkontinans tipini ve şiddetini belirlemek için hastaların sosyokültürel özellikleri ile klinik gözlemlerimiz kombine edilerek tarafımızca tüm inkontinans tiplerini içine alan bir inkontinans skorlaması geliştirildi. Bu skorlama sonunda inkontinans var ya da yok olarak kayıt edildi. İnkontinansın olmaması; gün boyu kuru kalma veya 1-2 damla veya daha az ıslanma olarak tanımlandı. İnkontinans olması; var olan bütün inkontinans tipleri (terminal damlamayı da içeren) ve gün boyu 1-2 damladan daha fazla ıslaklıktan, şiddetli idrar kaçırmaya kadar olan ıslanma olarak tanımlandı.

Ameliyat öncesi kaydedilen parametrelerin (TSS, Q-max, U-prost, U-fonk, yaş) postoperatif inkontinans ile ilişkisini istatistiksel olarak belirlemek için Z oran testi uygulandı. Bu test ana kitleye ait ortalama ve varyans bilindiği zaman kullanılan bir anlamlılık testidir. Birçok parametre birçok ana unsurlarla yorumlanmak istenirse bu test kullanılabilir⁴. P değerinin <0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada 13 hastanın kontrollerine devam etmemesi nedeniyle yaş ortalaması $66,5 \pm 5,37$ (48-83) olan 75 hasta yer aldı. TSS sorularını 60 hasta yanıtladı. TSS ortalaması $22,9 \pm 6,37$ (7-32) olarak saptandı. Çalışma bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların RV ortalaması $130,6 \pm 108$ ml (5-360), Q-max ortalaması $8,2 \pm 2,87$ ml/sn (3-14) ve U-prost ortalaması $3,5 \pm 0,92$ cm (1,8-5,8) olarak belirlendi. Çalışmaya alınan tüm hastalara UPP yapılması planlanmıştı, ancak işlemin zorluğu ve hastalarla iletişimin güçlüğü nedeniyle bu hastalardan eğitim seviyesi yüksek, hekimle tam işbirliği yapabilecek 24 hastaya UPP yapılabildi U-fonk ortalaması $6,2 \pm 0,83$ cm (4-8) olarak bulundu.

Ameliyat öncesi toplam 27 hastada (%36) inkontinans olduğu görüldü. Sonda çekildikten sonraki 1. günde 71 hastada (%93), 15. günde 24 hastada (%32), 30. günde 11 hastada (%14) ve 90. günde 9 hastada (%12) inkontinans tespit edildi.

İnkontinans olgularının ameliyat sonrası 1, 15, 30 ve 90'uncü güne dağılımları ve çalışma parametrelerine göre karşılaştırılmaları Tablo1'de özetlenmiştir. Sonda çekildikten sonraki 15. günde 50-60 yaş grubunda 60-70 yaş grubuna göre (%13/%40) istatistiksel olarak daha az inkontinans görüldü ($z > 1.645$). On beşinci gün hariç takibi yapılan diğer kontrol günlerinde (1./30./90. günler) istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($z < 1.645$).

Sonda çekildikten sonraki takip günlerinin hiçbirinde ameliyat tiplerinin inkontinans dağılım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($z < 1.645$).

Sonda çekildikten sonraki 1. gün, 15. gün, 30. gün ve 90. günlerde TSS grupları arasında inkontinans oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($z < 1.645$).

Sonda çekildikten sonraki 1. ve 15. günlerde inkontinans görülme oranları Q-max hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($z < 1.645$). Otuz ve 90. günlerde ise Q-max hasta gruplarının inkontinans oranları arasında Q-max'ı 10-15 ml/sn olan hastalarda inkontinansda istatistiksel olarak anlamlı artış tespit edildi ($z > 1.645$).

Ameliyat öncesi 12 hastada (%16) glob vesicale tespit edildi. Sonda çekildikten sonra 1. günde RV değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($z < 1.645$). Ancak 15. günde RV 31-100 ml arasında olan hastalara göre RV 201-300 ml arasında olan hastalarda inkontinans oranları (%13/%45) istatistiksel olarak anlamlı fazla saptandı ($z > 1.645$). Geç dönem (30. ve 90. günler) takiplerde ise RV 31-100 ml olan grupla RV 101-200 ml ve 201-300 ml grupları arasında inkontinans oranları (%32/%0) açısından RV 201-300 ml olanlarda istatistiksel olarak daha fazla

Tablo 1. Post-operatif 1, 15, 30 ve 90. Günde görülen inkontinansların hasta yaşı, ameliyat türü, TSS, Q-max, U-prost, U fonk skorları ve rezidüel hacime (RV) göre dağılımlarının karşılaştırılması. Veri sayı (yüzde, %) olarak sunulmuştur.

	1. gün	15. gün	30. gün	90. gün	istatistik
Yaş (n)					
<50 (3)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
51-60 (15)	15 (100)	2 (13*)	1 (6)	1 (6)	
61-70 (25)	24 (96)	10 (40*)	4 (16)	3 (12)	*z>1,645
71-80 (28)	25 (89)	10 (36)	5 (18)	4 (14)	p<0,005
>80 (4)	4 (100)	2 (50)	1 (25)	1 (25)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
Ameliyat (n)					
TURP (29)	27 (93)	9 (31)	4 (14)	3 (10)	
TURP+LT (2)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	
TUIP (2)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
AP (33)	31 (94)	12 (36)	5 (15)	4 (12)	p>0,05
AP+LT (9)	9 (100)	2 (22)	1 (11)	1 (11)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
TSS (n)					
0-7 (1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	
8-19 (23)	22 (95)	6 (26)	4 (17)	4 (17)	
20-35 (36)	36 (100)	12 (33)	3 (8)	2 (6)	p>0,05
Yok (15)	12 (80)	5 (33)	3 (20)	3 (20)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
Q-maks (n)					
>16 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
11-15 (15)	15 (100)	3 (20)	0 (0)*	0 (0)*	*z>1,645
3-10 (38)	37 (97)	11 (29)	9 (24)*	8 (21)*	p<0,05
Yok (22)	19 (86)	10 (45)	2 (9)	1 (5)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
RV, ml (n)					
0-30 (11)	10 (90)	5 (45)	1 (9)	1 (9)	
31-100 (22)	22 (100)	10 (45)*	7 (32)*	6 (27)*	
101-200 (10)	9 (90)	2 (20)	0 (0)*	0 (0)*	*z>1,645
201-300 (15)	14 (93)	2 (13)*	0 (0)*	0 (0)*	p<0,05
>300 (5)	5 (100)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	
Glob (12)	11 (92)	4 (33)	2 (17)	1 (8)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
U-prost (n)					
<2 (3)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	
2.1-3 (26)	24 (92)	9 (35)	3 (12)	3 (12)	
3.1-4 (25)	24 (96)	7 (28)	4 (16)	2 (8)	
4.1-5 (8)	8 (100)	3 (38)	1 (13)	1 (13)	p>0,05
>5 (3)	3 (100)	1 (33)	1 (33)	1 (33)	
Yok (10)	9 (90)	3 (30)	1 (10)	1 (10)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	
U-fonk (n)					
4.1-5 (1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	
5.1-6 (3)	3 (100)	1 (33)	0 (0)	0 (0)	
6.1-7 (10)	10 (100)	5 (50)*	2 (20)*	1 (10)	*z>1,645
>7 (7)	7 (100)	0 (0)*	0 (0)*	0 (0)	p<0,05
Yok (54)	50 (93)	17 (32)	8 (15)	7 (13)	
Toplam (75)	71 (93)	24 (32)	11 (15)	9 (12)	

TSS: Türk Semptom Skoru, Q-maks: Maksimum üretral akım hızı, RV: Rezidüel hacim, U-pros: Prostatik üretra uzunluğu, U-fonk: Fonksiyonel üretra uzunluğu, AP: Açık prostatektomi, TURP: Trans üretral prostat rezeksiyonu, TUIP: Trans üretral prostat insizyonu, LT: Sistolitotomi. Tabloda koyu yazılanlar istatistiksel anlamlı farkı göstermektedir.

inkontinans tespit edildi ($z>1.645$). Diğer gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($z<1.645$).

Ameliyat öncesi 10 hastada (%14) sistoskopi yapılmadan AP yapıldığından U-prost değerlendirilemedi. Sonda çekildikten sonraki takip dönemlerinin

hiçbirinde inkontinans vakalarının dağılımında U-prost değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($z<1.645$).

Sonda çekildikten sonraki 1. günde ve 90. günde U-fonk 6,1-7 cm arası olan hastalarla 7 cm den büyük

olan hastalar arasında inkontinans oranları açısından (%100 / %100) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($z < 1.645$). Ancak 15 ve 30. günlerde bu iki hasta grubu arasında inkontinans vakalarında (%50 / %0) U-fonk uzun olan hastalarda anlamlı derecede daha az inkontinans görüldü ($z > 1.645$).

Tartışma

Çalışmamızda U-fonk, yaş ve Q-max parametreleri prostatektomi sonrası inkontinans (PPI) açısından anlamlı sonuçlar göstermiştir. Prostatektomide PPI açısından risk faktörleri hastanın yaşı, hastalığın evresi, cerrahi teknik, cerrahın tecrübesi, ameliyat öncesi kontinans durumu ve önceden TURP yapılmış olması olarak sıralanır^{5,6,7}.

BPH tanısı alan hastalarda ameliyat öncesi inkontinans oranı %0-27 olarak rapor edilmesine rağmen^{5,6,7}, bizim çalışmamızda bu oran %36 bulundu. Bunun nedeni bölgesel ve sosyokültürel yapı itibarı ile hastaların bize daha geç başvurmuş olması ve yaşlarının ileri olması olabilir. Geç dönemde başvuran hastalarda obstrüksiyon ve yaşın ilerlemesine bağlı olarak detrusör instabilitesinin (DI) artması beklenir⁸. Yapılan bir çalışmada BPH'li hastaların %50'sinde DI'ne rastlanmıştır⁹. Bizim çalışmamızda tüm hastalara DI açısından ürodinami yapılmamıştır. Bu durum çalışmanın eksik kalan bir noktası olsa da, çalışmanın amacı ameliyat öncesi değerlendirilen TSS, Q-max gibi rutin parametrelerin üç aylık dönemde PPI üzerine etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda sonda çekildikten sonraki birinci günde PPI oranı %93 bulunmuştur. Başka bir çalışmada prostatektomi olmuş hastaların hastaneden çıktıklarında %50'sinde inkontinans tespit edilmiştir¹⁰. Bizim çalışmamızda bu oranın yüksek olmasının sebepleri, hastaların büyük kısmının sonda çekildikten sonraki saatlerde gözlenmiş olmaları, inkontinans teriminin çalışmamızda oldukça subjektif olması ve hastaların bu konuda şartlandırılması olabilir. Yine terminal damlama gibi inkontinans göstergesi olmayan durumların inkontinans sınıflamamızın içinde yer alması önemli bir faktör olmuştur.

Sonda çekildikten sonraki 15. günde inkontinanslı hasta sayısı yarıya düşmüş ve 30. güne kadar bu azalmanın devam ettiği görülmüştür. Buna rağmen 30. günde 11 hastada, 90. günde 9 hastada inkontinans devam etmiştir. Birçok araştırmacı^{11,12} PPI'nin bir yıllık periyotta düzelebileceğini bildirmişlerdir. Çalışmamızda ameliyat sonrası takiplerde giderek inkontinans oranlarının azalması geçici inkontinans

faktörlerinin (enfeksiyon, trigonit, mesanede yabancı cisim vs.) zamanla kaybolması ile açıklanabilir. Ancak 30. ve 90. günlerde inkontinans oranları birbirine yakın olup bu geçici inkontinans faktörlerinin 30 gün içinde kaybolduğunu gösterir.

Geçici inkontinans faktörleri içinde DI'nın yeri tartışmalıdır. Prostatektomi sonrası DI oranının %35'den %16'ya düştüğü bildirmiştir¹³. PPI'nin %4-61 nedeni DI olduğu ve bu durumun geçici bile olsa üç aya kadar devam ettiği de bildirilmiştir¹³. Başka kaynaklarda ise DI'nın ameliyat sonrası altı ay içinde geçebileceği tespit edilmiştir^{14,15}. Bu çalışmaların tersine başka bir çalışmanın¹⁶ DI'nın operasyon sonrası bir yıl içinde arttığını rapor etmiş olması, DI'nın etkilerinde çelişkili sonuçlar olduğu göstermektedir. Bu konu ile ilgili daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak geçici inkontinansın kalıcı inkontinanstaki ayırt edilemeyeceğini söyleyen araştırmacılar da vardır¹⁷.

Sfinkter ile ilgili çalışmalarda distal sfinkter fonksiyonunun bir yıl içinde geri dönebileceği belirtilmiştir¹⁸. Çalışmamızda sfinkter hasarı ve DI gibi kalıcı inkontinans sebebi olabilecek faktörler araştırılmamıştır. Yine hastaların takip süresi 3 ay gibi kısa bir dönemi içerdiği için birinci yılın sonunda inkontinans oranının ne olabileceğini bu çalışmada belirtmemiz mümkün değildir. Bu çalışmada geçici inkontinans faktörlerinin 30 gün içinde hızla kaybolduğu ve bir kısmının ise 90. güne kadar devam ettiği anlaşılmaktadır. Sonda çekildikten hemen sonraki günler içinde inkontinans değerlendirilmesi yapmanın yanıltıcı olabileceği ve 15. günde değerlendirilme yapılmasının daha sağlıklı sonuçlar verebileceği anlaşılmaktadır.

Yaşlı gruplarda gözden kaçan lomber disk hernisi, travmalar, otonom nöropati gibi hastalıklar nedeni ile PPI riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir¹⁸. Bizim çalışmamızda sonda çekildikten sonraki takip günlerinde inkontinans görülme oranlarına bakıldığında, yaş grupları arasında tüm takipler süresince 15. gün hariç istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumda hasta yaşının ameliyat sonrası üç aylık dönemde geçici inkontinans faktörlerini etkilemediği anlaşılmaktadır. Ancak 15. günde 50-60 ile 60-70 yaşındaki hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmesi, 1. gün takibi subjektif kabul edilip bir kenara bırakılırsa, yaşlı hastalarda erken dönem de (15. gün) PPI'nin görülme oranının yüksek olabileceği düşündürür.

Ameliyat sonrası değerlendirmeye alınan U-fonk'lar arasında inkontinans oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğu ve bunun sonda çekildikten

sonraki 30. güne kadar devam ettiği ancak 90. günde bu anlamlı farkın kaybolduğu görülmüştür. Normal fizyolojik sınırlarda U-fonk kontinansı sağlayabilir. Erkeklerde 6-7 cm olan U-fonk ameliyat sonrası kısalmasına rağmen kontinansı sağlayabilir¹⁹. Ancak DI gibi patolojilerde U-fonk'u uzun olan hastaların detrüsrör basıncına karşı koyma gücü daha fazla olabilir. Araştırmacılar PPI'sı olan 15 hastalık çalışmada maksimum üretral kapanma basıncının azaldığını ve U-fonk'un 3 cm den kısa olduğunu tespit etmişlerdir²⁰. Bu bağlamda ameliyat öncesi U-fonk'u uzun olan hastaların kontinans sağlamaları daha kolay olacağı söylenebilir ve istatistiksel olarak çalışmamızda bulunan anlamlı farkı açıklayabilir. Önceki araştırmacılar ameliyat öncesi ölçülen U-fonk ile inkontinans arasında ameliyat öncesi ve sonrası karşılaştırmalı çalışmada anlamlı fark bulmamıştır²¹. Ancak erken dönem PPI göz önüne alındığında bizim çalışmamızda anlamlı fark bulunması erken dönem inkontinans faktörlerine karşı preoperatif U-fonk uzunluğunun kontinansı sağlamada önemli olduğu, ancak diğer çalışmalarda gösterildiği gibi geç dönemde PPI'a etkisi olmadığı kanısına varmaktayız. Ancak U-fonk ölçülen hasta sayısının bu çalışmada çok az olması istatistiksel yanlılgılara sebep olabileceğini akıldan çıkarmamak gerekir ki bu konuda daha geniş serilerdeki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Q-maks detrüsrör fonksiyonu normal olduğunda inkontinansı etkilemesi bağlamında obstrüktif bir gösterge^{22,23}. Araştırmacılar DI'nın infravezikal obstrüktüyonla ve bunun tanı parametreleri sayılabilecek Q-maks, RV, semptom skoru ve prostat volümü ölçümü değerleri ile ilişkili bulmuştur²⁴. Obstrüktif bir parametre olan ve DI ile ilişkilendirilebilen Q-maks PPI'nın bir göstergesi olabilir. Çalışmamızda ameliyat sonrası birinci günde ve 15. günde Q-maks değeri 3-10 ml/sn olan hastalar ile 10-15 ml/sn olan hastalar arasında inkontinans açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşın 30 ve 90. günlerde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Ameliyat sonrası ilk 15 günde inkontinansa neden olabilecek faktörleri Q-maks etkilememekle beraber 30 ve 90. günlerde Q-max PPI'ı belirleme açısından önemli bir parametre olabilir. Bu da olasılıkla obstrüktif bir gösterge olan Q-maks ile DI arasında bir ilişki kurulduğunda bu durumu açıklayabilir.

Sonda çekildikten sonraki takip dönemlerde yapılan ameliyatlar tipi açısından inkontinans oranları için istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Doksanıncı günde TURP sonrası inkontinans oranı %10, AP

sonrası %12 olarak tespit edilmiştir. Bu bilgiler ışığında geçici inkontinans faktörleri ile ameliyat tiplerinin üç aylık dönemde ilişkisi olmayacağı söylenebilir.

Çalışmalar semptom skorunun obstrüktif gösterge olduğunu ve obstrüksiyonun giderilmesi ile önemli derecede düzeldiğini belirtmiştir¹⁵. Ancak bizim çalışmamızda ameliyat sonrası takip dönemlerinin hiçbirinde TSS skorları ile inkontinans oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Araştırmacılar obstrüksiyon, yaş ve semptom skoru arasında ilişkiyi ortaya çıkarmışlardır²⁵. TSS obstrüksiyon göstergesi olmasına rağmen çalışmamızda da olduğu gibi PPI üzerine etkili olduğunu gösteren çalışma yoktur. Ancak çalışmamızda çok yüksek skorlarla çok düşük skorları, olgu sayısı az olduğundan karşılaştırma yapıp, genel bir sonuca varmak yanlış olur. Cerrahi endikasyon alan hastaların skorlarının hep yüksek olması da bu çalışmada TSS'nun değerlendirilmesini zorlaştırmıştır.

Obstrüksiyonun yıllar içinde artmasıyla RV'nin artması beklenir ve bu dönemde DI oranı da artar, dolayısıyla inkontinans olması beklenen bir durum olabilir. Yapılan bir çalışmada RV 50 ml'den 100 ml'ye çıktığında DI'nın arttığı gözlenmiştir²⁶. Başka araştırmacılar RV'nin enfeksiyona eğilimi artırması ve üst üriner sistemi etkilemesi nedeniyle postoperatif komplikasyonlara yol açmasının mümkün olduğunu, ancak inkontinans gibi komplikasyonların uygulanan cerrahi ve cerrahın becerisi gibi sebeplere bağlı olması nedeni ile bunu RV ile ilişkilendirmenin zor olduğunu belirtmiştir²⁷. Çalışmamızda da RV'nin PPI'ı etkilediği konusunda çelişkili sonuçlar çıkmıştır. Ancak bir yargıya varmak için daha fazla çalışmalara ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda U-prost grupları arasında inkontinans olguları açısından çalışmanın takip günlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Ancak U-prost'un farklı hekimlerce ölçülmesi objektif bir değerlendirmeyi sağlamamış olabilir²⁸. BPH'li hastalarda prostatta büyüme olsa bile obstrüksiyon saptanmayabilir²⁹⁻³². Ancak bunun tersini bildiren çalışmalar da vardır^{16,28}. Bir çalışmada DI obstrüksiyon ve buna neden olabilen prostat boyutu ile ilişkili bulunmuştur²³. DI'nın inkontinansla ilişkilendirilmesi durumunda U-prost'un anlamlı çıkması beklenebilirdi, ancak bizim çalışmamızda bunun böyle olmadığı görüldü.

Sonuç olarak çalışmamızda prostatektomi sonrası üç aylık dönemde daha genç hastalarda U-fonk arttıkça

inkontinansın azaldığı gözlemlendi, geç dönemde ise Q-maks azaldıkça inkontinansın arttığı tespit edildi. Öte yandan RV, U-prost ve TSS'nun inkontinans oranını etkilemediğini tespit ettik.

Teşekkür

Bu araştırma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından TF 035 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

Kaynaklar

- Chapple CR. BPH Disease Management. Introduction and concluding remarks. *Europ Urol* 1999; 36: 1-6.
- Roehrborn CG, McConnell JD. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology* 8 th edition, Saunders Company, Philadelphia 2002; 1297-336.
- Akdaş A, Çam HK, Özveri H. Benign prostat hiperplazisi, In: Anafarta K, Gögüş O, Bedük Y, editors. *Temel Üroloji*. Ankara, Güneş Kitapevi, Ankara, 1998; 831-54.
- Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. 3th edition, 1996; 144-6.
- Haab F, Yamaguchi R, Leach GE. Postprostatectomy incontinence. In: Boone TB, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 23: 447-57.
- Tubaro A. Open prostatectomy. In: Chapple CR, McConnell JD, Tubaro A., editors. *Benign Prostate Hyperplasia*. Martin Dunitz Ltd. London, 2000; 75-93.
- Victor W, Nitti MD. Postprostatectomy incontinence, In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, editors. *Campbell's Urology* Ed. 8 th edition, Saunders Company, Philadelphia, 2002; 1060-9.
- Zimmern PE, Lin VK, McConnell J. Smooth-muscle physiology, In: Boone TB, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 23: 211-9.
- Jerry G, Blavias MD. Obstructive uropaty in male, In: Boone TB, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 23: 373-84.
- Meyhoff HH, Nordling J, Hald T. Clinical evaluation of transurethral versus transvesical prostatectomy. A randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 1984; 18: 201-9.
- Shah J, Leach G. *Urodynamics, Fast-Facts Urology Highlights*. Health Pres, Oxford, 2001; Chapter 3-6.
- Harrison SCW, Abrams P. Postprostatectomy incontinence. In: Mundy AR, editor. *Urodynamics*. 2nd edition, Churchill Livingstone, New York, 1996; 257-62.
- Van Venrooij GE, Van Melick HH, Eckhardt MD, et al. Correlations of urodynamic changes with changes in symptoms and well-being after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2002; 168: 605-9.
- Price DA, Ramsden PD, Stobbart D. The unstable bladder and prostatectomy. *Br J Urol* 1980; 52: 529-31.
- Roehrborn CG. Etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. In: Kavoussi LR, Nowick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell's Urology* 10 th edition, Saunders Company, Philadelphia, 2012; 2558-92.
- Leach GE, Trockman B, Wong A, et al. Postprostatectomy incontinence: urodynamic findings and treatment outcomes. *J Urol* 1996; 155: 1256-9.
- Chapple C.R , Tubaro A. *Benign prostatic hyperplasia*, second edition, Martin Dunitz Ltd. London, 2000; 57-75.
- Ergen A, Özkardeş H. Postprostatektomik inkontinans. *Üroloji Bülteni* 1992; 367-72.
- Tanagho EA. Urodynamic studies. In: Tanagho EA, MacAninch JW, editors. *Smith's General Urology* 4th edition, California, 1995; 514-35.
- Mayo ME, Ansell JS. Urodynamic assessment of incontinence after prostatectomy. *J Urol* 1979; 122: 60-1.
- Constantinou CE, Freiha F. Impact of radical prostatectomy on the characteristics of bladder and urethra. *J Urol* 1992; 148: 1215-20.
- Mastright R, Kranse M. Computer-assisted pressure-flow analysis. In: Leopor H, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 23: 393-406.
- Kaplan SA, Te AE. Uroflowmetry and urodynamic. In: Leopor H, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1995, 22: 309-20.
- Wadies BS, Ebrahim el-HE, Gomha MA. The relationship of detrusor instability and symptoms with objective parameters used for diagnosing bladder outlet obstruction: a prospective study. *J Urol* 2002; 168: 132-4.
- Drach GW, Layton T, Bottacini MR. A method of adjustment of male peak urinary flow rate for varying age and volume voided. *J Urol* 1982; 128: 960-2.
- Küpeli B, Deniz S, İsen K. BPH cerrahi tedavi sonuçlarını öngörmede rezidüel idrar miktarının klinik önemi var mı? *Üroloji Bülteni* 1999; 10: 171-6.
- Wein AJ. Assesing treatment results in benign prostatic hyperplasia, In: Leopor H, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1995; 22: 345-55.
- Barry JM, O'Leary MP. The development and clinical utility of symptom score. In: Leopor H, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1995; 22(2): 299-07.
- Luo G.C, Foo K.T, Kuo T, Tan G. Diagnosis of prostate adenoma and relationship between the site of prostate adenoma and bladder outlet obstruction. *Singapore Med J*. 2013, 54: 482-6.
- McLoughlin J, Williams G. Alternatives to prostatectomy. *BJU* 1990; 65: 313-6.
- Griffiths DJ. Pressure-flow studies of micturition. In Bone TB editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1996; 23(2): 279-97.
- Lee C, Kozlowski JM, Grayhack JT. Etiology of benign prostatic hyperplasia. In: Leopor H, editor. *The Urologic Clinics of North America*. Saunders Company, Philadelphia, 1995; 22: 247-61.

İnsan T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücrelerinin Kapsaisin ile İndüklenmiş Apoptozunda Rolü Olabilecek JAK/STAT Sinyal İletim Yolağı Elemanlarının Gen Ekspresyon Profillerinin Belirlemesi

Determination of the Gene Expression Profiles of JAK/STAT Cascade Components for the Potential Role of Capsaicin Induced Apoptosis of Acute T-Cell Lymphoblastic Leukemia Cells

Burçin Tezcanlı Kaymaz, Vildan Bozok Çetintaş, Buket Kosova

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir

ABSTRACT

AIM: Capsaicin, an ingredient of red chili pepper consumed as spice throughout the world is defined as “double-edged sword” agent for having possible tumorigenicity/genotoxicity properties, for being antagonist to carcinogens/mutagens for inducing tumor cell apoptosis. However, reasons of capsaicin induced leukemic cell apoptosis are investigated. In this study, following capsaicin treatment to acute lymphoblastic leukemia cell line CCRF-CEM, detecting apoptosis; determining gene expression profiles of JAK/STAT signaling pathway members STAT3, STAT5A, -5B, JAK2, IL-6 mRNA levels and clarifying possible molecular effect mechanism of capsaicin were aimed.

METHODS: After 72h capsaicin treatment with IC50 dose that caused cytotoxic effect upon CCRF-CEM; an apoptosis assay was carried out; from another group of cells, following total RNA isolation, cDNA synthesis was revealed, target genes' expression levels were determined by real time qRT-PCR. Expressional changes were evaluated by comparing with untreated control group cells' as fold or % change by performing statistical analyses.

RESULTS: When apoptotic case of capsaicin treated and untreated control group cells was compared, significant apoptosis induction was detected in treated group by 37.1% increase. When mRNA expression levels of capsaicin treated leukemic cells/ control group cells for target genes were compared; significant down-regulations were detected in STAT3, STAT5A, -5B, JAK2 and IL-6 expressions with -6.02, -49.6, -2.23, -5.53, -2.51 fold respectively.

CONCLUSION: One possible reason of capsaicin induced leukemic cell apoptosis might be due to the significant decrease in STAT3, STAT5A and -5B expression levels that function as transcription factors and exhibit an upregulated expression in leukemia. In addition, the down-regulation in signaling accelerators JAK2 and IL-6 expressions could be resulted in deceleration in leukemic cell proliferation and induced apoptosis due to signaling suppression. Therefore, the possibility of capsaicin to take place in the treatment of acute lymphoblastic leukemia as well might create new initiative in therapeutic application area.

Key words: capsaicin; investigational; organic chemicals; precursor T-Cell lymphoblastic leukemia-lymphoma; therapies; tissues

ÖZET

AMAÇ: Dünya genelinde baharat olarak tüketilen kırmızı acı biberin içerdiği kapsaisin (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamid), olası tümörögenез ve genotoksisite özelliğinin yanı sıra; çeşitli karsinojen ile mutajenlere antagonist olması ve tümöral hücre apoptozunun indüklemesi sebebiyle “iki yüzü keskin bıçak” bir ajan olarak tanımlanmaktadır. Ancak kapsaisin ile indüklenmiş lösemi hücre apoptozunun nedenleri halen araştırma konusudur. Bu çalışmada, akut lenfoblastik lösemi hücre dizisi olan CCRF-CEM' e kapsaisin uygulandıktan sonra apoptoz analizinin gerçekleştirilmesinin yanı sıra; JAK/STAT (Janus Kinaz/ Sinyal İleticisi Transkripsiyon Aktivatörü) sinyal iletim yolağı elemanlarından STAT3, STAT5A, -5B, JAK2 ve IL-6'nın mRNA seviyesindeki gen ekspresyon profillerinin çıkartılarak, kapsaisinin olası moleküler etki mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Kapsaisinin CCRF-CEM hücreleri üzerinde sitotoksik etki oluşturduğu IC50 dozu 80 µM uygulandıktan 72 saat sonra hücrelerin apoptotik durumu değerlendirilmiş; diğer bir hücre grubundan total RNA izole edilip cDNA sentezi gerçekleştirilmiş ve hedef genlerin ekspresyon seviyeleri gerçek zamanlı qRT-PCR ile belirlenmiştir. Ekspresyon değişimi, madde verilmemiş kontrol grubu hücrelerle kıyaslanarak, kat değişimi ve % değişim olarak istatistiksel analiz yapılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Kapsaisin ile muamele edilmiş lösemi hücreleriyle kontrol grubu hücrelerin apoptotik durumu kıyaslandığında, muamele grubu hücrelerde %37.1 oranında anlamlı bir apoptoz indüksiyonu saptanmıştır. Hedef genlere ait mRNA ekspresyon seviyeleri kıyaslandığında, STAT3, STAT5A, -5B, JAK2 ve IL-6 ekspresyonlarında sırasıyla -6.02, -49.6, -2.23, -5.53, -2.51 katlık anlamlı azalmalar saptanmıştır.

SONUÇ: Kapsaisin ile indüklenmiş lösemi hücre apoptozunun olası nedenlerinden biri de, JAK/STAT sinyal yolağı elemanlarından; transkripsiyon faktörü olan ve lösemide artmış ekspresyon sergileyen STAT3, STAT5A ve -5B ekspresyon seviyelerinin anlamlı derecede azalmış olması olabilir. Buna ilave olarak sinyalleşme tetikleyicileri JAK2 ve IL-6 ekspresyonlarındaki düşüş ise; sinyalleşmenin baskılanarak lösemik hücre proliferasyonunun yavaşlaması ve apoptozun indüklenmesiyle sonuçlanmış olabilir. Bu nedenle, akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kapsaisinin de yer alabilecek olması, teröpotik uygulama alanında yeni bir açılım yaratabilecektir.

Anahtar kelimeler: kapsaisin; araştırma; organik kimyasallar; akut T hücreli lenfoblastik lösemi; tedaviler; dokular

Giriş

Janus Kinaz / Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü (JAK / STAT) yolağı hücre proliferasyonu, yaşamı ve apoptozunun düzenlenmesinde görevli en önemli sinyal iletim yollarındandır. Reseptörce uyarılarak aktive olan JAK kinazlar, STAT proteinlerini fosforile eder. Sinyal İleticisi ve Transkripsiyon Aktivatörü proteinlerinin -SH2 ucu, diğer bir STAT proteininin fosfotirozin rezidüsüne bağlanma yeteneğine sahiptir. Böylelikle iki STAT proteini birbirine bağlanıp reseptörden ayrılarak, STAT dimerlerini oluştururlar. STAT dimerleri nükleusa göç eder, sitokine cevap veren hedef genin promoter bölgesindeki DNA sekanslarına bağlanarak, gen ekspresyon değişikliklerine ve sinyal iletimi ile malignitede ekspresyon artışı gösteren genlerin aktivasyonuna neden olurlar. Aktif STAT' lar hücre proliferasyonu ve anjiogenezi uyarma, hücreleri immun sistemden koruma gibi önemli görevleri bulunan çeşitli proteinlerin ekspresyonlarının düzenlenmesinden sorumludurlar. Bu nedenle; anormal aktivasyonları çoğu zaman hücrel transformasyona neden olmaktadır^{1,2}.

Janus Kinaz-2, sitokin reseptör ailesi üyelerinden IL-6 ile de etkileşime girerek sinyalleşmeyi tetikleyerek JAK/STAT yolağının aktive olmasını sağlar ve hematopoetik büyüme faktörlerinin kan hücreleri üzerindeki etkisini düzenler³. STAT3 ve STAT5 ise farklı hücrelerde gen transkripsiyon etkinliğine bağlı olarak hücre döngüsünü, hücre proliferasyonunu ve apoptozu düzenlerler; ayrıca çeşitli hemato-onkolojik hastalıklarda aktifleşip, lösemi oluşumunda da rol oynarlar⁴.

Lösemi tiplerinden T hücreli akut lenfoblastik lösemi (T-ALL), sürekli JAK/STAT ile NOTCH yollarının sinyalleşmelerini de içeren bir dizi onkogenik süreç sonucunda ve transkripsiyon faktörleri, sinyal ileten onkogenlerle, tümör supresörlerde gözlenen genetik değişiklikler sonucu; T hücre gelişimini yönlendiren hematopoetik öncüllerin malign transformasyonundan köken alır⁵.

T hücreli akut lenfoblastik lösemi prognozu modern protokollerle birlikte yoğun kemoterapi uygulanmasıyla çocukların %75'inde; yetişkinlerin %50'sinde kür ile sonuçlanmaktadır⁶. Ancak, primer direnç gelişen ya da relaps olan olgularda tedavi şansı düşüktür^{7,8}. Bu nedenle yüksek etkinlik, düşük toksisite ve maliyet özelliklerine sahip yeni anti-lösemik ajanların arayışı her an için güncel tedavi protokollerinin

gelişmesine yardımcı olmakta ve lösemi gelişimine neden olan moleküler işleyişin aydınlatılmasını sağlamaktadır^{9,10}.

Fito-kimyasalların kemoterapi ilaçları kadar anti-oksidan ve kanser koruyucu etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Bu biyoaktif maddelerin çoğu anti-kanser özelliklerini hücre siklusunun ilerleyişini durdurarak ve tümör hücre apoptozunu uyarak gerçekleştirir¹¹.

Kapsaisin (trans-8-Mmetil-N-vanilil-6-nonenamid), Capsicum cinsi biber çiçeğinden elde edilen ve çeşitli yemeklerde baharat olarak kullanılan kırmızı biberin en temel komponentidir. Saf kapsaisinin Scovil acılık derecesi birimi, 16×10^6 SU (Scoville unitesi) olması itibariyle, kırmızı biber bileşenleri arasındaki en acı komponenttir. İçeriğinde kapsaisin barındıran topikal merhemler, ciltte yanma, batma ve sıcaklık hissine neden olur ve periferik nöropati ağrılarının hafifletilmesinde kullanılır. Kapsaisin, nöronlardaki P maddesini tüketerek lokal ağrı uyarılarının beyine ulaşmasını engeller ve böylece cilt ve eklem dokusunun ağrıya karşı duyarlılığını geriye dönüşümlü olarak azaltır¹².

Kapsaisinin karsinogenik potansiyelinin değerlendirildiği genotoksisite ve karsinogenez analizleri in – vitro ve in – vivo değişken sonuçlar gösterdiğinden bu baharat “iki yüzü keskin bıçak” olarak tanımlanmıştır^{13,14}. Ancak 2000 yılı itibariyle kapsaisinin karsinogenik yönünün çok zayıf olduğu ve saflığının önemli olduğu standardize protokollerle gösterilmeye başlanmıştır. Kapsaisinin önemli bir teröpotik ajan olarak sınıflanması, kanser hücre dizileri ile ksenograft fare modellerinde kanser hücreleri üzerine anti-proliferatif etki göstermesi, hücre siklusunu G_0/G_1 fazlarında durdurması ve özellikle tümör hücre apoptozunu indüklemesi dolayısıdır¹³. Ancak apoptozun hangi moleküler mekanizmalar aracılığıyla uyarıldığı net olarak bilinmemektedir. Günümüze kadar kapsaisin aracılı indüklenmiş apoptozun olası nedenleri arasında, oksidatif strese bağlı geri dönüşümsüz hasar oluşumu, NF-kB aktivitesinin geri-regülasyonu, pro-apoptotik proteinlerin ileri-regülasyonu, intrinsik (mitokondrial) yolağın kaspaz aktivasyonu ve ubikitin/proteozom yolağının düzensizliği gözlenmiştir¹⁵.

Bu çalışmada, T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre modeli olan CCRF-CEM'e kapsaisin uygulandıktan sonra apoptotik durumun değerlendirilmesi ile JAK/STAT sinyal iletim yolağı elemanlarından STAT3, STAT5A, -5B, JAK2 ve IL-6'nın mRNA seviyesindeki gen ekspresyon profilleri çıkartılarak,

kapsaisinin olası moleküler etki mekanizmasının aydınlatılması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2012 – Mart 2013 sürecinde gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Helsinki bildirgesine uygun olarak çalışılmıştır.

CCRF-CEM Hücrelerinin Kültüre Edilmesi

CCRF-CEM insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücreleri, 37 °C ve %5 CO₂ ile humidifiye edilmiş inkübatörde, %1 L-glutamin, %10 ısı ile inaktive edilmiş fetal sığır serum ve 100 ünite/ml penisilinstreptomisin eklenerek hazırlanan RPMI-1640 besiyerinde çoğaltıldı. Hücrelerin takibi inverted mikroskop ile gerçekleştirildi. Hücre canlılığı, tripan mavisi boyası testi ile ışık mikroskobu altında sayım yapılarak izlendi. Çalışma bitiminde hücreler dondurularak saklandı.

Kapsaisin Muamelesi

Toz haldeki saf kapsaisin [moleküler ağırlık=305.41 g/mol; (Sigma, Missouri, USA)] DMSO' da çözümlenerek ara stok solüsyonlar RPMI 1640 besiyerinde hazırlandı. Kapsaisinin CCRF-CEM hücreleri için belirlenmiş IC₅₀ dozu olan 80 µM ile deney setleri oluşturuldu¹⁶. İnkübasyonundan 72 saat sonra apoptoz analizi ve mRNA seviyesindeki gen ekspresyon analizi için sırasıyla 5x10⁶ ve 1x10⁶ hücre toplandı. Bir deney seti de, kapsaisin ile muamele edilmemiş kontrol grubu hücrelerini oluşturacak şekilde kuruldu ve 72 saat sonunda aynı sayıda hücre toplandı.

Apoptoz Analizi

Kapsaisin ile muamele edilmiş hücreler ile kontrol grubu hücreler toplanarak, histon kompleksi oluşturmuş DNA fragmentlerinin rölatif kantitasyonunun spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayalı bir test olan "Cell Death Detection ELISA Kit" (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) ile apoptotik hücre oranı belirlendi. Kapsaisin ile muamele edilmiş/edilmemiş hücreler arasındaki apoptoz oranı farklılığı, ölçülen absorbansların kıyaslanması suretiyle kat değişimi ve yüzde artışı olarak belirlendi. Kitin çalışma prensibi gereğince absorbans artışı, apoptotik nükleozomların artışına; dolayısıyla apoptoz indüksiyonuna neden olmaktadır.

JAK/STAT Sinyal Yolağı Elemanlarının qRT-PCR ile mRNA Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

JAK/STAT yolağı üyelerinden hedef genler olarak belirlediğimiz STAT3, STAT5A/-5B, JAK2 ve IL-6 genlerinin ekspresyonunu belirlemek amacıyla, 72 saat süreyle kapsaisin ile muamele edilmiş/edilmemiş eşit sayıda hücre toplandı ve bu hücrelerden MagNAPure LC RNA İzolasyon kiti (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) kullanılarak total RNA izole edildi. Elde edilen RNA'ların miktarları ve saflıkları NanoDrop cihazında spektrofotometrik olarak ölçüldü ve RNA'lar "Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit" (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) kullanılarak komplementer DNA'ya çevrildi. Bu aşama da tamamlandıktan sonra, oluşturduğumuz gerçek zamanlı kantitatif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) protokolleri ile ekspresyon seviyeleri aşağıda verildiği şekilde belirlendi.

*STAT3, STAT5A, STAT5B, JAK2 ve IL-6 mRNA Kantitasyonu

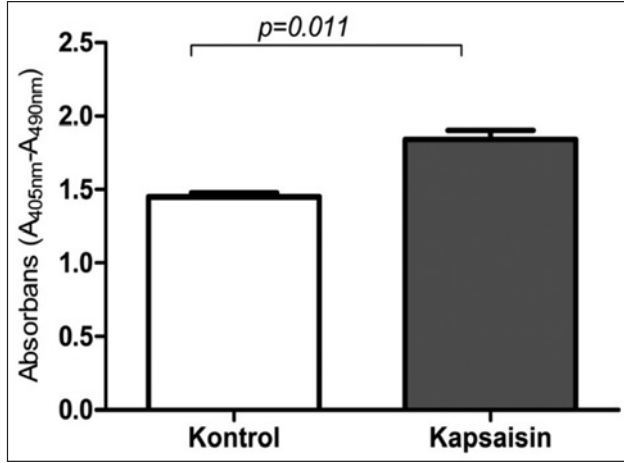
STAT3, STAT5A ve -5B genlerinin mRNA seviyeleri, hedef genlere ait hibridizasyon problemleri kullanılarak qRT-PCR yöntemiyle LightCycler ver: 2.0 (Roche Diagnostics) cihazında belirlendi. Referans gen olarak G6PDH kullanıldı¹⁷. Genlerin mRNA seviyesindeki azalma oranı, rölatif ekspresyon değerlerinin kontrol grubuyla kapsaisin verilmiş grubun kıyaslanması sonrasında yüzde baskılama ve kat değişimi olarak saptandı. JAK2 ve IL-6 genlerinin mRNA ekspresyon seviyeleri, UPL hidroliz problemleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bu analizde referans gen olarak β-Aktin kullanıldı. PCR analizi "TaqMan Master Kit" (Roche Applied Science, Mannheim, Germany) manüeline göre gerçekleştirildi.

İstatistiksel Analiz

qRT-PCR deneyleri triplike olarak kuruldu ve rölatif ekspresyon değerlerinin ortalamasıyla birlikte standart sapmaları da hesaplanırken; apoptoz analizi dublike olarak çalışıldı. Tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism (V.5.01) yazılımı kullanılarak, Student's t testi prensibine göre yapıldı ve p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Kapsaisinin lösemi hücrelerinin apoptoz oranında artışa neden olup olmadığının belirlenmesi amacıyla,



Şekil 1. Kapsaisin ile muamele edilmiş ve edilmemiş CCRF-CEM hücrelerinin apoptoz analizi: Histon kompleksi oluşturmuş DNA fragmentlerinin belirlenmesi. Kapsaisin verilmiş lösemi hücrelerinin sitoplazmasında mono- ve oligonukleozom oluşumunun kantitatif olarak ölçülmesiyle saptanan apoptoz artışı.

histon kompleksi oluşturmuş DNA fragmentlerinin spektrofotometrik olarak ölçümü prensibine dayanan analiz yapıldı. Bu amaçla, kapsaisin ile muamele edilmiş lösemi hücreleriyle kontrol grubu hücrelerden 72 saat inkübasyon sonunda, eşit sayıda toplandı. Bu hücre ölümü testinde, kontrol grubu hücrelerden elde edilen absorbans oranları kapsaisin verilen hücrelerle kıyaslandığında, muamele grubunda 1.23 katlık anlamlı bir artış saptandı. Buna göre, kapsaisin lösemik hücre apoptozunda %37.1 oranında ($p=0.011$) anlamlı bir indüksiyon olduğu belirlendi (Şekil 1).

Kapsaisinin lösemi hücre apoptozunu indüklediğini gösterdikten sonra, bu etkinin JAK/STAT yolu elemanlarının transkripsiyonun engellenmesi aracılığıyla olup olmadığının kontrolü qRT-PCR analiziyle gerçekleştirildi. Buna göre hedef genlerimizden mRNA seviyesi en yüksek oranda baskılanan gen STAT5A oldu. Buna göre, kapsaisin verilen grup, kontrol grubuyla kıyaslandığında STAT5A mRNA rölatif ekspresyon seviyesinde %97.6 oranında ve 49.6 katlık anlamlı bir azalma saptandı ($p=0.008$). STAT3 ekspresyonu, %83.4 oranında ve 6.02 katlık anlamlı bir düşüş sergilerken ($p=0.027$); STAT5B ekspresyonunda, kontrol grubuna göre %55.2 oranında ve 2.23 katlık anlamlı bir azalma belirlendi ($p=0.026$). diğer hedef genlerimiz JAK2 ve IL-6 ekspresyonları da yine kapsaisin uygulaması sonrasında sırasıyla %77.7 oranında ve 5.53 katlık ($p=0.002$) ve %60.18

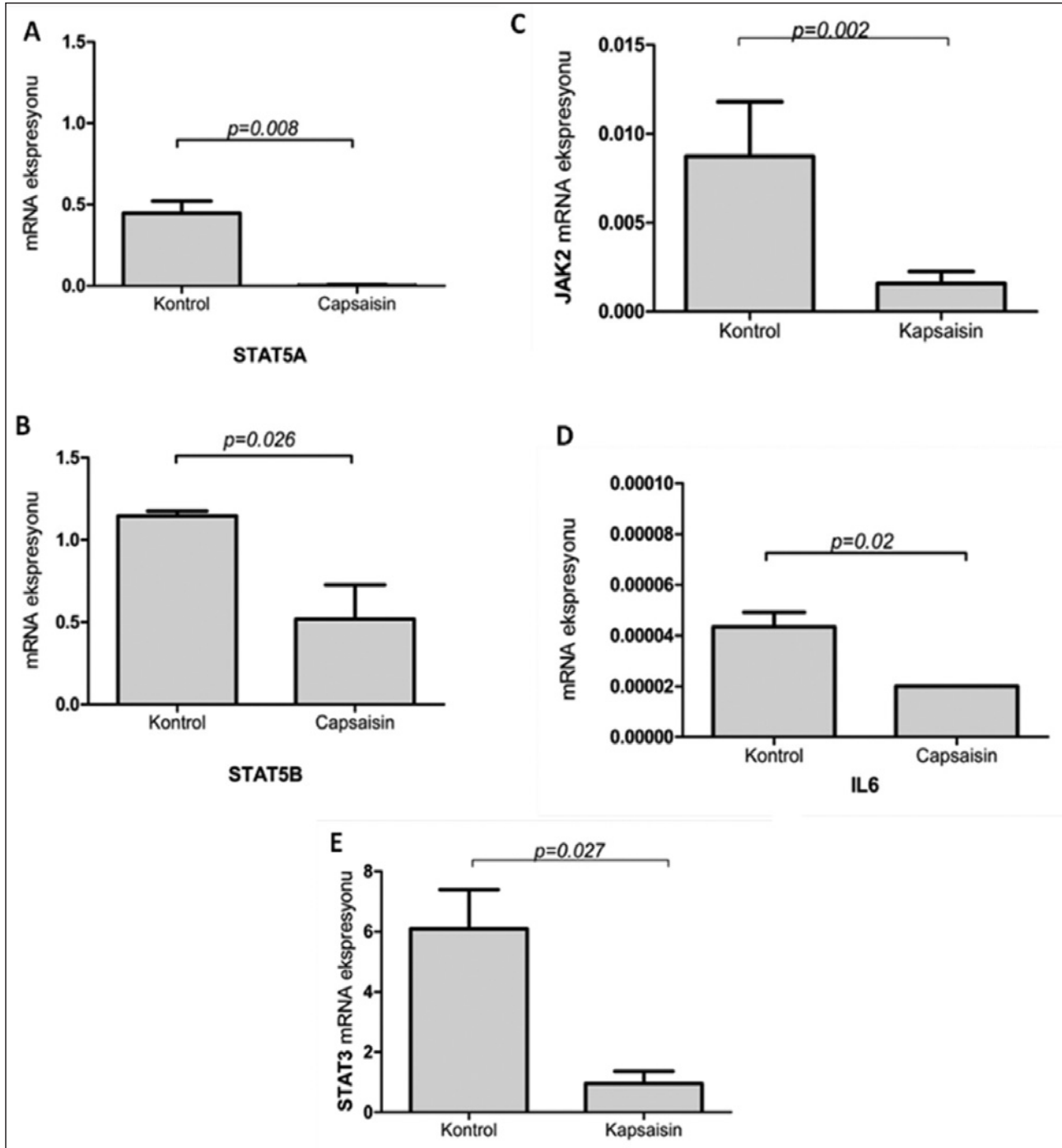
oranında ve 2.51 katlık ($p=0.02$) anlamlı bir azalma sergiledi (Şekil 2).

Tartışma

Bu çalışmada saf kapsaisin ile insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi hücre modeli CCRF-CEM kullanılarak lösemi hücrelerinin proliferasyonu inhibe edilmiştir ve apoptoz %37.1'lik anlamlı bir artışla indüklenmiştir. Literatürde lösemi hücreleri kullanılarak apoptoz artışına işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Sonuçlarımıza benzer olarak Zhang ve arkadaşları da 3 adet T hücreli lösemi hücre dizisine kapsaisin verdikten sonra, lösemi hücrelerinin proliferasyonunun inhibe edildiğini, apoptozun indüklediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca, 100 ve 200 μM kapsaisin 24 saat süreyle uygulandığında, CTL-1 hücre dizisinde sırasıyla %5,4 ve % 32,2 oranlarında apoptoz artışı saptanmışken, ATL-T hücrelerinde aynı dozlar için sırasıyla %8,8 ve %19,8 oranlarında artmış apoptoz gözlenmiştir¹⁶. Ito ve arkadaşlarının insan akut myeloid lösemi hücre dizileri NB4 ve Kasumi-1'e kapsaisin verdikleri çalışmalarında, G_0/G_1 fazında hücre döngüsünü durdurması ve apoptozu indüklemesi suretiyle lösemi hücrelerinin proliferasyonu baskılanırken; normal kemik iliği mononükleer hücrelerin etkilendiği görülmüştür¹⁸.

Tsou ve arkadaşlarının insan lösemi HL-60 hücrelerine kapsaisin vererek Ca^{+2} un rolünü inceledikleri çalışmalarında, reaktif oksijen türleri (ROS) ve Ca^{+2} üretimindeki artışa bağlı olarak mitokondri zar potansiyelini ($\Psi\Delta_m$) düşürerek apoptozu indüklediği rapor edilmiştir¹⁹. Dou ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada ise, 10 farklı acı biber ekstraktı meme kanseri ve lösemi hücre dizilerinde denenmiş, apoptozun indüklediği, kanser hücre proliferasyonunun engellendiği bildirilmiştir²⁰. Lösemi hücreleri dışında, saf kapsaisin ile muamele edilmiş melanom, meme, adenokarsinom, hepatosellüler karsinom gibi çeşitli kanser hücrelerinin büyümesinin inhibe edildiği de gösterilmiştir²¹⁻²³.

Yapılan çeşitli çalışmalarda, kapsaisin muamelesi sonrasında kanser hücrelerinin indüklenmiş apoptozunun olası nedenleri arasında oksidatif stres, NF-kB aktivitesinin inhibisyonu, pro-apoptotik proteinlerin ekspresyon artışı, intrinsik apoptoz yolunun aktivasyonu gösterilmekte, ancak apoptoz mekanizması net olarak açıklanamamaktadır. Maity ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladıkları fare neuro 2a hücre dizisine kapsaisin uyguladıkları çalışmalarında, ubiquitin/



Şekil 2. Kapsaisin ile muamele edilmiş ve edilmemiş CCRF-CEM hücrelerinde STAT5A/-5B, JAK2, IL-6 gen ekspresyonları: Sonuçlar, üç ayrı qRT-PCR analizine dayanmaktadır ve ortalama mRNA ekspresyon miktarları, referans genlere oranlanarak elde edilmiştir. Kapsaisin uygulaması sonrasında **A)** STAT5A, **B)** STAT5B, **C)** JAK2, **D)** IL-6, **E)** STAT3 rölatif ekspresyonlarındaki azalma gösterilmektedir.

proteozom yoluğ üzerinden hücrel proteozom fonksiyonunun bozulmasına bağı olarak apoptozun indüklendiğini göstererek, moleküler mekanizmanın aydınlatılmasında önemli bir iz bırakmışlardır. Hatta NF-kB aktivitesinin azalması, otofajinin indüksiyonu,

hücre siklusu arresti gibi olayların, proteozom degradasyonuna dayandırılabilceğini öne sürmüş, bu etki sayesinde uyarılmış apoptozun en azından bir bölümünde proteozomal düzensizliğin rol oynadığı rapor edilmiştir²⁴.

Çalışmamızın ikinci amacı, net olarak aydınlatılmamış apoptoz indüksiyonunun mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlayabilmek amacıyla, JAK/STAT sinyal iletim yolağı üyelerinden STAT3, STAT5A, STAT5B, JAK2 ve IL-6 mRNA ekspresyon seviyelerini inceleyerek, potent bir veriye ulaşmaktır. Çünkü çeşitli solid tümörlerin yanı sıra lösemi ve lenfomada da artmış ekspresyon gösteren JAK/STAT sinyal iletim yolağı üyelerinden STAT3 ve STAT5, iyi birer moleküler hedef olarak bilinmektedir. Ayrıca, besinsel ajanların STAT ailesine mensup proteinleri etkilediği rapor edilmiştir²⁵. Bu ajanlardan zerdeçal, resveratrol, kaju ekstraktı butein, özellikle IL-6 aracılı STAT 3 fosforilasyonunu engelleyerek, sonuçta STAT3 nuklear translokasyonuna ket vururlar¹⁰. Bulgularımıza göre, lösemi hücrelerine kapsaisin uyguladığımızda, tüm hedef genlerimizin mRNA ekspresyon seviyelerinde anlamlı azalmalar olmaktadır. JAK/STAT ailesi üyeleri arasından özellikle JAK2 ve IL-6 ekspresyonlarındaki düşüş, sinyal yolağının daha başlangıcı itibarıyla etkilenmeye başladığına işaret etmektedir. Kapsaisin muamelesiyle, sinyalizasyon tetikleyicisi Janus kinaz ve sitokin ekspresyonlarındaki bu düşüş, yolağın sürekli aktif halde kalmasını sağlayan genlerin baskılanmasına yol açmıştır. Böylelikle yolağın daha ileri basamaklarında bulunan ve malign transformasyondan sorumlu STAT3 ve STAT5 ekspresyonları da azalarak, lösemi hücre apoptozu indüklenmiş olabilir. Lösemi patogeneğinde, özellikle sürekli yüksek ekspresyon miktarlarına bağlı olarak lösemik hücre sağ kalım sürekliliğini sağlayan, immun sistemden kaçınan, apoptozu engelleyen STAT5A ekspresyonundaki 49.6 katlık azalma, bu genin bir kez daha çok iyi bir moleküler hedef olduğunu vurgulamaktadır. Bu bulgu, kapsaisin ile indüklenmiş lösemi hücre apoptozunda STAT5A'nın ekspresyon seviyesinin bakıldığı ilk çalışma olması açısından da değerlidir. Literatürde, kapsaisinin etki mekanizmasının JAK/STAT sinyal yolağı üzerinden de olabileceğini gösteren tek çalışma, Bhutani ve arkadaşlarının 2007 yılında multiple myelom oluşturulan farelerle, U266 ve MM.1 myelom hücre serilerinde gerçekleştirdiği in-vitro/in-vivo ortak araştırmadır. Bu çalışmanın sonucunda, STAT3 aktivasyonunun inhibe edildiği, farelerde multiple myelom oluşumunun engellendiği belirlenmiştir. Tüm bulgular değerlendirildiğinde, kapsaisinin STAT3 aktivasyon yolağının engelleyicisi olduğu, multiple myelomun engellenmesi ve tedavisi için potansiyel rolünün olduğu rapor edilmiştir²⁶.

Çalışmamızda biz de STAT3 ekspresyonunda yine oldukça yüksek oranda, 6.02 katlık anlamlı bir azalma belirledik. STAT3 ekspresyonundaki bu düşüş, myelomun yanı sıra, lösemi için de STAT3'ün oldukça önemli bir hedef gen olduğunu ve lösemi hücre apoptozunun indüksiyonunda rol alabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç

Çeşitli kanser hücrelerinin sağ kalımı üzerinde JAK/STAT sinyal yolağı önemli gibi gözükmektedir ve indüklenmiş lösemi hücre apoptozunun altında yatan moleküler mekanizmalardan biri de JAK/STAT sinyalleşmesinin engellenmesi olabilir. Ayrıca, kapsaisinin insan T hücreli akut lenfoblastik lösemi tedavisinde yer alabilecek önemli bir ajan olabileceğine dair işaretler vardır.

Kaynaklar

1. Williams JG. Serpentine receptors and STAT activation: more than one way to twin a STAT. *Trends Biochem Sci* 1999; 24: 333-4.
2. Yu H, Jove R. The STATs of cancer--new molecular targets come of age. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 97-05.
3. Kiu H, Nicholson SE. Biology and significance of the JAK/STAT signalling pathways. *Growth Factors* 2012; 2: 88-106.
4. Frank DA. STAT signaling in cancer: insights into pathogenesis and treatment strategies. *Cancer Treat Res* 2003; 115: 267-91.
5. Turkson J, Jove R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. *Oncogene* 2000; 19(56): 6613-26.
6. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 9617: 1030-43.
7. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: the Dana-Farber Cancer Institute acute lymphoblastic leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 2003; 19: 3616-22.
8. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 9: 1496-503.
9. Aifantis I, Raetz E, Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 5: 380-90.
10. Shanmugam MK, Kannaiyan R, Sethi G. Targeting cell signaling and apoptotic pathways by dietary agents: role in the prevention and treatment of cancer. *Nutr Cancer* 2011; 2: 161-73.
11. Smets LA. Programmed cell death (apoptosis) and response to anticancer drugs. *Anticancer Drugs* 1994; 5: 3-9.

12. Holzer P. Capsaicin: Cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 143–201.
13. Bley K, Boorman G, Mohammad B, et al. A comprehensive review of the carcinogenic and anticarcinogenic potential of capsaicin. *Toxicol Pathol* 2012; 40: 847-73.
14. Bode AM, Dong Z. The two faces of capsaicin. *Cancer Res* 2011; 71: 2809-14.
15. Maity R, Sharma J, Jana NR. Capsaicin induces apoptosis through ubiquitin-proteasome system dysfunction. *J Cell Biochem* 2010; 109: 933-42.
16. Kaymaz BT, Selvi N, Gündüz C, et al. Repression of STAT3, STAT5A, and STAT5B expressions in chronic myelogenous leukemia cell line K-562 with unmodified or chemically modified siRNAs and induction of apoptosis. *Ann Hematol* 2013; 92: 151-62.
17. Zhang J, Nagasaki M, Tanaka Y, et al. Capsaicin inhibits growth of adult T-cell leukemia cells. *Leuk Res* 2003; 27: 275-83.
18. Ito K, Nakazato T, Yamato K, et al. Induction of apoptosis in leukemic cells by homovanillic acid derivative, capsaicin, through oxidative stress: implication of phosphorylation of p53 at Ser-15 residue by reactive oxygen species. *Cancer Res* 2004; 64: 1071-8.
19. Tsou MF, Lu HF, Chen SC, et al. Involvement of Bax, Bcl-2, Ca²⁺ and caspase-3 in capsaicin-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells. *Anticancer Res*. 2006; 26: 1965-71.
20. Dou D, Ahmad A, Yang H, et al. Tumor Cell Growth Inhibition Is Correlated With Levels of Capsaicin Present in Hot Peppers. *Nutr Cancer* 2011; 63: 272-81.
21. Morre DJ, Chueh PJ, Morre DM. Capsaicin inhibits preferentially the NADH oxidase and growth of transformed cells in culture. *Proc Natl Acad Sci* 1995 ; 92: 1831–5.
22. Takahata K, Chen X, Monobe K, et al. Growth inhibition of capsaicin on HeLa cells is not mediated by intracellular calcium mobilization. *Life Sci* 1999; 64: 165–71.
23. Jung MY, Kang HJ, Moon A. Capsaicin-induced apoptosis in SK-Hep-1 hepatocarcinoma cells involves Bcl-2 down-regulation and caspase-3 activation. *Cancer Lett* 2001; 165: 139–45.
24. Maity R, Sharma J, Jana NR. Capsaicin induces apoptosis through ubiquitin-proteasome system dysfunction. *J Cell Biochem* 2010; 109: 933-42.
25. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9: 798-809.
26. Bhutani M, Pathak AK, Nair AS, et al. Capsaicin is a novel blocker of constitutive and interleukin-6-inducible STAT3 activation. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3024-32.

İnsan Papilloma Virüsü

Human Papillomavirus

Gülçin Alp Avcı¹, Güleendam Bozdayı²

¹Hüti Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, Mikrobiyoloji, Çorum

²Gazî Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) is a double-stranded DNA virus with a spheric protein capsid and without an envelope. Functionally active early and late proteins are created from regions of early and late gene. Typically viral integration occur in E1 and E2 regions. It is known that the connections of HPV E6 protein to cellular protein p53 and E7 protein to Rb protein play a role in oncogenesis mechanism. Besides its sexual transmission, HPV can be transmitted by direct or indirect contact with the skin lesions. It is more often transmitted with sexual intercourse, and is also associated with malignancies other than cervical cancer. Currently, the determination of HPV infection which is a major contributing factor for cervical cancer is very important. In comparison with other malignancies, cervical cancer is preventable. Thus, screening, early diagnosis and treatment of lesions associated with HPV infection has a paramount importance.

Key words: diagnosis; human papillomavirus; prevention and control; replication; transmission; vaccine

ÖZET

İnsan Papilloma Virüsü (HPV), zarfı olmayan, sferik protein kapside sahip ve çift sarmallı DNA taşıyan bir virüsdür. Fonksiyonel olarak aktif erken ve geç proteinler, erken (E) ve geç (L) gen bölgelerinden oluşturulur. Viral integrasyon tipik olarak E1 ve E2 bölgelerinde meydana gelmektedir. E6 proteininin hücresel P53 proteinine; E7 proteininin ise Rb proteinine bağlanarak onkogenез mekanizmasında rol aldığı bilinmektedir. HPV, sadece cinsel yolla değil, aynı zamanda kontamine yüzeylerle indirekt, ciltteki lezyonlarla direkt olarak da bulaşabilmektedir. En sık cinsel yolla bulaşmakta olup, serviks kanseri dışındaki malignansilerde de gözlenmektedir. Günümüzde serviks kanseri için majör etken olarak kabul edilen HPV tanısı oldukça önemlidir. Serviks kanseri, "önlenebilir" bir kanser tipi olması sebebiyle diğer kanser türlerinden ayırt edilebilmektedir. Bu nedenle HPV ile ilişkili enfeksiyonlarda özellikle tarama, erken teşhis ve tedavi büyük öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: tanı; insan papilloma virüsü; korunma ve kontrol; replikasyon; bulaş; aşılama

Giriş

İnsan papilloma virüsü (HPV), papillomaviridae ailesinde bulunmaktadır. Papillomaviridae ailesinde 12 cins yer almaktadır. Bunlar alfa, beta, gamma, mu ve nu cinsleri ile bunların dışında kalan ve hayvan papilloma virüsleri oluşturan yedi cinsi içermektedir¹. Alfa papilloma cinsi, en büyük grup olup, bu grupta mukozayı enfekte eden tipler ile deride yaygın sigillere sebep olan kutanöz tipler yer almaktadır. Bu virüsler 50–55 nm çapında zarfsız, çift sarmallı, ikozahedral nükleokapsitli ve proteinle çevrili DNA genomu içermektedirler^{2,3}.

Diğer birçok virüsün aksine HPV'ler, antijenik yapılarından çok DNA yapısına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılmaktadır⁴. Günümüzde 200'den fazla HPV tipi tanımlanmıştır. HPV'lerin sınıflandırılmasında; tür orijini ve DNA hibridizasyonu ile tespit edilen viral genomlar arasındaki homolojinin derecesi önemlidir. DNA sekanslarına göre de papilloma virüslerin filogenetik sınıflandırılması yapılmıştır. Papilloma virüslerin tiplerinin, alt tiplerinin ve varyantlarının taksonomik sınıflandırılmasında ise majör viral protein L1 gen bölgesinin homolojisi göz önünde bulundurulmuştur. Birbirinden en uzak tipler de dahi %40 benzerlik görülmektedir^{4,5}.

İnsan papilloma virüsü tipleri klinik olarak da üç kategoriye ayrılmaktadır. Bunlar; kanser açısından düşük riskli HPV'ler (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55 ve 62), olası yüksek riskli HPV'ler (26, 53 ve 66) ve yüksek riskli HPV'ler (16 başta olmak üzere 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 68, 73 ve 82) olarak gruplandırılmaktadırlar^{6,7}.

HPV Genomu, Proteinleri ve Replikasyonu

Papilloma virüsler ikozahedral simetrik ve genomu çevreleyen 72 kapsomerli zarfsız DNA virüsleri olup,

Yard. Doç. Dr. Gülçin Alp Avcı, Hüti Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu, 19030 Çorum - Türkiye, Tel. 364 223 07 30 - 3511 Email. alp.gulcin@yahoo.com
Geliş Tarihi: 30.10.2012 • Kabul Tarihi: 03.07.2013

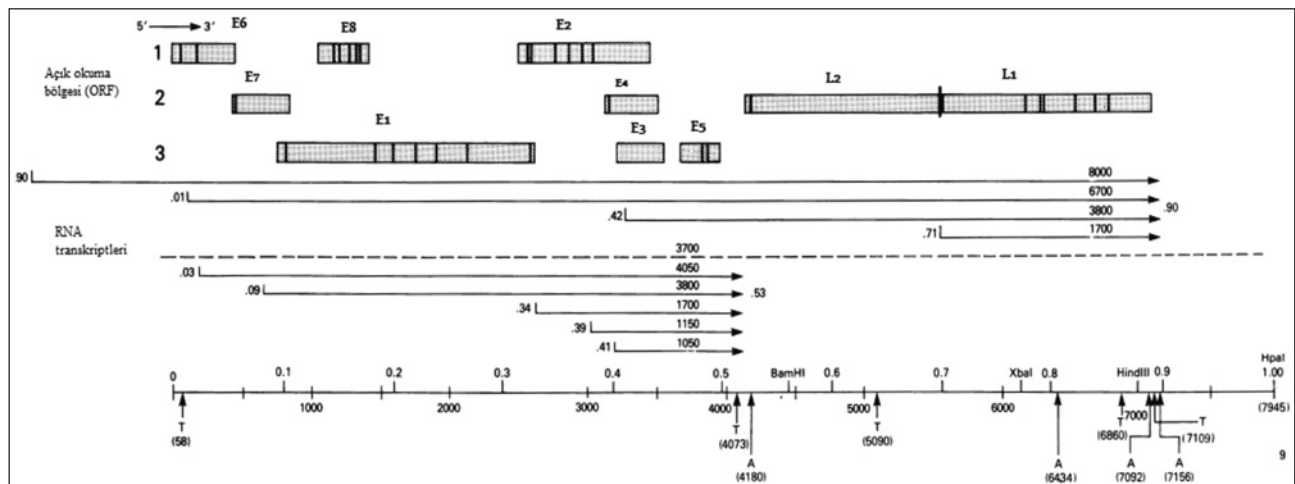
virüsün dış protein kılıfı, majör ve minör olmak üzere iki protein içermektedir. Virüsün genetik bilgisi ise yaklaşık 8.000 baz çifti içeren halkasal, çift zincirli bir DNA molekülünde kodlanmaktadır^{4,7}.

Papilloma virüsler küçük boyutlarına rağmen, moleküler yapıları oldukça karmaşık olan virüslerdir⁸. Bu yapı, fonksiyonel olarak erken bölge (early: E), geç bölge (late: L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region: LCR) olmak üzere üç bölgeye bölünür. Tüm papilloma virüslerde bu üç bölge iki poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrılmaktadır: Erken pA ve geç pA. Erken bölgede altı ORF (Open reading frame-açık okuma bölgesi) ve geç bölgede iki ORF bulunur. Bütün HPV ORF'leri virüsün sadece bir sarmalı üzerinde yer almaktadır ve sekiz ORF viral hayat siklusundaki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir. Erken proteinler E1, E2, E4, E5, E6 ve E7 viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol alır^{3,8}. Son yıllarda keşfedilen E3 ve E8 de aynı bölgede oluşmakta olup, E2 bölgesinin delesyonu sırasında ortaya çıktığı düşünülmektedir^{7,9}. Geç gen bölgesinde ise L1 ve L2 kodlanmaktadır (Şekil 1). L1 geni major kapsid proteinini, L2 geni minör kapsid proteinini kodlar. Tüm bu proteinler transmembranın uyarılması, hücre siklusunun düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesi gibi pleotropik fonksiyonlara sahiptir¹⁰.

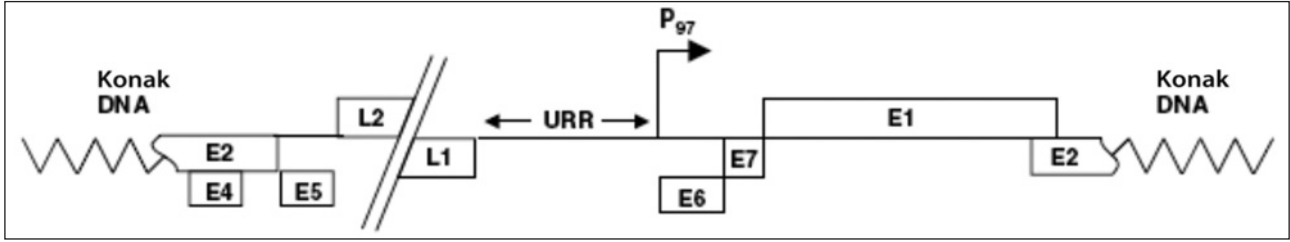
Entegrasyon genom boyunca rastgele meydana gelebilir, ancak genel olarak viral entegrasyon tipik olarak viral E1 ve E2 bölgelerinde meydana gelmektedir⁸. Bu genler viral gen ekspresyonu ve replikasyonunu düzenleyen proteinleri kodlamaktadır. E1 proteinini

viral DNA replikasyonu için önemli olan helikaz aktivitesine sahiptir ve viral replikasyonun başlamasında önemli rol oynayan bir terapötiktir. E2 proteinini aynı zamanda iki protein kodlamaktadır; bunlardan biri erken bölgenin transkripsiyonunu baskılar, diğeri ise artırır⁷. Servikal kanserin gelişiminde E2 bölgesinde sıklıkla kırılma meydana geldiğinden, HPV DNA entegrasyonu önemlidir (Şekil 2). İntegrasyon esnasında E2'de meydana gelen kırılma, E2'nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak, virüsün onkoproteinleri olan E6 ve E7 gen ürünlerinin ekspresyonunda artışa, dolayısıyla da onkogeneze yol açabilir¹¹. Ancak entegrasyon olmadan da E6/E7 genlerinin ekspresyonu gerçekleşebilmektedir^{8,12}. Bu nedenle E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir. Bununla birlikte, HPV tiplerinin yüksek risk taşıması, tümör supressör proteinini p53 ve retinoblastoma (Rb) ile ilişkili olan E6 ve E7 proteinlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır.

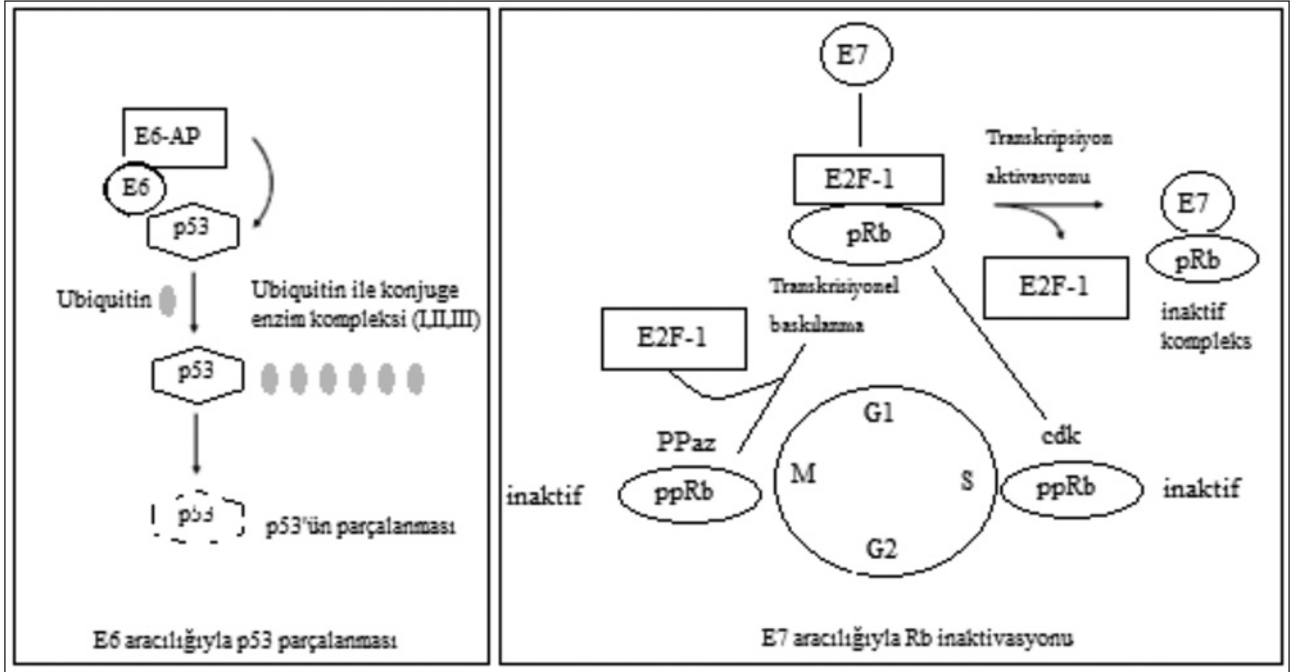
E6 proteinini iki sıra halinde birbirine bağlı 158 amino asit içermektedir. E6 proteinini, p53 ve hücrel ubiquitinasyon enzim E6-AP'yi kapsayan üçlü bir kompleksin oluşumuyla tümör supressör p53 proteininin parçalanmasını uyararak hücre proliferasyonuna teşvik eder (Şekil 3). E6 ile aktive edilen parçalanma sonucunda hücre siklusunun ilerlemesi bozularak tümör hücre gelişiminde artma gerçekleşir¹³. E6 ve E7 genlerinin transformasyon aktivitesi onların hücre siklusunda görevli hücrel proteinler ile olan etkileşimlerinden kaynaklanmaktadır. E7 proteinini HPV 16 ve HPV 18 gibi yüksek riskli HPV tipleri tarafından kodlanır ve Rb'ye yüksek affiniteyle bağlanır. E7



Şekil 1. İnsan papilloma virüsünün genetik yapısı¹⁰.



Şekil 2. Karsinogenezde E2 gen bölgesinde kırılma¹².



Şekil 3. Tümör supressörlerin normal fonksiyonuna engel olan Rb ile p53'e bağlanan HPV E6 ve E7 proteinleri¹³.

proteini RB'ye 'cep domaini' adı verilen bir bölgeden bağlanır. RB'nin cep domain dizisi tümör supressör fonksiyonu için önemlidir. Rb'nin önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, E2F-transkripsiyon faktörlerine bağlanmak ve replikasyonda görevli olan enzim genlerinin ekspresyonunu inhibe etmektir. Replikasyonda görevli enzim genlerinin baskılanma yeteneği, Rb'nin tümör supresyon fonksiyonu ile ilişkilidir¹⁴.

E5 proteini, enfeksiyonun başlangıcında oldukça önemlidir. Epidermal büyüme faktör reseptörü, trombositleri aktive edici büyüme faktör reseptörü ve koloni uyarıcı faktör-1 reseptörü ile bir kompleks oluşturarak hücre büyümesini uyarır. Aynı zamanda son yıllarda, E5 proteininin, apoptozisi izleyen DNA hasarında da rol oynadığı bilinmektedir¹⁵. Bundan başka, HPV enfeksiyonu ile gelişen servikal kanser lezyonlarında sıklıkla episomal viral DNA konak DNA'sına entegre olmakta ve E5 proteinini kodlayan

diziyi de içeren genomun azımsanmayacak bir parçası delesyona uğramaktadır. Bu nedenle, HPV ile ilişkili karsinogenezin geç dönemlerinde E5 zorunlu değildir^{4,8}.

E8 açık okuma bölgesi HPV-1 ve HPV-31 dışında birçok tavşan papilloma virüsünde de bir onkogen olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, HPV-1 ve HPV-31'de viral transkripsiyon ve replikasyonun bir negatif düzenleyici olarak E8-E2 füzyon proteini belirlenmiştir^{8,9}. E8 geninin bir parçası olan E8-E2 füzyon proteini, E2 geninin C terminaline bağlanmış olup, viral transkripsiyonun alternatif bir yolunu oluşturmaktadır¹⁶. E8-E2C'nin viral yaşam siklusunun erken evresi boyunca HPV DNA replikasyonunun negatif bir düzenleyicisi olduğunu düşünülmektedir^{17,18}.

Geç gen bölgesinde yer alan L1 geni, viral protein kılıfının büyük bir kısmını meydana getiren majör kapsid proteinini oluştururken, L2 geni minör kapsid

proteinini oluşturmaktadır¹⁸. L1 bölgesi yeni virüslerin tanımlanmasında kullanılmaktadır. Yeni bir papilloma virüs izolatu, L1 bölgesindeki DNA dizisinde mevcut papilloma virüslerden %10'dan fazla farklılık taşıyorsa yeni bir papilloma virüs olarak tanımlanmaktadır. %2–10 arasındaki farklılık veya %2'den az çeşitlilik gösteriyorsa alt tip olarak adlandırılmaktadır⁴.

Enfeksiyon ve vejetatif viral büyümenin tamamlanması keratinosit farklılaşmasına bağlıdır. Virüsler ilk olarak öncül bazal keratinositleri enfekte eder, ancak viral proteinlerin yüksek seviyede sentezi ve viral ürünlerin bir araya toplanması sadece skuamöz epitelin stratum spinosum ve granulosum tabakalarında meydana gelir¹⁹. Viral genlerin sentezi keratinositlerde meydana gelir ve keratinositlerden başka herhangi bir hücrede viral gen sentezinin meydana geldiği kanıtlanmamıştır. Bazal hücrelerde virüs enfeksiyonu ile başlangıçta düşük kopya sayısı görülür. Daha sonra viral DNA replikasyonda hücre siklusuna bağlı olarak, viral yük yaklaşık 50-100 kopya/hücre sayısına ulaşır. Enfekte hücre öncül kök hücreden ayrılarak epitelin diğer tabakalarına girer²⁰. Daha sonra viral gen ifadesi minimal düzeydedir ve özellikle E6 ve E7 onkogenlerinin ifadesi E6/E7 transkriptleri ile sıkı bir kontrol altındadır²¹. Enfekte keratinosit farklılaşan tabakalara girdiğinde, hücre döngüsünden ayrılır. Burada viral gen ifadesinin etkili bir regülasyonu söz konusudur ve viral DNA replikasyonu gerçekleşir. Viral kopya sayısı en azından 1000 kopyaya/hücreye ulaşır. Erken genler E6 ve E7'nin çok sayıda ifadesi ve geç promotordan geç genlerin ifadesi görülür^{20,21}. Hücre döngüsüyle farklılaşan hücrede meydana gelen bu olayların gerçekleşmesi oldukça önemlidir. Papilloma virüsler sadece bir DNA replikasyon enzimi, E1'i ve bundan başka viral E2 proteinini kodlar. Replikasyon tamamen hücresel DNA sentez mekanizmasına bağlıdır. Bu virüs için problem, hücresel DNA polimerazın ve replikasyon faktörlerinin mitotik olarak aktif hücrelerde üretilmesidir. Bu problemi çözmek için virüsler viral yaşam döngüsü kapsamında proteinler kodlar. Döngüsüz hücrelerde hücresel DNA sentezini reaktif eder, apoptozisi inhibe eder ve enfekte keratinositlerin farklılaşma programının geciktirilmesine yol açar²². Viral DNA replikasyonuna izin veren bir çevre oluşturur. Gerçekleştirilen detaylar tam olarak anlaşılammıştır ancak bu fonksiyonlar için viral genlerin merkezi E6 ve E7'dir. Yüksek riskli HPV replikasyonunda bu işlev sayesinde, enfekte hücrelerde büyüme kontrol edilemez ve kanser gelişimi görülür²³.

HPV Enfeksiyonunda Bulaş

İnsan papilloma virüsü birçok şekilde bulaşmaktadır; kontamine yüzeylerden, ciltteki lezyonlardan ve doğum kanalından olmak üzere direkt veya indirekt olarak bulaş görülmektedir²¹. Ancak, en önemli bulaş şekli cinsel yolla bulaştır²². Şiddetli enfeksiyonlar için, cinsel aktivite esnasında skuamöz ya da mukozal epiteldeki aşınmalar veya hasarlarla bazal hücrelere doğru HPV'nin ulaşması gerekmektedir²¹. Yapılan çalışmalarda seksüel aktif kadınların %75'inde HPV varlığı bildirilmektedir. Ayrıca genital HPV enfeksiyonu geçiren bireylerin eşlerinde de %60-66 oranında ortalama 3 ay gibi bir süre sonrasında genital HPV lezyonları görülmektedir²².

Cinsel ilişki ile bulaşmada en önemli faktörler cinsel eş sayısı ve enfeksiyonun alındığı yaştır. Özellikle ilk cinsel ilişki yaşının erken olması, HPV enfeksiyonu alınmasında ve daha sonra gelişecek malign lezyonlar açısından oldukça önemlidir²⁴. Tüm bu bilgilerin yanı sıra, serviks enfeksiyonunda genellikle cinsel ilişkinin gerekli olduğu düşünülür, ancak HPV anogenital bölgeleri de enfekte edebilir. Ayrıca, HPV'nin cinsel ilişki olmaksızın indirekt bulaş ile kontamine yüzeylerden (havlu v.s.) ve deriden deriye temasta da bulaşabileceği bilinmektedir. Nadir görülen bir durum olarak da, anneden bebeğe doğum kanalıyla fetal olabilen rekkürent solunum papillomatozis (recurrent respiratory papillomatosis, RRP) bulaşı olabileceği rapor edilmiştir²¹. Bazı çalışmalarda servikal HPV taşıyan kadınlardan doğan çocukların nazofarinks sekresyonlarında %4–87 oranında HPV DNA pozitifliği belirlenmiştir²⁵.

HPV Enfeksiyonunun Klinik Belirtileri

İnsan papilloma virüsü sadece serviks kanserlerinde değil aynı zamanda deri ve faringeal kanserler gibi diğer malignensilerle ilişkili olan vulvar, vajinal, penil ve anal kanserlerden de sorumludur²⁶. Yaklaşık 40 HPV tipinin genital mukoza enfeksiyonuna sebep olduğu bilinmektedir ve kanserojen potansiyeline göre sınıflandırılmaktadır. Düşük riskli tipler genital siğiller ve düşük dereceli genital anormallikleri içeren benign lezyonlara sebep olur. Ancak genital kanserlerde bulunmazlar. Bu nedenle “düşük riskli” olarak adlandırılırlar. Yüksek riskli tipler hem düşük hem de yüksek dereceli prekanseröz lezyonlara sebep olurlar. Bununla beraber, invaziv kanserlerde görülen tipler için “yüksek riskli” tanımlaması yapılmaktadır²¹.

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik olmakla birlikte değişik klinik tablolar ortaya çıkabilir³. Değişken klinik tablo, virüsün tipine (HPV 16 ve HPV 18 invaziv karsinom ile ilişkilidir), lezyonun lokalizasyonuna (respiratuvar papillomatosis gibi), bireyin immünolojik durumuna (gebeler ve immün yetmezliği olanlarda daha ağır tablo) ve epitelin doğasına (serviksin transformasyon bölgesindeki metaplazik skuamöz epitel, HPV veya diğer kofaktörlerin onkojenik etkilerine daha yatkındır) bağlıdır²⁷. Genital siğiller birkaç ayda gözlenirken, servikal kanser gelişimi yıllar alabilmektedir. Bununla birlikte, çoğu HPV enfeksiyonu asemptomatiktir ve sadece HPV DNA testi uygulandığında tespit edilmektedir. Sağlıklı bireylerde, enfeksiyonun %75'inden fazlası otuzuncu ayda belli olur. Bu durum özellikle düşük riskli tiplerde doğrulanmıştır²¹. Genital HPV enfeksiyonunun başlıca klinik aşamaları; 1. Latent, 2. Subklinik ve 3. Klinik dönemlerdir. Virüs ilk olarak bazal laminaya yakın stratum germinativumdaki hücreleri enfekte eder, bu da en çok cinsel ilişkiye bağlı mikrotravmaların olduğu bölgede oluşur. Latent dönemde hastalığın sitolojik ya da morfolojik hiçbir bulgusu yoktur, sadece ultrasensitif PCR teknikleri ile HPV DNA'sı gösterilebilir²⁸. Subklinik dönemde HPV'ye bağlı sitolojik-mikroskopik değişiklikler veya kolposkopi gibi büyütme yöntemleri uygulanarak görülebilen lezyonlar söz konusudur. Servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) ve intraepitelyal neoplaziler genelde bu döneme oluşur. Genital kondilom ya da invaziv kanser gibi gözle görülebilen lezyonların ve belirtilerin bulunduğu dönem ise klinik dönemdir. İmmünolojik kontrolün kaybıyla virüs genomu replike olur ve buna bağlı olarak da ortaya çıkan büyüme faktörlerinin etkisiyle epitel proliferasyonu, intermediyer hücre hiperplazisi ve hiperkromazi oluşmaktadır²⁹. Normalde CIN, subklinik bir enfeksiyon olup, kapiller ve stromal proliferasyon gözle görülebilecek bir kondilom yapacak düzeyde değildir. Ancak olguların %30'unda bu proliferasyon aşırı olup, servikste gözle görülebilir ekzofitik kondilom gelişebilir. Epitel tabakası üst sıralarında HPV karakteristik bulgusu olan "koilositoz" ortaya çıkmaktadır. Koilositler malign dönüşüm gösteremeyen, ölü ya da ölmekte olan stratum granulosum hücreleridir. Koilosit nükleusu düzensiz ve virüs partikülleri ile dolu olduğu için hiperkromatiktir. Sitoplazmada çekirdeğin hemen üzerinde vakuol bulundurmaktadır. Bu koilositler aslında daha çok düşük risk grubundaki HPV enfeksiyonlarının belirteci olarak görülmektedir^{30,31}.

HPV Enfeksiyonunda İmmun Yanıt

İnsan papilloma virüsü enfeksiyonuna karşı immün yanıt, genellikle diğer viral enfeksiyonlara göre daha geç gelişir. Bunun nedeni, HPV konak immün cevabından kaçmaktadır. Bu kaçış esnasında bazı immün sistem fonksiyonlarını da baskılayabilir. Bu sebeple HPV enfeksiyonlarının iyileşmesi uzun zaman almaktadır. Yüksek riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için gerekli olan süre yaklaşık 16–18 ay iken düşük riskli HPV tiplerinin temizlenmesi için 10 ay gibi kısa bir süre yeterlidir³. Virüs immün sistemden kaçabilmek için birçok mekanizma geliştirmiştir. Bunlardan en önemlisi replikasyon döngüsüdür. Viremi fazı içermez. Enfeksiyonun epitelyum hücrelerinin lizisine yol açmaması ve farklılaşmaya bağımlı viral protein ekspresyonunun immün sistem hücrelerinden uzakta epitelin üst tabakalarında olması doğal immün cevabın uyarılmasını azaltmaktadır. İmmün cevaptan kaçıştaki diğer önemli faktör keratinositlerin iyi antijen sunamamasıdır. Böylece adaptif immün sistemin aktivasyonu da geciktirilmektedir. Ayrıca, HPV doğal immunitiyi de engelleyen bazı mekanizmaları da içermektedir. Yüksek riskli HPV'lerde bulunan E6 ve E7 proteinleri hücre yüzeyinde MHC I ekspresyonunu azaltır, Tip-1 interferon ekspresyonunu ve sinyal iletimini de bozmaktadır³².

HPV Enfeksiyonu Tanısında Kullanılan Yöntemler

1. Moleküler olmayan teknikler

Moleküler teknikler dışında çıplak gözle muayene, kolposkopi, sitoloji ve histoloji gibi teknikler kullanılarak da HPV tanısına gidilebilir. Bu yöntemler arasında değerlendirilen, sitoloji ve histoloji taramaları ile HPV'nin varlığı arasında bir korelasyon olduğu belirtilmektedir. Özellikle sitolojinin kullanımı servikal kanser için bir seçim aracı olarak kabul edilmiştir.

Çıplak gözle muayene

Çıplak gözle muayenede asetik asit veya lugol iyot kullanılarak yeterli ışık kaynağı altında serviksin incelenmesi esasına dayanmaktadır. Asetik asit, HPV içeren epitel hücrelerinin beyazlatılmasını sağlarken, iyot ise hücrelerin koyulaşmasına yol açar³³.

Kolposkopi

Kolposkopi bir mikroskop ve ışık yardımıyla serviksin görüntülendiği bir işlemdir. Servikal kolposkopinin

amacı, transformasyon zonunda, serviks üzerinde ya da servikal kanalda bulunan lezyonların tanımlanması, prekanseröz serviks lezyonlarının varlığının araştırılması ve anormal pap-smear sonucunda biyopsi yapılacak alanların tespit edilmesidir.³⁴ Kolposkopi uygulanmadan önce servikse %3–5'lik asetik asit uygulanarak, hücrelerin sitoplazmasında dehidratasyona neden olunur. Benign metaplastik veya malign epitelyum gibi daha fazla nükleer yoğunluğu olan bölgeler, ısıyı alttaki stromaya geçirmek yerine daha fazla yansıtarak, pembe veya kırmızı yerine beyaz (aseto-beyaz) olarak görünür. Nükleer dansitenin arttığı, yüksek dereceli CIN lezyonlarında epitel, diğer lezyonlarda görüldüğünden daha opak olarak gözlenir³³.

Sitoloji ve Histoloji

Sitolojik yöntem, hızlı ve kolay tanıma olanağı sağlar, dokuya zarar vermez ve sık olarak hücre örneği alabilme açısından elverişlidir. Sitoloji, sadece tarama testi olup, mevcut hastalığın en son kanıtı değil, sadece diğer tekniklerle birlikte (kolposkopi ve histoloji) irdelenmesi gereken bir tanı yöntemidir³⁵. Viral enfeksiyonun varlığını gösteren sitolojik değişikliklerin Papanicolaou boyası ile saptanması servikovajinal hücrelerde tarama amacı ile bugün kullanılmaktadır. Dr. Papanicolaou tarafından ortaya atılan bu yöntem kısaca Pap smear olarak bilinmektedir³⁶. Bu test dö-külen normal hücreler ve hastalık nedeniyle sitolojik olarak değişmiş hücrelerin incelenmesine dayanan bir testtir. Gecikmiş maturasyon nükleer atipi, parakeratozis, hiperkeratozisin yanı sıra yüksek dereceli sitolojik değişiklikleri yansıtması açısından invaziv serviks kanserlerinde tanı koydurucudur³⁵.

Histolojik incelemelerde kesin tanı için gerekli olan, tarama ve muayene sonucu şüpheli bölgeden konizasyon, Loop elektrocerrahi eksizyon prosedürü (LEEP), endoservikal küretaj, LETZ (Large Excision of the Transformation Zone), punc biyopsi yöntemleriyle alınan doku örneğinin patolojik olarak incelenmesi esasına dayanan bir yöntemdir³³. Ancak bu tekniklerin duyarlılığı düşük olduğundan kesin tanı için immunolojik veya nükleik asit tanı yöntemleri kullanılmaktadır³⁶.

2. Moleküler teknikler

HPV varlığının belirlenmesi için iki ana teknik bulunmaktadır. Bunlar polimeraz zinciri reaksiyonu (PCR) ve hibrid yakalama (Hybrid Capture-HC) yöntemleridir.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu nükleik asitlerin in-vitro koşullarda replikasyonu için geliştirilmiş çok yaygın olarak kullanılan bir test tüp sistemidir. Hedef DNA'nın selektif olarak amplifikasyonuna izin verir. PCR amplifikasyonu sonunda hedef DNA logaritmik olarak artar ve 30 döngü sonrasında 1 milyondan fazla hedef DNA oluşturulur³⁴.

Hybrid Capture Testi

Hybrid capture testinin iki çeşidi bulunmaktadır. Bunlar birinci jenerasyon hibrid yakalama tüp testi (HCI) ve yeni olan hibrid yakalama II (HCII) testidir. Her iki test de kullanılarak yüksek riskli HPV tipleri saptanabilir ancak bu yöntemle gruplar halinde tanımlama yapılabilmektedir³⁷.

HPV mRNA'sının Belirlenmesi

Yüksek riskli HPV tiplerinde E6/E7 mRNA tespitinin, HPV DNA testinden daha duyarlı olduğu bilinmektedir. Bu teknik kullanılarak öncül bir belirleyici olarak HPV'nin onkojenik aktivitesinin tespiti, taramanın etkinliğinin artmasında ve servikal lezyonun prognozunun belirlenmesinde E6/E7 mRNA'nın kullanılmasının yararlı olabileceği sonucunu ortaya koymuştur³⁸.

HPV Enfeksiyonunda Tedavi

HPV tanısı alan birey için tedavi planlanırken lezyonun yaygınlık derecesi, hastanın yaşı ve çocuk arzusu gibi birçok faktör göz önüne alınmaktadır. Buna göre en uygun tedavi yöntemi seçilebilir. Bu yöntemler arasında elektrokoterizasyon, kriyoterapi, lazer vaporizasyonu veya konizasyonu, sıcak veya soğuk konizasyon, LEEP ve histerektomi yöntemleri yer almaktadır. Eğer lezyon yaygın değil ve genç hasta ise serviks koterize edilebilir^{39,40}. Kriyoterapi ise lezyonun dondurularak tedavi edilmesi işlemidir. Isının ani düşmesine bağlı olarak intrasellüler sıvı kristalize olur, hücre membranı ve organeller parçalanır. Lezyon suda çözünür bir jelle kaplanır ve servikse uygun prob uygulandıktan sonra prob'un etrafında ani bir kartopu oluşur. Ortalama 3–4 dakika içerisinde bunun 4–5 mm'ye yayılması beklenir ve daha sonra donuk bölge erimeye bırakılıp işlem ikinci kez tekrarlanır^{40,41}. Diğer bir yöntem olan lazer vaporizasyonunda, lazer ışığı, içinde sıvı bulunan ortamlarca bol miktarda absorbe edilir. Lezyon sınırları tespit edildikten sonra 7–10

mm derinliğe kadar olan bölge silindirik şekilde vaporeze edilir. Lezyon yok olup geriye bir krater kalır. Bu krater en geç 45 gün içinde epitelize olur³⁹. Lazer konizasyonunda ise, lezyon sınırları tespit edildikten sonra lazer ışını yardımı ile konik şekilde bir parçanın çıkarılması serviksten söz konusudur. Özellikle tüm dokunun histopatolojik olarak incelenmesi gereken durumlarda tercih edilmektedir⁴⁰. Elektrokoterin serviks için hazırlanmış özel kesici tel ucu tarafından gerçekleştirilen işlem, sıcak konizasyon olarak tanımlanmaktadır. Kanamanın daha az ve postop serviks anatomisinin daha iyi oluşu soğuk konizasyona tercih sebebidir. Bistüri yardımıyla gerçekleştirilen klasik konizasyon soğuk konizasyondur. Cerrahi sınırların bozulmayıp histopatolojik tetkike engel olmayışı önemli bir özelliğidir³⁹. LEEP ise, kolposkop altında tüm transformasyon zonu görülebiliyorsa lokal anestezi altında düşük voltaj diatermi loop'u ile eksize edilebilir. Lokal anestetik 10 ml'den daha az kullanılır, kan kaybını azaltmak için de epinefrin veya vazopressin saat 3, 6, 9 ve 12 hizalarından servikse enjekte edilir. Yaklaşık 3–5 dakika sonra da tüm lezyonu eksize edebilecek büyüklükte bir loop ile eksizyon yapılır. Bu tekniğin inceleme için doku elde edilmesi ile hem tanı, hem de tedavinin aynı seansta yapılabilmesi gibi pek çok avantajı vardır. Ancak, birçok hekim tarafından, serviksin büyük bölümünün alınması sebebiyle, genç ve çocuk sahibi olmayan hastalarda LEEP tercih edilmeyen bir yöntemdir⁴². Histerektomi ise CIN'in tüm tedavi metotları arasında en yüksek başarı oranına sahiptir. İntraepitelyal veya invaziv kanser rekürrensi %1'den azdır. Histerektomi, çocuk isteği olmayan, kalıcı kontrasepsiyon isteyen, düzenli kontrollere istekli olmayan ve histerektomi gerektiren ek patolojisi olan CIN'li olgularda uygun bir tedavi şeklidir^{40,42}.

HPV Enfeksiyonunda Takip

Önlenebilir kanser tipleri arasında yer alan serviks kanserinin etyolojisinde yer alan HPV'nin belirlenmesi, invaziv kanser sıklığının ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Özellikle risk altındaki hastalarda yapılan taramalar sonucunda büyük oranda serviks kanseri önlenebilir hale gelmektedir⁴³. Buna karşın, HPV ile enfekte olan kişilerin %90'ında yaklaşık viral klirensin olduğu bilinmektedir. Bunun için belirli bir süre verilememektedir. Ancak yapılan araştırmalarda, 4–6 ay ile 1–2 yıl arasında gerilemenin gözlemlendiği belirlenmiştir. Ancak bu olguların %10'u progresse olarak intraepitelyal lezyon haline geçmekte olup, bunların da %1'i invaziv

kansere dönüşebilmektedir⁴⁴. Bu nedenle hastanın Pap smear takibi yapılması gerekmektedir.

HPV Enfeksiyonunda Korunma ve Aşılar

İnsan papilloma virüsü epitelyumda bulunur ve böylece konak immün sistemi ile minimal iletişindedir. Bu sebeple de immün cevap genel olarak kısa süreli ve geçicidir. İnsan papilloma virüsü, virüs benzeri partiküllerinin (VBP) keşfedilmesi ile birlikte profilaktik aşıların ilk jenerasyonu oluşturulmuştur³⁸. Profilaktik bivalan HPV 16/18 ve kuadrivalan HPV 6/11/16/18 aşıların klinik uygulamaları yapılarak, aşıların ciddi yan etkileri olmaksızın HPV enfeksiyonuna karşı yüksek oranda etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir⁴⁵. Profilaktik HPV aşıları primer enfeksiyona ve daha sonrasına karşı kormaktadır. Bu aşıda hedef enfeksiyonun olduğu bölgede etkin bir immün cevap oluşturularak, oluşabilecek enfeksiyonu ve reenfeksiyonu önlemektir⁴⁶. Kuadrivalan aşı, kadınlarda genital siğiller, vajinal intraepitelyal neoplazi, vulvar intraepitelyal neoplazi, in situ adenokarsinoma ve servikal kanser ile ilişkili HPV 6/11/16/18'in önlenmesi için üretilmiştir. Kuadrivalan aşıya, Amerikan Gıda ve İlaç Teşkilatı (FDA) tarafından 2006 yılının Haziran ayında, adölesan dönemden itibaren kullanılması için onay vermiştir. Bu aşı, 2007 yılı nisan ayı itibarı ile ruhsat aşamasını tamamlayarak ülkemiz ilaç pazarında da yerini almıştır. HPV 16 ve 18'e karşı koruyan bivalan aşı ise özellikle servikal kanser ve prekürsör lezyonları engellemeye yöneliktir. Oluşan antikor titresi uzun süre yüksek seviyelerde tutulabilmektedir. Bu aşının adölesan dönemden itibaren kullanılmasına FDA, 2009 Ekim ayında onay vermiştir⁴⁷. Her iki aşı da, rekombinant aşı teknolojisi uygulanarak majör kapsül (L1) proteinlerinin saflaştırılması ile elde edilen tipe spesifik VBP'leri içerir⁴⁸. Aşılar, biyolojik ürünleri veya viral DNA'yı içermediklerinden enfeksiyöz değildirler. Terapötik aşı ise daha önceden meydana gelmiş bir enfeksiyonun ortadan kaldırılması ve malign hastalığın gelişmesi yönünden koruyucu etki oluşturmaktadır. Profilaktik aşıda kullanılan antijenler ana kapsid antijeni olarak sentezlenen, DNA içermeyen VPB olup, yüksek titrede nötralizan antikor oluşturarak humoral (sıvısal) yanıtı neden olmaktadır⁴⁹. Profilaktik amaçlı antikor uyarıcı aşılar mevcut persistan enfeksiyonu elimine edemez. L1 ve L2 kapsid proteinleri bazal hücrelerde eksprese edilemez. Bu nedenle bunlar terapötik aşılar için iyi bir hedef değildir⁵⁰. Terapötik aşılar ise mevcut enfeksiyon veya neoplazi varlığında tedavi amaçlıdır²⁷. Bu

nedenle profilaktik aşıda HPV L1/L2, terapötik aşıda ise E6/E7 gen ürünlerinin kullanması, aşılarından beklenen etkilerin yerine getirilmesi açısından uygundur.

Birçok çalışmanın sonuçları incelendiğinde, HPV VBP aşılarının iyi tolere edildiği ve yüksek oranda immunojenik olduğu, ayrıca yüksek antikor titrelerine sebep oldukları, persistan HPV enfeksiyonu ve ilişkili klinik hastalığın azaltılmasında etkili oldukları bildirilmiştir. Aynı zamanda, bivalan aşı ile antikor titrelerinin süresi daha uzun olduğu belirtilmektedir⁵¹. Faz II çalışmalarında bivalan aşı, plasebo ile kontrol edildiğinde, serokonversiyon oranı 1000 kat ve doğal enfeksiyondan 80-100 kat daha yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir⁵¹. Persistan enfeksiyonlar için etkinlik %100 ve sitolojik anormallikler için ise %93 olarak belirtilmektedir. Faz III çalışmalarında ise, quadrivalan aşının etkinliği persistan enfeksiyonlar için %90 olarak gösterilmiştir^{51,52}.

Serviks kanserinin önlenmesi için, HPV aşılama-sınının 20 yaşından önce uygulanması gerekmektedir. Virüse maruz kalmış olan erişkinlerin aşılmasının yararlı olup olamayacağı belirsizdir. İlk cinsel birlikte-lik yaşı, özellikle gelişmiş ülkelerde giderek daha genç yaşlara inmektedir. Avrupa'da 17 yaş civarında oldu-ğu hesaplanmaktadır^{51,53}. Aşılama için optimal yaş grupları cinsel ilişkiye başlama yaşı, viral epidemiyo-loji, aşılama politikaları gibi parametreler göz önün-de bulundurulursa ülkeden ülkeye göre değişmekte-dir. İmmünolojik çalışmalar, VBP aşılarıyla 9–15 yaş grubu arasında daha yaşlılara göre daha iyi serolojik cevap alındığını göstermiştir⁵⁴. Bazı çalışmalarda aşı-ların 15–26 yaş arasında etkili olduğu gösterilmiş olsa da, etki sadece HPV-DNA negatif ve serolojik ola-rak negatif olanlarda gösterilmiştir. Buna dayanarak ABD'de FDA quadrivalan aşığı 9–26 yaş arası kulla-nım için onaylamıştır⁵⁵.

Sonuç

Sonuç olarak, serviks kanseri için majör etken ola-rak kabul edilen HPV bulaşınının tanısı günümüzde oldukça önemlidir. Serviks kanseri, “önlenbilir” bir kanser tipi olması sebebiyle diğer kanser türle-rinden ayırt edilebilmektedir. Bu nedenle HPV ile ilişkili enfeksiyonlarda özellikle tarama, erken teşhis ve erken tedavi önem kazanmaktadır. Aşı çalışmaları hakkında halkın bilinçlendirilmesi çeşitli yöntemle-ler HPV açısından pozitif bulunan hastaların, belli bir sistem içerisinde takiplerinin yapılması ve yön-lendirilmesi önemlidir.

Kaynaklar

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
2. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:342-50.
3. Ramael M, Gudleviciene Z, Didziapetriene J. Natural history and biological behaviour of human papillomavirus: implications for cervical cancer screening. *ACTA Med Lituanica* 2004; 11: 1-7.
4. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
5. Münger K, Baldwin A, Edwards KM et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol* 2004; 78: 11451-60.
6. Dehn D, Torkko KC, Shroyer KR. Human papillomavirus testing and molecular markers of cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer* 2007; 111: 1-12.
7. Motoyama S, Ladines-Llave, Luis Villanueva S et al. The role of human papilloma virus in the molecular biology of cervical carcinogenesis. *Kobe J Med Sci* 2004; 50: 9-19.
8. Alp Avcı G. İnsan Papillomavirusunun Genomik Yapısı ve Proteinleri. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46: 507-15.
9. Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci* 2006; 11: 2286–302.
10. Howley PM. The molecular biology of papillomavirus transformation. Warner-Lambert Parke-Davis Award Lecture. *Am J Pathol* 1983; 113: 414-21.
11. Kadaja M, Isok-Paas H, Laos T, et al. Mechanism of genomic instability in cells infected with the high-risk human papillomaviruses. *PLOS Pathog* 2009; 5: e1000397.
12. Fehrmann F, Laimonis LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22: 5201–7.
13. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV- associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005; 37: 319-24.
14. Kubbutat MH, Vousden KH. Role of E6 and E7 oncoproteins in HPV- induced anogenital malignancies. *Sem Virol* 1996; 7: 295-304.
15. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110: 525-41.
16. Fertey J, Ammermann I, Winkler M, et al. Interaction of the papillomavirus E8-E2C protein with the cellular CHD6 protein contributes to transcriptional repression. *J Virol* 2010; 84: 9505-15.
17. Stubenrauch F, Zobel T, Iftner T. The E8 domain confers a novel long-distance transcriptional repression activity on the E8E2C protein of high-risk human papillomavirus type 31. *J Virol* 2001; 75: 4139–49.
18. Thomison J, Thomas LK, Shroyer KR. Human papillomavirus: molecular and cytologic/histologic aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2008; 39: 154-66.
19. Palefsky JM, Holly EA. Molecular virology and epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 415-28.

20. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005; 32: 7–15.
21. Milde-Langosch K, Riethdorf S, Löning T, et al. Association of human papillomavirus infection with carcinoma of the cervix uteri and its precursor lesions: theoretical and practical implications. *Virchows Arch* 2000; 437: 227-33.
22. Stanley MA, Pett MR, Coleman N. HPV: from infection to cancer. *Biochem Soc Trans* 2007; 35: 1456-60.
23. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005; 37: S3–9.
24. Bosch FX, de Sanjose S, Castellsague X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prediville W, Davies P. editors. *The Health Professional's HPV Handbook*. UK: Taylor and Francis Group; 2004: 41-54.
25. Cruickshank ME. The role of human papillomavirus in risk management. *RevGynecol Pract* 2003; 3: 229-33.
26. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *JAMA* 2001; 285, 2995–3002.
27. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
28. Munger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci* 2002; 7: d641–9.
29. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, et al. Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1066–71.
30. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, et al. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072–9.
31. Gichangi P, Estambale B, Bwayo J, et al. Knowledge and practice about cervical cancer and pap smear testing among patients at Ketyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Cancer* 2003;13: 827–33.
32. Zarakolu IP. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 24-8.
33. Scott M, Nakagawa M, Moscicki B. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8209–20.
34. İyibozkurt AC, Berkman S. HPV testleri ve HPV tespitinde yeni yöntemler. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik dergisi* 2009; 2: 38-41.
35. Bradley J, Barone TM, Mahe C, et al. Delivering cervical cancer prevention services in low-resource setting. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 21-29.
36. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
37. Stoler MH. Human papillomaviruses and cervical neoplasia: a model for carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2000; 19: 16-28.
38. Cuzick J, Arbyn M, Sankaranarayanan R, et al. Overview of human papilloma virus based and other novel options for cervical cancer screening in developed and developing countries. *Vaccine*. 2008; 26: 29-41.
39. Castro W, Gage J, Gaffkin L, et al. Effectiveness, safety, and acceptability of cryotherapy: a systematic literature review. *Cervical cancer prevention issues in depth 1*. Alliance for Cervical Cancer Prevention 2003; 16-30.
40. Luciani S, Gonzales M, Munoz S, et al. Effectiveness of cryotherapy treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 172–7.
41. Ortaç UF, Özpak E. Serviksin preinvaziv hastalığı. In: Ayhan A. editör. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. 6. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003;p.1-33.
42. Kanser Erken Teşhis, Tarama ve Eğitim Merkezi. URL: http://www.ketem.org/hangi_tarama.php. May 15.2011.
43. Jacob M, Broekhuizen FF, Castro W, et al. Experience using cryotherapy for treatment of cervical precancerous lesions in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: S13-20.
44. Andersen ES, Thorup K, Larsen G. The results of cryosurgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 21 –5.
45. Kobayashi A, Greenblatt RM, Anastos K, et al. Functional attributes of mucosal immunity in cervical intra epithelial neoplasia and effect of HIV infection. *Cancer* 2004; 64: 6766-74.
46. Varnai AD, Bollmann B, Bankfalvi A, et al. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high-grade squamous intraepithelial lesions: diagnostic and prognostic implications. *Oncol Rep* 2008; 19: 457-65.
47. Schiller JT, Douglas R. *Lowy Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2000; 28: 50-54.
48. Galani E, Christodoulou C. Human papillomaviruses and cancer in the post-vaccine. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 977–81.
49. Ault KA. Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-8.
50. Stanley M. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol* 2008; 109: 15-21.
51. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 37–48.
52. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al. Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247–55.
53. Bozon M. Sexuality, gender, and the couple: a sociohistorical perspective. *Annu Rev Sex Res* 2001; 12: 1–32.
54. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.
55. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915–27.

Evaluation of White Matter Abnormalities with Diffusion-weighted Imaging in a Boy with Classical Phenylketonuria: A Case Report

Klasik Fenilketonürlü Bir Erkek Çocukta Beyaz Cevher Anormalliklerinin Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemesi: Bir Olgu Sunumu

Mehmet Haydar Atalar

Department Of Radiology, Cumhuriyet University School Of Medicine, Sivas, Turkey

ABSTRACT

We herein report the case of a 16-year-old mentally normal boy with phenylketonuria, who was under dietary control since infancy. Magnetic resonance (MR) imaging showed multiple superficial and deep white-matter hyperintensity in T2-weighted and proton density images. Echo-planar "trace" diffusion MR imaging revealed high signal intensity changes at the lesion sites on $b=1000$ s/mm² images, initially suggesting restricted diffusion. On corresponding apparent diffusion coefficient (ADC) maps, the lesions had low signal intensity and low ADC values (0.32 to 0.43×10^{-3} mm²/s), in comparison with the normal frontal white matter (0.80 to 1.03×10^{-3} mm²/s). This was consistent with the presence of decreased diffusion, hence cytotoxic edema.

Key words: diagnostic imaging; diagnostic techniques and procedures; diffusion-weighted imaging; magnetic resonance imaging; phenylketonurias

ÖZET

Bu yazıda, bebeklikten itibaren diyet kontrolünde olan ve mental olarak normal olan fenilketonürlü 16 yaşında bir erkek çocuk olguyu sunmaktayız. MRG, T2-ağırlıklı ve proton dansite görüntülerinde çoklu yüzeysel ve derin ak madde hiperintensitesi gösteriyordu. Eko-planar "trace" difüzyon MR görüntülemesinde $b=1000$ s/mm² görüntülerinde lezyon alanlarında başlangıçta kısıtlanmış difüzyon düşündüren yüksek sinyal intensitesi değişiklikleri tespit edildi. Karşılık gelen görünür difüzyon katsayısı (GDK) haritalarında ise lezyonların normal frontal ak maddeye (0.80 to 1.03×10^{-3} mm²/s) göre düşük sinyal intensitesi ve düşük GDK değerleri (0.32 to 0.43×10^{-3} mm²/s) vardı. Bu durum, düşük difüzyon yani sitotoksik ödem ile uyumluydu.

Anahtar kelimeler: tanısal görüntüleme; tanısal teknik ve işlemler; difüzyon ağırlıklı görüntüleme; manyetik rezonans görüntüleme; fenilketonürlü

Introduction

Phenylketonuria (PKU) is an autosomal recessive disorder caused by a deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase. Affected patients develop elevated plasma and tissue levels of phenylalanine and its related ketoacids. Untreated patients usually exhibit severe mental retardation and poor motor function with characteristic T2 white matter signal abnormalities on conventional magnetic resonance (MR) images. Recently, a relatively small number of patients with PKU has been studied using diffusion-weighted imaging (DWI)¹⁻⁴. Diffusion-weighted imaging may provide information about the nature of parenchymal changes producing T2 changes and provide an additional quantitative MR parameter for assessing and monitoring patients with PKU.

In the present article, we report MR and DW imaging findings in a patient with classical PKU.

Case report

A 16-year-old mentally normal boy diagnosed with PKU and has been under dietary control since infancy admitted to our clinic with the initial symptoms of acute/subacute hemiparesis and headache/vomiting. PKU had been well controlled through years and the patient had not experienced difficulty in learning.

At the time of MR imaging examinations, the laboratory work up including the blood phenylalanine level of 11 mg/dL (normal range: 4-20 mg/dL) was unremarkable.

Cranial MR imaging examination was performed by using a 1.5-T MR imaging unit (Excelart, Toshiba, Tokyo, Japan) with a standard head coil and T1-weighted spin-echo (SE) (repetition time [TR] / echo time [TE]: 400 msec / 10 msec) and T2-weighted fast SE (TR/TE: 4400 msec / 100 msec) and fluid attenuated inversion recovery sequence (FLAIR) images (TR/TE: 8000 msec / 130 msec, inversion time [TI]: 2200 msec), and echo-planar diffusion weighted (DWI) MR images were obtained.

On routine MR sequences, bilateral periventricular white matter was noticed to be affected. In particular, T2-weighted and FLAIR images showed symmetrically distributed high signal lesions in bilateral periventricular and subcortical white matter (Fig. 1 a, b). The white matter abnormalities were around the frontal horns, bodies and atria, and at the occipital horns of the lateral ventricles. On the post-contrast T1-weighted images, there was no significant enhancement.

On diffusion-weighted images (single-shot spinecho echo-planar pulse sequence with b-value= 1000 s/mm², superior–inferior direction of diffusion encoding gradient, TR/TE: 4000 msec / 110 msec, field of view: 230×230 mm, matrix size: 128×128, number of slices: 17, slice thickness: 5 mm, and number of excitation: 1), high signal intensities consistent with restricted diffusion (ischemia-cytotoxic edema) were

seen on the areas of increased signal intensities indicated by the T2-weighted and FLAIR images (Fig. 2).

ADC mapping (3 different b-values: 0 s/mm², 500 s/mm², 1000 s/mm², and 3 orthogonally directed diffusion encoding gradients for each b-value) was performed to elucidate the cause of the increased signal intensity on the diffusion-weighted images. Automatically generated ADC maps were studied, on which the corresponding regions revealed low signal intensity. ADC values were obtained by direct reading from the maps by using electronic evaluations with region of interest (ROI), each including 16 pixels. At the lesion sites, the ADC value was between 0.32 to 0.43×10⁻³ mm²/s in comparison with the ADC values of unaffected regions of the white matter ranging between 0.80 and 1.03×10⁻³ mm²/s. Hypointensity in ADC map indicated cytotoxic edema and restricted diffusion similar to intramyelinic edema (Fig. 3). The patient was followed with 1-year interval.

Discussion

Phenylketonuria is the most common congenital disorder of amino acid metabolism due to deficiency of the enzyme phenylalanine hydroxylase. Phenylketonuria is a common “pure neurometabolic” disorder, and it has two forms, the more frequent “classical” type 1 (98%) and the rare “malignant” type 2.

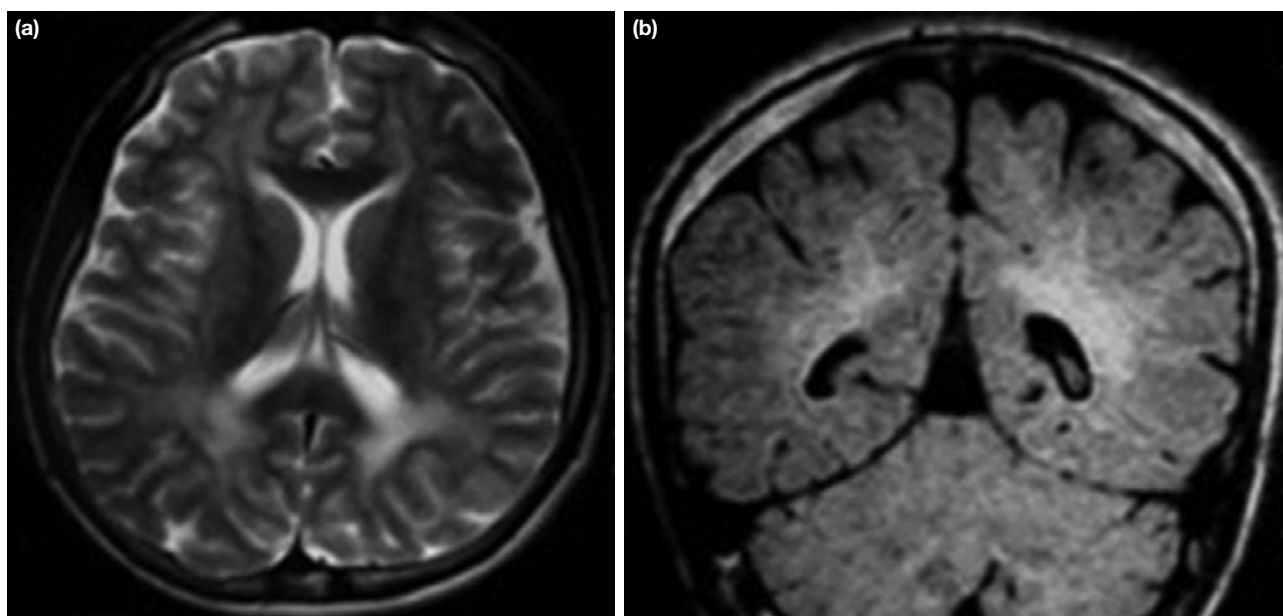


Figure 1. a, b. Axial T2-weighted (a) and coronal FLAIR (b) images reveal bilateral high-signal changes in the periventricular white matter regions.

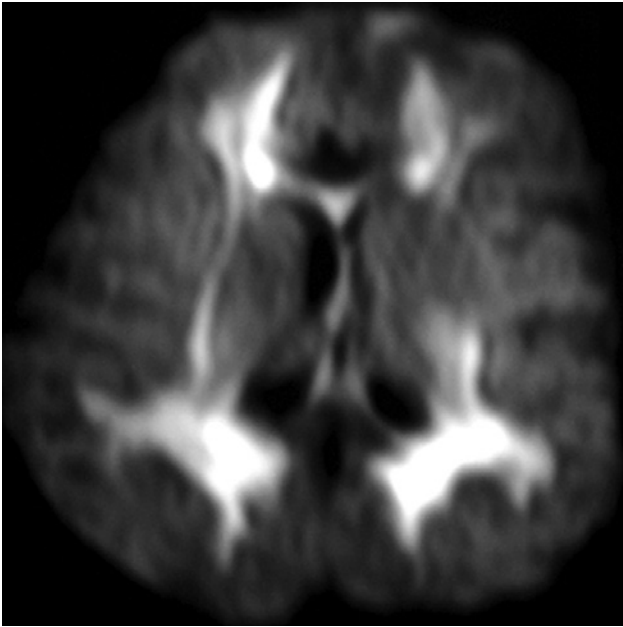


Figure 2. Trace diffusion-weighted ($b=1000 \text{ s/mm}^2$) images reveal a restricted diffusion pattern (high signal) in the corresponding regions.

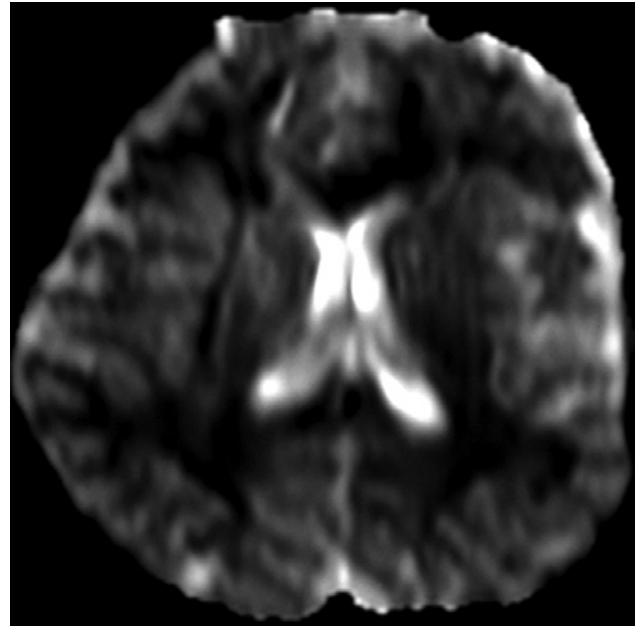


Figure 3. Corresponding ADC maps reveal low ADC values of the lesions with restricted diffusion.

Untreated PKU patients typically develop a characteristic clinical picture that may include mental retardation, seizures, growth retardation, hyperreflexia, eczematous dermatitis, and hypopigmentation. The disease is an autosomal recessive disorder that causes a broad spectrum of clinical and metabolic phenotypes ranging from mild hyperphenylalaninemia to classic PKU^{5,6}.

Neuropathological studies in untreated phenylketonuria patients show evidence of defective myelination (hypo and dysmyelination) and myelin maintenance (demyelination)⁵⁻⁷.

With elevated phenylalanine levels, patients with PKU generally demonstrate symmetric patchy and/or band-like areas of enhanced signal intensity on T2-weighted MR images. The changes predominantly affect the posterior/periventricular white matter. In more severely affected patients, the lesions extend to the frontal and subcortical white matter, including corpus callosum and the area of the association fibers. The etiology of T2 hyperintensity is thought to be due to increased water content due to edema associated with myelination or gliosis⁷.

In a study using diffusion MRI, Phillips et al. reported the findings of three patients with phenylketonuria². The patients had significantly restricted diffusion of

water molecules manifested by prominent high signal of the deep white matter on $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ images in association with low signal and low ADC values on ADC maps. The ADC values ranged between 0.56 and $0.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. The authors concluded that, this restricted diffusion pattern reflected the impaired myelination in where the protons within the partially destroyed portions of myelin sheath might not have normal mobility².

In a recent study using diffusion MR imaging, Kono et al. reported the findings of 21 patients with phenylketonuria³. The patients had significantly restricted diffusion of water molecules manifested by prominent high signal of the deep white matter on $b=1000 \text{ s/mm}^2$ images in association with low signal and low ADC values on ADC maps. The ADC values ranged between 0.45 and $0.94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Kono et al., like Phillips et al., concluded that this restricted diffusion pattern reflected the impaired myelination in where the protons within the partially destroyed portions of myelin sheath might not have normal mobility.

Sener described two distinct patterns (restricted and increased diffusion patterns) on ADC maps in PKU⁸. It is likely that these values reflected presence of two different histopathological changes in

phenylketonuria or reflected different stages of the same disease. In the present case, on $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ images, high signal changes consistent with a restricted diffusion pattern (cytotoxic, edematous pattern) of water molecules were evident at the sites with lesions and manifested by low signal, and low ADC values on ADC maps.

A number of recent diffusion MR studies have provided normal ADC values of the cerebral white matter and basal ganglia⁹. It seems that the accepted mean ADC value of the normal white matter is about $0.84(\pm 0.11) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In addition the mean ADC values of the normal basal ganglia and thalami are about $0.83(\pm 0.13) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Thus, the ADC values in the periventricular white matter of our patient with PKU (e.g. from 0.38 to $0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) were significantly low. The finding might be related with the impaired myelination associated with a restriction of mobility of the water molecules in the partially destroyed portions of myelin sheath, as suggested by Phillips et al².

In a recent experiment the transition of water from the solid to the gel state caused the signal on diffusion MRI with a higher signal in gel form on $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ images (which should result in low ADC values)¹⁰. Thus, an alternative explanation could be the existence of water in some form of gel status in the regions with impaired myelination.

In conclusion, the diffusion MR imaging seems to be a promising and useful sequence to evaluate

the changes in the brain tissues of patients with PKU, and probably other metabolic and neurotoxic conditions.

References

1. Dezortová M, Hájek M, Tintěra J, et al. MR in phenylketonuria-related brain lesions. *Acta Radiol* 2001; 42: 459–66.
2. Phillips MD, McGraw P, Lowe MJ, et al. Diffusion-weighted imaging of white matter abnormalities in patients with phenylketonuria. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1583–6.
3. Kono K, Okano Y, Nakayama K, et al. Diffusion-weighted MR imaging in patients with phenylketonuria: relationship between serum phenylalanine levels and ADC values in cerebral white matter. *Radiology* 2005; 236: 630–6.
4. Sener RN. Phenylketonuria: Diffusion magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 541–3.
5. Scriver CR. Science, medicine and phenylketonuria. *Acta Paediatr Suppl* 1994; 407: 11–8.
6. Pietz J. Neurological aspects of adult phenylketonuria. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 679–88.
7. Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, et al. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990; 177: 437–40.
8. Sener RN. Diffusion MRI findings in phenylketonuria. *Eur Radiol* 2003; 13: 226–9.
9. Sener RN. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 299–326.

Epiglottun Canlı Sülük Enfestasyonu: Bir Olgu Sunumu

Infestation of the Epiglottis by an Alive Leech: A Case Report

Behçet Tarlak¹, Ahmet Kutluhan¹, Kazım Bozdemir¹, Gökhan Yalçınır¹, Akif Sinan Bilgen¹, Ali Osman Özbey²

¹Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kulak Burun Boğaz Kliniği, Ankara

²Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Kars

ABSTRACT

A 64 year-old male patient was admitted to our clinic with the symptoms of hemoptysis, hoarseness, throat tripping, foreign body sensation and respiratory distress. At the laryngeal face of epiglottis by using the indirect laryngoscopy, we determined an alive, green-brown colored foreign body with its free parts extending to the rima glottis. Under general anesthesia without intubation, the foreign body was removed by the help of Magill forceps and diagnosed as a leech. In this report, we present a rare case of living leech at the larynx with a short review of the literature.

Key words: hemoptysis; infestation; larynx; leeches; parasites

ÖZET

Altmış dört yaşında, bir erkek hasta kliniğimize hemoptizi, ses kısıklığı, boğazda takılma, yabancı cisim hissi ve solunum sıkıntısı şikayeti ile başvurdu. İndirekt laringoskopide, epiglot larengeal yüzde yeşil-kahverengi görünümde, canlı ve serbest kısmı rima glottise doğru uzanan yabancı cisme rastlandı. Genel anestezi altında, entübasyon yapılmadan yabancı cisim Magill forseps yardımıyla çıkarıldı. Bu yazıda nadir görülen larengeal sülük enfestasyonunu literatür eşliğinde tartışarak sunuyoruz.

Anahtar kelimeler: hemoptizi; enfestasyon; larenks; sülükler; parazitler

Giriş

Sülükler (hirudinea) tabiatla parazit olarak bulunan, eski çağlardan beri tedavi amaçlı da kullanılabilen canlılardır. Kan emici olan sülük değişik renklerde ve değişebilen uzunluklarda olan (1 cm ile 20 cm) hermafrodit bir parazittir. Bazı sülükler denizlerde, çoğu türü ise tatlı sularda yaşar. Yüzeyinde bitki bulunan havuz, göl ve hafif akan akarsu kenarlarını tercih ederler¹.

İnsanlarda sülük enfestasyonu, özellikle şehirde yaşayanlarda oldukça nadir görülür. Genellikle kontamine sudan içen ya da akarsularda yüzen kişilerde görülür. Su içme esnasında vücuda alınan sülükler nazal kavite, orofarenks, hipofarenks, larenks, trakea ve özefagusu tutunabilirler². Larenks mukozasına tutunmaları daha nadir görülür^{3,4}. Tutundukları bölgeye hirudinin denilen antikoagulan bir madde salgırlar ve kan emmeye başlarlar. Birkaç hafta içerisinde kan emerek büyürler. En önemli belirtileri hemoptizi veya epistaksistir. Ayrıca larengeal sülükler özellikle çocuklarda inspiratuar stridora, öksürüğe ve larengeal spazma yol açabilirler⁵.

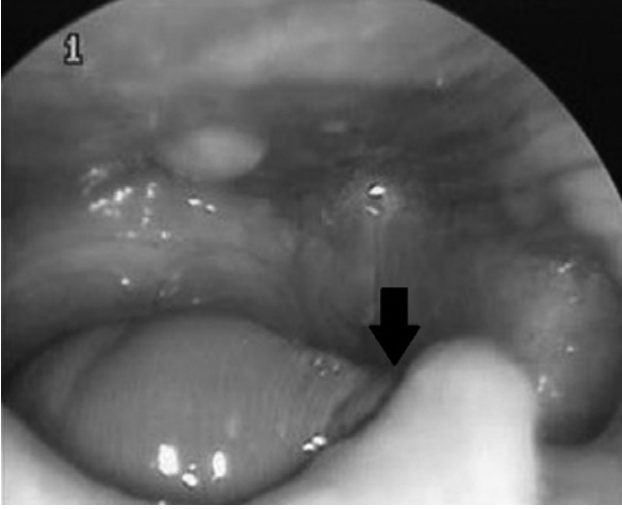
Bu olgu sunumunda nadir olarak görülen epiglot larengeal yüzüne tutunmuş, serbest kalan kısmı rima glottis arasında hareket eden canlı sülük enfestasyonunu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Altmış dört yaşında, bir erkek hasta kliniğimize hemoptizi, ses kısıklığı, boğazda takılma, yabancı cisim hissi ve solunum sıkıntısı yakınmalarıyla başvurdu. Anamnezinden çoban olduğunu ve gece susuzluğunu gidermek için doğal bir kaynak suyundan içtiğini ve yakınmalarının bundan sonra başladığı öğrenildi.

Bir hafta sonra bu yakınmaların geçmemesi üzerine başvurduğu aile hekimi tarafından üst solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla tedavi verilmiş ancak aldığı bu medikal tedaviden fayda görmemiş. Yakınmalarının artması üzerine hasta polikliniğimize başvurmuş.

Kulak burun boğaz muayenesinde; indirekt laringoskopide epiglot larengeal yüzde yeşil-kahverengi görünümde, serbest kısmı rima glottise doğru uzanan hareketli (canlı) yabancı cisme rastlandı (Şekil 1). Diğer larengeal yapılar doğal izlendi. Muhtemel sülük olan



Şekil 1. İndirekt laringoskopide, epiglota tutunmuş, canlı sülüğün görünümü (siyah ok, sülüğün epiglota tutunduğu yer).

bu canlı yabancı cismin aspire edilme riski vardı ve hasta acil olarak operasyona alındı.

Anestezi indüksiyonunu takiben entübe edilmeden Macintosh laringoskop ve Magill forseps yardımıyla epiglot larengeal yüzüne tutunan canlı yabancı cisim çıkarıldı. Operasyon asfiksiyi önlemek amacı ile ters trendelenburg pozisyonunda yapıldı. Çıkarılan yabancı cismin yaklaşık 10 cm'lik yeşil-kahve renkli ve canlı olduğu görüldü (Şekil 2). Formaldehite konularak parazitolojik incelemeye gönderildi. İnceleme sonucunda sülük olduğu rapor edildi.

Hastanın postoperatif dönemi sorunsuz geçti. Postoperatif birinci gün yapılan indirekt laringoskopide; epiglot larengeal yüzde yabancı cismin tutunma yerinde küçük bir hemorajik alan izlendi (Şekil 3). Diğer larenks yapıları normaldi. Hasta postoperatif birinci gün taburcu edildi.

Tartışma

Sülükler genellikle kaynak sularında, kirli su birikintilerinde ve akarsularda yaşarlar. İnsan enfestasyonları genellikle bu suların içilmesi veya bu sularda yüzülmesi sonrası oluşur². En fazla kutanöz enfestasyonlar görülür. İnternal enfestasyonlar mukoza enfestasyonlarıdır. Üst solunum yolu mukozasının herhangi bir bölgesini tutabilirler. Literatürde burun, nazofarenks, oral kavite ve gastrointestinal sistemde yerleşebileceği bildirilmiştir⁴⁻⁷. Larenkste sülük enfestasyonları daha nadir görülmektedir^{5,8}.



Şekil 2. Sülüğün operasyon sonrası görüntüsü



Şekil 3. Postoperatif 1.gün (siyah ok, sülüğün epiglota tutunduğu bölge).

Burun mukozasından larenkse kadar her hangi bir lokalizasyonda yerleşen sülük kan emmek suretiyle yaşamını sürdürür. Sülük tarafından üretilen Hirudin maddesi kanamayı kolaylaştırır ve yapıştığı yüzeyde kolaylıkla beslenmesini sağlar⁶. Bizim vakamızda sülük larenkste; epiglottun larengeal yüzünde görüldü.

Sülükler tükürüklerindeki antikoagulan maddeler (hirudin, trombin, faktör IXa ve plazminojen aktivatör faktör) dışında bazı enzimler de salgırlar (antielastaz, antiplazmin, antitripsin ve esteraz). Bu nedenle sülükler tıbbi tedavi amacıyla da kullanılmaktadırlar. Özellikle rekonstrüktif cerrahi alanında, fleplerde hemostazı önlemek ve rekonstrüksiyon fleplerinin kanlanmasına yardımcı olmak amacıyla kullanılmaktadırlar (hirudinea medicine)^{9,10}.

Semptomlar sülüğün yerleştiği bölgeye göre değişiklik gösterir. Nazal kavitede veya nazofarenkste yerleşmiş olanlar epistaksis, nazal obstrüksiyon veya burunda hareketli bir cisim hissine neden olurlar. Oral kavitede yerleşmiş sülük hemoptiziye, larenkste yerleşmiş sülük ise nefes darlığı, ses kısıklığı ve hemoptizi gibi belirtilere neden olurken; gecikmiş vakalarda ise derin anemi ve asfiksiye bağlı ölümler gelişebilir^{4,7,11}. Bizim vakamızda hemoptizi, ses kısıklığı, boğazda takılma ve yabancı cisim hissi mevcuttu. Asfiksi riski nedeni ile hasta acil olarak operasyona alındı.

Sülüklerin çıkarılmasında çok hassas ve dikkatli olunmalıdır. Sülükler direkt laringoskopi yardımı ile genel veya lokal anestezi altında çıkarılabilirler^{4,6}. Literatürde, mekanik olarak sülük ayırma yönteminden başka lokal anestetik enjeksiyonu veya toksik ajanların yüzeysel uygulanması gibi birkaç farklı tedavi modeli bildirilmiştir^{7,12}. White GB, farenksin üst duvarında ve burun ucunda lokalize vakalar için kokain ile paralizasyonu yapıp direkt olarak sülüğün çıkarılabileceğini bildirmiştir¹³. Bilgen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kokaine alternatif olarak topikal anestetik ajan olan lidokainin paralizasyonu yapmada efektif olduğunu bildirmişlerdir³. Yine literatürde Oğhan ve arkadaşları orofarenkste lokalize olan bir sülüğü, premedikasyon sonrası elektrokoter aracılığıyla kolayca çıkardıklarını bildirmişlerdir¹². Biz vakamızda anestezi indüksiyonunu takiben, hastayı entübe etmeden, Macintosh (entübasyon laringoskopi) ve Magill forseps (nazotrakeal entübasyon forseps) yardımıyla, sülüğü epiglottun larengeal yüzünden komplikasyonsuz bir şekilde çıkarabildik. Literatürde Kuehnemund ve arkadaşları bizim vakamızda olduğu gibi, forseps kullanılarak hipofarenksteki sülüğü komplikasyonsuz bir şekilde çıkarmışlardır².

Sülükler kan emmek için dokuya sadece baş kısmında radyal biçimde bulunan üç kolla yapıları, diğer kısımları serbesttir⁷. Sülükleri yapışmış oldukları yerden ayırmak için bizim kullandığımız Magill forseps gibi geniş yüzeyli bir alet kullanılmalıdır ve sülüğün parçalanmasını önlemek için mümkün olduğunca başa yakın kısımdan tutulduktan sonra aşırı traksiyon yapmadan yavaşça tutunduğu yerden ayrılması beklenmelidir.

Sonuç olarak bize hemoptizi, solunum sıkıntısı, ses kısıklığı, boğazda yabancı cisim hissi yakınmasıyla başvuran hastalarda her ne kadar nadir görülse de sülük enfestasyonu da düşünülmelidir. Bu nedenle ayrıntılı anamnez alınmalıdır. Sülüğün tespitinden sonra en kısa sürede çıkarılması, olası komplikasyonları önlemede yarar sağlar.

Kaynaklar

1. Sağlam N, Sarıyüpoğlu M. Tatlısu sülüğü (*Nephelopsis obscura*) 'nün biyolojisi, morfolojisi, bazı kimyasal maddelerle kontrolü ve alabalığa (*Oncorhynchus mykiss*) olan etkisi. F.Ü. Fen ve Müh. Bilimleri Dergisi. 1998; 10: 105-23.
2. Kuehnemund M, Bootz F. Rare living hypopharyngeal foreign body. Head Neck. 2006; 28: 1046-8.
3. Bilgen C, Karci B, Uluoz U. A nasopharyngeal mass: leech in the nasopharynx. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2002; 64: 73-76.
4. Mohammad Y, Rostum M, Dubaybo BA. Laryngeal hirudiniasis: an unusual cause of airway obstruction and hemoptysis. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 224-6.
5. Labadi MH, Jamal MN. Leeches in the larynx. J Laryngol Otol 1997; 111: 980-1.
6. Kaygusuz I, Yalcin S, Keles E. Leeches in the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 2001; 258: 455-7.
7. Uygur K, Yasan H, Yavuz L et al. Removal of a laryngeal leech: a safe and effective method. Am J Otolaryngol 2003; 24: 338-43.
8. Pandey CK, Sharma R, Baronia A et al. An unusual cause of respiratory distress: Live leech in the larynx. Anesth Analg 2000; 90: 1227-8.
9. Funk GF, Bauman NM, Rinehart RJ et al. Microvascular replantation of a traumatically amputated ear. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996; 122: 184-6.
10. Pilcher H. Medicinal leeches: stuck on you. Nature 2004; 432: 10-1.
11. Cundall DB, Whitehead SM, Hechtel FO. Severe anaemia and death due to the pharyngeal leech *Myxobdella africana*. Trans R Soc Trop Med Hyg 1986; 80: 940-4.
12. Oğhan F, Güvey A, Özkırış M et al. Oropharyngeal leech infestation and therapeutic options. Türkiye Parazitoloj Derg. 2010; 34: 200-2.
13. White GB. Leeches and leech infestation. In: G.C. Cook, editor. Manson's Tropical Diseases. 20th ed. London: Saunders; 1998: 1523-5.

Association of Periorbital Edema and Fever in Acute Infectious Mononucleosis: A Case Report

Akut Enfeksiyöz Mononukleozda Periorbital Ödem ve Ateş Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Kaya Hüseyin Süer¹, Aslı Feride Kaptanoğlu²

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Near East University Medical Faculty, Nicosia, Cyprus

²Department of Dermatology, Near East University Medical Faculty, Nicosia, Cyprus

ABSTRACT

Differential diagnosis and establishment of the etiopathogenesis of periorbital edema is important for physicians, particularly the dermatologists and ophthalmologists. It may be the symptom of a broad spectrum of diseases. Although it was defined as one of the prodromal signs of infectious mononucleosis (EMN), its occurrence is rare in clinical practice. In this paper, we reported a 15 year-old female patient, who admitted with periorbital edema and fever, and subsequently diagnosed as EMN and the differential diagnosis of periorbital edema and features of orbital involvement in EMN were discussed.

Key words: edema; Epstein-Barr virus; eye; fever; infectious mononucleosis

ÖZET

Periorbital ödemin etiopatogenezinin belirlenmesi ve ayırıcı tanısı klinisyenler, özellikle dermatologlar ve oftalmologlar için önemlidir. Periorbital ödem bir çok farklı hastalığın belirtisi olarak görülebilir. Enfeksiyöz mononukleozun (EMN) prodromal belirtisi olarak tanımlanmış olmasına rağmen klinik uygulamada nadir görülür. Bu yazıda, periorbital ödem eşliğinde ateş şikayeti ile başvuran ve EMN tanısı alan 15 yaşındaki bir kadın olgu sunumu ile periorbital ödemin ayırıcı tanısı ve EMN'de orbital tutulumun özellikleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: ödem; Epstein-Barr virus; göz; ateş; enfeksiyöz mononukleoz

Introduction

Fever and periorbital edema may be the symptoms of a broad spectrum of diseases. Both infectious and non-infectious diseases can all lead to fever and periorbital edema. Since some of these diseases might be emergent, differential diagnosis is critical for proper and immediate intervention^{1,2}. A careful history and physical examination should be performed in order to decide which further tests are needed to clarify the diagnosis. In this report, we aimed to present association of periorbital and fever in a patient finally diagnosed with infectious mononucleosis.

Case Report

A 15 year old female patient admitted to the emergency department with the symptoms of periorbital edema and fever. She had been experiencing fatigue, mild fever, sore throat and headache for the last 10 days. Since the fever had risen higher and associated with periorbital edema in the last two days, she decided to come to our emergency department.

On physical examination, there were some findings including periorbital edema, tonsillitis with white membranes, cervical lymphadenopathies on anterior and posterior chains and hepatosplenomegaly (Figure 1).

Her body temperature was 38.7 °C. Quick swab for Strep A was negative. Complete blood count revealed that white blood cells: 11.890 / mm³, lymphocytes (%69) and monocytes (%17.3). There was no eosinophilia and thrombocytes were 196.000 / mm³. Immune globulin E was 37 U/L. BUN: 7 mg/dL,

Yard. Doç. Dr. Kaya Hüseyin Süer, Yakın Doğu Üniversitesi, Yakın Doğu Bulvarı
Leşkeşa - Türkiye, Tel. 0 392 675 10 00 / 2020 Email. kayasuer@myynet.com
Geliş Tarihi: 09.02.2012 • Kabul Tarihi: 04.07.2012



Figure 1. Bilateral periorbital edema in infectious mononucleosis.

creatinin: 0.57 mg/dL. AST: 406 U/L, ALT: 377 U/L, LDH: 550 U/L, CRP: 1.87 mg/dL.

Microscopic examination of the peripheral blood revealed Downey cells (%24). The initial laboratory results were compatible with lympho-monocytosis, thus we focused on Infectious mononucleosis (EMN). Serologically ELISA tests showed EBV-EBNA Ig G (-), EBV VCA IgM: (+), EBV VCA-EA Ig G: (+). A cranial magnetic resonance imaging was performed to rule out other causes of dramatic periorbital edema. It was normal other than bilateral subcutaneous edema in palpebral areas.

These results confirmed the diagnosis of EMN and the patient had received symptomatic treatment such as fluid replacement, paracetamol and anti-inflammatory mouthwash. She recovered clinically in 10 days.

Discussion

Periorbital edema may originate from a wide variety of diseases. Associated findings including fever,

nausea, vomiting, and coughing may help in diagnosis. In addition, the characteristics of the edema as being localized, diffuse, unilateral or bilateral may also be helpful².

Chronic forms of periorbital edema may originate from many reasons, however there are only a few diseases causing acute periorbital edema. In our patient, the onset of the periorbital edema was sudden in a few days, thus we excluded chronic reasons such as nephrotic syndrome or tumors.

Bilateral periorbital edema in the absence of general edema is an important clue that is usually seen in allergic reactions (angioedema), trichinosis, Kawasaki disease or bilateral periorbital cellulitis³⁻⁵.

Allergic reactions like contact dermatitis and angioedema should be differentiated at first. In our patient, there were neither a suspicious exogen contact nor erythema or itching. Although angioedema in periorbital area is a very common cause, our case was not compatible with angioedema since its association with fever is not usual. Moreover, angioedema episodes of the periorbital region usually do not last more than 24 hours. However our patient was experiencing periorbital edema for the last two days. In addition, there was no history of drug use or suspicious food ingestion.

Kawasaki disease may cause periorbital edema due to periorbital vasculitis, however can be differentiated by its other systemic features such as onset age and clinical presentation. Trichinosis also may present with periorbital edema, but generalized edema and, myalgia are dominant clinical presentations with an eosinophilic shift in peripheral blood count¹. Bilateral cellulitis with its acute onset characteristic in association with fever rarely is seen bilaterally, however in our case it was excluded by MRI imaging which also helped to exclude a retro orbital tumor as well^{6,7}.

EMN is an infectious disease caused by Epstein-Barr virüs (EBV). Major clinical symptoms are sore throat, fever, fatigue, anorexia, myalgia, headache and rarely nausea, coughing, vomiting and artralgia. Periorbital edema is also known to be a symptom of EMN⁸. However, in textbooks it is not classified as a major and classical symptom of EMN⁹.

The association of periorbital edema with EMN was first described by Hoagland and is referred to as "Hoagland sign" ^{10,11}. Hoagland et al. reported

periorbital edema in one third of EMN cases in 1952, whereas Mason et al. reported less frequencies in 1958^{8,12}.

In 1991, Decker et al. reported a case of early EMN with periorbital edema. Similar to our patient, their patient was 18 years old and the edema was presented within the first few days of the disease¹³. In contrary with the above mentioned cases, in a study dealing with the clinical features of EMN in Turkish children, the authors did not observe periorbital edema in any of their patients¹⁴.

Ophthalmologic involvement in EBV is unclear. Inflammation in the lacrimal gland with lymphocytic infiltrate was reported and regarded to cause ophthalmic involvement¹². In addition, the mucosal edema in the sinuses was regarded to contribute in periorbital edema¹⁵.

There are also reports of optic neuritis due to EBV^{3,16,17}. In these reports, inflammation was present in optic nerve fibers. Anderson et al. pointed out that all cases of retrobulber neuritis associated with EBV were male patients with an age range of 6 and 29 years. He also noticed that neuritis developed 2-12 weeks following the acute infection and the finding suggested an immunologic mechanism³. However, the article did not provide information about the presence of periorbital edema or lacrimal gland involvement in those cases.

Conclusion

Periorbital edema may be an alerting symptom of EBV. Infectious mononucleosis should be kept in mind if the patients have association of periorbital edema and fever.

Acknowledgement

We would like to thank to our patient for providing the informed consent prior to publishing.

References

1. Rafailidis PI, Flagg ME. Fever and periorbital edema: A review. *Surv Ophthalmol* 2007; 52(4): 422-33.
2. Scrivener Y, El Aboubi-Kühne S, Marquart-Elbaz C et al. Diagnosis of orbito-palpebral edema. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 844-8.
3. Anderson MD, Kennedy CA, Lewis A et al. Retrobulbar neuritis complicating acute Epstein-Barr virus infection. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 799-801.
4. Kreel L, Poon WS, Nainby-Luxmoore JC. Trichinosis diagnosed by computed tomography. *Postgrad Med J* 1988; 64: 626-30.
5. Van Hasselt W, Schreuder R, Houwerzijl EV. Periorbital oedema. *Neth J Med* 2009; 67: 338-9.
6. Wald ER. Periorbital and orbital Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2007; 21: 393-408.
7. Aidan P, François M, Prunel M et al. Orbital cellulitis in children. *Arch Pediatr* 1994; 1; 879-85.
8. Mason WR Jr, Adams EK. Infectious mononucleosis; an analysis of 100 cases with particular attention to diagnosis, liver function tests and treatment of selected cases with prednisone. *Am J Med Sci* 1958; 236: 447-59.
9. Johannsen EC, Kaye MK. Epstein-Barr virus. In: Mandell GL, Bennett EJ, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7 th ed. Philadelphia; Churchill Livingstone; 2010: 1988-2010.
10. Burger J, Thureau S, Haritoqlou C. Bilateral lid swelling during infectious mononucleosis (Hoagland sign) *Klin Monbl Augenheilkd* 2005; 222: 1014-6.
11. Bass MH. Periorbital edema as the initial sign of infectious mononucleosis. *J Pediatr* 1954; 45(2): 204-5.
12. Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. *Am J Med* 1952; 13: 158-71.
13. Decker GR, Berberian BJ, Sulica VI. Periorbital and eyelid edema: the initial manifestation of acute infectious mononucleosis. *Cutis* 1991; 47: 323-4.
14. Cengiz AB, Cultu-Kantaroglu O, Secmeer G et al. Infectious mononucleosis in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2010; 52: 245-54.
15. Demireller A. Rinosinuzit. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editors. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008; 741-5.
16. Purvin V, Herr GJ, De Myer W. Chiasmal neuritis as a complication of Epstein-Barr virus infection. *Arch Neurol* 1988; 45: 458-60.
17. Demir T, Ulas F, Kibar Y. Bilateral optic neuritis associated with Epstein-Barr virus infection. *T Klin Ophthalmol* 2003; 12: 161-4.

AMAÇ VE KAPSAM

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi (Dergi) Türkçe ve İngilizce yazılmış makaleleri kabul eden, hakemli bir genel tıp dergisidir. Dergi tıbbi bilimleri geliştiren ve aydınlatan ya da okuyucularını eğiten orijinal biyomedikal makaleleri (Tıp bilimleri ile ilgili araştırma, kısa bildiri, derleme, editöryal, editöre mektup, çeviri, tıbbi yayın tanıtma vb türlerden yazılar) yayımlar. Yılda 3 sayı halinde (Nisan, Ağustos, Aralık) tek cilt olarak, matbu ve elektronik ortamlarda basılır. Dünyanın her yerinden makaleler kabul edilir.

MAKALE GÖNDERME

Makale toplama ve değerlendirme işlemleri <http://meddergi.kafkas.edu.tr> web adresinden online yapılır. Web adresinden giriş yapılmasını takiben "online makale gönder, takip et, değerlendir" butonunun tıklanması ile çıkacak direktiflerin takip edilmesi gereklidir.

ETİK

Dergi, Yayın Etikleri Komitesi'nin (COPE) rehberlerindeki iyi yayın uygulamaları ilkelerine sıkı bir şekilde bağlıdır (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Makale başvurusunda bulunan yazarlar; çalışmalarının etik, hukuki ve bilimsel kurallara uygun olduğunu, daha önce yayınlanmamış ve başvuru sırasında başka bir yerde yayınlanmak için değerlendirme aşamasında olmadığını kabul ederler. Daha önce yayınlanmış tablo, şekil ve yazı makalede açıkça belirtilmeli ve yayın haklarının elinde tutanlardan izin alınmalıdır. Dergi, uygun etik kurul başvurularının yapılmasını, bilgilendirilmiş onamların alınmasını ve bunların makalede bildirilmesini zorunlu tutar. İnsan ögesini içeren tıbbi çalışmalarda, Helsinki Deklarasyonu ilkelerine sıkıca bağlıdır (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). Yazarlar, laboratuvar hayvanlarının kullanımında ve bakımında kurumsal ya da ulusal rehberlere uygun davrandıklarını bildirmek zorundadır.

BAŞVURU SIRASINDA İSTENEN MAKALE NİTELİKLERİ

Dergi, Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi'nin (ICMJE) rehberlerine sıkıca bağlıdır (<http://www.icmje.org/index.html>). Türkçe makaleler için, Türkçe özete ek olarak İngilizce özet; İngilizce makaleler için, İngilizce özete ek olarak Türkçe özet istenmektedir.

MAKALE HAZIRLANMASI

Tercihen Times New Roman yazı karakteri, 12 punto ve çift aralıklı yazılması önerilir. Makaleler açık, kısa ve akıcı bir Türkçe veya İngilizce ile yazılmalı, imla kurallarına uyulmalıdır. Dergi, özellikle giriş ve tartışma kısmı olmak üzere, makale uzunluğunu içerdikleri bilgiyle orantılı ölçüde kısa tutulmasını önerir. Bütün yazarlara bir istatistik uzmanı ile görüşmeleri önerilir.

Başlangıç Sayfası: Makale başlığı kısa ve devamlı nitelikte olmalıdır. Başlık indeksleme ve bilgi toplama açısından yararlı olacak biçimde tanımlayıcı ve bilgi verici olmalıdır. Bütün yazarların ad ve soyadları yazılmalıdır. Her yazar için çalıştığı bölüm, kurum belirtilmeli, iletişim yazarının şehir, ülke ve posta kodunu da içeren tam yazışma adresi, fax, telefon ve Email adresi sunulmalıdır.

Özet: Özetler anlaşılır olmalı ve yazının amaç ve belirgin sonuçlarını gösterebilmelidir. Yalnızca temel bulgu ve sonuçları belirterek, uyarlanmaya gerek duymadan özetleme servislerince kullanılabilmelidir. Araştırma makalelerinde özet bölümü yazısını şu alt başlıklara (Giriş, yöntem, bulgular, sonuç) göre sıralamak gerekir. Derlemeler, olgu sunumlarında alt başlık gerekmez. Editöryal, editöre mektup gibi türlerde özetleme yapılmaz. Özetlemede yalnızca standart kısaltmalar kullanılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Yazıyla ilgili "Index Medicus: [Medical Subject Headings](#) ve [Türkiye Bilim Terimleri](#)" standartlarına uygun 3 anahtar kelime özet altına yazılmalıdır.

Giriş: Anlaşılır ve kısa olmalı, son paragrafında çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir. Literatürün gözden geçirilmesi çalışmanın nedenselliğine yönelik olmalı ve önemli bilgileri içermelidir.

Yöntem: Gözlemsel ya da deneysel çalışma katılımcılarının neye göre seçildiği (hastalar, kontroller ya da laboratuvar hayvanları) açıkça tanımlanmalıdır. Katılımcıların yaş, cinsiyet ve diğer önemli özellikleri belirlenmelidir. İnsan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda etik standartlar açıkça tanımlanmalıdır. Yazarlar, diğer araştırmacılar tarafından da bulguların tekrarlanabilmesi için yöntem, cihaz ve işlemleri yeterli açıklıkta tanımlamalıdır. İstatistiksel yöntemler de dahil, daha önceden kabul görmüş yöntemler için referanslar sağlanmalıdır. Yeni ya da uyarlanmış eski yöntemler tanımlanmalı, neden kullanıldıkları ve sınırları açıklanmalıdır. Bütün ilaç ve kimyasallar jenerik isimleri, dozları ve uygulanma yolları sunulmalıdır. Randomize kontrollü klinik çalışmalarda, çalışmanın ana öğeleriyle ilgili, çalışma protokolü (çalışma

populasyonu, müdahaleler ya da maruziyetler, beklenen sonuçlar ve istatistik analiz nedenselliği), müdahalelerin belirlenmesi (randomizasyon yöntemi, gruplara ayırmada gizlilik) ve grupların maskelenmesini (körleme) içeren özellikler sunulmalıdır. Yapılan istatistiksel analiz yöntemi belirtilmelidir. Makalenin anlaşılması için özellikle gerekli değilse, istatistiksel testlerin ayrıntılarıyla anlatılması gerekmez. Ancak, özellik arz eden yöntemler kullanıldığında ve makale istatistik ağırlıklı olduğunda ayrıntılı tanımlar gereklidir.

Bulgular: Tablo, şekil ve yazıda sunulan bilgilerin gereksiz tekrarlanmasından kaçınılmalıdır. Yalnızca tartışma ve ana sonucun anlaşılması için gerekli olan önemli bilgiler sunulmalıdır. Veriler bütünlük içinde ve tutarlı olarak sunulmalı, raporun açık ve mantıksal ilerlemesi sağlanmalıdır. Tablo ve şekillerdeki veriler yazıda tekrarlanmamalıdır. Yalnızca önemli gözlemler vurgulanmalı ya da özetlenmelidir. Aynı veriler hem tablo hem de grafiklerde sunulmamalıdır. Verilerin yorumlanması tartışma bölümüne saklanmalıdır.

Tartışma ve Sonuç: Tartışma asıl bulguları anlatan kısa ve özlü bir cümle ile başlamalı, çalışmanın güçlü ve zayıf yönlerini tanımlamalı, bulguları diğer çalışmalarla ilişkilendirerek tartışmalı, olası açıklamalar sağlamalı ve gelecekte yanıtlanabilecek sorulara işaret etmelidir. Tartışma, bulgular bölümünde zaten sunulmuş bulguların tekrarıyla değil, bunların yorumlanmasını ile ilgilienmelidir. Yeni bulgularla, zaten bilinenlerin ilişkisini kurmalı ve mantıksal çıkarımlar yapmalıdır. Sonuç çalışmanın amacıyla ilişkilendirilebilir ama niteliksiz önermelerden ve verilerle desteklenmeyen sonuçlardan kaçınmak gerekir. Çalışmanın üstünlüğü konusunda iddialarda bulunmaktan kaçınmak gerekir. Öneriler kesinlikle gerekli ve konuyla ilintiliyse tartışma bölümünde belirtilmelidir.

Teşekkürler: Teşekkürler kısa ve net olmalı, yalnızca bilimsel/teknik destek ve finansal kaynak için yapılmalıdır. Rutin kurum olanaklarının kullanılması, makale hazırlanmasındaki destek ya da yardımlar (yazma işi ya da sekreterlik işleri) gibi durumları içermemelidir.

Kaynaklar: Normalde toplam kaynak 30 adet ile sınırlanmalıdır. Literatüre atıfta bulunan kaynaklar ardışık olarak sıralanmalı ve makalenin sonunda yer almalıdır. Yazının bütününde atıflar üst karakterle cümle bitiminde yer almalıdır. Olabildiğince yazı içinde yazar isimleri kullanmaktan kaçınmak gerekir. Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi aynı zamanda ulusal dergilerin kaynak gösterilmesini teşvik eder. Kaynaklar; Index Medicus stiline uygun yapılmalıdır. *Üç yazarlıya kadar makale:* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. N Engl J Med 2002; 347:284-7. *Üçten fazla yazarlı makale:* Rose ME, Huerbin MB, Melick J, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. Brain Res 2002; 935:40-6. *Kitap:* Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. The genetic basis of human cancer. New York: McGraw-Hill; 2002:93-113.

Tablolar: Tablolar ayrı olarak yazılmalı ve verilen rakamlar ile sıralanmalıdır. Her tablo kendisi ile ilgili tanımları içermeli ve kısa tanımlayıcı başlık içermelidir. Tablo içindeki kısaltmalar, tablo altında açıklanmalıdır. Tablo (ilgili başlık, tanımlayıcı ve açıklayıcı bilgiler) ayrı bir sayfada sunulmalıdır.

Şekiller: Şekiller (ilgili başlık, tanımlayıcı ve açıklayıcı bilgiler) ayrı bir sayfada sunulmalıdır.

MAKALE DEĞERLENDİRME SÜRECİ

Dergiye sunulan bütün yazılar en az iki hakem tarafından değerlendirme işlemine alınır. Karar hakem değerlendirme raporlarına göre verilir. Bütün kabul görmüş makaleler dergi kural ve formatına uygun olarak redaksiyon işlemine tabi tutulur.

SON KONTROL

Yazının kabulünü takiben yapılacak editöryal işlemlerden sonra, yazının mizanpajlı şekli yazarların onayına sunulacak ve üç gün içinde telif hakkı devir formu ile birlikte geri istenecektir.

TELİF HAKKI DEVİR FORMU

Kabul gören yazılar için, ilgili yazar, yayın haklarını dergiye devreden "Telif hakkı devir formu" belgesini sunmakla sorumludur. Telif hakkı devir formu Fax, Email, posta, elden teslim yollarından biriyle dergi sekretermasına ulaştırılacaktır.

DOI NUMARASI

Yayımlanan her bir makaleye dijital nesne tanımlayıcı numarası (doi) atanır.

SCOPE

The Journal of Kafkas Medical Sciences (KJMS) is a peer-reviewed general medical journal and welcomes manuscripts in Turkish and English. The KJMS publishes original communications of biomedical research that advances or illuminates medical science or that educates the journal readers. It is issued three times per year, and distributed in written form and in electronic format. All manuscripts are accepted throughout the globe.

MANUSCRIPT SUBMISSION

Manuscripts are submitted online from <http://meddergi.kafkas.edu.tr>. After registration, authors can send their manuscripts by clicking "online manuscripts submission, follow-up and review" button placed in web site and following directives written in site.

ETHICS

KJMS adheres strictly to the Committee of Publication Ethics (COPE) guidelines (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>) on good publication practice. Authors submitting a manuscript accept that their work contains unpublished work and that it is not under consideration for publication elsewhere. Previously published tables, illustrations or text should be clearly indicated in the manuscript and the copyright holder's permission must be obtained. Copies of permission letters should be enclosed with the paper. Failure to comply with these guidelines will be considered as a double publishing and treated appropriately. KJMS anticipates appropriate ethical approval and, where relevant, the patients' written informed consent in studies involving humans and animals or human or animal material. KJMS respects to the Declaration of Helsinki for Medical Research involving Human Subjects (<http://www.wma.net/e/policy/pdf/17c.pdf>). The authors should indicate whether the institutional and national guidelines for the care and use of laboratory animals were followed, when reporting experiments on animals.

MANUSCRIPT REQUIREMENTS AT SUBMISSION

KJMS adheres strictly to the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) guidelines (see <http://www.icmje.org/index.html>). For manuscripts in Turkish, in addition to the Turkish version, an English version of the abstract is recommended.

MANUSCRIPT PREPARATION

Double spacing on one side of the paper only, use preferably Times New Roman, 12 point font size. Manuscripts should be written using clear and concise English or Turkish, with English standard spelling and conventions. KJMS advises the authors to restrict the length of manuscripts, especially Introduction and Discussion sections, to the appropriate amounts in relation to the information they contain. It is advisable for authors to refer a statistics expert before final submission.

Title Page: Title of the article should be short (less than 25 words), continuous (broken or hyphenated titles are not acceptable). It should be sufficiently descriptive and informative so as to be useful in indexing and information retrieval. Give initials and family name of all authors. The department, institution and e mail should be supplied for each author. The full postal address, city and country should be given with postal code for the corresponding author, who should be clearly identified. The corresponding phone and fax numbers should be provided.

Abstract: Abstract should be brief (of about 250 words) and indicate the scope and significant results of the paper. It should only highlight the principal findings and conclusions so that it can be used by abstracting services without modification. For original research articles, abstracts should be subdivided into four headings (Introduction, Materials and Methods, Results, Conclusion). No subheadings are required for reviews and case reports. No abstracts are required for editorials and letters to the editor. Only standard abbreviations could be used in abstract section.

Keywords: Three keywords that are suitable with "Index Medicus: Medical Subject Headings and Turkish Scientific Terms" standards should be written under abstract section.

Introduction: Introduction should be brief and state precisely the scope of the paper. Review of the literature should be restricted to reasons for undertaking the present study and provide only the most essential background.

Materials and Methods: The selection of the observational or experimental subjects (patients, controls or laboratory animals) should be described clearly. Identify the age, sex, and other important characteristics of the subjects. For experiments on human subjects and animals, the followed ethical standards regulated down by the national bodies or organizations of the particular country should be clearly mentioned. The authors should identify the methods, apparatus (list the manufacturer's name and original country in parentheses), and procedures in sufficient detail to allow other workers to reproduce the results. References should be supplied for established methods, including statistical methods. New or substantially modified methods

should be described and reasons for using them with their limitations should be provided. All drugs and chemicals should be identified with their generic name (s), dose (s), and route (s) of administration. Reports of randomized clinical trials should include the information on all major study elements including the protocol (study population, interventions or exposures, outcomes, and the rationale for statistical analysis), assignment of interventions (methods of randomization, concealment of allocation to treatment groups), and the method of masking (blinding). The statistical analysis done and statistical significance of the findings when appropriate, should be mentioned. Unless absolutely necessary for a clear understanding of the article, detailed description of statistical treatment may be avoided. Articles based heavily on statistical considerations, however, need to give details particularly when new or uncommon methods are employed.

Results: Unnecessary overlap between tables, figures and text should be avoided. Only such data as are essential for understanding the discussion and main conclusions emerging from the study should be included. The data should be arranged in unified and coherent sequence so that the report develops clearly and logically. Data presented in tables and figures should not be repeated in the text. Only important observations need to be emphasized or summarised. The same data should not be presented both in tabular and graphic forms. Interpretation of the data should be taken up only under the Discussion and not under Results.

Discussion and Conclusion: The discussion should begin with a succinct statement of the principal findings, outline the strengths and weaknesses of the study, discuss the findings in relation to other studies, provide possible explanations and indicate questions which remain to be answered in future research. The discussion should deal with the interpretation of results without repeating information already presented under Results. It should relate new findings to the known ones and include logical deductions. It should also mention any weaknesses of the study. The conclusions can be linked with the goals of the study but unqualified statements and conclusions not completely supported by the data should be avoided. Claiming of priority on work that is ongoing should also be avoided. All hypotheses should, if warranted, clearly be identified as such; recommendations may be included as part of the Discussion, only when considered absolutely necessary and relevant.

Acknowledgements: Acknowledgment should be brief and made for specific scientific/technical assistance and financial support only and not for providing routine departmental facilities and encouragement or for help in the preparation of the manuscripts (including typing or secretarial assistance).

References: The total number of References should normally be restricted to a maximum of 30. References to literature cited should be numbered consecutively and placed at the end of the manuscript. In the text they should be indicated above the line (superior). As far as possible mentioning names of author(s) under references should be avoided in text. Citations should be made according to Index Medicus Style. *Articles with up to three authors:* Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002; 347:284-7. *Articles with more than three authors:* Rose ME, Huerbin MB, Melick J, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002; 935(1-2):40-6. *Book Chapters:* Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Tables: Tables should be typed separately and numbered consecutively with Roman numerals (I, II, III, etc). They should bear brief title and column headings should also be short. Abbreviations should be explained under associated table. Tables (short title and descriptive information) should be presented in separate pages.

Figures: Figures Tables (short title and descriptive information) should be presented in separate pages. Please note that only file formats with .jpeg extensions could be uploaded to system

Review Process: All papers submitted to KJMS are subject to peer review process by at least two reviewers. Final decision is given by editor according to review results. All accepted articles are subject to redaction according to journal rules and format.

Proofs: Authors are sent page proofs for checking by the production editor after acceptance of the article. Proofs are sent by e mail as PDF files and should be checked and returned within 3 working days of receipt.

Copyright Transfer Agreement Form: Author(s) will be asked to sign a transfer of copyright agreement, which recognizes the common interest that both journal and author(s) have in the protection of copyright. It will also allow us to tackle copyright infringements ourselves without having to go back to authors each time.

DOI Number: A DOI (*digital object identifier*) number will be allocated to all accepted manuscripts.

Bu belge bütün yazarlar tarafından imzalanmalıdır.

YAYIN HAKLARI DEVİR ANLAŞMASI

Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi (KTBD), Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından yılda üç defa yayınlanır.

KTBD ve yazarlar aşağıdaki anlaşmaya uyacaklarını bildirirler: İlk defa yayınlanmak üzere aşağıda tanımlanmış özgün makale KTBD'nin incelemesi ve değişikliklerini kabul eder.

Yazının başlığı: _____

Aşağıda imzası olan yazar(lar) burada bu çalışma ile ilgili sahip oldukları bütün hakları, isimlendirmeleri, çıkarlarını ve sahipliklerini yayınlanma açısından devretmeyi kabul ederler. Bu çalışma yayımlanmak üzere gönderilmiş bütün materyal ve materyal ile ilişkilendirilmiş KTBD'ne gönderilmiş bütün materyali kapsar. Belirtilen çalışma KTBD tarafından yayınlanmazsa, yazarlar bilgilendirilecek ve devir edilmiş bütün haklar yazarlara geri dönecektir.

KTBD'ine devredilen haklar, bu anlaşmanın süresinin dolmasından bağımsız olarak, yazıda değişiklikler, yayınlama, çoğaltma, kopyalarının dağıtımı, endekslere sokulması, basılı, elektronik ya da diğer ortamlarda veri tabanlarında aranabilmesi, tüm dünyada yayın hakkını elinde tutması, yayın hakkının yenilenmesi ve süresinin uzatılması haklarını kapsar ama bunlarla sınırlı değildir.

Kabul görmüş bütün işler KTBD'nin malıdır ve KTBD'den önceden izin alınmadan başka bir yerde yayınlanamaz. Yazar(lar) burada çalışmanın yalnızca kendilerine ait olduğunu, bütün yazarların çalışmaya katkılarının olduğunu, çalışmanın en son sonucuna bütün yazarların katıldığını, çalışmanın orijinal olduğunu, başka bir yayında benzer verilerin kullanılmadığını, başka bir kişi ya da kuruma ait yayın hakkı, sahiplik ve kişisel hakların ihlal edilmediğini garanti eder ve bildirirler.

_____	_____	_____
Birinci yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
İkinci yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
Üçüncü yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
Dördüncü yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
Beşinci yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
Altıncı yazar adı	İmza	Tarih
_____	_____	_____
Yedinci yazar adı	İmza	Tarih

Telif hakkı devir formu Fax, E- posta, posta, elden teslim yollarından biriyle dergi sekreteryasına ulaştırılacaktır.

Adres: Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 36300 KARS-TURKEY. Fax: 474 2251193 E-mail: meddergi@kafkas.edu.tr

Daha fazla yazar için lütfen bu sayfayı çoğaltarak kullanın.

This document must be signed by all authors and submitted with the manuscript.

COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

The Journal of Kafkas Medical Sciences (KJMS) is published three times a year by Kafkas University School of Medicine, 36200, Kars, Turkey.

The KJMS and Authors hereby agree as follows: In consideration of KJMS reviewing and editing the following described work for first publication on an exclusive basis:

Title of manuscript:

The undersigned author(s) hereby assigns, conveys, and otherwise transfers all rights, title, interest, and copyright ownership of said work for publication. Work includes the material submitted for publication and any other related material submitted to KJMS. In the event that KJMS does not publish said work, the author(s) will be so notified and all rights assigned hereunder will revert to the author(s).

The assignment of rights to KJMS includes but is not expressly limited to rights to edit, publish, reproduce, distribute copies, include in indexes or search databases in print, electronic, or other media, whether or not in use at the time of execution of this agreement, and claim copyright in said work throughout the world for the full duration of the copyright and any renewals or extensions thereof.

All accepted works become the property of KJMS and may not be published elsewhere without prior written permission from KJMS. The author(s) hereby represents and warrants that they are sole author(s) of the work, that all authors have participated in and agree with the content and conclusions of the work, that the work is original, and does not infringe upon any copyright, propriety, or personal right of any third party, and that no part of it nor any work based on substantially similar data has been submitted to another publication.

_____	_____	_____
First author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Second author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Third author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Fourth author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Fifth author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Sixth author's name	Signature	Date
_____	_____	_____
Seventh author's name	Signature	Date

Copyright form should be returned to the editorial Office by one of the following choices: Fax, E-mail, mail, directly

Address: Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi, Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 36300 KARS-TURKEY.

Fax: 0090474 2251193, E-mail: meddergi@kafkas.edu.tr

İçindekiler / Contents

ARAŞTIRMA YAZISI / ORIGINAL ARTICLE

- Bir Sanayi Bölgesinde Çalışan İşçilerin El Yaralanmalarının Özellikleri** 109
The Characteristics of Hand Injuries of Workers Occupied in an Industrial Estate
Bülent Çağlar Bilgin, Gülşen Çiğşar, Şahin Kahramanca, Turgut Karaca, Saadet Özer, Uğur Türkteş, Hınç Yılmaz
doi: 10.5505/kjms.2013.84856
- Bupivakainle Spinal Anestezide, Soğuk ya da Pinprick Uyarısıyla Duyusal Blok Düzeyi Belirlenmesi**..... 113
Assessment of Block Level with Cold or Pinprick Stimulation During Bupivacaine Induced Spinal Anesthesia
Abdulkadir Yektaş
doi: 10.5505/kjms.2013.76476
- Pediatric Sedation During Magnetic Resonance Imaging Procedures in Turkey** 118
Türkiye’de Manyetik Rezonans Görüntüleme Sırasında Pediatrik Sedasyon
Güneş Orman, Ümit Aksoy Özcan, Mehmet Masum Şimşek
doi: 10.5505/kjms.2013.50470
- Türk Semptom Skoru, Maksimal Üretral Akım Hızı, Rezidüel İdrar Hacmi, Fonksiyonel Üretral Uzunluk, Prostatik Üretral Uzunluk ve Prostatektomi Sonrası İnkontinans Arasındaki İlişki** 122
The Relation Between Turkish Symptom Score, Maximal Urethral Flow Velocity, Residual Volume, Functional Urethral Length, Prostatic Urethral Length and Post Prostatectomy Incontinence
Kürşat Çeçen, Mustafa Güneş, Sabahattin Aydın
doi: 10.5505/kjms.2013.41636
- İnsan T Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi Hücrelerinin Kapsaisin ile İndüklenmiş Apoptozunda Rolü Olabilecek JAK/STAT Sinyal İletim Yolağı Elemanlarının Gen Ekspresyon Profillerinin Belirlemesi** 129
Determination of the Gene Expression Profiles of JAK/STAT Cascade Components for the Potential Role of Capsaicin Induced Apoptosis of Acute T-Cell Lymphoblastic Leukemia Cells
Burçin Tezcanlı Kaymaz, Vildan Bozok Çetintaş, Buket Kosova
doi: 10.5505/kjms.2013.39200
- DERLEME / REVIEW**
- İnsan Papilloma Virüsü** 136
Human Papillomavirus
Gülçin Alp Avcı, Gülendım Bozdayı
doi: 10.5505/kjms.2013.52724
- OLGU SUNUMU / CASE REPORT**
- Evaluation of White Matter Abnormalities with Diffusion-weighted Imaging in a Boy with Classical Phenylketonuria: A Case Report**..... 145
Klasik Fenilketonürlü Bir Erkek Çocukta Beyaz Cevher Anormalliklerinin Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemesi:
Bir Olgu Sunumu
Mehmet Haydar Atalar
doi: 10.5505/kjms.2013.69875
- Epiglottun Canlı Sülük Enfestasyonu: Bir Olgu Sunumu** 149
Infestation of the Epiglottis by an Alive Leech: A Case Report
Behçet Tarlak, Ahmet Kutluhan, Kazım Bozdemir, Gökhan Yalçınler, Akif Sinan Bilgen, Ali Osman Özbey
doi: 10.5505/kjms.2013.18291
- Association of Periorbital Edema and Fever in Acute Infectious Mononucleosis: A Case Report** 152
Akut Enfeksiyöz Mononükleozda Periorbital Ödem ve Ateş Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu
Kaya Hüseyin Süer, Aslı Feride Kaptanoğlu
doi: 10.5505/kjms.2013.02886