

Turkish Journal of Clinics and Laboratory



Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Haziran 2016, Cilt:7 Sayı:2





TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY

Türk Klinik ve Laboratuvar Dergisi

Editors in Chief / Baş Editörler

Aydın ÇİFCİ

E-mail: dr.aydin.71@hotmail.com

Berkant ÖZPOLAT

E-mail: berkantozpolat@yahoo.com

Honorary Editor / Onursal Editör

Sadi KAYA

Editors / Editörler

Şenay ARIKAN DURMAZ

Nuray BAYAR MULUK

Ayşe ÇARLIOĞLU

Mutlu DOĞANAY

Koray DURAL

Oğuz EROĞLU

Mehmet KABALCI

Tuncer KILIÇ

Taner SARAĞ

Ayça TÖREL ERGÜR

Selim YALÇIN

Nesliçül YILDIRIM

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT

English Language Consultants / İngilizce Dil Danışmanları

Derya Beyza SAYIN KOCAKAP

Biostatistical Consultants / Biyoistatistik Danışmanları

Orhan Murat KOÇAK

Serap YÖRÜBULUT

Franchise Owner / İmtiyaz Sahibi

Eyüp ÖZEREN

Manager In Charge / Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Metin ÖZSOY

E-mail: mozsoy@ada.net.tr

Graphic Design / Grafik Tasarım

Başak AY KARABAK

E-mail: basakay2510@gmail.com

Yayın İdare Merkezi
DNT ORTADOĞU YAYINCILIK A.Ş.
dntortadoguyayincilik.com
Baskı: Atalay Matbaacılık İskitler/Ankara

TURKISH JOURNAL of CLINICS and LABORATORY
Haziran 2016, Cilt: 7, Sayı: 2 Üç Ayda Bir Yayınlanır

Makale gönderim adresi: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab/>

Akciğer kanserinde 8. TNM sınıflandırmasına doğru

Berkant Özpolat

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi AD, Kırıkkale, TÜRKİYE



Akciğer kanseri patolojik alt grupları, anatomik yerleşimi ve genomik farklılık açısından heterojen bir hastalıktır. Akciğer kanseri evrelemesi prognozun belirlenmesi açısından önem taşımaktadır ancak yeterli değildir. 8. TNM sınıflandırmasının UICC (Uluslararası kanser kontrol birliği) ve AJCC (Amerikan kanser komitesi) tarafından 2016 yılı sonunda yayınlanması planlanmaktadır. Yeni sınıflandırma 1999 ile 2010 yılları arasında IASLC (Akciğer kanseri uluslararası çalışma topluluğu) veritabanı dahilinde 94.708 hastanın tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve metastaz verileri temel alınarak düzenlenmiştir. Bu çalışmaya 16 ülke arasından Türkiye, 7304 hasta ile katkı sağlamıştır [1,2].

Yeni sınıflandırmada tümör boyutunun 5cm ye kadar her santiminin yeniden tanımlandığı (T1a-c ve T2a,b) ve bu şekilde tümör boyutunun prognoz açısından öneminin vurgulandığı öncelikle göze çarpmaktadır. Minimal invazif adenokarsinomun T1a (mi) olarak eklendiği, parsiyel veya total ateletazini fark gözetilmeden aynı grupta (T2) yer aldığı, diafragma invazyonunun kötü prognoz göstermesi nedeniyle bir üst kategoriye (T4) çıkarıldığı görülmektedir. Tümörün karinadan uzaklığın prognozu etkilemediği saptandığından proksimal tümörler bir alt kategoriye (T2) alınmıştır. N tanımlayıcılarında değişiklik önerilmemiştir. Metastazlarda ise organ sayısı ve metastaz sayısının yeniden tanımlanması (M1a-c) yapılan TNM değişiklikleri olarak özetlenebilir [2-4]. Bu tanımlamalar dışında veritabanında anatomik özellikler dışında bilgiler de toplanmıştır. Hastanın yaş, cinsiyet, ırk, sigara hikayesi, kilo kaybı, laboratuvar analizleri (LDH, alkalın fosfataz), SFT, tümörün SUVmax değeri, histopatolojik tip, diferansiyasyon, vasküler lenfatik invazyon, tümör markırları ve çevresel faktörler bunlardan bazılarıdır [2]. Turkish Journal of Clinics and Laboratory'nin bu sayısında Günel ve ark çalışmasında karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve CA 19-9 seviyelerinin prognoz açısından anlamlı olduğunu vurgulanmaktadır [5].

Sonuç olarak yeni sınıflandırmada önerilen revizyonların tamamıyla anatomik düzeyde olduğunu görmekteyiz [4], oysa ki yukarıda bahsedilen faktörlerin, tümörün histopatolojik özelliklerinin ve genetik karakterin tedavi ve prognoz açısından önemi göz ardı edilmemelidir [3,6]. Küçük hücre dışı akciğer kanserlerinde aynı patolojik tiplerin alt gruplarının dahi tümör boyutundan bağımsız olarak prognozu etkileyebileceği göz önüne alınarak oluşturulacak bileşik bir kişi bazlı-histopatolojik-genetik-TNM sınıflandırmasının planlanması, ileriki dönemlerde daha etkin bir tedavi açısından tartışılacak konuların başında gelecektir.

Kaynaklar

1. Rami-Porta R, Asamura H, Goldstraw P. Predicting the prognosis of lung cancer: the evolution of tumor, node and metastasis in the molecular age-challenges and opportunities. *Transl Lung Cancer Res* 2015; 4: 415-23.
2. Rami-Porta R, Bolejack V, Giroux DJ, et al, International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Board Members and Participating Institutions. The IASLC lung cancer staging project: the new database to inform the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1618-24.
3. Waqar SN. The 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer: A Step in the Right Direction. *Oncology Times* 2015;37: 6-8.
4. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al on behalf of International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards and Participating Institutions. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11: 39-51.
5. Günel N, Gülbahar G, Öztürk EB, Sakıncı Ü, Dural K. Akciğer kanserinde prognostik faktörler. *Turk J Clin Lab* 2016; 7: 39-47.
6. Mahar AL, Compton C, McShane LM, et al, Molecular Modellers Working Group of American Joint Committee on Cancer. Refining Prognosis in Lung Cancer: A Report on the Quality and Relevance of Clinical Prognostic Tools. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1576-89.

Doi: 10.18663/tjcl.44472



INTERNATIONAL ADVISORY BOARD / ULUSLARARASI DANIŞMA KURULU

Emre Vural, (USA)

Hakan Kaya (USA)

Tomasz Hirnle (Poland)

Youry Ostrovsky, (Belarus)

Mine Eray, (Finland)

Kevin McCusker, (USA)

Semih Güngör, (USA)

Ergin Koçyıldırım, (England)

Umut Altunöz, (Germany)

EDITORIAL ADVISORY BOARD / DANIŞMA KURULU

Aydın ACAR (Ankara)

Zekeriya ALANOĞLU (Ankara)

Nermin AKDEMİR (Sakarya)

Ramazan AKDEMİR (Sakarya)

Murat ALBAYRAK (Ankara)

Didem ALİEFENDİOĞLU (Kırıkkale)

Murat ALTAY (Ankara)

Mustafa ALTAY (Ankara)

Kadri ALTUNDAĞ (Ankara)

Fevzi ALTUNTAŞ (Ankara)

Ergin AYAŞLIOĞLU (Kırıkkale)

Koray AYDOĞDU (Ankara)

Ramazan ATAK (Ankara)

Mehmet Ali BABADEMEZ (Ankara)

Ömer BAŞAR (Ankara)

Lütfü BEKAR (Çorum)

Rasim BENİ (Çorum)

Serap BİBEROĞLU (Karabük)

Murat BOZLU (Mersin)

Emel BULCUN (Kırıkkale)

Veysel BURULDAY, (Kırıkkale)

Salih CESUR (Ankara)

İsmail CEYHAN (Ankara)

Mehmet ÇİTİRİK (Ankara)

Selim ÇOLAK (Kırıkkale)

Figen ÇOŞKUN (Kırıkkale)

Cemile DAYANGAN SAYAN (Kırıkkale)

Seher DEMİRER (Ankara)

Turgut DENİZ (Kırıkkale)

Adem İlkay DİKEN (Çorum)

Neslihan DİKMENOĞLU FALKMARKEN (Ankara)

Nermin DİNDAR BADEM (Kırıkkale)

Mete DOLAPÇI (Çorum)

Koray DURAL (Kırıkkale)

Can ERGİN (Ankara)

Salim ERKAYA (Ankara)

Burcu ERSÖZ ALAN (Kırıkkale)

Göktürk FİNDİK (Ankara)

Metin GÖRGÜ (Bolu)

Ümit GÖRKEM (Çorum)

Ülker GÜL (Antalya)

Osman GÜLER (Ankara)

Serdar GÜLER (Çorum)

Nesimi GÜNAL (Kırıkkale)

Yunus GÜRBÜZ (Ankara)

Meltem GÜLHAN HALİL (Ankara)

Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Ankara)

Eyüp HORASANLI (Ankara)

Mehmet İBİŞ (Ankara)

Mehmet İLERİ (Ankara)

Salih İNAL (Isparta)

Erdem KARABULUT (Ankara)

Serdar KARACA (Ankara)

Asım KALKAN (Rize)

Esra Dilek KESKİN (Kırıkkale)

Göksal KESKİN (Ankara)

Tuncer KILIÇ (Ankara)

Orhan Murat KOÇAK (Kırıkkale)

Mitat KOZ (Ankara)

Turgut KÜLTÜR (Kırıkkale)

Suna OĞUZOĞLU (Ankara)

Mustafa ÖĞDEN (Kırıkkale)

Kürşat Murat ÖZCAN (Ankara)

Muhit ÖZCAN (Ankara)

Hacı Mustafa ÖZDEMİR (İstanbul)

Özden ÖZEN ALTUNDAĞ (Ankara)

Adem ÖZKARA (Çorum)

Mustafa ÖZŞAHİN (Düzce)

Oğuzhan ÖZŞAY (İzmir)

Mustafa ÖZTÜRK (Ankara)

Mustafa PAÇ (Ankara)

Cem Kaan PARSAK (Adana)

Faruk PEHLİVANLI (Kırıkkale)

Remzi SAĞLAM (Ankara)

Taner SARAĞ (Çorum)

Meral SAYGUN (Kırıkkale)

Hakan SEYİTHANOĞLU (İstanbul)

Mehmet ŞAHİN (Isparta)

Dilek ŞENEN (Antalya)

İbrahim Tayfun ŞAHİNER (Çorum)

Neriman ŞENGÜL (Bolu)

Gökçe ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Ömer Yavuz ŞİMŞEK (Kırıkkale)

Özgür TATLI (Trabzon)

Selami Koçak TOPRAK (Ankara)

Mehmet TÜRKER (Sakarya)

Serhat ÜNAL (Ankara)

Ramazan Erkin ÜNLÜ (Ankara)

Özge VERGİLİ (Kırıkkale)

Aydın YAĞMURLU (Ankara)

Ferda YAMAN (Kırıkkale)

Bülent YALÇIN (Ankara)

Soner YAVAŞ (Ankara)

Ayşe Gül YILMAZ ÖZPOLAT (Kırıkkale)

Neziha YILMAZ (Yozgat)

Seyhan YILMAZ (Çorum)

Esra YÜRÜMEZ SOLMAZ (Ankara)

Sinan ZEHİR (Çorum)

Tevfik ZİYPAK (Erzurum)

INDEX

İÇİNDEKİLER

Editorial / Editörden E1

Berkant ÖZPOLAT

Original Articles / Orijinal Çalışmalar

Diabetik makula ödemi olan hastalarda katarakt cerrahisinin postoperatif makula ödeme etkisi29

Effect of cataract surgery on postoperative macular edema in patients with diabetic macular edema

Erhan YUMUŞAK, Kemal ÖRNEK

Polikistik over sendromlu hastalarda artmış ürik asit düzeyleri ve klinik ile ilişkisi34

Increased uric acid levels and clinical relationship in polycystic ovary syndrome

Havva KESKİN, Özge TİMUR, Yasemin KAYA, Mustafa UTLU, Faruk YILDIZ, Esra ADEMOĞLU, Melek KADI, Mehmet Emin BUDAK, Hakan GÖZCÜ, Hakan SEVİMLİ, Şenay ARIKAN, Ayşe ÇARLIOĞLU, Zeynep KAMALAK

Akciğer kanserinde prognostik faktörler.....39

The prognostic factors in lung cancer

Nesimi GÜNAL, Gültekin GÜLBAHAR, Erman Bağatur ÖZTÜRK, Ünal SAKINCI, Koray DURAL

Review / Derleme

Koku fizyolojisi ve koku testleri: derleme.....48

Physiology of smell and smell tests: review

Süheyla KANDEMİR, Nuray BAYAR MULUK

Case Reports / Olgu Sunumları

Nontraumatic spontaneous splenic rupture in the third trimester of pregnancy: a case report.....54

Gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde kendiliğinde gelişen dalak rüptürü: vaka sunumu

Hasan Ali İNAL, Zeynep ÖZTÜRK İNAL

A knife which was embedded into the thoracic cavity: an interesting case.....26

Torasik kaviteye gömülü bıçak: ilginç bir olgu

Yücel AKKAŞ, Neslihan Gülay PERİ, Aysu Hayriye TEZCAN, Bülent KOÇER, Tefik KAPLAN, Rasih YAZKAN

Instructions /Yazım Kuralları

■ Original Article

Diabetik makula ödemi olan hastalarda katarakt cerrahisinin postoperatif makula ödeme etkisi

Effect of cataract surgery on postoperative macular edema in patients with diabetic macular edema

Erhan YUMUŞAK^{1a}, Kemal ÖRNEK¹

¹ Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Diabetik makula ödemi olan hastalarda katarakt cerrahisi sonrası makula ödemindeki değişikliklerin ve hemogloblin A1C ile ilişkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif klinik çalışma diabetik makula ödemi olan ve komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon ameliyatı uygulanan 30 hastanın 30 gözünü kapsamaktadır. Olgulara operasyon öncesi ve sonrası birinci hafta birinci ay ve üçüncü aylarda oftalmolojik muayene yapıldı ve optik koherens tomografi yardımıyla santral foveal kalınlık ölçümü yapıldı.

Bulgular: Başlangıç değerlerine göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği bakımından birinci ay ve üçüncü ay değerleri artma gösterdi ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$). Foveal kalınlık bakımından da birinci ay ve üçüncü ay değerleri başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak bir aydan sonra artma eğilimi azaldı. Hemogloblin A1C ile ilk ay foveal kalınlık arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bulundu ($P = 0,030$, $r = 0,38$).

Sonuçlar: Diabetik makula ödemi ve kataraktı olan hastalar fakoemülsifikasyonla katarakt cerrahisinden fayda görmektedir. Katarakt cerrahisi sonrası makula ödemi açısından özellikle ilk altı ay optik koherens tomografi ile düzenli takip yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Diabetik makula ödemi, fakoemülsifikasyon, optik koherens tomografi

Corresponding Author ^a: Dr. Erhan YUMUŞAK, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: 0090 5323719210 e-mail: erhanyumusak@yahoo.com

Received 30.12.2015, accepted 11.01.2016

doi: 10.18663/tjcl.99701

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is to investigate the changes and effect of hemoglobin A1c in patients with diabetic macular edema following cataract surgery.

Material and Methods: This retrospective clinical study included 30 eyes of 30 patients with diabetic macular edema who underwent phacoemulsification cataract surgery. Ophthalmological examination and optical coherence tomography evaluation of macula were performed at first week and first and third months.

Results: Compared to baseline, best corrected visual acuity improved significantly at first and third month's visits ($P < 0.05$). In terms of foveal thickness, it was increased significantly at first and third months ($P = 0.05$) and decreased by the end of first month. There was a positive correlation between hemoglobin A1c levels and foveal thickness ($P = 0.030$, $r = 0.38$).

Conclusion: Patients with diabetic macular edema and cataract seem to benefit from phacoemulsification surgery. They should be followed for postoperative macular edema with optical coherence tomography, particularly during the first six month.

Key words: Diabetic macula edema, phacoemulsification, optical coherence tomography

Giriş

Makula ödemi (MÖ), diyabetik retinopatisi (DR) olan hastalarda katarakt cerrahisi sonrası düşük görme sebeplerinden birisidir [1,2]. Diyabetik hastalarda katarakt ekstraksiyonu ile makula ödemi gelişebilir, retinopatinin ilerlemesi süratlenebilir veya iris neovaskülarizasyonu gibi komplikasyonların insidansı artabilir [3]. Bu tür komplikasyonların gerçekleşme ihtimali, ileri retinopatisi olan hastalarda daha fazladır. Diyabetik makula ödemi (DMÖ) olan hastalarda katarakt cerrahisi sonuçları karşılaştırıldığında diyabeti olmayan kişilere göre 6/60 ya da daha kötü görme keskinliği oranı %28 ile %50 arasındadır [4].

Katarakt cerrahisi sonrası bir komplikasyon olarak makula ödeminin patogenezi, anjiyojenik büyüme faktörleri profilinin vitreoretinal ara yüzeyde yaptığı değişiklikler ile ilişkili olabilir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve HGF (hepatosit büyüme faktörü) en önemli anjiyojenik büyüme faktörleridir. Her iki büyüme faktörü konsantrasyonunun da vitreusta arttığı bildirilmiştir [5,6]. Dolayısıyla bu faktörlerin proliferatif diyabetik retinopatisi hastalarda neovaskülarizasyon artışına aracılık ettiği düşünülmektedir. İkisinin de vasküler permeabilite artışına da yol açtıkları gösterilmiştir. İnterlökin 1b (IL-1b) gibi inflamatuvar sitokinler de aynı zamanda kan-retina bariyerinin bozulmasına ve makula ödeminin gelişmesine katkıda bulunabilir [7]. Ayrıca, pigment epitel türevli büyüme faktörü (PEDF) gibi anti-anjiyojenik sitokinlerin göz içi konsantrasyonunun değişmesi de VEGF ve HGF etkisini tetikleyebilir. Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası bu sitokinlerin etkisi, ameliyat öncesi retinopati ve makulopatinin derecesi ile ilişkilidir [5]. Patel ve ark. [6] diyabetik hastalarda aköz hümmörde (VEGF) seviyelerinin katarakt cerrahisinden 1 gün sonra 10 kat arttığını, 1 ay sonra normalin yaklaşık dörtte birine indiğini göstermişlerdir.

OKT (Optik koherens tomografi) normal bireylerde ve diyabetik hastalarda makula kalınlığını ölçebilen bir görüntüleme yöntemidir [9,10]. OKT makula ödemi tespiti için,

biyomikroskopi ve FFA (Fundus floressein anjiyografi) kadar etkili hatta üstündür [11].

Bu çalışmada tedaviye dirençli yani ranibizumab ve lazer tedavisine istenilen cevabı vermeyen – refrakter - DMÖ olan olgular değerlendirilmiştir. Komplikasyonsuz gerçekleşen katarakt cerrahisi sonrası preoperatif ve postoperatif dönemden en iyi düzeltilmiş görme keskinliklerine (EDGK) göz içi basınçlarına (TO) ve OKT yardımıyla foveal kalınlık (FK) değişiklikleri değerlendirilmiş ve hemoglobin A1c (HbA1c) ile ilişkisine bakılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif klinik çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak 2013 ile 2014 yılları arasında tedavi edilen hastalarla yapıldı. Çalışmaya 30 hastanın 30 gözü dahil edildi. Çalışma, tümüyle MÖ olan diyabetik retinopatisi ve katarakt gelişmiş olgulardan oluşmaktaydı. Hastalara, Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi'nde komplikasyonsuz fakoemülsifikasyon ve göz içi lens implantasyonu ameliyatı uygulandı. Dahil edilme kriterleri; görme keskinliği 4/10 veya daha düşük ve tespit edilmiş diyabetik makula ödemi olan kataraktı olan hastalar olarak belirlendi.

Spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) ve FFA ile makula ödemi tespitini engelleyen ortam opasiteleri, aktif intraoküler inflamasyon, inatçı glom, yaşa bağlı makula dejenerasyonu olan hastalar, daha önceki 3 ay içinde göz yaralanması veya göz içi cerrahisi öyküsü, geçmiş 3 ay içinde intravitreal ilaç enjeksiyonları, geçmiş 3 ay içinde lazer tedavisi ve anti-VEGF ilaçlara advers reaksiyonları bilinen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Başlangıçta Snellen eşeli ile EDGK ölçüldü. Goldmann aplanasyon tonometresi TO ve biyomikroskopik ön-arka segment bulguları tespit edildi. SD-OKT (OCT Advance Nidek RS-3000; Nidek Ltd, Gamagori, Japonya) ve floressein anjiyografi (Canon CF-1 Digital Mydriatic Retinal Camera. Canon Inc.,

Tokyo, Japonya) ile retina bulguları değerlendirildi. HbA1c düzeyleri rutin biyokimyasal kontrolleriyle birlikte dosya tarama yöntemiyle elde edildi. Postoperatif kontroller 1. hafta, 1. ve 3. aylarda yapıldı. Her kontrolde tam bir göz muayenesi ve SD-OKT görüntüleme gerçekleştirildi. Başlangıçtaki EDGK (GK0), 1. aydaki EDGK (GK1), 3. aydaki EDGK (GK3), başlangıçtaki foveal kalınlık (FK0), 1. aydaki foveal kalınlık (FK1), 3. aydaki foveal kalınlık (FK3), başlangıçta göz içi basıncı (TO0), 1. ayda göz içi basıncı (TO1), 3. ayda göz içi basıncı (TO3) değerlendirildi ve kaydedildi.

Tüm katarakt ameliyatları aynı cerrah tarafından topikal anestezi altında yapıldı. Önce saydam korneal kesi yapıldı. Ön kamaraya verilen bir viskoelastik (hidroksipropil metilselüloz) yardımıyla kapsülörekis oluşturuldu. Nükleus ve epinükleus fakoemülsifikasyonla, bakiye kortikal materyal irrigasyon-aspirasyon ile alındı. Daha sonra, katlanabilir hidrofilik akrilik lens kapsül içine implante edildi.

İstatistiksel analizler için için, SPSS 18.0 istatistik programı kullanıldı (SPSS Inc., Chicago, IL). Gruplar arasında parametrik farklılıkların birbiriyle olan etkilerini değerlendirmek için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi, kullanıldı. 0,05'in altındaki P değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Fakoemülsifikasyonla katarakt cerrahisi uygulanan DMÖ ve kataraktı olan 30 hastanın 30 gözü çalışmaya dahil edildi. 14

(%46,7) kadın, 16(%53,3) erkek hasta vardı. Yaş ortalaması $66,50 \pm 8,2$ (51-84 yaşlar) yıl olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri Tablo 1 de verilmiştir.

Çalışmamızda en iyi düzeltilmiş görme keskinliği açısından bakıldığında başlangıç görme keskinliği ile 1. ve 3. ay görme keskinlikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0,05$). Birinci ve 3. aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($P > 0,05$).

Santral foveal kalınlık (santral makula kalınlığı = FK) açısından birinci ayda FK artmıştır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,05$). Birinci aydan sonra FK da artma durmuş, 3. aya kadar bir miktar gerilemiştir ancak başlangıç ve 3. ay arasındaki FK istatistiksel olarak anlamlı iken ($P < 0,05$), 1. aydan sonra FK da gerileme olmuştur. Birinci ay değeri ile 3. ay FK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0,05$). Çalışmada operasyon sonrası göz içi basınç ortalamalarında bir miktar gerileme olmuştur, ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0,05$). Gruplara ait EDGK ve FK değerlerindeki ortalama değişikliklerle ilgili istatistiksel veriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda 30 olgunun cerrahi sonrası FK değerlerine bakıldığında, 2 olguda FK azalmış 3'ünde değişmemiş ve 25 olguda ise artmıştır. Hemoglobin A1C ile çalışma parametreleri (GK0, GK1, GK3, FK0, FK1, FK3, TO0, TO1, TO3) arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece operasyon sonrası 1. ay makula kalınlığı ile orta derecede bir korelasyon olduğu saptanmıştır ($P = 0,030$, $r = 0,38$) (Tablo 3).

Tablo 1. Çalışma grubunun operasyon öncesi ve sonrası yaş, HbA1c, EDGK ve FK değerleri.

| | Yaş | GK0 | GK1 | GK3 | FK0 | FK1 | FK3 | TO0 | TO1 | TO3 | HbA1c |
|----------------|-------|------|------|------|-------|-------|-------|------|------|------|-------|
| Ortalama | 66.50 | 0.22 | 0.54 | 0.56 | 314.7 | 381.7 | 338.9 | 16.0 | 14.7 | 14.7 | 9.95 |
| Median | 67.50 | 0.20 | 0.50 | 0.55 | 301.5 | 336.0 | 311.0 | 15.0 | 15.0 | 14.5 | 9.41 |
| Std. Deviasyon | 8.22 | 0.13 | 0.25 | 0.27 | 54.0 | 116.0 | 79.1 | 4.1 | 2.2 | 1.7 | 2.30 |
| Minimum | 52 | 0.02 | 0.02 | 0.00 | 235 | 236 | 242 | 10 | 10 | 11 | 7.20 |
| Maksimum | 80 | 0.50 | 1.00 | 1.00 | 407 | 601 | 512 | 33 | 19 | 18 | 14.62 |

Kısaltmalar. GK0; Başlangıçtaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK1; 1. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK3; 3. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, FK0; başlangıçtaki foveal kalınlık, FK1; 1. aydaki foveal kalınlık, FK3; 3. aydaki foveal kalınlık, TO0; başlangıçta göz içi basıncı, TO1; 1. ayda göz içi basıncı, TO3; 3. ayda göz içi basıncı.

Tablo 2. Çalışma grubunun operasyon öncesi ve sonrası EDGK, FK ve göz içi basınç değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları (T Testi).

| | GK0- GK1 | GK0- GK3 | GK1- GK3 | FK0-FK1 | FK0- FK3 | FK1- FK3 | TO0- TO1 | TO1- TO3 | TO0-TO3 |
|---|--------------|--------------|-------------|---------|-------------|-------------|-------------|-------------|---------|
| P | 0.001 | 0.001 | 0.534 | 0.004 | 0.001 | 0.070 | 0.090 | 0.051 | 1.000 |

Kısaltmalar. GK0; Başlangıçtaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK1; 1. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK3; 3. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, FK0; başlangıçtaki foveal kalınlık, FK1; 1. aydaki foveal kalınlık, FK3; 3. aydaki foveal kalınlık, TO0; başlangıçta göz içi basıncı, TO1; 1. ayda göz içi basıncı, TO3; 3. ayda göz içi basıncı.

Tablo 3. HbA_{1c} ve çalışma parametrelerinin korelasyonu (Pearson korelasyon testi)

| | GK0 | GK1 | FK0 | GK3 | FK1 | Yaş | FK3 | TO0 | TO1 | TO3 |
|---|-------|-------|------|-------|------|-------|-------|-------|------|-------|
| N | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 |
| r | -0,21 | -0,27 | 0,07 | -0,19 | 0,38 | -0,08 | 0,019 | -0,30 | 0,06 | -0,19 |
| P | 0,24 | 0,13 | 0,68 | 0,31 | 0,03 | 0,63 | 0,92 | 0,10 | 0,71 | 0,31 |

Kısaltmalar. GK0; Başlangıçtaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK1; 1. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, GK3; 3. aydaki en iyi düzeltilmiş görme keskinliği, FK0; başlangıçtaki foveal kalınlık, FK1; 1.aydaki foveal kalınlık, FK3; 3. aydaki foveal kalınlık, TO0; başlangıçta göz içi basıncı, TO1; 1. ayda göz içi basıncı, TO3; 3. ayda göz içi basıncı.

Tartışma

Katarakt cerrahisi sonrası DMÖ, katarakt cerrahisi, DR veya her ikisinin sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası postoperatif MÖ insidansında artış olmakta ancak genellikle bu iki sebep arasında ayırım yapmak kolay değildir. Bu hastalarda, interlökin-6 ve VEGF gibi sitokinlerin artması ve kan-retina bariyerinde bozulma olmaktadır. Mikroanevrizmalar ve anormal kılcal damarlar yoluyla retina içi ve subretinal boşluğa sızıntı ve eksudasyon gerçekleşmekte ve bu biyokimyasal ve hücrel değişiklikler ile makula ödemi gerçekleşmektedir [12].

Katarakt cerrahisi sonrası gerçekleşen postoperatif makula ödemi çoğu zaman ameliyattan sonra 6 ay içinde kendiliğinden düzeler, ancak diyabetik makula ödemi devam etme eğilimindedir [13,14]. Bu nedenle, MÖ varsa 6 ay boyunca takip edilerek gerekirse medikal tedavi, lazer veya anti VEGF tedavisi önerilir [14].

Dowler ve ark. [15] hafif retinopatili olgularda ameliyat sonrası ortaya çıkan makula ödeminin genellikle çözüldüğünü belirtmişlerdir. Bu çalışmada 6 hafta içinde olguların yarısında MÖ gelişmiş bunların yarısı 6 ay içinde, dörtte üçü ise bir yıl içinde kendiliğinden gerilemiştir. Kwon ve ark. [16] çalışmalarında MÖ olmayan DR olgularını katarakt cerrahisi sonrası değerlendirmiştir. Bu çalışmada 19 olguda makula ödemi oluşmuş (%18) ve gözlerin %68'i 6 sonra ay kendiliğinden düzelmiştir. Aynı çalışmada makula ödeminin pik yapma insidansı 1. ay olarak belirlenmiş ancak MÖ oranı bir önceki çalışmaya göre daha düşük belirtilmiştir. MÖ insidansı farklı çalışmalarda %29 ile %56 arasında değişmektedir [15,17,18]. Kwon ve ark. [16] çalışmalarında, fokal ya da grid lazer yapılmamış olguları çalışma dışı bırakmamıştır. Bizim çalışmamızda da 1. ayda FK pik yapmış, 3. ayda ise azalma eğilimine girmiştir. Bu da makula ödeminin patogenezinde rol oynayan mediatörlerin 1. ayda etkisinin azaldığını göstermektedir. Pate ve ark. [19] diyabetik hastalarda katarakt cerrahisi sonrası VEGF seviyelerini ön kamaradan aldıkları aköz sıvılarındaki VEGF ve diğer sitokinlere bakarak değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ilk gün normal değerlerin yaklaşık on katı artış görülmüştür. İlk ayın sonunda VEGF seviyeleri anlamlı azalma (yine de normalin yaklaşık 2,5 kat fazlası) göstermiştir. Bu çalışma 1. ayda ortaya çıkan FK artışını açıklar niteliktedir.

Çalışmamızda katarakt cerrahisi sonucu postoperatif dönemde olguların tümünde 1. ayda EDGK istatistiksel olarak anlamlı olarak artmıştır. Fakat olguların %85 inde ilk ayda makula kalınlığında artma gözlenmiş, %15 inde değişiklik olmamış ya da azalmıştır (2 olgu, %6). Makula ödemi ile EDGK arasında tam bir korelasyondan söz edilememiştir.

Diyabetik retinopatili hastalarda katarakt cerrahisi sonrası retinopatideki progresyon konusunda çelikili çalışmalar vardır. Krepler ve ark. [18] Squirell ve ark. [20] ve Romero-Aroca ve ark. [21] yaptıkları prospektif çalışmalarında diğer gözleriyle karşılaştırdıklarında katarakt cerrahisi sonrası diyabetik retinopatide anlamlı bir değişiklik olmadığını ifade etmişlerdir.

Hong ve ark. [22] daha geniş bir seride (n = 190) alt grupları da analiz ederek yaptıkları çalışmada ise fakik gözlere nazaran cerrahi uygulanan gözlerde riskin iki kat arttığını belirtmişlerdir. Farklı çalışmalarda bu çelişki, randomizasyon eksikliği veya çalışma biçiminin farklılığından kaynaklanabilir. Diğer çalışmalarda diyabetik retinopatisi olan ancak makula ödemi olmayan hafif-orta DR olan hastalar değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise makula ödemi olan refrakter olgular değerlendirilmiştir. Çalışmamızda 1. ayda FK istatistiksel olarak anlamlı olarak yükselmiş (ortalama 381 µm) ancak bu aydan sonra tekrar azalmaya başlamıştır 3. ayda daha düşük değerlere ulaşmıştır.

(ortalama 341 µm). Her iki değer de başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada ortaya çıkan ilginç bir bulgu da HbA_{1c} ile 1. ay arasında orta derecedeki korelasyondur. Buna göre yüksek HbA_{1c} değeri postoperatif ilk ayda FT değerini olumsuz olarak etkilemektedir. 3. ay değerinde ise bu korelasyon bulunamamıştır.

Çalışmamızın en büyük eksikliği kontrol grubunun olmamasıdır. Kontrol gruplarıyla ve farklı tedavi gruplarıyla yapılacak çalışmalar katarakt cerrahisi sonrası DMÖ de makula ödeminin yönetilmesinde aydınlatıcı bilgiler verecektir.

Sonuç olarak, diyabetik retinopatisi olan hastalar katarakt cerrahisinden fayda görmektedir. İlk aydan itibaren makula kalınlığı başlangıç değerlerine dönmeye başlamaktadır. Rehabilitasyonu hızlandırmak için eğer mümkünse operasyon öncesi grid veya fokal lazer ile makula ödemi kontrol altına alınmalı, mümkün değilse operasyon sonrası sık kontrol yaparak gerekirse ek tedavi uygulanmalıdır. Bu kontrollerde ve ilave tedavilerde yol göstericimiz OKT olmalıdır.



Çıkar çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14: 39-43.
2. Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002; 17: 167-80.
3. Cunliffe IA, Flanagan DW, George ND, et al. Extracapsular cataract surgery with lens implantation in diabetics with and without proliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 9-12.
4. Schatz H, Atienza D, McDonald R, et al. Severe diabetic retinopathy after cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 314-21.
5. Aiello LP, Avery RI, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480-7.
6. Canton A, Burgos R, Hernandez C, et al. Hepatocyte growth factor in vitreous and serum from patients with proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 732-5.
7. Menchini N, Bandello F, Brancato R, et al. Cystoid macular edema after extracapsular cataract and intraocular lens implantation in diabetic patients without retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 208-11.
8. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy-growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 697-701.
9. Hee MR, Puliafito CA, Wong C, et al. Quantitative assessment of macular edema with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1019-29.
10. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-67.
11. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 712-5.
12. Meyer CH. Current treatment approaches in diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2007; 221: 118-31.
13. Gass JD, Norton EW. Cystoid macular edema and papilledema following cataract extraction. A fluorescein fundoscopic and angiographic study. *Arch Ophthalmol* 1966; 76: 646-61.
14. Benson WE. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1992; 3: 396-400.
15. Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106: 663-8.
16. Kwon SI, Hwang DJ, Seo YJ, Park IW. Evaluation of Changes of Macular Thickness in Diabetic Retinopathy after Cataract Surgery. *Korean J Ophthalmol* 2011; 25: 238-42.
17. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with nonproliferative diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1355-63.
18. Krepler K, Biowski R, Schrey S, et al. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240: 735-8.
19. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy-growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 697-701.
20. Squirrel D, Bhola R, Bush J, et al. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 565-71.
21. Romero-Aroca P, Fernandez-Ballart J, Almena-Garcia M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32: 1438-44.
22. Hong T, Mitchell P, de Loryn T, et al. Development and progression of diabetic retinopathy 12 months after phacoemulsification cataract surgery. *Ophthalmology* 2009; 116: 1510-4.

■ Original Article

Polikistik over sendromlu hastalarda artmış ürik asit düzeyleri ve klinik ile ilişkisi*Increased uric acid levels and clinical relationship in polycystic ovary syndrome*

Havva KESKİN¹, Özge TİMUR^{2a}, Yasemin KAYA³, Mustafa UTLU², Faruk YILDIZ², Esra ADEMOĞLU⁴, Melek KADI⁵, Mehmet Emin BUDAK², Hakan GÖZCÜ², Hakan SEVİMLİ², Şenay ARIKAN⁶, Ayşe ÇARLIOĞLU⁷, Zeynep KAMALAK⁸

¹Medeniyet Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

²Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Erzurum

³Ordu Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ordu

⁴Bolu Abant İzzet Baysal Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu

⁵Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Erzurum

⁶Kırıkkale Üniversitesi Endokrinoloji Bilim Dalı, Kırıkkale

⁷Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji Kliniği, Erzurum

⁸Buhara Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Erzurum, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Polikistikover sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur. Klinik ve biyokimyasal özellikleri metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. Metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci, serum ürik asit düzeyi ile ilişkilidir. Çalışmamızda PKOS hastalarında serum ürik asit düzeylerinin laboratuvar ve klinik ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz Endokrin Kliniğ'in'de takip edilen 172 PKOS hastası, 34 yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu kontrol grubu toplam 206 olgu katılmıştır. Erken folliküler fazda, 12 saat açlık sonrası kan örnekleri alınmıştır. Bazal serum hormon düzeyleri immunoassay ile değerlendirildi.

Bulgular: Ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır (4,25 ± 1,07 PKOS, 3,7 ± 0,79 kontrol, P = 0,048). Ürik asit ile VKİ, total kolesterol, insülin, siklus süresi, Ferriman Gallwey skoru arasında pozitif anlamlı korelasyon, HDL kolesterol ile anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Çok değişkenli logistik regresyon yapıldığında ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak iki kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda PKOS grubunda ürik asit düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuş ve bu yüksekliğin yaş ve VKİ'den bağımsız olduğu görülmüştür. Ürik asit ile kardiyovasküler risk faktörü olan kolesterol, Trigliserit, VKİ, insülin arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Klinik gösterge olan Ferriman Gallwey, siklus süresi açısından da pozitif korelasyon saptanmıştır. Artmış ürik asit düzeyleri PKOS hastalarında kardiyovasküler hastalık oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olabilir, klinikte olumsuz sonuçları gösterebilir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyovasküler, polikistik over sendromu, ürik asit

Corresponding Author ^a: Dr. Özge TİMUR, Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Çat Yolu Palandöken, Erzurum, TURKEY

Phone: 0090 442 2325337 e-mail: ozgetimur@yahoo.com

Received 30.11.2015, accepted 06.01.2016

doi: 10.18663/tjcl.69201

ABSTRACT

Aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder that affects women of reproductive age. Clinical and biochemical characteristics are similar to metabolic syndrome. Insulin resistance in patients with metabolic syndrome is associated with serum uric acid levels. In our study, we aimed to investigate the relationship between serum uric acid levels and clinical and laboratory in PCOS patients.

Material and Methods: 172 PCOS patients and, 34 years old, body mass index (BMI) matching control group of a total 206 cases attended to endocrinology outpatient clinic were included in the study. At early follicular phase, blood samples were taken after a 12-hour fasting period. Basal serum hormone levels were measured by immunoassay.

Results: Uric acid levels was significantly higher in PCOS than control group (4.25 ± 1.07 PCOS, 3.7 ± 0.79 control, $P = 0.048$). Uric acid levels were positively correlated with BMI, total cholesterol, insulin, cycle time, Feriman Gallwey score and negatively correlated with HDL cholesterol levels. Uric acid levels were 2 times higher than in PCOS group independent to age and BMI with multivariate logistic regression.

Conclusion: Uric acid levels in study group was significantly higher independent to age and BMI. Cardiovascular risk factors; LDL, insulin, triglycerides, BMI was positively correlated with uric acid in PCOS group. Clinical indicators; Feriman Gallwey score and cycle time was also positively correlated. Elevated uric acid levels in PCOS patients may be an independent risk factor for cardiovascular disease, may show negative results in the clinic.

Key words: cardiovascular disease, polycystic ovary syndrome, uric acid

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık endokrin bozukluktur [1]. İlk defa 1953 yılında amenore ve klinik hiperandrojenemisi olan hastalarda tipik polikistikover morfolojisinin görülmesi ile tanımlanmıştır. Fikir ayrılıkları olmasına rağmen genel olarak kabul edilen tanımlama alta yatan adrenal ya da hipofizer bir hastalık olmaksızın hiperandrojenizmle birlikte kronik anovulasyon olmasıdır [2]. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte ultrasonografi (USG) bulguları da tanıda yer almaya başlamıştır [3]. Ancak USG'de görülen over morfolojisi tanı için yeterli değildir ve koşul da değildir [4,5].

PKOS etiopatogenezi multifaktöriyeldir. Genetik, moleküler ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. PKOS hiperandrojenemi ve PKO'nun basit bir kombinasyonu değildir. Uzun dönemde sağlık üzerine pek çok olumsuz etkileri bulunmaktadır. PKOS'da sıkça bulunan hiperinsülinemi, insülin direnci, pankreas beta hücre fonksiyonlarında bozulma ve tip 2 diyabet riskinde artış, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Bu bozukluklar kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Ayrıca kronik anovulasyon endometrial kanser riskini arttırmaktadır [6].

Ürik asit, insanlarda pürin metabolizmasının son ürünü olarak ksantin oksidaz enzimi etkisiyle ksantinden oluşur. Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olan diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve insülin direnci gibi birçok klinik durum, serum ürik asit düzeyi ile de ilişkilidir. Yapılan çalışmaların birçoğunda, serum ürik asit yüksekliğinin kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler olaylardan kaynaklanan ölüm riskini artırdığı gösterilmiştir [7]. Ürik asit, oksidatif stres ve oksijen radikalleri oluşumu, vazodilatör kapasitenin bozulması, nitrik oksit aktivitesinin azalması, inflamasyon ve trombosit adezyonu gibi, birçok proaterojenik süreçle ilişkilidir [8].

Pek çok klinik ve biyokimyasal özellikleri metabolik sendrom ile benzerlik gösteren PKOS, metabolik sendromun bir varyantı olarak kabul edilmektedir [9-11]. Metabolik sendromlu hastalarda insülin direnci, serum ürik asit düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda hiperüriseminin insülin direnci göstergesi olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir [12]. Ancak PKOS'da ürik asit düzeylerinin normal olduğu ve insülin direnci ile ilişkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [13,14].

Biz de bu çalışmamızda PKOS hastalarında serum ürik asit düzeylerinin klinik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin Kliniğinde takip edilen 172 PKOS hastası dahil edilmiştir. Kontrol grubu yaş ve VKİ uyumlu 34 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamız Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmamız Helsinki ilkeler deklarasyonuna uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm hasta ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında biyokimyasal analizör (Beckman Coulter AU 2700 Plus clinical chemistry autoanalyzer) yardımı ile ölçülmüştür. Çalışmaya alınan tüm hastaların ürik asit, insülin, kolesterol, VKİ, follikül stimulan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) ve prolaktin (PRL) değerleri analiz edilmiştir. Hasta grubu PKOS tanısı Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbi Derneği (ESHRE/ASRM) tanı kriterlerine göre belirlenmiş olan hastalardan oluşturulmuştur. Çalışmada elde edilen bulguların istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciencesfor IBM) 17.0 programı kullanıldı. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama

± standart sapma olarak gösterildi. Gruplar arasındaki ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile, ortanca değerler yönünden fark ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı iki sayısal değişken arasındaki korelasyon, Pearson'ın iki değişkenli korelasyon testi ile incelendi, bunun dışındaki durumlarda ise Spearman'ın korelasyon testi uygulandı. Kategorik değişkenlerdeki farkın önemliliği Pearson's ki-kare veya Fisher'in kesin sonuçlu ki-kare testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli lojistik regresyon modeli seçim yöntemleri ile tahmin edilen modeller olabilirlik oran istatistiği ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık seviyesi olarak 0,05 kullanılmış olup $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 172 PKOS hastası, 34 kontrol grubu dahil edilmiş olup her iki grubun demografik ve biyokimyasal verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

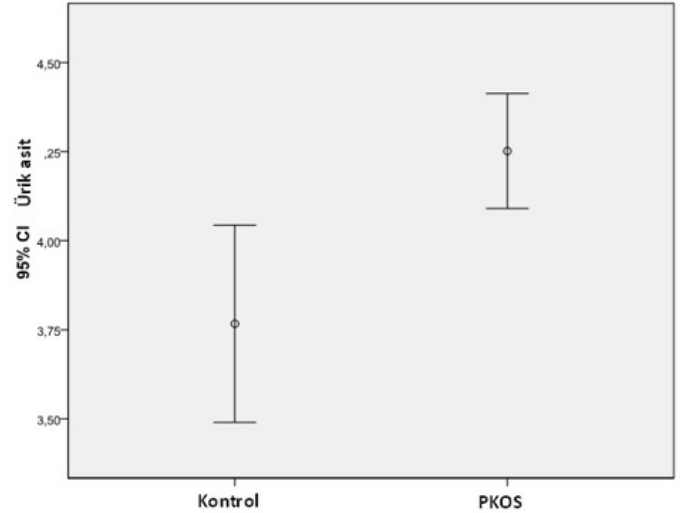
Tablo 1. PKOS ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri.

| | PKOS (n=172) | Kontrol (n=34) |
|--------------------------|------------------|-----------------|
| Sayı (n) | 172 | 34 |
| Yaş (yıl) | 27,73 ± 7,25 | 27,88 ± 7,44 |
| VKİ (kg/m ²) | 25,63 ± 6,17 | 21,84 ± 3,82 |
| Ürik asit (mg/dL) | 4,25 ± 1,07* | 3,7 ± 0,79 |
| CRP (mg/dL) | 1,01 ± 1,43 | 0,87 ± 0,62 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 169,57 ± 37,07 | 165,61 ± 32,36 |
| Trigliserit (mg/dL) | 108,56 ± 65,15 | 77,69 ± 33,15 |
| LDL (mg/dL) | 101,65 ± 34,25 | 96,31 ± 29,05 |
| HDL (mg/dL) | 51,99 ± 12,04 | 58,62 ± 16,78 |
| Açlık kan şekeri (mg/dL) | 89,51 ± 15,30 | 86,94 ± 11,29 |
| AST (mg/dL) | 20,87 ± 7,41 | 16,94 ± 4,43 |
| ALT (mg/dL) | 18,77 ± 13,40 | 15,29 ± 11,53 |
| GGT (mg/dL) | 17,80 ± 23,27 | 15,96 ± 24,53 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,67 ± 0,12 | 0,61 ± 0,10 |
| HOMA | 2,83 ± 2,94** | 1,48 ± 0,78 |
| TSH (µU/ml) | 1,9 ± 1,2 | 1,80 ± 1,37 |
| FSH (µU/ml) | 5,57 ± 4,11 | 6,76 ± 1,78 |
| LH (µU/ml) | 7,21 ± 7,36 | 5,72 ± 2,82 |
| Testosteron (µU/ml) | 46,26 ± 36,43*** | 25,01 ± 21,5* |
| DHEAS (µU/ml) | 215,51 ± 112,48 | 182,46 ± 85,50 |
| Feriman Gallwey skoru | 10,33 ± 2,28*** | 0,07 ± 0,46*** |
| Siklus Süresi | 46,85 ± 16,03*** | 28,05 ± 1,77*** |

*P = 0,048, **P = 0,003, ***P = 0,001

PKOS ve kontrol grubu metabolik sendrom açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hasta bulunmazken, PKOS grubunda 21 hastada metabolik sendrom saptanmıştır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,045$). Bozulmuş açlık şekeri açısından gruplar karşılaştırıldığında kontrol grubunda 3, PKOS grubunda 53 hastada bozulmuş açlık şekeri saptanmıştır. Bu bulgu da istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,024$)

Gruplar incelendiğinde ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda kontrol grubuna göre 2 kat daha yüksek olduğu görülmüştür ve bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıdır ($P = 0,048$) (Şekil 1).



Şekil 1. PKOS ve kontrol grubunda ürik asit düzeyleri.

PKOS grubu ve kontrol grubunun siklus süreleri ve Feriman Gallwey skorları karşılaştırılmıştır. Siklus süreleri ve skor değeri PKOS grubunda daha yüksek saptanmıştır ($P < 0,005$).

Ürik asit ile diğer değişkenler arasındaki korelasyonu belirlemek için Pearson korelasyon testi uygulanmıştır. HDL hariç diğer değişkenler ile (insülin $r = 0,346$ $P = 0,000$, HOMA $r = 0,147$ $P = 0,048$, VKİ $r = 0,368$ $P = 0,001$, CRP $r = 0,224$ $P = 0,009$, total kolesterol $r = 0,240$ $P = 0,001$, LDL kolesterol $r = 0,273$ $P = 0,000$, ALT $r = 0,27$ $P = 0,000$, AST $r = 0,302$ $P = 0,000$, GGT $r = 0,172$ $P = 0,015$, DHEAS $r = 0,162$ $P = 0,029$, total testosteron $r = 0,160$ $P = 0,03$), Feriman Gallwey skoru $r = 0,55$ $P = 0,001$, siklus süresi $r = 0,77$ $P = 0,000$) pozitif korelasyon, HDL ($r = -0,145$ $P = 0,042$) ile negatif korelasyon saptanmıştır. Ürik asit ile korelasyon gösteren değişkenler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. PKOS hastalarında ürik asit düzeyleri ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon.

| Değişkenler | r | P |
|-----------------------|--------|--------|
| Açlık Kan Şekeri | 0,114 | 0,104 |
| İnsülin | 0,346 | 0,000* |
| HOMA | 0,147 | 0,048* |
| VKİ | 0,368 | 0,001* |
| CRP | 0,224 | 0,009* |
| HDL | -0,145 | 0,042* |
| Total kolesterol | 0,240 | 0,001* |
| Trigliserit | 0,222 | 0,001* |
| LDL | 0,273 | 0,000* |
| Yaş | -0,013 | 0,855 |
| Bel çevresi | -0,192 | 0,094 |
| ALT | 0,270 | 0,000* |
| AST | 0,302 | 0,000* |
| GGT | 0,172 | 0,015* |
| ALP | 0,059 | 0,409 |
| TSH | 0,081 | 0,245 |
| IFG | 0,21 | 0,003* |
| Metabolik sendrom | 0,22 | 0,001* |
| DHEAS | 0,162 | 0,029* |
| Total testosteron | 0,160 | 0,03* |
| Feriman Gallwey skoru | 0,55 | 0,001* |
| Siklus Süresi | 0,77 | 0,000* |

*P < 0,05

Multivariate regresyon yapıldığında ürik asit düzeylerinin PKOS grubunda yaş ve VKİ'den bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. Ürik asit düzeyleri diğer değişkenlerden bağımsız olarak PKOS grubunda yüksektir.

| | β | P |
|-----------|---------|--------|
| Ürik asit | 0,726 | 0,048* |
| Yaş | -0,010 | 0,841 |
| VKİ | 0,185 | 0,012 |

*P < 0,05

Tartışma

Polistik over sendromu (PKOS) tanı ve tedavisi halen tartışma konusu olan bir hastalıktır. Etiyopatogenezinde birçok faktörün birlikte rol aldığı PKOS metabolik sendrom ile benzerlik göstermektedir. PKOS hastalarında da kardiyovasküler hastalık riskinde artış bulunmaktadır. Macut ve ark. çalışmasında 30 yaş üzerinde olan PKOS hastalarında serum lipid düzeyleri, sistolik-diyastolik kan basıncı, karotis intima media kalınlığı, kan şekeri, bazal insülin ve HOMA değerleri 30 yaş altındaki PKOS hastaları ile karşılaştırılmış ve tüm parametreler 30 yaş üstü hastalarda daha yüksek saptanmıştır [15]. Çalışma sonucunda 30 yaş üstü PKOS hastalarında VKİ'den bağımsız olarak serum lipid düzeyleri ve kan basıncındaki değişikliklere bağlı olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artış saptanmıştır. Gill tarafından yapılan bir çalışmada trombotik olaylar ve metabolik değişikliklere bağlı olarak PKOS hastalarında kardiyovasküler olaylarda artış saptanmıştır [16]. Uludağ ve ark. tarafından yapılan çalışmada PKOS'da yaygın görülen

obezite, hiperinsülinemi ve artan CRP'nin, PKOS'daki artan kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu PKOS'da kötü metabolik parametrelerin kontrolünde, obezite ile mücadelenin önemli bir koruyucu hekimlik olduğu bildirilmiştir [6].

PCOS adölesan döneminde başlayan, hayatın her dekatını etkileyen, diabet, hipertansiyon, dislipidemi, erken kardiyovasküler olay gibi olumsuz sonuçlara yol açan bir klinik durumdur. Adölesan döneminde aşırı fruktoz tüketimine bağlı ortaya çıkan hiperürisemi, buna bağlı artan obezite, artan hipertansiyon, dislipidemi hali hazırda böbrek, kalp, endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır [17]. PCOS hastalarında, aşırı fruktoz tüketiminin engellenmesi, hiperürisemiyi önleyebilmektedir. Aşırı fruktoz tüketiminin engellenmesi adölesan döneminde kardiyovasküler primer korunma için koruyucu hekimlikte göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir.

Kardiyovasküler hastalık riski için birçok faktör mevcuttur. Serum ürik asit seviyesindeki artış bu faktörlerden biridir. Zayıf bir organik asit olan ürik asit pürin metabolizmasının ürünüdür. Hipoksantin ksantine ve ksantinde ürik aside okside olur [18]. Ksatinoksidaz ile katalizlenen ürik asit üretimi sırasında hücre fonksiyon bozukluklarının önemli sebeplerinden biri olan artmış vasküler oksidatif strese rol oynayan oksijen yan ürünleri oluşur. Reaktif oksijen ürünleri ve artmış ürik asit düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile orantılıdır [19]. Ürik asit artışının kardiyovasküler hastalık oluşumuna etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir [20-23]. Bu çalışmalarda artmış ürik asit düzeylerinin endotelial disfonksiyon ve azalmış nitrik asit üretimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Khosla ve ark. endotelial hücre kültüründe yaptıkları çalışmalarında ürik asidin nitrik oksit ve vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) oluşumunu azalttığını göstermişlerdir [21]. Yıldız ve ark.'nın çalışmasında artmış ürik asit düzeylerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24].

PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğunu gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların ortak noktası PKOS ve metabolik sendromun benzer özellikleridir. Bu çalışmalarda hastaların VKİ oranları, serum lipidleri, insülin direnci ve HOMA düzeyleri artmış bulunmuştur [25,26]. Bu metabolik durum kardiyovasküler hastalık riskinde artış ile sonuçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da HOMA düzeyleri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda metabolik sendrom kriterlerini karşılayan hasta sayısı PKOS grubunda fazla saptanmıştır. Orio ve ark.'nın yaptığı çalışmada PKOS hastalarında bulunan metabolik değişikliklerin tip 2 diyabet ile benzer olduğu gösterilmiştir [25]. Ravn ve ark.'nın çalışmasında PKOS hastalarında insülin direnci, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, dislipidemi ve protrombotik durumun diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara yol açtığı gösterilmiştir [26]. Bizim çalışmamızda da PKOS grubunda bozulmuş açlık glukozu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

PKOS'lu hastalar, yaş ve VKİ olarak eşleştirilen kontrol grubuna göre daha yüksek oranda subklinik vasküler patolojilere sahiptir. Bu PKOS'da daha hızlı ilerleyen aterosklerotik sürecin göstergesi olarak kabul edilmektedir [27]. Bizim çalışmamızda

yaş ve VKİ gibi faktörlerden bağımsız olarak ürik asit düzeyleri PKOS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. HOMA, VKİ, CRP, total kolesterol, LDL, trigliserit, Feriman Gallwey skoru ve siklus süresi ile pozitif anlamlı korelasyon HDL ile negatif korelasyon bulunmuştur PKOS'un klinik göstergeleri olan Feriman Gallwey skoru ve siklus süresi artışı ürik asit düzeyleri ile ilişkilidir.

Sonuç olarak, ürik asit ile PCOS arasında doğrudan bir ilişki olduğu görülmüştür. Aynı şekilde kardiyovasküler risk faktörlerinden olan insülin düzeyleri, HOMA, bozulmuş açlık glikozu, metabolik sendrom, total kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, CRP, HDL-kolesterol ile ürik asit arasında da bir ilişki olduğunu saptanmış, ürik asit ile PCOS'nun kliniği olan siklus süresi, Feriman Gallwey skoru, DHEAS, testosteron arasında ilişki görülmüştür. Tüm bu bulgular doğrultusunda kendisi kardiyovasküler hastalık için artmış risk taşıyan polikistik over sendromunda artmış ürik asit düzeylerinin bu riski daha da artıracağı kanaatindeyiz. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
2. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p.377-84.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
4. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992; 327: 157-62.
5. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries, a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
6. Kousta E, Efstathiadou Z, Lawrence NJ, et al. The impact of ethnicity on glucose regulation and the metabolic syndrome following gestational diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 36-40.
7. Cristine E, Berry MH, Joshua MH. Xanthine oxido reductase and cardiovascular disease, molecular mechanism and pathophysiological implication. *J Physiol* 2004; 555: 589-606.
8. Manzato E. Uric acid. An old actor for a new role. *Intern Emerg Med* 2007; 2: 1-2.
9. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-25.
10. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-13.
11. Wild RA. Hyperandrogenism, implications for cardiovascular disease In: Redmond GP, ed. 1995, *Androgenic Disorders*. New York: Raven Press; p.261-78.
12. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 78: 25-9.
13. Luque-Ramírez M, Alvarez-Blasco F, UriolRivera MG, Escobar-Morreale HF. Serum uric acid concentration as non-classic cardiovascular risk factor in women with polycystic ovary syndrome: effect of treatment with ethinyl estradiol plus cyproteroneacetate versus metformin. *Hum Reprod* 2008; 23: 1594-601.
14. Anttila L, Rouru J, Penttilä T, Irjala K. Normal serum uric acid concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 2405-7.
15. Macut D, Bacevic M, Bozic-Antic I, et al. Predictors of subclinical cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome: inter relationship of dyslipidemia and arterial blood pressure. *Int J Endocrinol* 2015. doi: 10.1155/2015/812610.
16. Gill SK. Cardiovascular risk factors and disease in women. *Med Clin North Am* 2015; 99: 535-52.
17. Johnson RJ, Lanaspas MA, Gaucher EA. Uric acid, a danger signal from the RNA world that may have a role in the epidemic of obesity, metabolic syndrome and cardiorenal disease: evolutionary considerations. *Semin Nephrol* 2011; 31: 394-9.
18. Schulz E, Gori T, Münzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34: 665-73.
19. Bergamini C, Cicoira M, Rossi A, Vassanelli C. Oxidative stress and hyperuricemia, pathophysiology, clinical relevance, and the therapeutic implications in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 444-52.
20. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008; 359: 1811-21.
21. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739-42.
22. Gersch C, Palii SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of nitric oxide by uric acid. *Nucleos Nucleot Nucl* 2008; 27: 967-78.
23. Zharikov S, Krotova K, Hu H, et al. Uric acid decreases NO production and increases arginase activity in cultured pulmonary artery endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2008; 295: 1183-90.
24. Yildiz BS, Sahin A, Aladag NB, Yildiz M. Association of endogenous melatonin with uric acid and traditional cardiovascular risk factors in healthy young male. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 233-7.
25. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 39-51.
26. Ravn P. New paradigms in PCOS, impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Clinical approach. *Minerva Ginecol* 2015; 67: 217-23.
27. Wild RA, Grubb B, Hartz A, Van Nort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 255-9.

■ Original Article

Akciğer kanserinde prognostik faktörler

The prognostic factors in lung cancer

Nesimi GÜNAL^{1a}, Gültekin GÜLBAHAR², Erman Bağatur ÖZTÜRK³, Ünal SAKINCI⁴, Koray DURAL¹

¹Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale,

²Dr. Nafiz Körez Sincan Devlet Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Ankara

³Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul

⁴Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kars, TÜRKİYE

ÖZ

Amaç: Akciğer kanseri tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde kadınlarda ve erkeklerde birinci sırada yer almaktadır. Cerrahi rezeksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda en önemli tedavi şeklidir. Ancak rezeksiyon uygulanan erken evre hastalarda bile sağkalım istenilen seviyelere ulaşamamaktadır. Bu çalışmanın amacı cerrahi rezeksiyon uygulanan KHDAK hastalarında sağ kalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntemler: 2003 ile 2006 yılları arasında KHDAK nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 71 hastada çalışmaya dahil edildi. Hastalar, bir yıllık takip sonunda hayatta olanlar (Grup I, n = 37) ile bir yıllık takip sonunda exitus olanlar veya nüks gelişenler (Grup II, n = 34) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında hastaların, şikayet, laboratuvar bulguları, tümör yerleşim yeri, çapı, lenf nodu durumu, evre ve tedavi şekli açısından farklılıklar araştırıldı.

Bulgular: En büyük tümör çapı grup I'de ortalama 40,2 mm, grup II'de ise 51,0 mm idi (P < 0,05). Otuzdört hastada N0, 17 hastada N1, 20 hastada da N2 vardı ve lenf nodu evresi grup I'de anlamlı olarak düşük saptandı (P < 0,05). Her iki grup evre yönünden evre I, II ve III olarak karşılaştırıldı ve evre grup I'de anlamlı olarak düşük saptandı (P < 0,05). Grup I ve grup II için ortalama CEA değerleri sırasıyla 3,26 ile 7,67 ng/mL'di (P < 0,05). Grup I ve grup II için ortalama CA 19-9 değerleri sırasıyla 13,35 ve 30,04 ng/mL'di (P < 0,05). Her iki grup arasında balgam çıkarma dışında anlamlı fark saptanmadı (P < 0,05).

Sonuçlar: Akciğer kanseri için tanımlanan prognostik faktörler farklılıklar göstermektedir. TNM evreleme sistemi KHDAK'li hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmekle birlikte aynı grup içinde serum CEA seviyesi benzeri faktörler de prognoza etki edebilmektedir. Ancak klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur.

Anahtar kelimeler: Akciğer kanseri, prognoz, cerrahi rezeksiyon, evre, sağkalım

Corresponding Author : Dr. Nesimi Günel, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

Phone: 0090 0505 640 30 02 e-mail: nesimigunal@yahoo.com.tr

Received 24.03.2016, accepted 05.04.2016

doi: 10.18663/tjcl.32532

ABSTRACT

Aim: Lung cancer is the leading cause of cancer related deaths among women and men worldwide. Surgical resection is the treatment of choice in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). However, survival does not reach to desired levels even in patients with resection in an early stage. The aim of this study is to investigate the factors that may affect on survival in patients with NSCLC.

Material and Methods: Seventy-one lung cancer patients who treated with surgical resection between 2003 and 2006 were included in this study. The patients were divided into two groups as, group I the surviving patients (n = 37) and group II the patients died or with recurrent cancer (n = 34), after a follow-up period of one year. These two groups were compared for symptoms, laboratory findings, tumor localization, tumor size, lymph node status, stage and treatment modality.

Results: The mean longest dimension of the tumor was 40.2 mm in group I and 51.0 mm in group II (P < 0.05). N status was significantly lower in group I (P < 0.05) as 34 patients have N0, 17 patients have N1 and 20 patients have N2 disease. Stage comparison was done according to stage I, II and III and stage was significantly lower in group I (P < 0.05). The mean level of CEA was 3.26 and 7.67 ng/mL in group I and II, respectively (P < 0.05). The mean level of CA 19-9 was 13.35 and 30.04 ng/mL in group I and II, respectively (P < 0.05). There was no significant difference for symptoms except for sputum complaint (P < 0.05).

Conclusion: Prognostic factors identified for lung cancer show variations. TNM staging system seems to be the most accurate factor reflecting the prognosis in patients with NSCLC, while different factors such as CEA may influence on prognosis in the same patients. However, it is difficult to determine the prognosis of an individual, because of the clinical heterogeneity of NSCLC.

Key words: Lung cancer, prognosis, surgical resection, stage, survival

Giriş

Günümüzde yeni tanısal tekniklerin kullanılabilmesine, cerrahi tekniklerdeki ilerlemelere ve cerrahi-dışı tekniklerdeki gelişmelere rağmen dünya genelinde akciğer kanseri için 5 yıllık sağkalım oranları %10-15'i geçmemektedir [1,2]. Akciğer kanseri, tüm kanserlerin %12 ile %16'sını oluştururken, kansere bağlı ölümlerin %17,8 ile %28'i akciğer kanseri nedeniyledir [3-6]. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Dairesi "Kanser Kayıt ve İnsidans Projesi" (KKİP) 1995 yılı verilerine göre ülkemizde en sık görülen kanser akciğer kanseridir ve %22,6 oranındadır [1,2].

Cerrahi rezeksiyon küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda en önemli tedavi şeklidir. Ancak ne yazık ki komplet rezeksiyon uygulansa bile 5 yıllık sağ kalım oranları hiçbir zaman %90-100'lere ulaşmamaktadır [7,8]. TNM evreleme sistemi primer küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmektedir [9,10], ancak evreleme prognozu açıklamakta yetersiz kalabilmekte ve aynı grup içinde farklı faktörler de prognoza etki edebilmektedir [11,12].

Bu çalışmanın amacı cerrahi uygulanan küçük hücreli dışı akciğerli kanserli hastalarda sağ kalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin saptanmasıdır.

Gereç ve Yöntemler

Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra bu çalışmaya, Helsinki İlkeler Deklarasyonu'na uyularak, 2003 ile 2006 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde küçük

hücreli dışı akciğer kanseri nedeniyle cerrahi rezeksiyon uygulanan 71 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastalar, bir yıllık takip sonunda hayatta olanlar (Grup I, n = 37) ile bir yıllık takip sonunda exitus olanlar veya nüks gelişenler (Grup II, n = 34) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Bu iki hasta grubu arasında hasta demografikleri, laboratuvar bulguları, tümöre ait özellikler ve tedavi şekli açısından fark olup olmadığı saptanmaya çalışıldı.

Hastalar "American Joint Committee on Cancer ve Union Internationale Contre le Cancer" tarafından kabul edilen 6. TNM evrelendirme sistemine göre evrelendirildi. Tümörün histolojik analizi Dünya Sağlık Örgütü tarafından kabul edilen sınıflamaya göre yapıldı. T ve N faktörleri patolojik evrelemeye göre evrelendirildi. Tümör lokalizasyonu ve tümör çapı intraoperatif ve patolojik inceleme bulgularına göre belirlendi. Tümör lokalizasyonu, tümör çapı, T ve N faktörleri, evre, tümör histolojisi ve uygulanan cerrahi tipi açısından hastalar karşılaştırıldı.

Çalışmaya daha önce herhangi başka bir tedavi almamış olan hastalar dahil edildi. Uygulanan rezeksiyon prosedürleri standart posterolateral torakotomi ile gerçekleştirildi. Rezeksiyon tipinin kararı preoperatif ve intraoperatif bulgulara göre verildi. Tüm hastalarda rutin olarak en az 3 istasyon mediastinal lenf nodu örnekleme yapıldı. Komplet rezeksiyon yapılmadığı düşünülen ve anrezektabl akciğer kanseri saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tümör belirteçlerinden karsino-embriyojenik antijen ve CA 19-9 değerleri karşılaştırıldı.

Hastalar 3 aylık aralıklarla takip edilip bir yıl sonundaki durumları değerlendirmeye alındı. Bir yılın sonunda hala hayatta olan ve herhangi bir nüks tespit edilmeyen 37 hasta ilk grubu oluşturdu. İlk bir yıl içinde mevcut akciğer kanseri nedeniyle hayatını kaybedenler ile yapılan cerrahi rezeksiyona rağmen lokal nüks veya uzak metastaz gelişen toplam 34 hasta ikinci grubu oluşturdu. Çalışmaya ölümün sadece kansere bağlı olduğu düşünülen hastalar alındı. İlk 30 gün içinde exitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistiksel yöntem

Veriler Microsoft Excel TM programına girildikten sonra istatistiksel analiz için SPSS 11.5 programına aktarıldı. Betimleyici istatistik sonuçları "ortalama değer" ve "yüzde" olarak verildi. İki grup arasında yaş, şikayet süresi, tümör çapı ve tüm laboratuvar bulgularına T-test ile karşılaştırıldı. Geri kalan verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sonuçların değerlendirmesinde P değeri 0,05'in altında olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta yaşı 33 ile 76 arasında dağılım gösterdi. Grup I'de ortalama hasta yaşı 55,89, Grup II'de ise 58,55'ti. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,241$)

Toplam 71 hasta içinde kadın hasta sayısı 5'ti. Bu nedenle cinsiyet faktörü değerlendirmeye alınmadı. Ancak kadın hastaların tümü Grup I'de yer aldı.

Tüm hastalar içinde 10 hastanın herhangi bir şikayeti yoktu. Bu hastalar başka sağlık sorunları nedeniyle yapılan incelemeler sırasında tesadüfen tanı almışlardı. Bu hastaların 6'sı Grup I, 4'ü de Grup II'de yer aldı. Geri kalan hastalarda ise şikayet süreleri 15 gün ile 16 ay arasında değişiyordu. Grup I'de ortalama

şikayet süresi 3,6 ay, Grup II'de ise 5,7 ay'dı. Ancak aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P = 0,154$). Şikayetler arasında sadece balgam çıkarma Grup II'de anlamlı olarak daha fazla görüldü (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların şikayetleri

| | Grup | N (%) | P |
|---------------|------|------------|--------|
| Nefes darlığı | I | 8 (%21,6) | 0,310 |
| | II | 12 (%35,3) | |
| Göğüs ağrısı | I | 11 (%29,7) | 1,000 |
| | II | 10 (%29,4) | |
| Hemoptizi | I | 10 (%27,0) | 0,133 |
| | II | 16 (%47,1) | |
| Kilo kaybı | I | 7 (%18,9) | 0,634 |
| | II | 9 (%26,5) | |
| Öksürük | I | 20 (%54,1) | 0,234 |
| | II | 24 (%70,6) | |
| Balgam | I | 9 (%24,3) | 0,025* |
| | II | 18 (%52,9) | |

Tümör yerleşimi açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı (Tablo 2).

En büyük tümör çapı dikkate alınarak yapılan değerlendirmede her iki grup arasında fark izlendi. En büyük tümör çapı Grup I'de ortalama 40,2 mm (20 ila 80 mm), Grup II'de ise 51,0 mm (20 ile 90 mm) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$).

T durumu için iki grup karşılaştırıldığında Grup II'de 13 hastada T3 ve T4 tümörün olduğu, Grup I'de ise bu sayının 6 olduğu görüldü. Ancak bu durum örnek sayısındaki azlık nedeniyle değerlendirmeye alınmadı (Tablo 3).

Tablo 2. Tümörlerin akciğer ve loblara göre yerleşimleri

| | Sağ akciğer | Sol akciğer | P | | | |
|---------|-------------|-------------|----------|-----------|-----------|-------|
| Grup I | 19 (%51,4) | 18 (%48,6) | 0,474 | | | |
| Grup II | 21 (%61,8) | 13 (%38,2) | | | | |
| | Alt lob | Üst lob | Orta lob | İki lob | Hiler | P |
| Grup I | 12 (%2,4) | 17 (%45,9) | 2 (%5,4) | 2 (%5,5) | 4 (%10,8) | 0,082 |
| Grup II | 8 (%23,5) | 13 (%38,2) | 0 (%0) | 5 (%14,8) | 8 (%23,5) | |

Tablo 3. Tümörün T ve N durumu

| | Grup | T1 | T2 | T3 | T4 | P |
|--------------------|------|------------|------------|------------|----------|-------|
| T durumu (n, %) | I | 3 (%8,1) | 28 (%75,6) | 6 (%16,2) | 0 (%0) | * |
| | II | 2 (%5,9) | 19 (%55,9) | 12 (%35,3) | 1 (%2,9) | |
| | | N0 | N1 | N2 | | |
| N durumu (n, %) | I | 24 (%64,9) | 8 (%21,6) | 5 (%13,5) | | 0,000 |
| | II | 10 (%29,4) | 9 (%26,5) | 15 (%44,1) | | |

N durumunun patolojik evrelendirmesinde 34 hastada N0, 17 hastada N1, 20 hastada da N2 tespit edildi. İki grubun karşılaştırılmasında iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$) (Tablo 3).

TNM evrelemesine göre dağılım Tablo 4'te verildi. Her iki grubun evre yönünden karşılaştırılması evrelerin alt grupları dikkate alınmadan evre I, II ve III olarak yapıldı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0,05$).

Tablo 4. TNM evrelemesi

| | Evre | Grup I | Grup II |
|--------|-------|--------|---------|
| T1N0M0 | I A | 2 | 2 |
| T2N0M0 | I B | 18 | 4 |
| T1N1M0 | II A | - | - |
| T2N1M0 | II B | 6 | 7 |
| T3N0M0 | | 4 | 4 |
| T3N1M0 | | 1 | 3 |
| T1N2M0 | III A | 1 | - |
| T2N2M0 | | 4 | 8 |
| T3N2M0 | | 1 | 5 |
| T1N3M0 | | - | - |
| T2N3M0 | | - | - |
| T3N3M0 | | - | - |

Tablo 5. Uygulanan rezeksiyon tipleri

| Grup | Lobektomi | Bilobektomi | Pnöminektomi | Wedge | P |
|------|------------|-------------|--------------|----------|--------|
| I | 21 (%56,7) | 3 (%8,1) | 12 (%32,5) | 1 (%2,7) | 0,254 |
| II | 16 (%47,0) | 5 (%14,7) | 11 (%32,4) | 2 (%5,9) | 1,000* |

* Her iki grup arasında lobektomi (lobektomi+bilobektomi) yapılanlarla pnöminektomi yapılanlar arasında da anlamlı fark bulunamadı

Tablo 6. Tümörlerin patolojik dağılımı

| Grup | Yassı hücreli karsinom | Adenokarsinom | Karsinoidler | Büyük hücreli karsinom | P |
|------|------------------------|---------------|--------------|------------------------|-------|
| I | 20 (54,1) | 15 (%40,5) | 1 (%2,7) | 1 (%2,7) | |
| II | 18 (%52,9) | 13 (%38,2) | 2 (%5,9) | 1 (%2,9) | 0,927 |

Tablo 7. Hastaların CEA ve CA 19-9 ortalamaları

| | Grup | n | Ortalama \pm SD | P |
|---------|------|----|-------------------|-------|
| CEA | I | 37 | 3,26 \pm 2,60 | 0,005 |
| | II | 34 | 7,67 \pm 8,33 | |
| CA 19-9 | I | 37 | 13,35 \pm 14,29 | 0,018 |
| | II | 34 | 30,04 \pm 37,17 | |

Preoperatif değerlendirmeler ve intraoperatif bulgular ışığında seçilen rezeksiyon tipi açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($P = 0,254$). En sık tercih edilen prosedür olan lobektomi toplam 45 hastaya uygulandı. (Tablo 5).

Her iki hasta grubu arasında tümör histolojisi açısından istatistiksel fark olmadığı görüldü ($P = 0,927$) (Tablo 6).

Karsinoembriyojenik antijen (CEA) normal değer aralığı 0 ile 5 ng/mL arasındaydı. Grup I ve Grup II için ortalama CEA değerleri sırasıyla 3,26 ile 7,67'yd. Grup I'de 9 hastada yüksek değer varken, Grup II'de 15 hastada yüksek değer vardı. İki grup arasında CEA açısından anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$). Karbohidrat antijen (CA) 19-9 normal değer aralığı 0 ile 37 ng/mL arasındaydı. Grup I ve Grup II için ortalama CA 19-9 değerleri sırasıyla 13,35 ve 30,04'tü. Grup I'de 2 hastada yüksek değer varken, Grup II'de 11 hastada yüksek değer vardı. İki grup arasında CA 19-9 açısından anlamlı fark saptandı ($P < 0,05$) (Tablo 7).

Erken postoperatif dönemde exitus olanların dahil edilmediği Grup II'de 18 hasta 1 ve 12. aylar arasında akciğer kanseri nedeniyle exitus oldu. Ölüm sebebi 5 hastada uzak organ metastazı, 13 hastada ise lokal nüksle bağlıydı. Grup II'nin geri kalanını oluşturan 16 hastanın 13'ünde lokal nüks, 3'ünde ise uzak organ metastazı saptandı.



Tartışma

Küçük hücreli dışı akciğer kanserli (KHDAK) hastalarda cerrahi hala en ideal tedavi olmaya devam etmektedir. Tümörün rejyonel ve mediastinal lenf nodlarıyla birlikte tamamının çıkarılması komplet bir rezeksiyon için şarttır. Bu yüzden araştırmacılar, operasyon sırasında varolup, sağ kalım üzerinde ters etki yapabilecek faktörler üzerinde çalışmalar yapmışlardır [13].

KHDAK'li hastalarda prognostik faktörlerin tanımlanması, hasta sağ kalımını artırmak ve malignansinin biyolojisini tam olarak anlamak için çoğu araştırmacının odaklandığı konu olmuştur [14]. KHDAK moleküler ve sellüler orijinleri paylaşan ama farklı klinik davranışlar gösteren ve bundan dolayı da farklı prognoza sahip olan heterojen klinik antiteler grubu olarak tanımlanabilir. Hastalığın sahip olduğu klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur [15].

Uzun dönem sağ kalım multipl faktörlerle belirlenir. En önemli belirleyiciler; tümör boyutu (T), lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) ile belirlenen tümör evresidir. Cerrahi sonuçlarda patolojik evre, klinik evre ile beraber mutlaka açıkça değerlendirilmelidir. Klinik evrelemede, Bulzebruck ve ark. tarafından ortaya konulduğu gibi sıklıkla primer odak (T) yüksek olarak evrelendirilir [16]. Fernando olguların sadece %47'sinde klinik ve patolojik evrelemenin birbirine uyduğunu bildirmişler, olguların %23'ünde ise klinik olarak belirlenemeyen lenf nodu tutulumu saptamışlardı [17]. TNM sınıflandırması küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde uzun takip ve cerrahi karar için klinik olarak çok kullanışlıdır ancak diğer birçok faktörün de prognozu etkileyebileceği gösterilmiştir.

Okada ve ark. 1060 hastayı içeren çalışmalarında kadın hastaların cerrahi sonrası belirgin olarak iyi prognoza sahip olduklarını ancak beş yıldan fazla yaşayan kadın hastalarda ise prognozun göreceli olarak kötü olduğunu ve bunun bazı kadın hastalarda adenokarsinomanın cerrahi sonrası geç dönemde yavaşça ilerleme ve tekrar etme eğiliminden kaynaklanabileceğini belirttiler [18]. Tomita ve ark. cinsiyetle hasta prognozu arasında ilişki olmadığını yayınladı [19]. Bizim çalışmamızda 71 hasta içinde kadın hasta sayısı beşti. Bu yüzden bir karşılaştırma yapılmadı ancak bu hastaların tamamı da bir yıllık takip sonunda hayattaydı ve hiçbirisinde nüks bulgusu yoktu.

Yetmiş yaş üstü hastaların genç olanlara göre daha kötü prognoza sahip oldukları iddia edilmiştir. Jazieh ve ark. cerrahi rezeksiyon uygulanan evre I ve II KHDAK'li 454 hasta içinde 65 yaş üstü hastalarda genç hastalara göre toplam yaşam süresi ve hastalısız yaşam süresini daha kısa bulmuşlardır [14]. Bununla birlikte Ishida ve ark. tüm evrelerde benzer sağ kalım oranları bulmuşlardır [2,20]. Tomita ve ark. yaşla hasta prognozu arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir [19]. Günümüzde dikkatler 80 yaş üstü hastalarda rezeksiyonun etkilerine kaymıştır. 80 yaş üstü hastalarda operasyonun akut riskleri yüksektir, fakat bu hastaların cerrahi rezeksiyon uygulananları kabul edilebilir uzun dönem sağ kalım oranlarına sahiptir [2]. Son dönemde yapılan bir çalışmada yaşla birlikte

artan komorbidite ve azalan performans durumu nedeniyle ileri yaş hastalarda cerrahi uygulama oranının azaldığı, ancak cerrahi uygulanabilenlerde perioperatif mortalite ve sağ kalım açısından genç hastalarla bir fark olmadığı belirtilmiştir [21]. Vansteenkiste ve ark. nın rezeksiyon uygulanan N2 KHDAK'li 140 hasta ile ilgili çalışmasında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) skalasına göre performans durumu 0 olan hastaların 1 olanlara göre 5 yıllık sağ kalım süreleri belirgin olarak fazlaydı [22]. Thomas ve ark. ise komorbidite olarak aterosklerozun kötü bir prognostik faktör olduğunu yayınladı [23]. Hasta yaşının 33 ile 76 arasında dağılım gösterdiği bizim serimizde 1 yıl içinde exitus olan veya nüks gelişen Grup II'de yaş ortalaması Grup I'e göre hafifçe daha yüksek olmasına rağmen (Grup I'de 55,89, Grup II'de 58,55) yaş prognoz üzerinde etkili bulunmadı.

Dünyada en sık görülen malignansilerden biri olarak akciğer kanseri çok sayıda belirti, bulgu ve sendroma sebebiyet verir. Erken evre akciğer kanseri nadiren semptomatiktir. Akciğer kanseri yüksek prevalans göstermesi ve genellikle geç belirti vermesi nedeniyle kansere bağlı ölümün en sık nedeni olmuştur. Erken semptomlar genellikle spesifik değildir ve sıklıkla yaygın görülen başka hastalıkları taklit eder [2]. Kato ve ark. görüntüleme yöntemleriyle tesadüfen tespit edilen hastaların semptomatik hastalara göre daha iyi prognoza sahip olduğunu yayınladı [24]. Yine yakın tarihli bir başka çalışmada asemptomatik hastalarda hafifçe daha iyi prognoz bulundu [22]. Bizim çalışmamızda asemptomatik 10 hasta iki grup arasında eşite yakın bir dağılım gösteriyordu. Ortalama şikayet süreleri açısından iki grup arasında fark vardı (Grup I'de 3,5 ay, Grup II'de 5,7 ay) ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tarihsel süreçte akciğer kanserini görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi sağ kalımı artırmamıştır. Ancak Okamoto ve ark. nın yaptığı çalışmada evre IA adenokarsinoma tanısıyla 1972 ile 1989 yılları arasında tedavi edilen 92 hastada ortalama tümör çapı 2,15 cm iken, 1990 ile 1999 yılları arasında tedavi edilen 106 hastada 1,86 cm idi. Bu iki grup arasında prognoz açısından fark saptandı. Yazarlar bunun son dönemde artan BT kullanımıyla akciğer kanserinin daha erken tespit edilebilmesi ile ilgili olduğunu belirttiler [25]. Akciğer kanserinin erken tespiti için düşük-doz BT ve moleküler belirteçler gibi görüntüleme yöntemleri giderek daha yaygın kullanılabilir hale gelebilir [2]. Tümörün ilk tespiti ile cerrahi eksplorasyon arasındaki süreyi ifade eden ve karmaşık tanılama işlemleriyle artan "terapötik gecikme" Vansteenkiste'nin çalışmasında prognoz üzerinde etkili bulunmamıştır. Bu durum farklı KHDAK tiplerinin uzun "iki katına çıkma süreleri" ile açıklanabilir [22].

Akciğer kanserine ait pek çok belirtinin lokal ilerlemiş hastalık veya uzak metastaz varlığıyla ilişkili olarak prognoz üzerinde ters etki yapacağı düşünülmektedir. Ancak bununla ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. KHDAK'li hastalarda sıkça görülen kilo kaybı uzak metastaz olmaksızın bu hastaların yatkın olduğu kanser anoreksi ve kaşeksi sendromunun metabolik düzensizliklerine de bağlı olabilir. Vansteenkiste cerrahi rezeksiyon öncesindeki üç ay içinde kilo kaybı olan hastalarda prognoz açısından

farklılık saptamadı [22]. Kilo kaybı bizim hastalarımızda da prognoz üzerinde etkili bulunmazken sadece balgam çıkarma açısından hastalar arasında fark bulundu. Tartışmaya fazlasıyla açık olan bu bulgu lokal ileri bir hastalığın kanıtı olabilir. Ancak öksürük, balgam çıkarma gibi spesifik olmayan şikayetler bu hastaların pek çoğunda mevcut olan KOAH ve sigara alışkanlığı nedeniyle zaten varolduğundan bunların prognoza olan etkilerini tanımlamak zordur.

İncelenen tüm prognostik faktörler arasında en anlamlıları ve en çok araştırılanları tümöre ait olanlardır. Tümörün yerleşim yeri, histolojik tipi, evresiyle ilgili birçok faktör üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Thomas ve ark. tümörün sağ veya sol akciğere yöneliminin prognoz üzerinde etkili olmadığını saptadı [23]. Bizim çalışmamızda 1 yıl içinde exitus olan veya nüks gelişen hasta grubunda sağ yerleşim oranı diğer gruba göre fazlaydı ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer bir çalışmada da tümörün sağ veya sol akciğere yerleşiminin prognostik etkisi saptanamamıştır. Tümörün loblar arasındaki yerleşimine bakıldığında Tomita'nın çalışmasında tümörün alt veya üst loba yerleşmesinin prognozu etkilemediği belirtilmiştir [19]. Sawabata ve ark. nın yaptığı çalışmada da tümör yerleşiminin prognostik önemi olmadığı raporlanmıştır [26]. Yine bir başka çalışmada tümörün loblara yerleşimi dışında santral veya periferik yerleşimli olmasının da prognoz üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir [22]. Benzer bir sonuç olarak bizim hastalarımızda da yerleşim yeri açısından farklılık saptanmadı.

Çalışmada yer alan iki grup arasında tümör çapı açısından anlamlı fark bulundu ve tümör çapının büyük olması kötü prognostik faktör olarak kaydedildi. Benzer bir sonuç Sakao ve ark. tarafından yayınlandı. Tümör çapı 20 mm üzerinde olan evre IA adenokarsinomlu hastalarda yaşam süresi 20 mm ve altında olanlara göre daha kısaydı [27]. Okada ve ark. da tümör çapının adenokarsinomlu hastalarda prognoza etkili olduğunu raporladı [28]. Lee ve ark. nın 211 KHDAK'li hasta ile ilgili çalışmasında primer tümör boyutu 3 cm'den büyük olanlarda prognoz daha kötü olduğu bulundu [29]. Yanagi ve ark. ise evre IA KHDAK'inde tümör çapının prognostik önemi olmadığını bildirdi [30].

Akciğer kanseri cerrahisinin temel prensiplerinden birisi bilinen hastalığın komplet olarak rezeke edilmesi ve tüm mediastinal lenf nodlarına eksizyon uygulanmasıdır [31]. Bununla birlikte komplet rezeksiyonun tanımı veya özellikleri ya da lenf nodlarının çıkarılma şekli üzerinde bir fikir birliği yoktur. Farklı otoriteler ve çalışma grupları komplet rezeksiyon için kendi kriterlerini sunmuşlardır [32]. Bu tanımlardan birinde tümör viseral plevra ötesine geçmemiş veya sütür hattını invaze etmemiş olmalı, ayrıca mediastinal nodal tutulum olmamalı ve komplet nodal diseksiyon uygulanmış olmalı denmektedir [33]. Başka yazarlar negatif cerrahi sınırlara ek olarak en uzak mediastinal lenf nodunda mikroskopik tutulum olmaması gerektiğini belirtmişlerdir [34]. Rami-Porta ve ark. hastaları komplet ve komplet olmayan rezeksiyon gruplarına ek olarak bir de rölatif komplet olmayan rezeksiyon

grubuna ayırmıştır. Bu grubu cerrahi sınırları negatif olan ancak mediastinal nodal diseksiyon yapılmayan veya negatif biyopsi sonucu lenf nodları çıkarılmayan hastalardan oluşturmuşlardır. Sonuç olarak ise komplet olmayan rezeksiyonda sağ kalım düşük bulunmuş ancak komplet ve rölatif komplet olmayan rezeksiyon grupları arasında fark bulunmamış ve bu son iki grubun komplet rezeksiyon kategorisine alınabileceğini belirtmişlerdir. Bu akciğer kanseri cerrahisinde çok tartışmalı bir durumdur [32]. Bazıları komplet rezeksiyon için komplet nodal diseksiyon gerekir derken [33] bazıları da rölatif olarak geniş bir örneklemenin yeterli olduğunu savunmaktadır [35]. Ancak "skip" metastaz nedeniyle benign N1 durumlarında bile N2 nodlarda tutulum olabileceği ve küçük, normal görünümüne lenf nodlarının da metastaz barındırabileceği de unutulmamalıdır [2]. Yine Rami-Porta'nın çalışmasına göre mediastinal nodal diseksiyona rağmen 2 veya 9 nolu lenf nodlarında tutulum ve makroskopik plevral tutulum olmaksızın pozitif plevral sıvı varlığında ise prognoz kötü bulunmuştur. Ayrıca terapötik akciğer rezeksiyonu uygulanmayan tanısal veya eksploratuar torakotomi hastalarında da prognoz çok kötü bulunmuştu [32].

Lenf nodlarının değerlendirilmesi preoperatif toraks BT ile başlar. Her ne kadar rutin bir mediastinoskopi uygulaması tartışmalı olsa da torakotomi öncesi büyümüş tüm ulaşılabilir lenf nodlarından biyopsi alınması gereklidir. PET ile pozitif bulunan tüm lenf nodlarına metastaz veya yalancı pozitiflik olasılığını belirlemek için biyopsi uygulanmalıdır. Minimum standart, bir tümörü drene eden her bir lenf nodu istasyonunun sistematik örneklemesidir. Sağ-tarafli rezeksiyonlarda örnekleme mediastinal istasyonlar 2-4, 7-9 ile birlikte trakeobronşial açığı ve interlober alanı (10 ve 11) da içermelidir. Solda ek olarak subaortik ve anterior mediastinal nodları (5 ve 6) içermelidir. Sistematik örnekleme sıkça klinik evreleme ile şüphelenilmeyen patolojik N2 hastalık tespit edilmesi nedeniyle gereklidir. PET ve mediastinoskopi de içeren gelişmiş görüntüleme yöntemleri ile şüphelenilmeyen N2 tespit edilmesi oranı %10'u geçmemektedir. Goldstraw ve ark. klinik N0-1 hastaların %24'ünde patolojik N2 tespit etmişlerdir [2,36]. Bizim hastalarımızda da bazı hastalarda rutin mediastinoskopi uygulanmamakla birlikte patolojik N2 oranı %28,1 (n = 20) olarak bulundu. KHDAK olan hastaları prognoza göre değerlendirip, sınıflandırmak uygun tedavi protokollerinin planlanması için önemli bir uygulamadır. Hasta sağ kalımına etki ettiği belirtilen çok sayıda faktör yayınlanmışsa da, TNM evrelemesinin cerrahi rezeksiyon uygulanan hastalarda sağ kalımla ilişkili olduğu sürekli olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda evre ve N faktörü başka birçok çalışmada olduğu gibi sağkalım ve nüks üzerinde etkili bulundu. 1 yıllık takip sonunda nüks görülmeyen Grup I'de 5 (%13,5) hastada klinik olarak tespit edilmeyen patolojik N2 pozitifliği varken, 1 yıl içinde exitus olan veya nüks görülen Grup II'de bu sayı 15'ti (%44,1). Ayrıca Grup I'de pEvre III olan hasta sayısı 7 (%8,9) iken Grup II'de bu sayı 17 (%50) idi. Jazieh ve ark. nın çalışmasında cerrahi rezeksiyon uygulanan evre I ve II KHDAK'li 454 hastada toplam yaşam süresi sırasıyla 53 ve 24 ay olarak bulundu [14]. Yine bir başka çalışmada KHDAK'inde operasyon sonrası 5 yıl içinde ileri evre ve ileri lenf nodu tutulumu

kötü prognostik faktör olarak bulundu. Aynı çalışmada 5 yıl hayatta kalan hastalarda ise evre veya nodal durumun 5 yıldan sonra prognoza etki etmediği bildirildi [18]. Sakao ve ark.) klinik evre IA periferik adenokarsinoma tanısıyla cerrahi rezeksiyon uygulanan 54 hastanın 2'sinde pN1, 9'unda pN2 saptadılar. Ayrıca bu hastalarda prognoz pN0 olanlara göre daha kötü bulundu [37]. KHDAK'li hastalarda en önemli prognostik faktör mediastinal lenf nodu tutulumunun varlığı veya yokluğudur [19,38]. Patolojik N2 olan hastalar kötü prognoza sahiptir. Ancak pN2 hastalar heterojen bir gruptur ve bazı hasta grupları daha iyi prognoza sahiptir [19]. Komplet rezeksiyon uygulanan pN2 hastalarla yapılan çalışmalarda cN0 hastalık, T1 hastalık, yassı hücreli histoloji, hiler metastaz olmadan skip metastaz, etkilenen nodların sınırlı lokalizasyonda olması ve tek bir N2 istasyonda tutulum olması durumunda prognozun rölaf olarak daha iyi olduğu raporlandı [22,39,40]. Ancak bu faktörlerin çoğu cerrahi öncesi bilinmemektedir. Tomita'nın çalışmasında pN2 hastalar arasında cN0 ve normal serum CEA seviyesi olan ve de komorbiditesi olmayan hastalarda daha iyi prognoz bulunmuştur [19]. Bu durumlar dışında Vansteenkiste mediastinoskopi ile cN2 bulunan hastalarda cerrahi tedavinin sadece kesin bir minimal N2 hastalık varlığında zahmete değer olduğunu söylemiştir [22]. Son olarak N2 hastalıkta rezeksiyon sonrası patolojik bulgulara göre çok az sayıda hastada istenen uzun dönem sağ kalım görülmektedir. Ancak görüntüleme ve/veya invaziv evreleme sonucu cN2 tespit edilen hastalar sıklıkla komplet rezeksiyona uygun değildir ve komplet rezeksiyon uygulansa bile prognoz kötüdür. Bu nedenlerle cN2 hastalıkta primer operasyon çoğu torasik onkoloğa göre kontraendike kabul edilir [2].

Evre IIIB KHDAK genellikle anrezektabl hastalık olarak kabul edilir; ancak lokal T4 hastalıkta N2 veya N3 nodal hastalığa göre farklı biyolojik davranış olabilir. T4 hasta grubu da heterojen bir yapıdadır. T4 KHDAK'inde tutulan komşu organ için yapılan genişletilmiş rezeksiyonun rolü T3 hastalığı kadar iyi tanımlanmamıştır. T4 tümörlerle ilgili en büyük cerrahi tecrübe karinayı tutan tümörlerdedir. Osaki ve ark. rezeksiyon uyguladıkları T4 grubu 76 hastada prognoza pN durumu ve rezeksiyonun komplet olup olmamasının etki ettiğini belirttiler. Ayrıca farklı organları tutan T4 hastalarda farklı prognoz olduğunu belirttiler. Hastaları içinde superior vena kava, özofagus ve vertebra cisminde tutulum olanlarda 1 yıl sağ kalan kimse yoktu. Genel olarak hastalar mediastinal organ tutulumu, satellit nodül varlığı ve malign plevral effüzyon ya da yayılım olarak 3 gruba ayrıldığında ise plevral grupta ilk iki gruba göre prognozun belirgin olarak düşük olduğu görüldü [41]. Bizim hastalarımız içinde sadece 1 hastada T4 tespit dildi. Vertebra tutulumu nedeniyle hemivertebrektomi yapılan hastada 1 yıl sonunda lokal nüks izlendi. Martini ve ark. operasyon için seçilen mediastinal invazyonlu T4 hastalarda komplet rezeksiyon oranının sadece %18 olduğunu yayınladı [42].

Lobektomi günümüzde akciğer kanserli hastalar için standart cerrahi prosedürdür. Bununla birlikte bu prosedürle ilgili operatif mortalite oranı yaklaşık %1'dir. Lobektomi ile birlikte

bilobektomi daha sınırlı rezeksiyonlar olan segmentektomi ve parsiyel rezeksiyona göre daha invazivdir. Sawada ve ark. 76 yaş üstü hastalarla daha genç hastaları karşılaştırdıkları çalışmalarında sınırlı rezeksiyon uygulanan yaşlı hastaların lobektomi uygulananlara göre erken dönemde daha iyi prognoza sahip olduğunu tespit etti. Bu yüzden ileri yaş hastalarda lobektomi ve bilobektominin fazla invaziv olduğunu ve sınırlı bir rezeksiyonun daha yararlı olabileceğini iddia ettiler [21]. Akciğer kanseri çalışma grubunun 1995'te yayınladığı raporda ise sınırlı rezeksiyonun perioperatif mortalite ve morbiditede azalma ve postoperatif pulmoner fonksiyonlarda düzelme ile sonuçlanmadığı belirtildi [43]. Evre I ve II KHDAK olan 454 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise wedge rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi uygulanan hastalar arasında sağ kalım yönünden fark bulunmadığı bildirildi ve özellikle pulmoner rezervi düşük hastalarda sınırlı rezeksiyon uygulamaları önerildi [14]. Vansteenkiste ve ark. rezeksiyon uygulanan N2 hastalarda lobektomi ile pnömonektomi arasında prognoza etki eden bir farklılık saptamadı [22]. Başka bir çalışmada cerrahi rezeksiyon uygulanan 1119 hastada hiçbir evrede rezeksiyon tipi açısından fark saptanmadı [25]. Benzer bir bulgu olarak bizim hasta gruplarımızda da tüm rezeksiyon tipleri benzer dağılım oranları gösterdiler. Song ve ark. 635 hastalık çalışmalarında farklı olarak rezeksiyon tipleri arasında postoperatif pulmoner komplikasyon açısından da fark saptamadılar [44]. Birçok histolojik alt tipe sahip olan KHDAK genellikle aynı stratejiyle tedavi edilir. Ancak her bir hücre tipinin biyolojik davranışı farklıdır. Bizim hasta gruplarımızda tümör histolojik tipinin prognostik öneminin olmadığı görüldü ancak bu konuda da farklı görüşler mevcuttur. Okamoto ve ark. 2006 yılında yayınladıkları geniş serilerinde farklı evre gruplarında farklı sonuçlar buldular. Evre I hastalarda adenokarsinoma olanlarda daha iyi sağ kalım oranları varken evre II hastalarda yassı hücreli karsinomalı hastalar daha iyi prognoz gösterdi. Evre III hastalarda hücre tipi açısından prognostik farklılık saptanmadı [25]. Son dönem bir başka çalışmada Riquet ve ark. genel sağ kalım oranları açısından histolojik tipler arasında fark saptamadı. Ancak musin komponent içeren solid adenokarsinoma olguları rezeksiyon sonrası en düşük sağ kalım sürelerine sahipti [45]. Geçmiş dönemlerde yapılan çalışmalarda ise özellikle evre I akciğer kanserli hastalarda yassı hücreli kanserli olanlar daha iyi prognoza sahip görünmektedir [46,47]. Birçok çalışmada ise tümör histolojisinin prognostik etkisi bulunamamıştır [14,19,26]. Okada'nın 848 hastalık çalışmasında ise yassı hücreli-dışı histolojinin 5 yıllık sağ kalımı olumsuz etkilediği raporlandı [18].

Akciğer kanseri tedavisinde hala istenilen sonuçlara ulaşılamamış olması sağ kalımı etkileyebileceği düşünülen non-anatomik birçok faktörün de araştırılmasına sebep olmuştur. Bunlar arasında en sık araştırılan faktörlerden biri olan kan parametreleri hem prognostik hem de postoperatif komplikasyonlara etkileri açısından incelenmektedir. Üzerinde en çok çalışılan serum parametresi karsinoembriyjenik

antijendir (CEA). Bir serum tümör belirteci olan CEA sıklıkla akciğer kanserli hastalarda kullanılır ve ileri evrelerde %40 ila 60 hastada yükselmiş bulunur [48]. Birçok çalışma yükselmiş preoperatif serum CEA seviyesinin ilerlemiş hastalıkla ve cerrahi rezeksiyon sonrası çok düşük sağ kalımla ilişkili olduğunu raporlamıştır [49,50]. Vansteenkiste'nin rezeksiyon uygulanan N2 hastaları içeren çalışmasında 3 yıl yaşayan 1 hasta dışında preoperatif CEA seviyesi 7,5 ng/ml'den fazla olan hiçbir hasta rezeksiyon sonrası 2 yıldan fazla yaşamadı [22]. Concannon ve ark. CEA seviyesi 6 ng/ml üzeri olan tüm hastaların 3 yıldan önce öldüğünü yayınladı [49]. Vincent ve ark. ise CEA seviyesi 2,5 ng/ml'den az olan hastalarda ortalama sağ kalım süresini 34 ay olarak saptarken, 5 ng/ml üzeri olan hastalarda ise sadece 9 aylık bir ortalama sağ kalım süresi olduğunu belirttiler [51]. Sawabata'nın evre I KHDAK'li hastalarla ilgili çalışmasında serum CEA seviyesinin prognozu tahmin etmede yararlı olduğu, bunun yanı sıra cerrahi sonrası sebat eden yüksek serum CEA seviyesinin bu hastalarda kötü prognozun güçlü bir göstergesi olduğu da iddia edildi [26]. Okada ve ark. nın 1000 hastalık çalışmasında da tüm hasta gruplarında benzer sonuçlar bulundu ve başarılı cerrahi tedaviye rağmen yüksek CEA seviyesi devam eden hastaların dikkatli takip edilmesi gerektiği ve bu hastaların klinik neoadjuvan tedavi çalışmalarının hedefi olabileceğini belirtildi [52]. Bu çalışmalara benzer olarak bizim cerrahi rezeksiyona rağmen 1 yıl içinde nüks gelişen veya exitus olan hastalarımızda da yükselmiş preoperatif serum CEA seviyesi oranı %42 idi ve diğer gruba göre belirgin olarak fazlaydı. Tüm bu sonuçlara rağmen yükselmiş CEA'nın sağ kalım veya nüksü tahmin etmede etkin bir faktör olduğu yaygın olarak kullanılacak şekilde kabul görmemiştir [52]. Ayrıca bazı görüşler göre CEA rezeksiyon öncesi hastaların sadece üçte birinde yükselmiş bulunur ve çoğu hastada seri CEA ölçümleri yapmak boşuna bir çabadır [53]. Günümüzde akciğer kanseri tanısı için ve tarama testi olarak tek başına veya bir arada kullanımı önerilen tümör belirleyicileri yoktur. Bizim çalışmamızda prognostik açıdan etkili bulunan karbohidrat antijen (CA) 19-9 hakkında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. İlk olarak kolorektal kanserlerde tespit edilen CA 19-9 günümüzde daha çok pankreas kanserlerinin takibinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte bilyer sistem ve diğer gastrointestinal sistem ve akciğer kanserlerinde de yüksek bulunabilmektedir [54]. Niklinski ve ark. nın çalışmasında da benzer olarak yükselmiş CA 19-9 seviyesi olan KHDAK'li hastalarda sağ kalım düşük bulunmuştur [55].

Sonuç olarak hasta karakteristikleri ve cerrahi uygulamalardaki farklılıklar nedeniyle prognostik faktörler bir çalışmadan diğerine farklılıklar göstermektedir. TNM evreleme sistemi KHDAK'li hastalarda prognozu en doğru yansıtan faktör olarak görünmekle birlikte aynı grup içinde serum CEA seviyesi gibi farklı faktörler de prognoza etki edebilmektedir. Ancak klinik heterojeniteden dolayı KHDAK'li tek bir hastanın prognozunu belirlemek zordur.

Çıkar çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Cangır AK, Öztürk S, Sak SD: Göğüs Cerrahisi. Akciğer kanserinde epidemiyoloji ve patoloji, İ. Ökten (editör), Türk Göğüs Cerrahisi Derneği, 1. baskı, 2. Cilt; 2003: 1061-1095.
2. Tanoue LT, Henschke CI, Shields TW, et al. General Thoracic Surgery. Carcinoma of the lung, T. W. Shields (editör), 6. baskı, 2. Cilt, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1425-587.
3. Işıtmangil T, Yılmazbayhan D, Kalaycı G. Göğüs Cerrahisi. Akciğer kanserinde tanı, evreleme, patoloji, cerrahi tedavi. M. Yüksel, G. Kalaycı (editörler), 1. baskı, İstanbul, Bilmedya Grup; 2001: 233-62.
4. Deslauriers J, Grégoire J. Clinical and surgical staging of non-small cell lung cancer. Chest 2000-b; 117: 96-103.
5. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 1997-a; 111: 1718-23.
6. Mountain CF: Lung cancer. International staging system for lung cancer, Pass HI, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (editörler), 2. baskı, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2000: 591-601.
7. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al. The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases. Cancer 1977; 39: 1647-55.
8. Barsky SH, Huang SJ, Bhuta S. The extracellular matrix of pulmonary scar carcinomas is suggestive of a desmoplastic origin. AM J Pathol 1986; 124: 412-9.
9. Madri JA, Carter D. Scar cancers of the lung: origin and significance. Hum Pathol 1984; 15: 625-31.
10. Suzuki K, Yokose T, Yoshida J, et al. Prognostic significance of central fibrosis in peripheral adenocarcinoma of the lung. Ann Thorac Surg 1981; 69: 893-7.
11. Sagawa M, Saito Y, Takahashi S, et al. Clinical and prognostic assessment of patient with resected small peripheral lung cancer lesions. Cancer 1990; 66: 2653-7.
12. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, et al. Intentional limited resection for selected patients with T1N0M0 non-small cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 347-53.
13. Kara M, Dikmen E, Kılıç D, et al. Prognostic implications of microscopic proximal bronchial extension in non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 74: 348-54.
14. Jazieh AR, Hussain M, Howington JA, et al. Prognostic factors in patients with surgically resected stages I and II non-small cell lung cancer. Ann Thorac Surg 2002; 70: 1168-71.
15. Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. Chest 2002; 122: 1037-57.
16. Bulzebruck H, Krysa S, Bauer E, Probst G, Drings P, Vogt-Moykopf I. Validation of the TNM classification for lung cancer. Fast results of a prospective study of 1086 patients with surgical treatment. Eur J Cardiovasc Sur 1991; 5: 356-62.
17. Fernando HC, Goldstraw P. The accuracy of clinical evaluative intrathoracic staging in lung cancer as assessed by postsurgical pathologic staging. Cancer 1990; 65: 2503-6.
18. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Harada H, Tsubota N. Long-term survival and prognostic factors with complete resection of non-small cell lung carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 558-62.



19. Tomita M, Matsuzaki Y, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T. Preoperative prognostic factors for pN2 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2006; 12: 15-20.
20. Ishida T, Yokoyama H, Kaneko S, Sugio K, Sugimachi K. Long-term results of operation for non-small cell lung cancer in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1990; 50: 919-22.
21. Sawada S, Komori E, Nogami N, et al. Advanced age is not correlated with either short-term or long-term postoperative results in lung cancer patients in good clinical condition. *Chest* 2005; 128: 1557-63.
22. Vansteenkiste JF, De Leyn PR, Deneffe GJ, et al. Survival and prognostic factors in resected N2 non-small cell lung cancer: a study of 140 cases. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1441-50.
23. Thomas P, Daddoli C, Thirion X, et al. Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1065-70.
24. Kato I, Tominaga S, Ikari A. Lung cancer prognostic factors from the Aichi Cancer Registry. *Jpn J Clin Oncol* 1990; 20: 238-45.
25. Okamoto T, Maruyama R, Suemitsu R, et al. Prognostic value of the histological subtype in completely resected non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5: 362-6.
26. Sawabata N, Ohta M, Takeda S, et al. Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002; 74: 174-9.
27. Sakao Y, Nakazono T, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Predictive factors for survival in surgically resected clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 1157-61.
28. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, Uchino K, Tsubota N. Discrepancy of computed tomographic image between lung and mediastinal windows as a prognostic implication in small lung adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1828-32.
29. Lee JH, Machtay M, Kaiser LR, et al. Non-small cell lung cancer: prognostic factors in patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Radiology* 1999; 213: 845-52.
30. Yanagi S, Sugiura H, Morikawa T, et al. Tumor size does not have prognostic significance in stage Ia non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2000; 18: 1155-8.
31. Martini N, Ginsberg RJ: *Thoracic Surgery. Surgical management.* FG Pearson, J Deslauriers, RJ Ginsberg (editörler). New York, Churchill Livingstone; 1995: 690-705.
32. Rami-Porta R, Mateu-Nawarro M, Freixinet J, et al. Type of resection and prognosis in lung cancer. Experience of a multicentre study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 622-8.
33. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 832-9.
34. Mountain CF: *Lung Cancer. Biologic, physiologic, and technical determinants in surgical therapy in lung cancer*, MJ Straus (editör). 2. baskı, New York, Grune and Stratton; 1983: 245-60.
35. Thomas PA, Piantadosi S, Mountain CF, The Lung Cancer Study Group. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 883-7.
36. Goldstraw P, Mannam GC, Kaplan DK, Michail P. Surgical management of non-small cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 19-28.
37. Sakao Y, Sakuragi T, Natsuaki M, Itoh T. Clinicopathological analysis of prognostic factors in clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1113-7.
38. Martini N, Flehinger BJ. The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Am* 1987; 67: 1037-49.
39. Maggi G, Casadio C, Cianci R, et al. Results of surgical resection of stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer, according to the site of the mediastinal metastases. *Int Surg* 1993; 78: 2013-7.
40. Sagawa M, Sakurada A, Fujimura S, et al. Five-year survivors with resected pN2 non-small cell lung cancer. *Cancer* 1999; 85: 864-8.
41. Osaki T, Sugio KS, Hanagiri T, et al. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1745-51.
42. Martini N, Melamed MR. Multiple primary lung cancers. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 606-12.
43. Ginsberg RJ, Rubenstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 615-23.
44. Song SW, Lee HS, Kim MS, et al. Preoperative serum fibrinogen level predicts postoperative pulmonary complications after lung cancer resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1974-81.
45. Riquet M, Foucault C, Berna P, Assouad J, Dujon A, Danel C. Prognostic value of histology in resected lung cancer with emphasis on the relevance of the adenocarcinoma subtyping. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1988-95.
46. Nesbitt JC, Putnam JB, Walsh GL, Roth JA, Mountain CF. Survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 466-72.
47. Gail MH, Eagan RT, Feld R, et al. Prognostic factors in patients with resected stage I non-small cell lung cancer. A report from the Lung Cancer Study Group. *Cancer* 1984; 54: 1802-13.
48. Vincent RG, Chu TM, Fergen TB, Ostrander M. Carcinoembryonic antigen in 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1975; 36: 2069-76.
49. Concannon JP, Dalbow MH, Hodgson SE, et al. Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1978; 42: 1477-83.
50. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T. Prognostic significance of preoperative serum carcinoembryonic antigen level in lung adenocarcinoma but not in squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10: 76-80.
51. Vincent RG, Chu TM, Lane WW. The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 1979; 44: 685-91.
52. Okada M, Nishio W, Sakamoto T, et al. Prognostic significance of perioperative serum carcinoembryonic antigen in non-small cell lung cancer: analysis of 1,000 consecutive resections for clinical stage I disease. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 216-21.
53. D'Amico TA, Brooks KR, Joshi MM, et al. Serum protein expression predicts recurrence in patients with early-stage lung cancer after resection. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1982-7.
54. Kim JE, Lee KT, Lee JK, Paik SW, Rhee JC, Choi KW. Clinical usefulness of carbohydrate antigen 19-9 as a screening test for pancreatic cancer in an asymptomatic population. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004; 19: 182-6.
55. Niklinski J, Furman M, Laudansky J, Kozlowski M. Prognostic value of pretreatment CEA, SCC-Ag and CA 19-9 levels in sera of patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1: 401-6.

■ Review

Koku fizyolojisi ve koku testleri: derleme

Physiology of smell and smell tests: review

Süheyla KANDEMİR¹, Nuray BAYAR MULUK^{2a}

¹Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, KBB Kliniği, Kırıkkale

²Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Kırıkkale, TURKEY

ÖZ

Bu derleme yazısında; koku fizyolojisi ve koku testleri ele alınmıştır. Koku, maddelerin havaya sürekli yaymış oldukları uçucu, kimyasal moleküllerdir. Koku duyusunun besin maddelerinin tanınmasında, zararlı kimyasal maddelerin etkilerinden kaçınmada, istekli yemek yemede ve sinir sistemi fonksiyonlarının düzenlenmesinde rolü vardır. Koku bozuklukları iletimsel, sensörinöral ya da mikst tipte olmaktadır. Koku fonksiyonunu değerlendirmek çok kolay değildir. Bu değerlendirme birçok parametre ile yapılmaktadır. Uygulanan testler psikofizik testler ve elektrofizyolojik testler olarak ikiye ayrılır. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Koku duyusu bozuklukları, genellikle diğer duyu bozuklukları gibi objektif testler ile değerlendirilmemekte; ve klinisyenler tarafından da ihmal edilmektedir. Bu nedenle bu konunun ilgilendirdiği bölümler olan KBB, Nöroloji ve Aile Hekimlerinin muayenesi sırasında koku gibi duysal sisteme farkındalık artırılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Koku, olfaktör sistem, koku fizyolojisi, koku testleri

ABSTRACT

Physiology of smell and smell tests were discussed in this article. Smell is a sense that derives from sustained release of chemical molecules into the air. Smell has an essential role in recognition of nutrients, protection from harmful effects of chemicals, regulation of eating and nervous system function. Smell disorders conductive, sensorineural or mixed type is. To evaluate the function of smell is not so easy. This assessment is done by many parameters. These tests were divided into psychophysical tests and electrophysiological testing. Psychophysical tests used for the clinical evaluation of smell loss, electrophysiological tests are used primarily for research purposes. Olfactory disorders, are not assessed by objective tests as well as other sensory disturbances; and it is often neglected by clinicians. Therefore, the section that concerns this issue, ENT, neurology and family physician during the examination, aimed to increase awareness of the sensory systems, such as smell.

Key words: Smell, olfactory system, physiology of smell, smell tests

Giriş

Koku, koku alma duyusu ile algılanabilen, genelde çok küçük konsantrasyonda havada çözünmüş olarak bulunan kimyasal maddelerden her biridir. Koku bozuklukları iletimsel, sensörinöral ya da mikst tipte olabilmekte olup, iletimsel koku bozuklukları, nazal ve paranazal sinüs hastalıklarından kaynaklanabilirken, sensörinöral koku bozuklukları ise olfaktör epitel ve olfaktör bulbusu etkileyen travmatik ve toksik nedenler ile gelişebilir [1-6].

Koku fonksiyonunun değerlendirilmesi birçok parametre ile yapılmaktadır. Uygulanan testler psikofizik testler ve elektrofizyolojik testler olarak ikiye ayrılır. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır [1,7-9].

Koku Bölgesi Anatomisi ve Histolojisi

Nazal kavitelelerin tepesinde nazal septuma ve üst konkalara uzanan, koku reseptörlerini içeren özel bir bölüm yer alır. Bu bölüm olfaktör bölümdür. Olfaktör epitel duyu epiteli karakterindedir ve kalın psödostrafiyi kolumnar yapıdadır [10]. Epitelin altında belirgin bir bazal membran bulunmaz. Epitelde olfaktör hücreler, destek hücreler, fırçamsı hücreler ve bazal hücreler olmak üzere dört farklı tip hücre bulunur [11].

Olfaktör reseptör sinirinin miyelinsiz aksonu yaklaşık 0,2 pikometre çapındadır, bu da onu sinir sisteminin en küçüklerinden birisi yapar. Bu aksonlar lamina propria üzerinden geçerler ve hepsi bir araya gelerek olfaktör siniri oluşturan, olfaktör bulbusta sonlanmak üzere kribriform plağı geçen, olfaktör filya denem demetleri oluştururlar [6,12].

Olfaktör reseptör hücreleri, embriyolojik olarak merkezi sinir sisteminden köken aldıkları için gerçek sinir hücresi olmalarının yanı sıra, sürekli dönüşüm geçiren tek memeli sinirleri olmaları nedeniyle eşsizdirler. Her birinin 30–60 günlük bir ömrü vardır ve mitoz bölünme ile diferansiye olmamış bazal hücrelerden kaynaklanan reseptörler tarafından değiştirilirler [6].

Lamina propria, olfaktör akson demetleri, kan damarları, fibröz doku ve çok sayıda Bowman bezlerini içermekte olup, Bowman bezlerinin seröz salgıları, sustentakular (destek) hücrelerin salgıları ile kombine olarak, olfaktör mukozayı kaplayan mukusu sağlar [6].

Olfaktör bulbus ve bulbustan geriye doğru uzanan olfaktör traktus birlikte birinci kranial siniri oluştururlar. Ancak, gerçekte traktus ve bulbus beyin dokusunun beyin tabanından öne doğru büyümesinden ibarettir. Olfaktör bulbus beyin boşluğunu, burun boşluğunun üst ucundan ayıran kribriform plak üzerinde yer almaktadır ve primer olfaktör nöronların sekonder nöronlarla sinaps yaptığı yerdir. Olfaktör reseptör nöronu bipolardır ve üzerinde silya taşıyan çomak şeklinde periferik yumağa "Knob" a sahiptir. Bu hücre nükleusun bulunduğu yerde genişler, daha sonra uzun ince myelinsiz bir aksone dönüşüp olfaktör bulbusa kadar santimetrelerce uzanır. Lamina propriada bu lifler demet oluştururlar ve Schwann tip hücrelerin plazma membranları tarafından bir kılıfla sarılıp

olfaktör siniri meydana getirirler. Bu sinirler kribriform plakta 15-20 adet foraminadan geçerek olfaktör bulbusta sinaps yaparlar [1,13,14].

Koku Fizyolojisi

Fizyolojik olarak burundan geçen hava akımının yaklaşık %50'si orta meadan, %35'i alt meadan ve %15'i de olfaktör bölgeden geçer. Olfaktör bölgeden geçen koku içeren hava olfaktör epitelde yerleşmiş koku hücrelerini uyandırır [15].

Burun hava akımının geçtiği ve geçerken nemlendirildiği, ısıtıldığı, filtre edildiği irregüler bir tüpe benzetilebilir. Nazofarinkse ulaşan hava yaklaşık 25 derece sıcaklığa ve %90 neme ulaşır [16]. Hava akımı inspirasyonla vestibülden nazal kaviteye laminer olarak girer. Hava, nazal valf bölgesinden geçerken akım hızının artışına paralel olarak türbülan akıma dönüşebilir. İstirahat halindeki inspirasyonda hava akımı laminer iken, istirahatteki ekspirasyon ve egzersiz halinde hem inspirasyon ve ekspirasyonda türbülan hale dönüşür [17].

Koku moleküllerinin olfaktör bölgeye ulaştıktan sonra, reseptör hücrelerinin üzerini örten mukusla temasa geçmeleri gerekmektedir. Her koku hücresinde kimyasal koku uyarılarına yanıt veren hücre bölgesi silyumlardır [18].

Koku yüzeyi ile temas eden kokulu madde önce silyumları örten mukus içine sızar. Daha sonra bu madde silyer zardan dışarı taşan bir reseptör proteinine bağlanır. Bu reseptör, membran boyunca içe ve dışa katlanarak membranı yedi kez delen uzun bir moleküldür. Koku maddesi reseptörün dışarı katlanmış bölümüne bağlanır. Katlanmış olan reseptörün iç yüzü ise uç alt birimin birleşmesi ile oluşmuş bir G-proteinine kenetlenmiştir. Reseptör uyarıldığında G-proteininden bir alfa alt birimi koparak uzaklaşır ve reseptör hücre gövdesi yakınında silyer zarın iç yüzüne yapışık halde bulunan adenil siklazı aktive eder. Aktive edilmiş siklaz ise daha sonra çok sayıda hücre içi adenosin trifosfat molekülünü siklik adenosin monofosfata (cAMP) çevirir. Son olarak bu cAMP reseptör hücre sitoplazmasına çok sayıda sodyum iyonlarının akışına izin veren bir diğer komşu zar proteini olan 'kapalı' sodyum kanalını aktive eder. Sodyum iyonları hücre zarının iç yüzüne pozitif yük sağlar ve koku nöronunu uyandır. Oluşan aksiyon potansiyelleri ise bir koku siniri yoluyla merkezi sinir sistemine iletilir [14,19].

Herhangi bir maddenin olfaktif etkisi bazı kurallara bağlıdır [20]:

- Uçucu olup olmaması
- İspirasyon havasındaki konsantrasyonu
- Regio olfaktorica'ya ulaşan havanın miktarı
- Lipid / su erime oranı
- Regio olfaktorica'nın durumu
- Olfaktör yolların bütünlüğü
- Olfaktör kortikal yolların bütünlüğüdür.

Koku reseptörleri uyarılmalarını izleyen ilk saniye içinde yaklaşık %50 oranında adapte olurlar. Daha sonraki adaptasyon ise çok az ve yavaştır. Merkezi sinir sisteminin, bir koku uyarısının başlamasından sonra olfaktor bulbus içindeki koku sinyallerinin iletilmesini baskılamak üzere giderek artan

şiddetli bir feedback inhibisyon geliştirdiği sanılmaktadır [19]. İki kraniyal sinirin burun mukozasında serbest olarak sonlanmaları onlara ek olarak kemoreseptör özelliği sağlar. Olfaktör nöroepitel trigeminal sinirden myelinli lifler de almaktadır. Beşinci kraniyal sinirin myelinize olmayan lifleri ise olfaktör epitelin destek hücreleri arasında bulunur. Trigeminal sinir amonyak kokusu ve acı biber kokusunu alır, fakat sert ve kimyasal iritativ stimulusları ağırlı uyaran olarak algılayabilir. Trigeminal sinir dokunmaya, ısıya, ağrı uyaranına ve pek çok kötü kokuya cevap verir [13,14].

Nazal kaviteye koku temasının burun delikleri ve anterior nazal kavite yoluyla gerçekleştiği düşünülür. Ancak olfaktör epitelin retronazal stimülasyonunun da önemli olduğu ve muhtemelen yemek yeme sırasında tat almada rol oynadığı anlaşılmıştır [1,21].

Koku Bozuklukları

Koku algılama bozukluklarını tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır:

1. Normosmi: Normal koku alma fonksiyonudur.
2. Hiperosmi: Koku duyarlılığının artmasıdır. Koku uyaranlarına karşı aşırı hassasiyet ile karakterize olup hormonal bozukluklarda da görülebilir.
3. Hiposmi: Kokulara karşı duyarlılığın azalmasıdır. Genellikle nazal patolojilere bağlı olarak görülür.
4. Anosmi: Koku duyusunun tam kaybıdır.
5. Heterosmi: Tüm kokuların tek bir kötü koku olarak algılanmasıdır.
6. Disosmi : Koku algılama bozukluğudur. Bunlar:
 - Parosmi: Kokuların kötü koku olarak algılanmasıdır. Endokrin bozukluklar, sifiliz ve epilepside görülebilmekle birlikte, genellikle mezensefalon lezyonlarında görülür.
 - Fantosmi: Koku olmaksızın koku alınmasıdır. Dışarıdan hiçbir uyarı olmadığı halde kötü koku duyulmasıdır. Epilepside, koku merkezini tutan bazı beyin tümörlerinde ve kafa travmalarından sonra görülebilir [1,7].
 -

Koku Bozukluğuna Neden Olan Hastalıklar

A. Organik nedenler

1. İntranazal Sebepler

a. Hava yolu tıkanıklığı

- i. Nazal travma
- ii. Nazal polip
- iii. Allerjik ve vazomotor rinit
- iv. Kronik sinüzit
- v. Intranazal tümörler

b. Mukozal destrüksiyon

- i. Atrofik rinit
- ii. Yaşlılık
- iii. Viral enfeksiyonlar

iv. Kimyasal maddeler ve toksik tozlar [1]

2. İntrakranial Sebepler

- a. Kafa travmaları
- b. İntrakranial tümörler ve lezyonlar
- c. Koku yollarının iskemisi
- d. Enfeksiyon

3. Endokrin Sebepler

4. Konjenital Sebepler

B. Psikiyatrik

1. Histeri
2. Simülasyon

C. İdiopatik [1]

Koku Duyusunun Değerlendirilmesi

Koku Testleri

Koku testleri kişide meydana gelen hastalığı doğrulamada, derecesini belirlemede, gerçekten hasta olmayanları açığa çıkarmada ve hastalığın prognozu açısından yardımcı olur. Tek taraflı ya da çift taraflı koku testinin kullanılması kararı hastanın özgeçmişinden ve fiziksel muayenesinden yola çıkılarak önceden belirlenebilir. Eğer tek taraflı test gerçekleştirilecekse test edilmeyen nostrilin tıkanması önerilebilir [7-9].

Koku testlerinin genel olarak iki çeşidi vardır: Bunlar psikofizik testler ve elektrofizyolojik testlerdir [1,9]. Psikofizik testler koku kaybının klinik değerlendirmesi için kullanılırken, elektrofizyolojik testler öncelikli olarak araştırma amaçlı kullanılmaktadır.

Psikofizik testler

Kokunun klinik olarak değerlendirilmesinde kullanılan psikofizik testler üç grupta toplanabilir [7-9].

-Koku algılama testleri,

-Koku diskriminasyon testleri,

-Koku identifikasyon testleri.

a. Koku algılama testleri (Eşik testleri): Kişinin algılayabildiği en düşük konsantrasyondaki koku, eşik değeri olarak isimlendirilir. Ancak bu konsantrasyon sabit bir rakam değildir ve bir denemeden diğerine kolaylıkla değişebilir. Bu nedenle ortalama eşik değeri matematiksel olarak belirlenir. Koku eşik değerinin saptanmasında üç yöntem kullanılır [9].

Birinci yöntemde, hastaya kolaylıkla algılayacağı konsantrasyondan algılayamayacağı konsantrasyona kadar bir koku uyaran serisi verilir. Bunların konsantrasyonları rastgele seçilir ve uygun sonuçlar alınabilmesi için yüzlerce deneme yapılması gerekir. Doğru yanıtın oranı saptanır. İkidem seçmelide %75, üçten seçmelide %66-67 doğru yanıt performansı, eşik değeri olarak kabul edilir. Bu yöntem çok yaygın değildir ve anlamlı bir eşik değeri saptamak için çok deneme yapılması ve çok zaman harcanması gerekir [9].

İkinci yöntemde, azalan ve artan konsantrasyon serileri ile koku uyaranları verilir. Konsantrasyonların arttığı serilerde, hastanın algılayamayacağı konsantrasyonlardan başlanarak

ve azar azar artırılarak hastanın algılayabileceği miktara kadar çıkarılır. Azalan konsantrasyon serilerinde ise bunun tam tersi yapılır. İki seride, kokunun algılandığı konsantrasyonların kesişme noktası eşik değerinin saptanmasında kullanılır. Bu yöntemin bir varyasyonunda sadece artan konsantrasyon serisinin eşik değeri saptanır, ancak bu teknikte eşik değerleri diğer yöntemlere göre yüksek çıkar [9].

Üçüncü yöntem merdiven yöntemi olarak bilinir ve ikinci yöntemin yaygın kullanılan bir varyasyonudur. Eşik değerine yakın konsantrasyonlarda çalışılır, bu da test süresini kısaltarak büyük bir avantaj sağlar [9].

b. Koku diskriminasyon testleri: Hastadan istenen, kokuyu tanıması, belirlemesi ya da hatırlaması değil, sadece kokular arasında ayırım yapmasıdır. Bunun için üç yöntem kullanılır [9].

En basit olan yöntemde, hastaya verilen iki kokunun aynı mı, farklı mı olduğunu söylemesi istenir. Belli sayıda, aynı ya da farklı koku çiftleriyle yapılan bu testin sonuçları diskriminasyon oranı olarak verilir [9].

Daha yaygın kullanılan ikinci testte ise hastadan biri dışında aynı kokuları içeren bir koku seti içinden farklı olanı seçmesi istenir. Bu test defalarca tekrarlanır ve doğru saptamaların yüzdesi, diskriminasyon skoru olarak kabul edilir [9].

c. İdentifikasyon testleri: Daha karışıktır ve az kullanılır. Bu test için üç temel yöntem vardır [22]:

Birincide, hastadan, kendisine verilen setin içindeki kokuları tanıyıp isimlerini yazması istenir. Ancak, kokuları tanıyan normal bir denek bile bu konuda zorlanmaktadır [22].

Evet/Hayır testinde ise hastaya bir koku koklatılır ve bir koku ismi söylenir. Kokunun bu olup olmadığı sorulur. Doğru bir skor elde edebilmek için de bu testi defalarca tekrarlamak gerekir [22].

Üçüncü test ise çoktan seçmeli bir testtir. Denek kendisine verilen kokunun ismini, kendisine verilen bir koku listesinden seçerek bulmaya çalışır [1,22].

Connecticut Chemosensory Clinical Research Center Test (CCCRC): CCCRC içinde hem koku algılama ve hem de identifikasyon testlerini içerir. Algılama eşikleri deiyonize su ile dilüe edilmiş 9 ayrı butanol seri dilüsyonuyla ölçülür. Sonuç normal insanlarla karşılaştırılır [1,23].

University Of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT): Klinik uygulamalarda koku testi için en yaygın olarak kullanılan araç Doty ve ark. [24] geliştirdiği Pensilvanya Üniversitesinin koku identifikasyon testi yaygın bilinen adıyla "UPSIT" tir. Bu testin İngilizce, İspanyolca, Almanca, Fransızca'ya çevrilmiş versiyonları vardır. UPSIT yaygın bir biçimde kullanılmaktadır ve 4000 kişide yapılmış olan testlere dayanan standartları vardır. Mikrokapsüller halinde depolanmış 40 adet koku maddesinin bir kitapçıkta muhafaza edilmesi ile oluşturulmuş olan UPSIT tanıma testi yaygın olarak kullanılmakta olup; bu testte hasta kapsülü kırarak kokuyu kokladıktan sonra, listede her koku için bulunan dört muhtemel cevaptan birini seçmek zorundadır. Burada %25 şans etkisi mevcuttur. Ayrıca bu testte kullanılan bazı kokular Avrupa'da bilinmemektedir [25].

The Brief Smell Identification Test (B-SIT): Cross-cultural smell identification test (CC-SIT) olarak bilinir. UPSIT'in bir varyantıdır. Oniki madde içerir. Bu uyarıcılar değişik ülkeleri temsil eden (Çin-Fransa-Almanya-İtalya-Japonya-Rusya ve İsveç) denekler tarafından en tutarlı bir şekilde tanımlanan kokulandırıcılardır. Hastanın bu testi tamamlaması yaklaşık olarak 5 dakika almaktadır [1,26].

Odor Stick Identification Test (OSİT): Saito ve ark. [27] ise yeni bir koku prezantasyon seti geliştirmişlerdir. Kokulandırıcı maddelerin mikrokapsülleri sabit bir krem içerisinde birleştirilmektedir. Bu set, testin hedef kitlesine tanıdık gelen birçok değişik kokuyu içermesi için tasarlanmıştır, sabittir ve kullanımı kolaydır [27,28].

Sniffin' sticks: Avrupa'da yaygın olarak kullanılan başka bir test ise "Sniffin' sticks" testidir. Kobal ve Hummel tarafından geliştirilen bu test, eşik aralığında bir testi (n-butanol için koku algılanma eşığının belirlenmesi) ve 2 eşik üstü testi (ayırt etme ve tanımlama) içermektedir [29,30]. Bu test uzun raf ömrü, tekrar kullanılabilme ve kısa sürede uygulanma gibi avantajlara sahiptir. Bu test sayesinde koku eşığı, koku ayırımı ve koku tanımlama testleri yapılmaktadır [31]. Bu test üçlü zorlu seçim testine dayanmaktadır. Testte kullanılan kalemler 14 cm uzunluğunda ve 1.3 cm çapta olup, yaklaşık 4 ml koku solüsyonu içermektedirler.

Elektrofizyolojik Testler

Elektro-olfaktogram (EOG) ya da uyarılmış olfaktör potansiyeller (OERPs) gibi elektrofizyolojik testler genellikle araştırma amaçlı kullanılır. Bunlar ileri derecede teknik, mekanik ve uzmanlık gerektiren cihazlardır.

Elektro-olfaktogram (EOG): Elektrofizyolojik testlerin en periferik olanı elektroolfaktografi (EOG) olfaktor epitele bir elektrot yerleştirilmesi ile elde edilir. Bu işlem sırasında testin sonucunu bozmaması için hiçbir lokal anestezi maddesi kullanılmaması da kişinin konforunu bozan bir durumdur. Bu test olfaktör mukoza hastalıklarını santral hastalıklarından ayırmaya yarar [1,32].

Uyarılmış olfaktör potansiyeller (OERPs): Bu testte kokulu maddeyle uyarımlara bağlı beyin sapı cevapları ölçülür. Bu amaçla perkütanöz elektrotlar skalpe yerleştirilir. Kokulandırıcıların sunumundan sonra tüm elektroensefalografik aktivite kayıt edilir. Amplitüd (genişlik) ve OERPs'lerin latens süresine bakılır. OERPs'ler hastalık similasyonlarının ortaya çıkarılmasında yararlı olabilir [33,34].

Tanımlanan bu testlerin çoğu pahalı teknolojiler gerektirmekte ve çok zaman almaktadır. Yine de klinik kullanımda yerlerini almışlardır. Ancak henüz yeteri kadar yaygın kullanılmamaktadırlar [9].

Koku testleri halen geliştirilmektedir ve henüz altın standart olacak kadar yaygın kullanılan ve kabul edilen bir test belirlenmemiştir.

Koku alma bozukluğu olan bir hastada, yeterli ve doğru öykü alma, fizik muayene, radyolojik muayene ve testler doğru tanı için gereklidir [9].

Biyopsi

Koku epitelindeki hasarı belirlemek amacıyla ender olarak biyopsi yapılır. Prosedürde nazal septumun süperiorundan biyopsi alınır. Bu teknikte olfaktör nöroepitel bölgesindeki solunum epitelinin yaşla ilgili metaplazisinden dolayı çoklu biyopsiler gerekmektedir [1,35].

Olfaktometri

Olfaktometri, temel olarak kokulu gazın kontrollü olarak belli konsantrasyonlarda insan burnuna sunulması ve bu kokunun insanın koku alma duyusu üzerinde yarattığı etkinin ölçülmesi yöntemidir. Bilinen belli bir kokuyu bilinen konsantrasyonlarda insan burnuna sunarak ve yarattığı etkiyi ölçerek burnun koku alma yeteneğini kalibre etmek ve insan burnunu bir detektör olarak kullanarak bilinmeyen koku konsantrasyonlarını tayin etmek olarak 2 ana prensibe dayanmaktadır. Olfaktometri yöntemini kullanarak koku konsantrasyonunu ölçen cihazlara "Olfaktometre" denilmektedir [1,35].

Intravenöz (IV) Koku Testi

Furukawa ve ark. [36] tarafından geliştirilen bir koku testidir. Tiamin propylidisulfide [Alinamin® (Takeda Eczacılık, Japonya)] vitamin B1 türevidir. Sarımsak kokusu verir. Bu test sırasında 10 mg 2 ml Alinamin® sabit bir hızda sol kolda median ven içine 20 sn de verilir. Metabolize olan Alinamin® pulmoner alveollerden atılır. Buradan ekspirasyon havasına karışır ve nazofarenkse gelir. Test sırasında hastaya burundan normal nefes alıp vermesi talimatı verilir. Enjeksiyon ile kokunun algılanması arasında geçen zaman "latent süre" ; algılama ile kokunun kaybolması arasında geçen süre ise "devam etme zamanı" olarak belirlenir. Latent süre koku keskinliği, devam etme zamanı kokuya adaptasyonla ilişkilidir. Normal durumlarda, latent süresi 7-8 saniye ve ortadan kaybolma süresi 1-2 dakikadır. Bu test santral koku bozukluklarını ayırmada ve de prognoz tayininde kullanılabilir.

Koku Hastalıklarının Tedavisi

Koku bozukluklarının tedavisinde öncelikle altta yatan bir patoloji varsa ortadan kaldırmaktır. Tedaviden en fazla yarar görebilecek hasta grubu sinonazal hastalığı olanlardır. Hastalığın medikal tedavisinde sistemik ve intranasal steroidler, antialerjik ilaçlar ve akut rinosinüzitler için antibiyoterapi verilir. Obstrüktif nedenlerle oluşan koku bozuklukları, bu obstrüksiyonun düzeltilmesiyle ortadan kalkar [37].

Olfaktör reseptör hasarına bağlı koku bozukluklarında etkin olacağı varsayılan A ve B vitamini tedavileri denenmiştir. A vitamininin epitel rejenerasyonu sağladığı ve reseptör fonksiyonu açısından gerekli olduğu için teorik temelde başarılı olması beklenir ancak klinik çalışmalarda vitaminlerin koku üzerine iyileştirici etkisi saptanmamıştır [16].

Yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisi düşünülerek çinko tedavisi denenmiş ancak koku üzerine etkinliği görülememiştir. Çinko eksikliği olan bireylerde tat ve koku bozukluğu gelişebilir ve çinko ancak bu bireylerde tedavide etkin olabilir [17].

Post-travmatik ve üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası gelişen koku bozukluğunda yapılacak olan gözlem ve beklemeştir. Vakalarda iyileşme olursa genellikle 1 yıl içinde olmaktadır. Toksin ve ilaçlara bağlı koku bozukluklarının tedavisi bu ajanların kesilmesidir.

Koku bozukluğu olan hastaların hastalıklarını kabul etmeleri ve bununla yaşamaya teşvik edilmeleri gerekmektedir.

Sonuç

Koku alma bozukluğu olan hastalarda hayat kalitesinin etkilendiği, iştah ve kilosunun değiştiği, günlük yaşantı ve psikolojisinin bozulduğu tespit edilmiştir. Koku bozukluğu olan kişilerin koku ile ilgili tehlikeli olay yaşama riskleri artmaktadır. En sık yemek pişirmekle ilgili daha az olarak da bozulmuş yemek, gaz kaçağını fark edememek ve yangın kokusunu alamamak gibi olaylar başına gelmektedir. Yaşanan olayın sıklığıyla koku kaybının derecesi arasında önemli bir paralellik bulunmuştur. Koku bozukluklarının erken tanısı çok önemlidir ve bu konu bazen hasta ve hekimler tarafından ihmal edilmektedir. Tanı için koku testlerinin önemi gözardı edilemez. Bu yüzden koku bozuklukları ve tedavisi konusuna Tıp Fakültesi eğitim programlarında geniş yer verilmelidir. Toplum bu konuda hekimlerce bilinçlendirilerek farkındalıkları arttırılmalıdır.

Kaynaklar

1. Kandemir S. Multipl Sklerozlu hastalarda koku duyusunun değerlendirilmesi. Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim dalı, Uzmanlık tezi, Kırıkkale, 2015.
2. Deems D, Doty R, Hummel T, Kratskin I. Olfactory function and disorders. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Second Edition, edited by Byron J.Bailey. Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia 1998; 25: 317-31.
3. Incesulu A. Koku ve tat. In: Koç C (Ed.) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitabevi, Ankara, 2004; 463-77.
4. Leopold D. Physiology of Olfaction. In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Crause CJ, Richardson MA, Schuller DE. Otolaryngology Head & Neck Surgery 3 th Edition. Mosby-Year Book, Inc.1998; 2: 770-99.
5. Lledo P, Gheusi G, Vincent J. Information processing in the mammalian olfactory system. Physiol Rev 2005; 85: 281-317.
6. SweazeY RD. Olfaction and taste. Fundomental Neuroscience. Churchill Livingstone Inc. 1997; 321-7.
7. Wrobel BB, Leopold DA. Clinical assessment of patients with smell and taste disorders. Otolaryngol Clin North Am 2004; 37:1127-42.
8. Leopold D. Otolaryngology Head & Neck Surgery.Volume Two. Third Edition. Ed. Charles W.Cummings. Mosby year book, Inc. 1993: 770-98.
9. Ileri F. Burun ve Paranasal sinüs hastalıklarında öykü ve muayene. Çelik O (Editör). Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisinde. İstanbul: Turgut Yayıncılık; 2002.s. 339-56.
10. Ballenger JJ. (Çeviri: İnallı S) Burun ve paranasal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi. Editör: Ballenger JJ. Snow JB. Otolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi. Nobel Tıp Kitapevleri, 2000: 3-18.



11. Ovale K W, Nahirney P C. Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitapevi 2009; 333-6.
12. Shepherd G. The olfactory system. Neurobiology (3rd ed) New York Oxford University press 1994; 252-66.
13. Leopold DA. Koku fizyolojisi. Cummings Otolaringoloji Baş Boyun Cerrahisi, Cummings CW (ed), (Ceviri: Koc C), Dördüncü Baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri. 2007: 865-97.
14. Hadley K, Orlandi RR, Fong KJ. Basic anatomy physiology of olfaction and taste. Otolaryngol Clin N Am 2004; 37: 1115-26.
15. Nathan RA, Eccles R, Howarth PH, Steinsvag SK, Toghias A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. J Allergy Clin Immunol 2005;115: 442-59.
16. Probst R, Grevers G, Iro H. Basic Physiology and Immunology of the Nose. In: Basic Otolaryngology. Stuttgart. New York. Thime; 2006; 10-3.
17. Drake L A. Scott Brown's Otolaryngology, 6.th.ed. Oxford, Butterworth Heinemann; 1997.p.1/6/1-16.
18. Karasalihoğlu AR. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2002: 97-114.
19. Guyton AC. Olfactory physiology. Text Book of Medical Physiology. Guyton AC, Hall CE (ed). 10's edn. W.B. Saunders company. 2001: 616-9.
20. Pallanch JF, Mccaffrey TM, Kern EB. Evaluation of Nasal Breathing Function with Objective Airway Testing In: Cummings CW (Ed). Otolaryngol Head Neck Surgery, 3rd edition. Missouri: Mosby – Year Book Inc.; 1988. p.799-832.
21. Small DM, Gerber JC, Mak YE. Differential neural responses evoked by orthonasal compared with retronasal odorant perception in humans. Neuron 2005; 47: 593-605.
22. Briner HR, Simmen D. Smell diskettes as screening test of olfaction. Rhinology 1999; 37: 145-8.
23. Kobayashi M, Reiter ER, Dinardo LJ, Costanzo RM. A new clinical olfactory function test: cross-cultural influence. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133: 331-6.
24. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. Laryngoscope 1984; 94: 176-8.
25. Cameron EL. Measures of human olfactory perception during pregnancy. Chem Senses 2007; 32: 775-82.
26. Doty RL, Marcus A, Lee WW, Development of the 12-item Cross-Cultural Smell Identification Test (CC-SIT). Laryngoscope 1996; 106: 353-6.
27. Saito S, Ayabe-Kanamura S, Takashima Y, Gotow N, Naito N, Nozawa T, et al. Development of a smell identification test using a novel stick-type odor presentation kit. Chem Senses 2006; 31: 379-91.
28. Kobayashi M, Nishida K, Nakamura S, Oishi M, Shiozaki T, Majima Y, et al. Suitability of the odor stick identification test for the Japanese in patients suffering from olfactory disturbance. Acta Otolaryngol Suppl 2004; 553: 74-9.
29. Kobal G, Hummel T, Sekinger B, Barz S, Roscher S, Wolf S, "Sniffin' sticks": screening of olfactory performance. Rhinology 1996; 34: 222-6.
30. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. 'Sniffin' sticks': olfactory performance assessed by the combined testing of odor identification, odor discrimination and olfactory threshold. Chem Senses 1997; 22: 39-52.
31. Eibenstejn, A, Fioretti Ab, Lena C, Rosati N, Amabile G, Fusetti M, Modern psychophysical tests to assess olfactory function. Neurol Sci 2005; 26: 147-55.
32. Hummel T, Knecht M, Kobal G, Electro-olfactogram in man. Soc Neurosci Abstr 1996; 22: 653.
33. Doty RI, Deems DA. Olfactory function and dysfunction. Head and Neck Surgery-Otolaryngology, Bailey BJ, Calhoun KH, Healy GB, Pillsbury HC, Johnson JT, Jackler RK, Tardy EM eds. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001; 247-60.
34. Leopold DA, Hummel T, Schwob JE, Hong SC, Knecht M, Kobal G, Anterior distribution of human olfactory epithelium. Laryngoscope 2000; 110: 417-21.
35. Zusho H. Olfactometry in Japan. Rhinology 1983; 21: 281-5.
36. Furukawa M, Kamide M, Miwa T, Umeda R. Significance of intravenous olfaction test using thiamine propyldisulfide (Alinamin) in olfactometry. Auris Nasus Larynx 1988; 15: 25-31.
37. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. Laryngoscope 2000; 110: 1071-7.

■ Case Report

Nontraumatic spontaneous splenic rupture in the third trimester of pregnancy: a case report

Gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde kendiliğinde gelişen dalak rüptürü: vaka sunumu

Hasan Ali İNAL^{1a}, Zeynep ÖZTÜRK İNAL¹

¹ Department of Gynaecology and Obstetrics, Konya Research and Training Hospital, Konya, Meram, TURKEY

ABSTRACT

Spontaneous splenic rupture in pregnancy is a rare but life-threatening complication requiring urgent surgical intervention. If it remains unrecognized, it can be fatal for both mother and baby. Herein, we present a case of spontaneous rupture of a normal spleen at 28.4 weeks gestation. Early diagnosis and aggressive surgical intervention can provide maternal and fetal survival. In case of a suspected splenic rupture, urgent exploratory laparotomy via a midline vertical incision to allow visualization of and access to bleeding location should be performed to save mother's and baby's lives.

Key words: Pregnancy, rupture spontaneous, spleen

ÖZ

Kendiliğinden dalak rüptürü gebelikte nadir gözlenir fakat acil cerrahi müdahale gerektiren yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Bu makalede 28,4 haftalık gebede kendiliğinden gelişen dalak rüptürü vakası sunulmuştur. Erken tanı ve hızlı cerrahi müdahale anne ve bebeğin hayatını kurtarılabilir. Dalak rüptüründe şüphelenildiği zaman, bebek ve anne hayatı için acil eksploratif laparotomi - kanama yerini görebilmek ve ulaşmak için karın orta hat kesi ile yapılan - yapılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, kendiliğinden rüptür, dalak

Introduction

Spontaneous splenic rupture in pregnancy rarely occurs and results from a trauma or a pre-existing pathology of the spleen such as infectious mononucleosis, leukemia, sarcoidosis, amyloidosis, and malaria [1]. Saxtorph [2] was the first to define splenic rupture in pregnancy. Orloff and Peskin [3] established the following four diagnostic criteria for spontaneous splenic rupture and put these criteria into practice; first no history of trauma, second no history of systemic diseases, third no evidence of perisplenic adhesions suggesting previous trauma, and last both macroscopically and histologically intact splenic parenchyma, vascularity and capsule.

The clinical picture mimics a ruptured ectopic pregnancy, placental abruption, uterine rupture and rupture of uterine vessels or other intra-abdominal vessels such as aneurysms [4]. Splenic rupture during delivery or early postpartum generally occurs due to traumatic incidents, and maternal and fetal mortality are high [5].

The treatment of spontaneous splenic rupture in pregnancy requires splenectomy and blood replacement. However, preoperative diagnosis is rather difficult, and most cases may remain misdiagnosed which leads to a delay in surgical intervention [1].

Herein, we present a case of spontaneous rupture of a normal spleen at 28.4 weeks gestation.

Corresponding Author ^a: Dr. Hasan Ali İNAL, Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Meram, Konya, TURKEY
Phone: +90 533 478 82 99 e-mail: dr.hasanaliinal@yahoo.com

Received 16.09.2015, accepted 24.11.2015

doi: 10.18663/tjcl.42019

Case Report

A 28 year-old woman (gravida II, parity I) who had a history of collapse in the ambulance on her way to the hospital was admitted to the delivery room. After the collapse, she was disoriented, cold, pale, and had a blood pressure of 80/50 mmHg. She did not have any antepartum examinations during the course of her pregnancy. In the delivery room, her blood pressure decreased to 60/40 mmHg with a pulse rate of 120/min. On her physical examination, diffuse abdominal tenderness with rebound and guarding was observed. She had no visible signs of trauma. Intravenous access was established. The patient was immediately given plasma expanders and oxygen. She had no contractions, and the cervical opening was 2 cm. On fetal monitoring, a prolonged fetal heart rate deceleration to 80 beats/min was noted, and no uterine contractions were observed.

Laboratory results revealed increased leukocytes ($19.7 \times 10^9/L$), and reduced erythrocytes ($3.37 \times 10^9/L$) and hemoglobin (7.5 g/dl) levels. Coagulation tests, platelets and liver enzymes were within normal range.

The patient's condition worsened, and pregnancy was terminated with emergency caesarean section due to the occurrence of clinical signs of hemorrhagic shock soon after. On entry into the abdominal cavity, approximately 3.5 L blood and coagulum were observed and aspirated. A low transverse hysterotomy was carried out, a clear amniotic fluid was observed, and a viable male infant was delivered. The birth weight, birth length and Apgar scores of the newborn were 1150 g, 39 cm, and 1/3/6, respectively. The umbilical cord blood pH was 6.91. The gestational age was estimated to be 28.4 weeks. The decision-to-delivery time was 10 min. The adnexa appeared normal bilaterally. The abdominal incision was vertically extended, and an active bleeding was noted at the splenic hilum. This finding was consistent with splenic rupture (Fig. 1), and the patient underwent a splenectomy performed by a general surgeon, the rest of the surgery was uneventful.

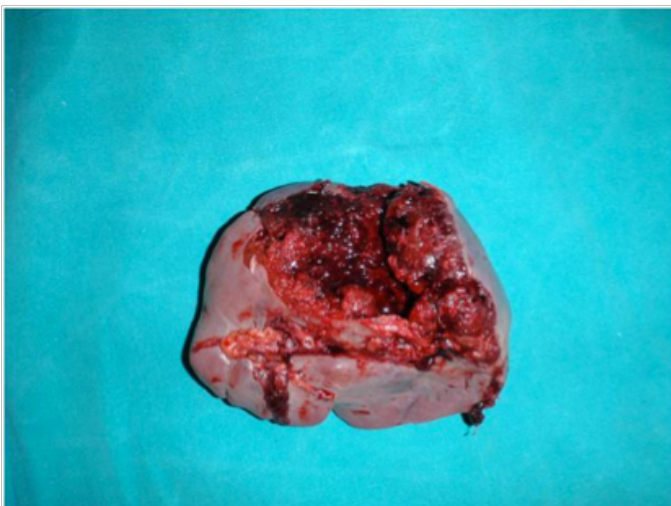


Fig 1. Macroscopic appearance of the splen.

The total measured blood loss of the patient was 3900 mL. Totally, 12 units of packed red blood cells and 4 units of frozen plasma were administered. The postoperative course was unremarkable, and the patient was discharged on the postoperative day 10. The newborn was hospitalized in the neonatal intensive care unit for 35 days and discharged without complications.

Discussion

We report a case of spontaneous idiopathic rupture of a normal spleen at 28 weeks gestation leading to hemorrhagic shock and acute uteroplacental hypoperfusion. The present case was initially diagnosed with placental abruption; however, due to the occurrence of marked clinical signs of hemorrhagic shock, the patient was immediately operated. Owing to rapid surgical intervention, the mother and the baby both survived.

Splenic rupture in pregnancy commonly occurs with a history of trauma at the third trimester of multiple pregnancies in older women. The factors increasing the intra-abdominal pressure such as coughing and vomiting may be responsible for the etiology of splenic rupture in pregnancy. In addition, the hemodynamic changes like increased circulating blood volume and increased circulating hormones such as estrogen and progesterone may cause structural changes to the spleen and may increase the risk of splenic rupture during pregnancy [6]. The major problem associated with splenic rupture in pregnancy is late or misdiagnosis. Splenic rupture in pregnancy is generally mistaken for placental abruption, uterine rupture or ectopic pregnancy [7].

The most frequent clinical symptom is abdominal pain that radiates to the left shoulder. If rupture is not identified or suspected, the patient's condition rapidly worsens and hemorrhagic shock may occur [8]. If the patient is hemodynamically stable, pelvic/abdominal ultrasound and computed tomography are useful diagnostic tools to be used [9]. However, rupture is noticed during surgical exploration in a great majority of the cases. If emergent surgical intervention is not carried out, maternal and fetal deaths are inevitable due to hemorrhagic shock and disseminated intravascular coagulation [10,11].

In conclusion, spontaneous or traumatic splenic rupture in pregnancy is a life-threatening condition. If a pregnant woman with hypotension, tachycardia, collapse or generalized abdominal pain applies to emergency ward or delivery room, the possibility of splenic rupture should be considered in addition to placental abruption, uterine rupture or ectopic pregnancy.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Hoffman RL. Rupture of the spleen. A review and report of a case following abdominal hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 524-30.
2. Saxtorph M. Cited by Schwing C. Ruptur der Milz waehrend der Schwaenger schaft Ruptur. *Zbl Gynaekol* 1980; 4: 291.
3. Orloff MJ, Peskin GW. Spontaneous rupture of the normal spleen; a surgical enigma. *Int Abstr Surg* 1958; 106: 1-11.
4. Furler IK, Robertson DNS. Spontaneous rupture of the splenic artery in pregnancy. *Lancet* 1962; 2: 588-90.
5. Epstein M, King R, Kenney D. Splenic rupture at term. Case report. *Missouri Med* 1983; 80:83-4.
6. Di Vella G, Arpaio A, Marzullo A, Colonna M. Rupture of the spleen or splenic vessels (splenic emergency syndrome) in late pregnancy: a report of two autopsy cases. *Forensic Sci Int* 2008; 176: 1-5.
7. Bljajic D, Ivanisevic M, Djelmis J, Majerovic M, Starcevic V. Splenic rupture in pregnancy - traumatic or spontaneous event? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 115: 113-4.
8. Sakhel K, Aswad N, Usta I, Nassar A. Postpartum splenic rupture. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1207-10.
9. Lubner M, Menias C, Rucker C, et al. Blood in the belly: CT findings of hemoperitoneum. *Radiographics* 2007; 27:109-25.
10. Wang C, Tu X, Li S, Luo G, Norwitz ER. Spontaneous rupture of the spleen: a rare but serious case of acute abdominal pain in pregnancy. *J Emerg Med* 2011; 41: 503-6.
11. de Graaff J, Pijpers PM. Spontaneous rupture of the spleen in third trimester of pregnancy. Report of a case and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987; 25: 243-7.

■ Case Report

A knife which was embedded into the thoracic cavity: an interesting case

Torasik kaviteye gömülü bıçak: ilginç bir olgu

Yücel AKKAŞ^{1a}, Neslihan Gülay PERİ¹, Aysu Hayriye TEZCAN², Bülent KOÇER¹, Tevfik KAPLAN³, Rasih YAZKAN⁴

¹Ankara Numune Research and Training Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara,

²Ankara Numune Research and Training Hospital, Department of Anesthesiology, Ankara,

³Ufuk University Faculty of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Ankara,

⁴Süleyman Demirel University School of Medicine, Department of Thoracic Surgery, Isparta, TURKEY

ABSTRACT

In this case report we present an alternative intubation method and treatment of a patient who had admitted to the emergency department with a stab wound in his thorax. A 75-year-old man was brought to the emergency department with a knife in the posterior side of the thorax. After the anteroposterior lung x-ray was obtained, endotracheal intubation was done with a single-lumen tube in the right lateral decubitus position and the knife which was penetrated to the thorax was pulled out via a thoracotomy. We suggest that such foreign bodies should be withdrawn out with a controlled manner via sternotomy or thoracotomy.

Key Words: Penetrating wound, thoracic wall, thoracic surgical procedures, intubation

ÖZ

Bu olgu sunumunda delici kesici alet yaralanması nedeniyle acil servise başvuran hastaya uygulanan farklı entübasyon ve tedavi yönetimi anlatılmaktadır. Yetmiş beş yaşında bir erkek hasta sırtına saplı bir bıçakla acil servise getirildi. Hastaya anteroposterior akciğer grafisi çekildikten sonra sağ lateral dekübit pozisyonunda tek lümenli tüple endotrakeal entübasyon yapıldıktan sonra torakotomi yapılarak toraksa invaze olan bıçak çıkartıldı. Bu tip yabancı cisimlerin sternotomi veya torakotomi yardımı ile kontrollü olarak çıkartılmasını önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Penetran yaralanma, göğüs duvarı, torasik cerrahi yöntem, entübasyon

Corresponding Author*: Dr. Yücel AKKAŞ. Ankara Numune Research and Training Hospital, Department of Thoracic Surgery, Ankara, TURKEY

Phone: +90 505 4381295 e-mail: y.akkas@yahoo.com

Received 09.11.2015, accepted 08.12.2015

doi: 10.18663/tjcl.09008

This article was presented as a poster at TUSAD 36. National Congress, 15-19 October 2014, in Çeşme-TURKEY

Introduction

Penetrating traumas make up 20-30% of the thoracic injuries. Isolated penetrating thorax traumas usually occur with firearms or with stabbing [1]. Here we present a case who had admitted to the emergency department with a stab wound in his chest. The alternative intubation method and treatment of this interesting case was presented.

Case Report

A 75 year old male patient had admitted to the emergency department with the knife on his back. He was lying on a face down position from the moment he was being stabbed on his back. On physical examination a bread knife, penetrating the thoracic cavity from the 8th intercostal space, 2 cm lateral to left paravertebral line was detected (Fig. 1).



Figure 1. The image of the patient who was admitted to the emergency unit with a knife on his back.

The knife was moving simultaneously with the cardiac beats as seen on the monitor. The respiratory sounds were normal on auscultation. His hemoglobin level was 11.7 g/dl. An anteroposterior chest x-ray was taken on lying position and there was no apparent hemopneumothorax. The radio-opaque knife was visible at the cardiac shadow of the mediastinum (Fig. 2).



Figure 2. The radio-opaque image of the knife in the mediastinum in the anteroposterior chest x-ray.

With the suspicion of an intra-thoracic organ injury, an urgent thoracotomy was planned. As prone position couldn't be given the patient was intubated on the right lateral decubitus position. Left lateral thoracotomy was performed. Dense adhesions between pleural surfaces was separated. The knife was observed to penetrate and transect the superior segment of the lower lobe of the lung which was 3 cm lateral to the location of the entry (Fig. 3).

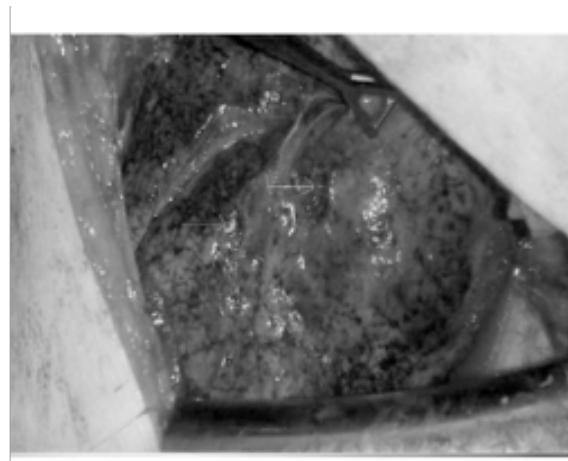


Figure 3. The image of the entry and exit wound of the knife in the superior segment of the lower lobe of the lung.

It was concluded that, the adhesions prevented pneumothorax formation. Fortunately no other intra-thoracic organ damage was detected. The knife was taken out of the thorax in a controlled manner. The parenchymal injury was repaired. The patient was discharged on the 6th postoperative day uneventfully (Fig. 4).



Figure 4. The image of the post-operative postero-anterior chest x-ray.

Discussion

The mortality due to penetrating thorax traumas were between 15-77% depending on the severity of the trauma, number of damaged organs and presence of a great vessel injury. It is seen in males more frequently. Vital organs such as the



heart, lungs, major vessels and diaphragm may be damaged during penetrating thorax traumas, causing morbidity and mortality due to perfusion and oxygenation dysfunction in the body. A multidisciplinary approach, early diagnosis and urgent surgical intervention may yield successful results [2,3].

Emergency radiological imaging are of vital importance in penetrating traumas [3]. We did not have the opportunity to perform a posteroanterior chest x-ray and computerized tomography due to the location of entry of the knife in our patient, which is why we could only evaluate the patient with an anteroposterior chest x-ray.

The fact that the knife was visible in the mediastinal area, lack of hemopneumothorax and the movements of the knife along with the cardiac rhythm first made us think of a cardiac injury. Therefore, we decided that it would be appropriate to take out the knife under direct vision not to cause any major hemorrhage due to suspicion of cardiac and big vessel injury, which was compliant with the literature [3,4].

As intubation in the supine position was not possible due to the occurrence of the event, the patient was intubated in the right lateral decubitus position. Zebele et al [3] also performed an intubation in the lateral decubitus position when taking out a pair of secateurs in the thoracic wall.

As a conclusion if a suspicion of cardiac or great vessel injury arises, the foreign body should be taken out by direct vision by a sternotomy or a thoracotomy. During the diagnostic period extreme caution must be taken in order not to change the position of the foreign object.

Declaration of conflicting interests

The authors declared no conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research and/or authorship of this article.

References

1. Ceran S, Sunam GS, Aribas OK, Gormus N, Solak H. Chest trauma in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 57-9.
2. Altunkaya A, Aktunc E, Kutluk AC, et al. Analysis of 282 patients with thoracic trauma. *Turk J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 15: 127-32.
3. Zebele C, Gianoli M, Elenbaas T, Brink P, Zundert AA. Unusual case of left chest wound. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2011; 19: 349.
4. Laisaar T. Unusual case of self-inflicted thoracic knife wounds with five knives embedded in the left thoracic cavity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 653-4.



Yazım Kuralları

Tıp dergilerine gönderilecek makalelerin standart gereksinimleri ile ilgili tüm bilgileri www.icmje.org internet adresinde bulabilirsiniz.

Amaç ve kapsam:

"**Turkish Journal of Clinics and Laboratory**", hakemli, açık erişimli ve periyodik olarak çıkan, **DNT Ortadoğu Yayıncılık A.Ş.** ye ait bir dergidir. Hedefimiz uluslararası bir tabanda hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikler içeren yüksek kalitede bilimsel makaleler yayınlamaktır. Yılda dört kez çıkmakta olup, TÜBİTAK ULAKBİM DergiPark, Google Scholar, CrossRef, DRJI, InfoBase Index, ISI, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizinin'de erişilebilen ve makalelere doi numarası verilen bilimsel bir tıp dergisidir. Hakemli bir dergi olarak gelen yazılar konsültanlar tarafından, öncelikle, biyomedikal makalelere ait Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Komitesi (www.icmje.org adresinden ulaşılabilir) tarafından tanımlanan standart gereksinimler ile ilgili ortak kurallara uygunluğu açısından değerlendirilir.

Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir. Tıbbın her dalı ile ilgili retrospektif/prospektif klinik ve laboratuvar çalışmalar, ilginç olgu sunumları, davet üzerine yazılan derlemeler, editöre mektuplar, orijinal görüntüler, kısa raporlar ve cerrahi teknik yazıları yayımlayan bilimsel, uluslararası hakemli bir dergidir. Başka bir dergide yayımlanmış veya değerlendirilmek üzere gönderilmiş yazılar veya dergi kurallarına göre hazırlanmamış yazılar değerlendirme için kabul edilmez. Yazıların değerlendirme işlemi sadece <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak yapılmakta ve yayın hakları devir formu gönderilmelidir. Makalelerin "full-text" pdf formuna <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> linkinden ulaşılabilir.

Açık erişim politikası: Turkish Journal of Clinics and Laboratory açık erişimi olan bir dergidir. Kullanıcılar yazıların tam metnine ulaşabilir, kaynak gösterilerek tüm makaleler bilimsel çalışmalarda kullanılabilir.

Aşağıdaki rehber dergiye gönderilen makalelerde aranan standartları göstermektedir. Bu uluslararası format, makale değerlendirme ve basım aşamalarının hızla yapılmasını sağlayacaktır.

Yazarlara Bilgi: Yazıların tüm bilimsel sorumluluğunu yazar (lar) a aittir. Editör, yardımcı editör ve yayıncı dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmez.

Dergi adının kısaltması: Turk J Clin Lab

Yazma adresi: Yazılar e-mail yoluyla sorumlu yazar tarafından, <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> linkini üzerinden gönderilmelidir.

Makale dili: Makale dili Türkçe ve İngilizcedir. İngilizce makaleler gönderilmeden önce profesyonel bir dil uzmanı tarafından kontrol edilmelidir. Yazıdaki yazım ve gramer hataları içerik değişmeyecek şekilde İngilizce dil danışmanı tarafından düzeltilebilir.

Makalenin başka bir yerde yayımlanmamıştır ibaresi: Her yazar makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, editöre sunum sayfasında belirtmelidirler. 400 kelimedenden az özetler kapsam dışıdır. Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

Değerlendirme: Dergiye gönderilen yazılar format ve plagiarizm açısından değerlendirilir. Formata uygun olmayan yazılar değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir. Bu tarz bir zaman kaybının olmaması için yazım kuralları gözden geçirilmelidir. Basım için gönderilen tüm yazılar iki veya daha fazla yerli/yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir. Makalenin dergiye gönderilmesi veya basıma kabul edilmesi sonrası isim sırası değiştirilemez, yazar ismi eklenip çıkartılmaz.

Basıma kabul edilmesi: Editör ve hakemlerin uygunluk vermesi sonrası makalenin gönderim tarihi esas alınarak basım sırasına alınır. Her yazı için bir doi numarası alınır.

Yayın hakları devri: <http://www.dergipark.ulakbim.gov.tr/tjclinlab> adresi üzerinden online olarak gönderilmelidir. 1976 Copyright Act'e göre, yayımlanmak üzere kabul edilen yazıların her türlü yayın hakkı yayıncıya aittir.

Makale genel yazım kuralları: Yazılar Microsoft Word programı (7.0 ve üst versiyon) ile çift satır aralıklı ve 12 punto olarak, her sayfanın iki yanında ve alt ve üst kısmında 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Yazı stili Times New roman olmalıdır. "System International" (SI) unitler kullanılmalıdır. Şekil tablo ve grafikler metin içinde referans edilmelidir. Kısaltmalar, kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde verilmelidir. Türkçe makalelerde %50 bitişik yazılmalı, aynı şekilde İngilizcelerde de 50% bitişik olmalıdır. Türkçede ondalık sayılarda virgül kullanılmalı (55,78) İngilizce yazılarda nokta (55.78) kullanılmalıdır. Derleme 4000, orijinal çalışma 2500, olgu sunumu 1200, editöre mektup 500 kelimeyi geçmemelidir. Özet sayfasından sonraki sayfalar numaralandırılmalıdır.

Yazının bölümleri

1. Sunum sayfası: Yazının Turkish Journal of Clinics and Laboratory 'de yayımlanmak üzere değerlendirilmesi isteğinin belirtildiği, makalenin sorumlu yazarı tarafından dergi editörüne hitaben gönderdiği yazıdır. Bu kısımda makalenin bir bölümünün veya tamamının başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını, maddi destek ve çıkar ilişkisi durumu belirtmelidir.

2. Başlık sayfası: Sayfa başında gönderilen makalenin kategorisi belirtilmez (Klinik analiz, orijinal çalışma, deneysel çalışma, olgu sunumu, vs). Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir. Tüm yazarların ad ve soyadları yazıldıktan sonra üst simge ile 1'den itibaren numaralandırılıp, unvanları, çalıştıkları kurum, klinik ve şehir yazar isimleri altına eklenmelidir.

Bu sayfada "sorumlu yazar" belirtmeli isim, açık adres, telefon ve e-posta bilgileri eklenmelidir.

Kongrelerde sunulan sözlü veya poster bildirilerin, başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

3. Makale dosyası: (Yazar ve kurum isimleri bu dosyada bulunmamalıdır)

Başlık: Kısa ve net bir başlık olmalıdır. Kısaltma içermemelidir. Türkçe ve İngilizce yazılmalı ve kısa başlık (running title) Türkçe ve İngilizce olarak eklenmelidir.

Özet: Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır.

Orijinal çalışmalarda özetler, Amaç (Aim), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results) ve Sonuçlar (Conclusion) bölümlerine ayrılmalı ve 250 sözcüğü geçmemelidir. Olgu sunumları ve benzerlerinde özetler, kısa ve tek paragraflık olmalıdır (150 kelime), Derlemelerde 300 kelimeyi geçmemelidir.

Anahtar kelimeler: Türkçe ve İngilizce özetlerin sonlarında bulunmalıdır. En az 3 en fazla 6 adet yazılmalıdır. Kelimeler birbirlerinden noktalı virgül ile ayrılmalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings (MESH)" e uygun olarak verilmelidir. (www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html). Türkçe anahtar kelimeler "Türkiye Bilim Terimleri" ne uygun olarak verilmelidir (www.bilimterimleri.com). Bulunamaması durumunda birebir Türkçe tercümesi verilmelidir.



Metin bölümleri: Orijinal makaleler; Giriş (Introduction), Gereç ve Yöntemler (Material and Methods), Bulgular (Results), Tartışma (Discussion), Kaynaklar (References) olarak düzenlenmelidir. Olgu sunumları; Giriş (Introduction), Olgu sunumu (Case Report), Tartışma (Discussion), Kaynaklar (References) olarak düzenlenmelidir. Şekil, fotoğraf, tablo ve grafiklerin metin içinde geçtiği yerler ilgili cümlenin sonunda belirtilmeli metin içine yerleştirilmemelidir. Kullanılan kısaltmalar altındaki açıklamada belirtilmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Tablolar metin sonuna eklenmelidir. Resimler/fotoğraf kalitesi en az 300dpi olmalıdır.

Etik kurallar:

Klinik araştırmaların protokolü etik komitesi tarafından onaylanmış olmalıdır. İnsanlar üzerinde yapılan tüm çalışmalarda, "Yöntem ve Gereçler" bölümünde çalışmanın ilgili komite tarafından onaylandığı veya çalışmanın Helsinki İlkeler Deklerasyonuna (www.wma.net/e/policy/b3.htm) uyularak gerçekleştirildiğine dair bir cümle yer almalıdır. Çalışmaya dahil edilen tüm insanların bilgilendirilmiş onam formunu imzaladığı metin içinde belirtilmelidir.

Çalışmada "Hayvan" ögesi kullanılmış ise yazarlar, makalenin Gereç ve Yöntemler bölümünde Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (www.nap.edu/catalog/5140.html) prensipleri doğrultusunda çalışmalarında hayvan haklarını koruduklarını ve kurumlarının etik kurullarından onay aldıklarını belirtmek zorundadır.

Teşekkür yazısı: Varsa kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

Maddi destek ve çıkar ilişkisi: Makale sonunda varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve varsa bu kuruluşların yazarlarla olan çıkar ilişkileri belirtilmelidir. (Olmaması durumu da "Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların herhangi bir çıkar dayalı ilişkisi yoktur" şeklinde yazılmalıdır).

Kaynaklar: Kaynaklar makalede geliş sırasına göre yazılmalıdır. Kaynaktaki yazar sayısı 6 veya daha az ise tüm yazarlar belirtilmeli, 7 veya daha fazla ise ilk 3 isim yazılıp ve ark. ("et al") eklenmelidir. Kaynak yazımı için kullanılan format Index Medicus'ta belirtilen şekilde olmalıdır (www.icmje.org). Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanması kabul edilmiş veya DOI numarası almış çalışmalar yer almalıdır. Dergi kısaltmaları "Cumulated Index Medicus" ta kullanılan stile uymalıdır. Kaynak sayısının araştırmalarda 25 ve derlemelerde 60, olgu sunumlarında 10, editöre mektupta 5 ile sınırlandırılmasına özen gösterilmelidir. Kaynaklar metinde cümle sonunda nokta işaretinden hemen önce köşeli parantez kullanılarak belirtilmelidir. Örneğin [4,5]. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Yerli ve yabancı kaynakların sentezine önem verilmelidir.

Şekil ve tablo başlıkları: Başlıklar kaynaklardan sonra yazılmalıdır.

4. Sekiller: Her biri ayrı bir görüntü dosyası (jpg) olarak yüklenerek gönderilmelidir.

Makalenin basıma kabulünden sonra "Dizginin ilk düzeltme nüshası" sorumlu yazara e-mail yoluyla gönderilecektir. Bu metinde sadece yazım hataları düzeltilecek, ekleme çıkartma yapılmayacaktır. Sorumlu yazar düzeltmeleri 2 gün içinde bir dosya halinde e-mail ile yayin idare merkezine bildirecektir.

Kaynak Yazım Örnekleri

Dergilerden yapılan alıntı;

Özpolat B, Gürpınar ÖA, Ayva EŞ, Gazyağcı S, Niyaz M. The effect of Basic Fibroblast Growth Factor and adipose tissue derived mesenchymal stem cells on wound healing, epithelization and angiogenesis in a tracheal resection and end to end anastomosis rat model. Turk Gogus Kalp Dama 2013; 21: 1010-19.

Kitaptan yapılan alıntı;

Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

Tek yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Neinstein LS. The office visit, interview techniques, and recommendations to parents. In: Neinstein LS (ed). Adolescent Health Care. A practical guide. 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1996: 46-60.

Çoklu yazar ve editörü olan kitaptan alıntı;

Schulz JE, Parran T Jr: Principles of identification and intervention. In:Principles of Addicton Medicine, Graham AW. Shultz TK (eds). American Society of Addiction Medicine, 3rd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1998:1-10.

Eğer editör aynı zamanda kitap içinde bölüm yazarı ise;

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In: Headache. First ed., New York: Springer-Verlag;1988:45-67.

Doktora/Lisans Tezinden alıntı;

Kılıç C. General Health Survey: A Study of Reliability and Validity. PhD Thesis, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Psychiatics, Ankara; 1992.

Bir internet sitesinden alıntı;

Sitenin adı, URL adresi, yazar adları, ulaşım tarihi detaylı olarak verilmelidir.

DOI numarası vermek;

Joos S, Musselmann B, Szecsenyi J. Integration of Complementary and Alternative Medicine into Family Practice in Germany: Result of National Survey. Evid Based Complement Alternat Med 2011 (doi: 10.1093/ecam/nep019).

Diğer referans stilleri için "ICMJE Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References" sayfasını ziyaret ediniz.

Kontrol listesi:

1. Editöre sunum sayfası (Sorumlu yazar tarafından yazılmış olmalıdır).
2. Başlık sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Yazarlar, kurumları, sorumlu yazar posta adresi, tüm yazarların e-mail adresleri, sorumlu yazarın telefon numarası).
3. Makalenin metin sayfası (Makale başlığı/kısa başlık Türkçe ve İngilizce, Özet/anahtar kelimeler, Summary/keywords, makale metni, kaynaklar, tablo ve şekil başlıkları, tablolar, şekiller).
4. Tablo ve grafikler metin içinde olmalıdır.
5. Şekiller (En az 300 dpi çözünürlükte olmalıdır) ayrı bir veya daha fazla dosya halinde gönderilmelidir.



ORTADOĞU
HASTANESİ

ORTADOĞU HASTANESİ

Sağlıklı insan, sağlıklı toplum