

ISSN 0250-5150

Cukurova Medical Journal

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

CİLT/VOLUME 41 | SAYI/NUMBER 2 | 2016



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Bilimsel Yayın Organıdır ,
Official Publication of Cukurova University Faculty of Medicine



Cukurova Medical Journal

ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

CİLT/VOLUME 41 | SAYI/NUMBER 2 | 2016

ISSN:0250-5150

Sahibi/Owner

Dekan (Dean)

Dilek ÖZCENGİZ, MD

Fakülte Yayın

**Dokümantasyon Kurulu
(2015-2017)**

**(Board of Publication and
Documentation)**

Lut Tamam, MD

Ali Deniz, MD

Altan Özcan, MD

Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

Bariş Güzel, MD

**Önceki Editörler
(Past Editors)**

Filiz Koç, MD (2012-2015)

Semra Paydaş, MD (2000-2012)

Emin Erkoçak, MD

Editor/Editör

Lut Tamam, MD

Editör Yardımcıları/Associate Editors

Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

Yayın Kurulu/Editorial Board (2016)

M. Bertan Yılmaz, MD

Serhan Küpeli, MD

Gonca Karakuş, MD

Özge Metin, MD

Begül Küpeli, MD

Emre Benlidayı, DDS

Yayın Sekreteri/Editorial Secretary

Tülay Hanoğlu

Mahmut Şimşekçi

ÜÇ AYDA BİR ÇIKAR / PUBLISHED QUARTERLY

YAZIŞMA ADRESİ / CORRESPONDENCE

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Yayın ve Dokümantasyon Kurulu Başkanlığı
"Tıp Fakültesi Dergisi" 01330 Balcalı-ADANA, TURKEY

E-mail: editor.cutf@gmail.com

WEB ADRESİ / WEB SITE

<http://www.scopemed.org/journal.php?jid=80&plng=Turkish>

Bu dergi Thomson Reuters Master Journal List, Emerging Sources Citation Index, Web of Science, Tübitak Türk Tıp Dizini, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizini, Scopemed, Chemical Abstracts, Index Scholar, Google Scholar, Akademik Dizin, Directory of Research Journal Indexing (DRJI)'da yer almaktadır.

This journal is currently indexed in Thomson Reuters Master Journal List, Emerging Sources Citation Index, Web of Science, Tübitak Türk Tıp Dizini, Türk Medline, Türkiye Atıf Dizini, Scopemed, Chemical Abstracts, Index Scholar, Google Scholar, Akademik Dizin, Directory of Research Journal Indexing (DRJI).

BASILDIĞI YER / PRINTED IN

Çukurova Üniversitesi Basımevi – ADANA



Cukurova Medical Journal
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

EDİTÖR / EDITOR

Dr. Lut TAMAM

EDİTÖR YARDIMCILARI / ASSOCIATE EDITORS

Dr. M. Bertan YILMAZ

Dr. Serhan KÜPELİ

YAYIN KURULU BAŞKANI / CHAIRMAN of the EDITORIAL BOARD

Dr. Lut TAMAM

DANIŞMA KURULU / ADVISORY BOARD

Abdullah Tüli	Gökhan Gürbüz	Neslihan Önenli Mungan
Ahmet Barış Güzel	Gökhan Temiz	Neşe Perdahlı Fiş
Ahmet Rencüzoğulları	Gülşen Sezgin	Neşe Yaralı
Ahmet Turan Eyalice	Gülseren Akyüz	Nihal Demircan
Ali Kemal Topaloğlu	Güven Sadi Sunam	Nooran Al Hamidi Hamidi
Ali Rıza Ertürk	Gülşen Sezgin	Nurten Dikmen
Alper Akinoglu	Gülbin Karakoç	Orhan Kemal Salih
Alper Dilli	Gülseren Ağrıdağ	Ömer Aydın
Alper Nabi Erkan	Hacer Yıldızdaş	Özgül Tap
Alptekin Tosun	Hafize Yalınz	Özgür Sümelioglu
Anil Tombak	Hakan Ceyran	Özgür Tarkan
Aşkın Esen Hastürk	Hakan Demirhindi	Özlem Alkan
Atakan Atalay	Hakan Poyrazoğlu	Özlem Hergüner
Ateş Kara	Halil Kaya	Rengin Güzel
Ayfer Pazarbaşı	Handan Birbiçer	Saime Paydaş
Aysun Beyazıt	Handan Canan	Sait Polat
Ayşe Ayan Balkarlı	Hatice Kurdak	Seden Demirci
Ayşe Öner	Hülya Aslan	Selçuk Sızmaz
Ayşenur Oktay	Hülya Özgür	Selim Büyükkurt
Bambang Setiawan	Hüseyin Karasu	Semra Paydaş
Barbaraos Başeskioglu	Hüseyin Özgür Aytaç	Sevgi Özcan
Bayram Altuntaş	İdil Yenicesu	Sibel Başaran
Bayram Kelle	İlker Murat Arer	Sibel Kibar
Begül Yağcı-Küpelı	İsmail Cem Eray	Soner Koltaş
Behice Kurtaran	Kadir Özdel	Suat Gezer
Bilge Burçak Annagür	Kübilay Dalcı	Süheyla Kömür
Cemal Özçelik-	Leman Sencar	Şafak Uygur
Cengiz Eser	Levent Kayrın	Şebnem Örgüç
Çiğdem Devir	Liu Liu	Tahsin Erman
Dar Latief	M. Şah Topçu	Togay Muderris
Dinçer Rıza Yıldızdaş	Mahmut Demirtaş	Turgay Demir
Ebru Esen	Mahmut Kuntay Kokanalı	Ufuk Özgü Mete
Ebru Yenilmez	Mehmet Ali Deveci	Uğur Çakır
Elçin Yoldaşcan	Mehmet Karakaş	Uğur Gökçen
Elif Betül Türkoğlu	Mehmet Keskin	Umut Özyer
Emek Doğer	Mehmet Oğuzhan Ay	Ülker Koçak
Emin Karaman	Mehmet Özülkü	Ümit Çelik
Emrah Ereren	Mehtap Evran	Ümit Kocaman
Emre Cemal Gökçe	Mesut Mete	Vağish Kumar Laxman
Ercan Sivaslı	Mete Gülmen	Shanbhag
Erdal San	Muhsin Akbaba	Volkan Izol
Eren Eken	Murat Doğan	Yasemin Güneş
Erol Akgul	Murat Öncel	Yavuz Köksal
Ersin Akpınar	Murat Ulukus	Yerik Junusbekov
Ersin Nazlıcan	Mustafa Emre	Yıldırım Bayazıt
Ertan Kara	Mustafa Tekin	Yusuf Alper Kılıç
Fatma Nur Öz	Mustafa Yılmaz	Yusuf Kurtuluş Duransoy
Fatmanur Aybala Koçak	Nafiz Bozdemir	Zafer Asım Kaplancıklı
Ferda Özlü	Nazan Özbarlas	Zafer Pekkolay
Ferdi Tanır	Nebil Yeşiloğlu	Zairin Noor
Fügen Yarkın	Necdet Aytaç	Zeynep Kekeç
	Necmi Çekin	



İÇİNDEKİLER / CONTENTS

ARAŞTIRMA/RESEARCH

- 1 **Solunum yolu örneklerinden izole edilen streptococcus pneumoniae ve haemophilus influenzae suşlarının antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi** 201
Antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae isolated from respiratory tract specimens
Hikmet Eda Ahişkan, Şule Çolakoğlu, Jülide Sedef Göçmen
- 2 **Meme kanseri ile ilişkili lenfödemin el kas gücü, el fonksiyonları ve elde duyu kaybına etkisi** 208
Effects of breast cancer related lymphedema on hand muscle strength, hand functions and sensory loss of hand
Gül Mete Civelek
- 3 **Gene expression of P53 and adipoq as diagnostic markers for colorectal cancer** 217
Kolorektal kanser tanı belirteçleri olarak adipoq ve P53 gen ekspresyonları
Nadbum J. Ismaiel, Rożhgar A. Khailany, Hazha J. Hidayat
- 4 **The value of red cell distribution width for predicting subsequent preeclampsia** 224
Eritrosit dağılım genişliğinin sonradan gelişen preeklampsiyi öngörmedeki değeri
Cenk Gezer, Atalay Ekin, Ulaş Solmaz, Cüneyt Eftal Taner, Gökhan Tosun, Mehmet Özçeren
- 5 **Tenofovir disoproksil fumaratın insan lenfositlerinde genotoksik aktivitesinin incelenmesi** 229
Evaluation of genotoxic activity of tenofovir disoproxil fumarate in human peripheral lymphocytes
Kübra Kurt, Lale Dönbak, Ahmet Kayraldız
- 6 **Sağlıklı erişkin bir popülasyonda denge ve düşme riskinin değerlendirilmesi** 236
Evaluation of postural balance and risk of fall in a healthy adult population
Pınar Doruk Analan, Emine Ece Yılmaz, Berrin Leblebici
- 7 **Bir üniversite hastanesinde elektrokonvülsif terapi uygulamasıyla ilgili özellikler** 242
Characteristics of electroconvulsive therapy in a university hospital
Esra Yancar Demir, Nilay Taş
- 8 **Gene expression analysis of FABP4 in gastric cancer** 248
Gastrik kanserde FABP4 gen ekspresyon analizi
Abdulkarim Yasin Karim
- 9 **Engelli sağlık kurulunda verilen ruh sağlığı ve hastalıkları engelli raporlarının değerlendirilmesi** 253
Investigation of medical board reports of disability due to mental health problems
Mesut Yıldız, Filiz Özsoy, Sedat Batmaz, Emrah Songur, Kamuran Karakülah
- 10 **Alkol bağımlılarında Demodex spp görülme sıklığı** 259
Incidence of Demodex spp in alcohol-dependent patients
Mehmet Hanifi Kocaçaya, Özlem Aycan Kaya, Ümit Sertan Çöpoğlu, Sibel Elmacıoğlu
- 11 **Clinical features and treatment of corrosive esophagitis** 264
Koroziv özefajitin klinik özellikleri ve tedavisi
Bayram Metin, Olgun Kadir Arıbaş
- 12 **El Hijyeni İnanç Ölçeği ve El Hijyeni Uygulamaları Envanterinin geçerlilik ve güvenilirliği** 271
The validity and reliability study of Hand Hygiene Belief Scale and Hand Hygiene Practices Inventory
Menliide Karadağ, Nuriye Yıldırım, Özge Pekin İşeri
- 13 **Retrospective evaluation of the pediatric inpatients admitted with thrombosis according to risk factors: single center experience** 285
Trombozla başvuran pediatrik hastaların risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi
Buket Kılıçaslan, Nalan Yazıcı, İlknur Erol, Ayşe Erbay

14	Kadın doktorların Pap smear testi konusunda bilgi tutum ve davranışlarının belirlenmesi	291
	Determination of knowledge, attitude, and behaviors of female physicians about Pap smear test	
	<i>Oğuz Işık, Mustafa Çelik, Hamit Sırrı Ketten, Ahmet Ferit Dalgacı, Fatiş Yıldırım</i>	
15	Subfertil erkekte vücut-kitle indeksi değeri ile sperm parametreleri ilişkisinin değerlendirilmesi	299
	Consideration of the relationship between body-mass index and spermiogram parameters in subfertile males	
	<i>Pınar Solmaz Hasdemir, Melek Bulut Kamalı, Esat Çalık, Hasan Tayfun Özçakır</i>	
16	1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1h-pirazol türevi bazı bileşiklerin benzodiazepin reseptörleri aracılıklı anksiyolitik-benzeri etkileri	304
	Benzodiazepine receptors mediated anxiolytic-like effects of some 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1h-pyrazole derivatives	
	<i>Özgül Devrim Can, Nazlı Turan, Feyza Ahyu</i>	
17	Evaluation of epidermal growth factor receptor in odontogenic tumors and rare soft tissue tumors by immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization methods	316
	Yumuşak dokunun nadir görülen tümörlerinde ve odontojenik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem ve floresan in situ hibridizasyonla epidermal growth faktör reseptör varlığının gösterilmesi	
	<i>Kıvılcım Eren Erdoğan, Mehmet Ali Deveci, Güllülüz Gönülşen, Aysun Uğuz, Melek Ergin, Özge Dinioğuzel, Serdar Özbarlas</i>	
18	Analysis of ophthalmic emergencies	326
	Göz acillerinin analizi	
	<i>Müge Gülen, Mehmet Oğuzhan Ay, Selen Acehan, Halduñ Akođlu, Ferhat İçme, Nalan Kozacı, Mustafa Sencer Seđmen, Salim Satar</i>	
19	Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri	333
	Effects on prognosis of hematologic parameters in patient with small cell lung cancer	
	<i>Niđar Dirican, Ceyda Anar, Şule Atalay, Önder Öztürk, H.Ahmet Bircan, Müñire Çakır, Ahmet Akkaya</i>	
20	Kronik hepatit C enfeksiyonunda tedavi yaklaşımı	342
	Treatment approach in chronic hepatitis C infection	
	<i>Süheyla Kömür, Ferit Kuşçu, Ashhan Ulu, Ayşe Seza İnal, Behice Kurtaran, Yeşim Taşova, Hasan SZ Aksu</i>	
21	Evaluating factors associated with delayed vascular maturation in infants with retinopathy of prematurity not requiring treatment	347
	Tedavi gerektirmeyen prematüre retinopatili yenidoğanlarda gecikmiş retina damar matürasyonu ile ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi	
	<i>Ebru Esen, Selçuk Sızmaz, Hacer Yapıcıoğlu, Ferda Özlü, Kemal Yar, İlker Ünal, Nihal Demircan</i>	
	DERLEME/REVIEW	
22	Evolving strategy in treatment of infantile hemangiomas: from steroids to propranolol	354
	İnfantil hemanjiyomlarda steroidlerden propranolole gelişen tedavi stratejisi	
	<i>Serhan Küpeli</i>	
23	DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk	360
	Obsessive compulsive disorder in DSM-5	
	<i>Esra Porgalı Zayman</i>	
24	Subklinik Cushing sendromlu olgu bağlamında adrenal insidentalomalara genel yaklaşım	363
	General approach to adrenal incidentalomas with regards to a case with subclinical Cushing syndrome	
	<i>Mehtap Evran, Murat Sert, Tamer Tetiker</i>	

OLGU/CASE REPORT

- 25 **Varfarin kullanan hastada olanzapin tedavisinin INR üzerine etkisi** 370
Effect of olanzapine treatment on INR of a patient receiving warfarin therapy
Derya Arslan, Taha Can Tuman, Uğur Çakır
- 26 **Magnetic resonance imaging findings of extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma of wrist: a case report** 374
El bileğinde ekstraskeletal mezenkimal kondrosarkomun manyetik rezonans görüntüleme bulguları: olgu sunumu
Aysin Pourbagher, Hülya Aslan, Nebil Bal
- 27 **Otozomal dominant geçişin görüldüğü ailesel 22q11.2 delesyon sendromu** 379
Familial 22q11.2 deletion syndrome with autosomal dominant inheritance
Babar Göktürk, Mahmut Gökdemir, İsmail Reislı, Mahmut Selman Yıldırım
- 28 **Kinesio taping application in a pediatric patient with spinal muscular atrophy** 386
Spinal kaslar atrofi bir çocuk hastada kinezyoband uygulanması
Bayram Kelle, Didem Arslan Taş, Erkan Kozanoğlu
- 29 **Persistan plevral efüzyonu olan infant olgunun talk plörodezis ile tedavisi** 390
Talc pleurodesis in the management of persistent pleural effusion in an infant
Ali Özdemir, Dilek Doğruel, Aydın Yücel, Arman Api
- 30 **An ignored cause of chronic kidney disease in children: type 2 cardiorenal syndrome** 393
Çocuklarda kronik böbrek hastalığının ihmal edilen bir nedeni: tip 2 kardiyorenal sendrom
Eniş Melek, Servan Aynacı, Bahriye Atmış, Servan Erdem, Nazan Özbarlas, Aysun Karabay Bayazıt
- 31 **Daptomisin alan hastalarda gelişen ani solunum yetmezliği ve eozinofilik pnömoni: beş olgunun sunumu** 396
Sudden respiratory failure and eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: a report of five cases
Süheyla Kömür, Ashban Ulu, Behice Kurtaran, Ayşe Seza İnal, Ferit Kuşçu, Deniz Tekin, Yeşim Taşova
- 32 **Cutaneous allergic reaction due to alprazolam in a child** 400
Çocukta alprazolama bağlı kutanöz alerjik reaksiyon
Meryem Özlem Küçük, Gülen Güler, Ulaş Güvenç, Fevziye Toros, Tamer İrfan Kaya
- 33 **Proloterapi ile tedavi edilen triangular fibrokartilaj kompleks hasarı** 403
Triangular fibrocartilage complex injury treated with prolotherapy
Serdar Kesikburun, Evren Yaşar, Bayram Kelle, Ferdi Yavuz
- ## EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR
- 34 **Leser-Trelat belirtisi mi Leser-Trelat sendromu mu?** 406
Leser-Trelat sign or Leser-Trelat syndrome?
Hüseyin Savaş Göktürk, Gülban Kanat Ünler, Recep Dursun
- 35 **Buerger disease with cardiac involvement in a young patient** 408
Genç bir hastada kardiyak tutulumla seyreden Buerger hastalığı
Mehmet Atay, Onur Saydam, Osman Yaşar Işıklı, Mete Gürsoy, Vedat Bakıy
- 36 **Coexisting of unicornuate uterus and pelvic ectopic kidney: a rare case** 411
Unikornu uterus ve pelvik ektopik böbrek birlikteliği: nadir görülen bir olgu
Burak Elmas, Erdiñ Sarıdoğan, Sinem Tanşan, Mahmut Kuntay Kokanalı, Melike Doğanay
- 37 **Varis semptomlarıyla başvuran inferior vena cava agenezisi olgusu: her varis opere edilmeli midir?** 414
Inferior vena cava agenesi case with venous insufficiency symptoms: should we operate all varicose veins?
Mehmet Atay, Onur Saydam, Osman Yaşar Işıklı, Fırat Kızılkaya

38	Yabancı cisim aspirasyonu şüphesinde klinik takip mi, radyolojik takip mi?	417
	In suspicion of foreign body aspiration, clinical follow up or radiological follow up?	
	<i>Murat Öncel, Güven Sadi Sunam, Hüseyin Yıldırım, Aysun Özdemirkan, Serdal Bozdoğan</i>	
39	Keilitis granülomatosalı iki olgu sunumu	420
	Two cases of cheilitis granulomatosa	
	<i>Emine Tuğba Alataş, Asude Kara, Gürsoy Doğan, Hilal Semra Hançer, Ceyda Tetik Aydoğdu</i>	
	Yazarlar Bilgi	A1
	Instructions to Authors	A10
	Yayın Hakkı Devir Formu	A14
	Authors' Copyright Form	A15



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Solunum yolu örneklerinden izole edilen streptococcus pneumoniae ve haemophilus influenzae suşlarının antibiyotiklere dirençlerinin belirlenmesi

Antibiotic resistance of streptococcus pneumoniae and haemophilus influenzae isolated from respiratory tract specimens

Hikmet Eda Alışkan¹, Şule Çolakoğlu¹, Jülide Sedef Göçmen²

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

²Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):201-207.

Abstract

Purpose: Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae are two of the major pathogens in respiratory infections, treatment is usually started empirically. The aim of this study was to detect in vitro resistance rates of S. pneumoniae and H. influenzae strains isolated from different lower respiratory clinical samples to the antibiotics which are used for therapy of infections due to these pathogens.

Material and Methods: Seventy seven S.pneumoniae and 117 H.influenzae strains, isolated from patients were included in the study. S.pneumoniae isolates which gave an inhibition zone diameter of >20 mm for oxacillin were considered susceptible for penicillin. For the isolates which had an oxacillin zone diameter of <20 mm, MIC values of penicillin and cefotaxime were obtained by E-test method (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France).

Results: Of 77 S.pneumoniae isolates, 24.6 % were resistant (MIC>2 mg/l) and 31.1 % were intermediately resistant to parenteral penicillin. Resistance rates to antibiotics were as follows: erythromycin 40 %, trimethoprim/sulphamethoxazole (TMP/SMX) 54.5 % and ofloxacin 6.4%. β-lactamases were detected in 15.6% of the H.influenzae isolates by nitrocefin positivity.

Conclusion: H.influenzae strains (8.6%) were identified as β-lactamase negative ampicillin resistant (BLNAR) strains. Resistance rates for other antibiotics were as follows: ampicillin 28.6%, cefaclor 36.5% , cefuroxime 30.1%, clarithromycin 9.6%, cloramphenicol 7% and TMP-SMX 43.9%.

Key words: Antibiotic resistance, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae

Öz

Amaç: Solunum yolu infeksiyonlarının en önemli bakteriyel patojenlerinden olan Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae infeksiyonlarının tedavisi genellikle ampirik olarak başlanmaktadır. Çalışmanın amacı, alt solunum yolu örneklerinden izole edilen S.pneumoniae ve H.influenzae izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranlarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Hastaların alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olan, 77 S.pneumoniae ve 117 adet H.influenzae izolatu çalışma kapsamına alınmıştır. S.pneumoniae izolatlarının oksasilin zon çapı >20 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Oksasilin zon çapı <20 mm olan izolatların E-test (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) yöntemi ile penisilin ve sefotaksim minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir.

Bulgular: Toplam 77 izolatın %24.6'sının parenteral penisiline dirençli (MİK> 2 mg/l), %31.1'inin orta duyarlı oldukları görülmüştür. Diğer antibiyotiklere direnç oranları ise, eritromisin %40, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ) %54.5, ve ofloksasin %6.4'tür. H.influenzae izolatlarının, nitrosefin disk yöntemi ile tespit edilen β-laktamaz pozitifliği %15.6'dır.

Sonuç: H.influenza'nın %8.6'sı β-laktamaz negatif ampicilin dirençli (BLNAR) olarak tanımlanmıştır. Diğer antibiyotiklere direnç oranları: ampisilin %28.6, sefaklor %36.5, sefuroksim %30.1, klaritromisin %9.6, kloramfenikol %7.0 ve TMP-SMZ %43.9, olarak belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: antibiyotik direnci, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hikmet Eda Alışkan, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: ealiskan@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 10.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 01.09.2015

GİRİŞ

Solunum yolu infeksiyonlarının en önemli bakteriyel patojenlerinden olan *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* infeksiyonlarının tedavisine genellikle empirik olarak başlanmaktadır. Fakat bu iki tür mikroorganizmada bölgesel olarak, değişen oranlarda direnç sorunları gündeme gelmektedir^{1,2}. Penisilin grubu antibiyotiklerin yıllardır bu iki tür patojenin etken olduğu infeksiyonlarda tedavi seçeneği olarak yaygın bir şekilde kullanılması nedeni ile, bakterilerin penisilinlere duyarlılık durumlarının takibi önemlidir. *S.pneumoniae*'da tek başına penisilin direncinin yanı sıra, diğer antibiyotiklere de çoklu ilaç direnç görülebilmesi nedeni ile direnç oranlarının izlenmesi önemlidir³. *S.pneumoniae*'nın penisilin antibiyotiğinin bağlandığı hedef moleküllerinde, penisilin bağlayan proteinlerde PBP1A, PBP2X, PBP2B meydana gelen yapısal değişiklikler penisiline direnci oluşturmaktadır^{4,5}. Bu durum penisilin gurubu antibiyotiklerin bağlanma affinitesini azaltmaktadır. Bunun yanı sıra, sefotaksim, seftriakson ve karbapenemler bu durumdan daha az etkilenmektedir⁵. *H.influenzae*'lar aminopenisilinlere çeşitli mekanizmalarla direnç oluşturmaktadır. Bu mekanizmalar β -laktamaz üretimi ve penisilin bağlayan proteinlerin (PBP3) aminoasitlerinde meydana gelen yapısal değişikliklerdir. Son bahsedilen mekanizma özellikle β -laktamaz negatif ampisilin dirençli suşlar için (BLNAR) bildirilmektedir^{6,7}.

Bu çalışmada merkezimizde üç yıllık süreçte alt solunum yolu örneklerinden izole edilen *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* türlerinin, infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklere duyarlılık durumlarının belirlenmesi ve değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2012-Ocak 2015 arasında Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen alt solunum yolu örneklerinden üretilmiş *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* suşları çalışma kapsamına alınmıştır. Toplam 184 hastadan alınmış 184 örneğin 120'si (% 65.2) balgam, 20'si (% 10.8) derin trakeal aspirat, 44'ü (% 23.9) bronkoalveolar lavaj örnekleridir. Bronkoskopi ile alınan bronşiyal yıkama (10^4 CFU/ml) ve fırçalama (10^3 CFU/ml) örneklerinden yapılan kantitatif ekim sonrasında yeterli sayıda olan; balgam ve derin trakeal aspirat örneklerinde gram

boyalı preperatta >25 nötrofil ve <10 epitel hücre/sahada olan örneklerde yoğun olan bakteri üremeleri değerlendirilmiştir.

Tüm alt solunum yolu örneklerinden izole edilmiş olan 77 *S.pneumoniae* ve 117 *H.influenzae* izolatının retrospektif olarak antibiyotik duyarlılık test sonuçları araştırılmıştır. İzolatların tanımlanması için konvansiyonel yöntemler (Gram boyama, katalaz testi, optokin duyarlılığı, X ve V Faktör gereksinimi) kullanılmıştır⁸. *S.pneumoniae*'nın eritromisin, trimetoprim/sülfametoksazol (TMP/SMZ), ofloksasin, levofloksasin, linezolid ve rifampin duyarlılığı Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) önerilerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁹. Penisilini test etmek için 1 μ g oksasilin diski (BD Diagnostic, USA) kullanılmıştır. Zon çapı > 20 mm olanlar duyarlı olarak değerlendirilmiştir. Zon çapı daha dar olan izolatlarda E-test (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Fransa) yöntemi ile penisilin ve sefotaksim için minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri belirlenmiştir. Parenteral penisilin için MİK < 2 μ g/mL, sefotaksim için MİK < 1 mg/l olan izolatlar CLSI kriterlerine göre duyarlı olarak kabul edilmiştir. *S.pneumoniae*'nın penisiline duyarlılığını değerlendirmek için kullanılan eşik değerler Tablo 1'de yer almaktadır. *H.influenzae*'nın ampisilin, klaritromisin, kloramfenikol, sefaklor, sefuroksim, TMP/SMZ duyarlılıkları, *Haemophilus* Test besiyeri kullanılarak, CLSI kriterlerine göre disk difüzyon yöntemi ile yapılmıştır⁹. *H.influenzae* izolatlarının β -laktamaz oluşturup oluşturmadığı nitrosefin diski (BD Diagnostic, USA) kullanarak test edilmiştir. Antibiyotik duyarlılık test sonuçlarının kalite kontrolü için *S.pneumoniae* ATCC 49619 ve *H.influenzae* ATCC 49247 kullanılmıştır.

BULGULAR

Toplam 77 *S.pneumoniae* izolatının 66'sının E-test yöntemi ile tespit ettiğimiz, penisilin MİK düzeylerini, ilacın oral ve parenteral kullanımındaki eşik değerlere göre yorumladığımızda verilerimiz Tablo 1'de yer almaktadır. MİK değerlerine göre, 66 izolatın penisilin antibiyotiği için MİK50 değeri: 0.5 mg/l, MİK90 değeri: 2 mg/l olarak saptanmıştır. *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* izolatlarının tüm antibiyotiklere olan direnç oranları Tablo 2'de yer almaktadır. Tabloda verilmiş olan *H.influenzae* suşlarının %28.6 olan ampisilin direncinin %24.2'si dirençli, %4.4'ü orta duyarlı olarak belirlenmiştir. *H.influenzae* izolatlarında nitrosefin disk yöntemi ile

β -laktamaz pozitifliği %15.6, β -laktamaz negatif bulunmuştur. ampisilin dirençli (BLNAR) suş oranı %8.6 olarak

Tablo 1. S.pneumoniae izolatlarının penisilin MİK (mg/L) düzeylerine göre duyarlılık ve direnç durumu.

	Oral penisilin direnç oranları			Parenteral penisilin (menenjit dışı) direnç oranları		
	S 1 (MİK < 0.06 mg/l)	I2 (MİK 0.12-1 mg/l)	R3 (MİK 0.12-1 mg/l)	S1 (MİK < 2 mg/l)	I2 (MİK 4 mg/l)	R3 (MİK > 8 mg/l)
n (%)	34 (44.2)	24 (31.1)	19 (24.6)	70 (91)	5 (6.4)	2 (2.5)

1 S: Duyarlı, 2 I: Orta duyarlı, 3 R: Dirençli

Tablo 2. Alt solunum yolu örneklerinden izole edilen S.pneumoniae ve H.influenzae suşlarının antibiyotiklere direnç oranları* (%).

Antibiyotikler	S.pneumoniae (n:67) Dirençli (I1+R2)*	H.influenzae (n:117) Dirençli (I1+R2)*
Ampisilin	-	28.6
Eritromisin	40	-
Sefaklor	-	36.2
Sefotaksim	3.8	-
Sefuroksim	-	29.3
Klaritromisin	-	9.6
Kloramfenikol	-	7.0
Ofloksasin	6.4	-
Levofloksasin	11.5	-
TMP-SMZ	54.5	43.9

TARTIŞMA

Son yıllarda tüm bakterilerde karşımıza çıkan antibiyotiklere karşı gelişen direnç oranlarındaki artışlar halen devam etmektedir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında sık olarak karşılaştığımız patojenler olan, S.pneumoniae ve H.influenzae izolatlarının antibiyotiklere olan dirençleri, farklı oranlarda tüm dünyadan bildirilmektedir^{10,11}.

CLSI önerilerinde 2008 yılında yapılan değişiklik ile, S.pneumoniae'da penisilin duyarlılığının yorumlanması için kullanılan eşik değerler, menenjit dışı izolatlar için değiştirilmiş, ilacın parenteral kullanımındaki eşik değerleri yükseltilmiştir. Ancak oral kullanım için önerilen kriterler, 2008 öncesi kılavuzlardaki eşik değerler ile aynıdır⁹. Bu durumda 2008 öncesindeki kriterler ile değerlendirme yapılarak bildirilmiş S.pneumoniae'nın penisilin direnç oranları, 2008 ve sonrası CLSI kriterlerine göre bildirilen oral penisilin direnç oranları ile karşılaştırılabilir. Yeni kriterlerin kullanıldığı raporlarda pnömokoklarda bildirilen parenteral penisilin direncinin azaldığı fark edilmektedir. Örneğin İlki ve arkadaşları¹² 2010 yılındaki çalışmalarında 2003-2006 yılları arasında

pnömokoklarda %39.9 olarak hesaplanan parenteral penisilin direncinin, yeni eşik değerlere göre %3.5'e gerilediğini belirtmişlerdir. Bu durum, eski raporlarda yıllar içinde arttığı bildirilen pnömokok penisilin direnci için umut vericidir. Örneğin Felmingham ve ark.'nın¹⁰, eski olmasına rağmen son yıllardaki en kapsamlı çalışmalardan biri olan, Avrupa'dan 10 ve Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) beş merkezin katılmış olduğu Alexander Projesi çalışma raporlarında, 1992 ve 2001 yılları arasında S.pneumoniae suşlarında antibiyotik direnç oranları kıyaslanmıştır. Bu raporda pnömokoklarda penisilin direncinin Fransa'da 1992 yılında % 7.7'den 2001 yılında % 35.8'e; Almanya'da % 0'dan % 1.4'e; İtalya'da % 0'dan %4.9'a; İspanya'da % 24.9'dan % 30.2'ye; İngiltere'de % 0.6'dan 1.1'e; ABD % 5.6'dan % 20.4'e yükseldiği görülmektedir.

Yakın dönem raporlara baktığımızda ise, Fransa'da S.pneumoniae'da EUCAST eşik değerlerine göre, penisilin direnç oranı 2004-2012 yılları aralığında % 3.2 olarak izlenmiştir¹³. Yakın komşumuz olan Yunanistan'da 2009-2010 yıllarında toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarından izole edilen S.pneumoniae suşlarında %17.6 olan oral penisilin direncinin 2011-2012 yıllarında % 6.4'e gerilediğini,

orta duyarlı izolatların oranlarının yükseldiği görülmüştür (%24.3-%30.4)¹⁴. Uzak Doğu ülkelerinden Japonya'da pnömokok oral penisilin kullanımı için duyarlılık oranı %15.3, orta duyarlı izolat oranı %41.8 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir¹⁵. Mamishi ve ark.¹⁶ içinde Türkiye'nin de olduğu, Asya ülkelerinde pnömokoklarda penisilin direncini saptamak için yaptıkları bir meta-analiz raporunda, penisilin direncinin tüm Asya ülkeleri için büyük bir endişe kaynağı olabileceğini belirtmektedirler. Dolayısıyla yayınlarda pnömokoklarda penisilin direnç oranlarının bazı yerlerde azaldığını, bazı yerlerde arttığını söylemek mümkündür.

S.pneumoniae için Türkiye'den bildirilen çok ve tek merkezli çalışma raporlarında verilen antibiyotik direnç oranları ve bu çalışmada bildirilen oranlar Tablo 3'te yer almaktadır. Tabloda 2008 öncesi çalışmalar da bulunmakla birlikte, 2008 sonrası raporlarda verilen oral penisilin eşik değerleri ile belirlenen direnç oranlarını, eski raporlardaki direnç oranları ile kıyaslamak mümkündür. Taralı olan alanlardaki direnç oranları ise, penisilin parenteral kullanımındaki yeni eşik değerlere göre olan direnç oranlarını ayırt etmektedir.

Çalışmamızda 77 S.pneumoniae izolatının penisilin direnç oranlarını, ülkemizden diğer verilerle kıyasladığımızda, % 2.5 olan parenteral penisilin direnç oranımızın (MİK > 8 mg/l), Telli ve ark.²², Güler ve ark.²¹, İlki ve ark.¹²'nin bildirdikleri oranlara göre biraz daha yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Tanrıverdi ve ark.¹⁹ penisilin için direnç oranlarını %17.5 olarak bildirdikleri raporlarında eşik değerin hangisi için kullanıldığı anlaşılamadığı için bizim verilerimizle kıyaslanamamıştır. S.pneumoniae'nın, ofloksasin ve levofloksasin için %2.5 direnç düzeyimizin, levofloksasin için diğer merkezlerin direnç oranlarına yakın olduğu, ofloksasin için ise diğer çalışmaların direnç oranlarına göre düşük olduğu, TMP/SMZ için % 48 olan direnç oranının, ülkemizden bildirilen diğer çalışmalardan bildirilenlere yakın olduğu gözlenmiştir^{12,17,20}. Bu durumda merkezimizin S.pneumoniae izolatlarının empirik tedavide kullanılacak antibiyotiklere karşı ciddi bir direnç sorunu gözükmemektedir. Merkezimize çevre illerden yaklaşık % 25 oranında hasta kabulü yapılmaktadır. Bu yüzden verilerimizi bir miktar bölgesel veriler olarak da yorumlamak mümkündür.

Tablo 3. S.pneumoniae için Türkiye'den bildirilen direnç oranları.

	Penisilin		Eritromisin	Ofloksasin	Levofloksasin	TMP/SMZ
	R %	I %	R %	R %	R %	R %
Şener ve ark.(2007)(17)	7.6	24.6	16.9	27.9	-	46.8
Gür ve ark.(2007)(18)	3.9	25.8	-	-	-	55.4
İlki ve ark.(2010)(12)	0.4	3.1	19.0	0.4	-	49.2
Tanrıverdi ve ark.(2013)(19)	15.4	2.1	18.4	11	5.7	-
Toksoy ve ark.(2010)(20)	0	19	23	-	3	41
Güler (2010) ve ark. (parenteral)(21)	0	2.1	11.4	-	-	21.8
Güler ve ark. (oral)	4.2	25				
Telli ve ark. (parenteral)(22)	0	3	40	-	1	-
Telli ve ark.(oral)	13.0	34.0				
Sirekbasan ve ark.(parenteral)(23)	0	2.5	22.5	-	-	-
Sirekbasan ve ark.(oral)	7.5	20				
Bizim verilerimiz (parenteral)	2.5	6.4	36.2	2.5	2.5	48
Bizim verilerimiz (oral)	24.6	31.1				

R: Dirençli, I: Orta Duyarlı

Merkezimizde 2005-1006 yıllarında izole edilen S.pneumoniae suşlarını kapsayan ve 2007'de yayınlanan bir çalışmada²⁴, S.pneumoniae için penisilin direnç oranınının 2008 öncesi kriterlerle yapılan değerlendirme ile %49.4 olduğunu görmekteyiz. S.pneumoniae için diğer antibiyotik

direnç oranlarının, ofloksasin için %1.2'den %5.4'e, TMP/SMZ için %42.8'den %54.2'ye yükseldiğini; eritromisin direnç oranlarının birbirine benzer olduğunu (2007'de % 37.6, 2012-2015'te % 38.7) söyleyebiliriz.

Solunum yolu enfeksiyonlarının önemli diğer bir patojeni olan H.influenzae'nın çalışmalarda bildirilen antibiyotik direnç oranlarına baktığımızda; Alexander projesinde β -laktamaz pozitiflik oranlarının sırası ile 1992 yılından 2001 yılına ulaşıldığında Fransa'da % 16.1'den % 35.6'ya, İngiltere'de % 6.8'den % 15.4'e artış gösterdiğini; Almanya'da % 10.1'den % 6.6'ya, İtalya'da % 3.6'dan % 2.9'a, İspanya'da % 34.3'den % 15'e, ABD'de ise % 26.3'den % 24.5'e azaldığı dikkati çekmiştir. Ancak doksisiklin ve TMP-SMZ direnç oranlarında yükselmeler olduğu belirtilmiştir¹⁰.

Yakın dönemde Fransa'dan rapor edilen H.influenzae β -laktamaz pozitiflik oranı % 22.6 olup, ampisilin duyarlılığı % 75.6'dır¹³. Yunanistan'da H.influenzae için β -laktamaz pozitiflik oranının yıllar içerisinde artış göstererek % 13.8, ampisilin direncinin yıllara göre değişerek % 15, makrolid gurubu antibiyotiklere direncin % 30 civarlarında olduğu, kinolonlara direnç saptanmadığı bildirilmiş, H.influenzae enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak kinolonların önerildiği görülmüştür¹⁴. Japonya'da solunum yolu patojenlerinde oldukça yüksek direnç oranları bildirilirken, β -laktamaz pozitifliği % 10.9, BLNAR oranı % 33.5'tir¹⁵.

Merkezimizde 2012-2015 yıllarında izole edilen 117 H.influenzae suşunda β -laktamaz pozitiflik oranı % 15.8'dir. H.influenzae'nın, merkezimizin ve

Türkiye'den diğer merkezlere ait β -laktamaz pozitif ve BLNAR oranlarının yanı sıra, ampisilin, sefaklor, TMP/SMZ antibiyotiklerine karşı direnç oranlarını içeren veriler Tablo 4'te yer almaktadır.

Çalışmamızda alt solunum yolu örneklerinden izole edilen toplam 117 H.influenzae izolatının, ampisilin direnci %24.3, sefaklor direnci % 27.8 ve TMP-SMZ direnci % 43.1 olarak bulunmuş, veriler diğer merkezlerle kıyaslandığında, direnç oranlarımızın daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Özellikle β -laktamaz pozitiflik oranımız (%15.6) diğer merkezlere göre oldukça yüksektir. Bunda merkezimizin bölge hastanesi niteliğinde hizmet vermesi ve özellikle son dönem hastaların başvurduğu bir merkez olmasının etkisi olabileceğini düşünmekteyiz. Klaritromisin için % 9.6 olarak bulduğumuz direnç oranına göre merkezimiz H.influenzae izolatları için, yeniden tedavi protokollerinin, bu bilgiler ışığında geliştirilmesi gerektiğini bize göstermiştir.

Merkezimizin 2007'de bildirilmiş olan direnç oranları ile bu çalışmada elde edilen oranları karşılaştırdığımızda, H.influenzae için merkezimizde ampisilin direnç oranı % 3.2'den % 28.1'e yükselerek sekiz yıl içinde oldukça ciddi bir çıkış göstermiştir 24. Ayrıca diğer antibiyotiklere karşı direnç oranlarının kloramfenikol için % 6.4'ten % 9.8'e, TMP/SMZ için % 25.8'den % 44.4'e yükselmiş olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. H.influenzae izolatlarının Türkiye'deki merkezlerden bildirilen direnç oranları

	β -laktamaz pozitif %	BLNAR %	Ampisilin	Sefaklor	TMP/SMZ
			R %	R %	R %
Şener ve ark.(2007) (17)	5.5	0.5	4.7	4.0	23.5
Gür ve ark.(2007) (18)	7.0	3.3	8.8	3.0	23.5
İlki ve ark.(2010)(12)	3.3	0.0	3.3	-	25.5
Bu çalışma	15.6	8.6	24.3	27.8	43.1

Sonuç olarak merkezimizde izole edilen S.pneumoniae patojenlerinin etken olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarının empirik tedavisinde, penisilini halen tercih edilebilecek antibiyotik olarak kabul edebiliriz. Bunun yanı sıra ilacın oral kullanımında daha dikkatli olunmasını, kinolon gurubu antibiyotiklere karşı düşük direnç oranlarımız nedeni ile, özellikle erişkin hastaların enfeksiyonların tedavisinde diğer bir seçenek olarak bu grup antibiyotiklerin düşünülebileceğini söyleyebiliriz.

Çalışmamız, H.influenzae patojenin etken olduğu enfeksiyonların tedavisinde ampisilin, kloramfenikol,

TMP-SMZ direnç oranlarının yüksekliği, klaritromisin antibiyotiğinin düşük direnç oranlarının varlığı nedeni ile tedavi seçeneklerinin yeniden düzenlenmesi gerekliliğini ortaya koymuştur.

Empirik tedavi protokollerinin sıklıkla kullanıldığı alanlardan biri olan solunum yolu enfeksiyonlarında etken olan patojenlerin, tedavide kullanılan antibiyotiklere duyarlılık sonuçlarının dönem dönem belirlenmesi önemlidir. Kliniklerde tedavi protokolleri bu doğrultuda değiştirilebilir, yenilenebilir. Ayrıca merkezimizin alt solunum yolu örneklerinde patojen olan S.pneumoniae ve

H.influenzae için direnç oranlarının bölgesel veri olarak önemini vurgulamak isteriz.

KAYNAKLAR

- Hoban DJ, Biedenbach DJ, Mutnick AH, Jones RN. Pathogen of occurrence and susceptibility patterns associated with pneumonia in hospitalized patients in North America: results of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2003;45:279-85.
- Thornsberry C, Sahn DF, Kelly LJ, Critchley IA, Jones ME, Evangelista AT et al. Regional trends in antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* in the United States: results from the TRUST Surveillance Program, 1999-2000. *Clin Infect Dis.* 2002;34:4-16.
- Golden AR, Rosenthal M, Fultz B, Nichol KA, Adam HJ, Gilmour MW et al. Characterization of MDR and XDR *Streptococcus pneumoniae* in Canada, 2007-13. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2199-202.
- Ip M, Ang I, Liyanapathirana V, Ma H, Lai R. Genetic analyses of penicillin binding protein determinants in multidrug-resistant streptococcus pneumoniae serogroup 19 CC320/ 271 clone with high-level resistance to third-generation cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59:4040-5.
- Liñares J, Ardanuy C, Pallares R, Fenoll A. Changes in antimicrobial resistance, serotypes and genotypes in *Streptococcus pneumoniae* over a 30-year period. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:402-10.
- Fluit AC, Florijn A, Verhoef J, Milatovic D. Susceptibility of European beta-lactamase-positive and -negative *Haemophilus influenzae* isolates from the periods 1997/1998 and 2002/2003. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:133-8.
- García-Cobos S, Moscoso M, Pumarola F, Arroyo M, Lara N, Pérez-Vázquez M et al. Frequent carriage of resistance mechanisms to β -lactams and biofilm formation in *Haemophilus influenzae* causing treatment failure and recurrent otitis media in young children. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69:2394-9.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology*, 6th ed., Philadelphia, Lippincott, 2006.
- Clinical Laboratory Standarts Institute. Performance standarts for antimicrobial susceptibility testing; M100-S24. 24th Informational Supplement, CLSI, Wayne PA. 2014.
- Felmingham D, White AR, Jacobs MR, Appelbaum PC, Poupard J, Miller LA et al. The Alexander Project: the benefits from a decade of surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:3-21.
- Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC, Grüneberg RN; Alexander Project Group. The Alexander Project 1998-2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 2003;52:229-46.
- Ilki A, Sağıroğlu P, Elgörmüş N, Söyletir G. *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* izolatlarının antibiyotik duyarlılık paternlerindeki değişim: dört yıllık izlem. *Mikrobiyol Bul.* 2010;44:169-75.
- Cattoir V, Dowzicky MJ. A longitudinal assessment of antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in France between 2004 and 2012. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3:36.
- Maraki S, Papadakis IS. Antimicrobial resistance trends among community-acquired respiratory tract pathogens in Greece, 2009-2012. *Scientific World Journal.* 2014;27:941564.
- Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother.* 2015;28:1341-321.
- Mamishi S, Moradkhani S, Mahmoudi S, Hosseinpour-Sadeghi R, Pourakbari B. Penicillin-Resistant trend of *Streptococcus pneumoniae* in Asia: a systematic review. *Iran J Microbiol.* 2014;6:198-210.
- Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S, Tunger A, Soyletir G, Mulazimoglu L et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004 2005. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:587-93.
- Gur D, Ozalp M, Sümerkan B, Kaygusuz A, Töreci K, Köksal I et al. Prevalence of antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pyogenes*: results of a multicentre study in Turkey. *Int J Antimicrob Agents.* 2002;19:207-11.
- Tanrıverdi Çaycı Y, Yılmaz H, Yanık K, Karadağ A, Günaydın M. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının antibiyotik direnci. *ANKEM Derg.* 2013;27:70-4.
- Toksoy B, Bayraktar B, Bulut E, Başarı F. Klinik örneklerden izole edilen *Streptococcus pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *ANKEM Derg.* 2010;24:7-11.
- Guler H, Öztürk Ç, Dalyan BC, Sınırtaş M, Özakin C. CLSI 2008 öncesi ve 2008 kriterlerine göre dokuz yılda izole edilen 643 *Streptococcus pneumoniae*

- suşunda penisilin duyarlılığının değerlendirilmesi. ANKEM Derg. 2010;24:20-7.
22. Telli M, Eyigör M, Gültekin B, Aydın N. Streptococcus pneumoniae'nin menenjit dışı klinik izolatlarında penisilin direnci ile serotip ilişkisi ve bazı antibiyotiklere direnç. ANKEM Derg. 2010;24):55-60.
23. Sirekbasan L, Gönüllü N, Sirekbasan S, Kuşkucu M, Midilli K. Phenotypes and genotypes of macrolide-resistant streptococcus pneumoniae. Balkan Med J. 2015;32:84-8.
24. Uncu H, Colakoğlu S, Turunç T, Demiroğlu YZ, Arslan H. Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae klinik izolatlarının tedavide kullanılan antibiyotiklere karşı in vitro direnç oranları. Mikrobiyol Bul. 2007;41:441-6.



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Meme kanseri ile ilişkili lenfödemin el kas gücü, el fonksiyonları ve elde duyu kaybına etkisi

Effects of breast cancer related lymphedema on hand muscle strength, hand functions and sensory loss of hand

Gül Mete Civelek

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):208-216.

Abstract

Purpose: In this study, we aimed to investigate clinical features of patients with breast cancer related lymphedema (BCRL) and effects of BCRL on hand muscle strength and function.

Materials and Methods: Patients applying to oncologic rehabilitation polyclinic with right hand dominancy were included in the study. Clinical and demographic data of all patients were noted, physical examinations were performed. The presence of shoulder pain was questioned. To determine the hand grip strength Jamar hand dynamometer and to evaluate the tip pinch strength pinchmeter were used. Sensory loss was assessed with Semmes-Weinstein monofilament test, hand volume measurement was made with hand volumeter.

Results: Thirty two female patients with mean age 54.5 ± 11.4 (mean \pm SD) were included in the study. Axillary dissection was performed in all patients. 62.5% of patients received radiotherapy in post-operative period, 96.9% received chemotherapy. 78.1% of patients reported that they had shoulder pain on the affected side. In the right side affected group and the left side affected group, there were no significant differences in grip strengths, hand functions, sensory loss and volumes between right and left hands. The tip pinch strength of the right hand was higher than the left side in the left side affected group.

Conclusion: In patients with BCRL, having axillary dissection, receiving chemotherapy and radiotherapy in post-operative period, obesity and shoulder pain are common. Evaluation of patients with BCRL should be made in details, should be versatile and should include questioning shoulder pain and hand evaluation.

Key words: Breast cancer, lymphedema, hand muscle strength

Öz

Amaç: Bu çalışmada meme kanseri ile ilişkili lenfödem'i (MKİL) olan hastaların klinik özelliklerini tanımlamak, MKİL'in el kas gücü ve fonksiyonlarına etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya onkolojik rehabilitasyon polikliniğine başvuran MKİL'i olan sağ eli dominant kadınlar dahil edildi. Çalışma prospektif olarak yürütüldü. Tüm hastaların klinik ve demografik bilgileri not edildi, fizik muayeneleri yapıldı. Omuz ağrısı varlığı sorgulandı. Elin kavrama gücünü belirlemek amacıyla Jamar el dinamometresi, parmak ucu kavramalarını değerlendirmek için pinçmetre kullanıldı. Semmes-Weinstein monofilaman testi ile duyu kaybı, el volümetresi ile el volümleri değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 54.5 ± 11.4 (ortalama \pm SS) olan 32 kadın hasta dahil edildi. Hastaların tamamına aksiller diseksiyon yapılmıştı. Hastaların %62,5'i post-operatif dönemde radyoterapi, %96,9'u kemoterapi almıştı. Hastaların %78,1'i etkilenen tarafta omuz ağrısı olduğunu bildirdi. Sağ tarafı etkilenmiş grupta ve sol tarafı etkilenmiş grupta, sağ el ve sol elin kaba kavrama güçleri, el becerileri, duyu kaybı ve volümleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sol tarafı etkilenmiş grupta sağ elin parmak ucu kavrama gücü ise soldan daha fazlaydı.

Sonuç: MKİL'i olan hastalarda aksiler diseksiyon yapılmış olması, post-operatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi almış olmak, obezite ve omuz ağrısı sıktır. MKİL'li hastaların değerlendirilmesi ayrıntılı ve çok yönlü olarak yapılmalı ve omuz ağrısının sorgulanması ve el değerlendirmesini de içermelidir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, lenfödem, el kası gücü

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gül Mete Civelek, Dışkapı Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Turkey. E-mail: drgulmete@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 24.07.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.08.2015

GİRİŞ

Meme kanseri Türkiye’de ve tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser türüdür 1. Türkiye’de insidansı 1993’te 24/100,000 iken, 2010’da 50/100,000’e çıkmıştır^{1,2}. Mamografik taramalar ve etkin tedavilerin geliştirilmesiyle meme kanserinin mortalitesi azalmaktadır³. Meme kanseri olan kadınların yaşam sürelerinin artmasıyla beraber tedaviye bağlı uzun dönem yan etkiler de artmaktadır . Meme kanseri olan hastaların karşılaştığı baş edilemesi en zor problemlerden birisi de meme kanseri ilişkili lenfödemdir (MKİL). Lenfödem lenfatik sistemdeki yetersizliğe bağlı olarak kolda, elde ve/veya göğüs duvarında proteinden zengin interstisyel sıvı birikimi olarak tanımlanmaktadır⁴. Literatürde, lenfödem görülme sıklığının %6-%70 gibi geniş bir aralıkta olduğu belirtilmektedir^{5,6}. Aksiller lenf nodu diseksiyonu, kemoterapi, radyoterapi, operasyon sonrası operasyon bölgesinde enfeksiyon gelişmesi ve obezite MKİL için tanımlanmış risk faktörleridir⁷.

Lenfödem kozmetik deformitelere, fonksiyonel kayıplara ve psikolojik bozukluklara neden olabilir. Hastanın ev, iş, sosyal ve seksüel yaşamını dolayısıyla da yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir^{8,9}.

Lenfödemli kolda duyuusal bozukluklar, şişlik, ağrı, güç kaybı, elde ve bilekte esnekliğin azalması, hareket kısıtlılığı, dolgunluk hissi, enfeksiyona yatkınlık ve ciltte hassasiyet gelişmektedir^{5,10}. Daha önce yapılan pek çok çalışmada MKİL’in omuz ağrısı, üst ekstremitede ve elde fonksiyonel bozukluk ile ilişkili olduğu bulunmuştur^{5,11,12}. Bu durum bireyin kendine bakımını ve günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir. Örneğin, lenfödemli kadınların Türk kültüründe aile içerisindeki annelik rolü olarak görülen çocuk bakmak, yemek yapmak, alışverişe gitmek ve ev içerisinde düzeni sağlamak gibi birçok sorumluluğunu yerine getiremedikleri bunun da bireylerin aile hayatını olumsuz etkilediği saptanmıştır¹³. Lenfödem kronik, yaşam boyu devam eden bir süreçtir ve tedavide tam kür yerine lenfödem kontrol altına alınmasından söz edilebilir¹⁴. Bu nedenle meme kanserli hastaların lenfödem konusunda bilgilendirilmesi, risk faktörlerinin belirlenmesi ve kontrol altına alınması lenfödem önlenmesi açısından oldukça önemlidir.

MKİL’in el fonksiyonlarına etkisini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen objektif yöntemler kullanılarak yapılmış çalışma sayısı azdır ve yapılan

literatür araştırmasında Türkiye’den bu konuyla ilgili yayınlanmış bir çalışma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada, MKİL’i olan hastaların klinik özelliklerini tanımlamak ve objektif yöntemler kullanarak MKİL’in el kas gücü ve fonksiyonlarına etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya onkolojik rehabilitasyon polikliniğine 1 Ağustos 2012 ve 1 Mart 2013 tarihleri arasında arda sıra başvuran MKİL’i olan 18 yaş üstü, sağ eli dominant kadınlar dahil edildi. Bilateral meme kanseri, üst ekstremitede enfeksiyonu, lenfanjiti , diabetes mellitusu, üst ekstremitede fonksiyonunu etkileyen nöromusküler ya da kas-iskelet sistemi hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Meme kanseri operasyonundan sonra geçen süre dahil edilme ya da dışlama kriterleri arasında yer almadı. Katılımcılara çalışmaya katıldıklarına dair bilgi verildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı ve Helsinki Bildirgesine uygun olarak yürütüldü. Hastalardan çalışmaya katıldıklarına dair yazılı onam alındı. Hastaların klinik ve sosyodemografik bilgileri not edildi, fizik muayeneleri yapıldı.

Lenfödem değerlendirmesinde çevresel ölçüm yöntemi kullanıldı. Metakarpofalangeal eklem, el bileği, lateral epikondilin 10 cm distali ve 15 cm proksimali olmak üzere dört bölgede her iki üst ekstremitede çevresel ölçümler yapıldı. Dört bölgeden yapılan ölçümde herhangi bir noktada sağlam tarafa göre 2 cm den fazla çevre farkı lenfödem olarak kabul edildi¹⁵.

Evreleme yöntemi ile lenfödem sınıflandırması yapıldı. Buna göre; Evre 1: ödem yumuşaktır, gode bırakır ve ekstremitenin eleve edilmesiyle geçici olarak azalır (geriye dönüşümlü lenfödem), Evre 2: ödem daha serttir, gode bırakmaz, ekstremitenin elevasyonu ile azalmaz geriye dönüşümsüz lenfödem), Evre 3: lenfödem ilerlemiş halidir, elefantiazis, masif hiperkeratoz ve ülserasyonlar oluşabilir (geriye dönüşümsüz lenfödem)¹⁶. Her iki el değerlendirilmesine yönelik ölçümler aynı fizyatrik tarafından yapıldı. Elin kavrama gücünü belirlemek amacıyla Jamar el dinamometresi (Baseline hydraulic hand dynamometer, Irvington, NY, USA) kullanıldı. Ölçümler dirsek 90 derece fleksiyonda, ön kol ve el bileği nötral pozisyonda iken II. seviyede direnç kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler bilateral olarak üç defa yapıldı, ortalama sonuç kilogram (kg) cinsinden kaydedildi¹⁷. Parmak ucu kavramalarını

değerlendirmek için pinçmetre (Baseline hydraulic pinch gauge, Irvington, NY, USA) kullanıldı. Parmak ucu kavrama, başparmak ucu ile işaret parmak ucunun pinçmetreyi sıkması ile değerlendirildi. Hastalardan maksimum güçle sıkmaları istendi. Ölçümler üçer kere yapıp ortalamalar kg cinsinden kaydedildi¹⁷.

El fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla Nine Hole Peg Testi kullanıldı (Şekil 1)¹⁸. Bu gereç bir kare platform ve saklama kutusundan oluşan bir düzenektir. Kare şeklinde alanda (12,7x2 cm) 9 delik ve bu delikler için uygun 9 silindir mevcuttur. Deliklerin çapı 0.71 cm, silindirlerin çapı 0.64 cm, uzunluğu 3.2 cm, delikler arası mesafe 3.2 cm, delik derinliği 1.3 cm ve saklama kutusu boyutu 13x13 cm olarak belirlenmiştir. Hastalardan 9 silindiri hızlı bir şekilde saklama kutusundan alıp, deliklerin içine, sonra tekrar saklama kutusuna yerleştirmeleri istendi. Bu sırada kronometre ile süre saniye olarak ölçüldü¹⁸.



Şekil 1. El fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılan Nine Hole Peg Testi

Semmes-Weinstein monofilaman testi ile duysal kayıplar değerlendirildi. Semmes-Weinstein monofilaman testi duysal problemleri ortaya koymak için kullanılan ve dokunma eşiğini objektif olarak ölçen bir tanı testidir. Semmes-Weinstein monofilaman testinde 4 farklı güç seviyesindeki monofilaman seti ile hastalar değerlendirildi¹⁹. Semmes-Weinstein monofilaman testi hasta oturur pozisyonda yapıp, test öncesi hastalar test hakkında bilgilendirildi. Hastalardan gözlerini kapamaları, başlarını uygulama bölgesinden ters tarafa çevirmeleri ve dokunmayı hissettiklerinde sözel olarak yanıt vermeleri istendi. Teste en hafif monofilaman ile başlandı. İlk iki kalınlıktaki monofilamanlarda iki dokunmadan birini hissediyorsa o monofilaman kaydedildi. Eğer hissetmiyorsa, daha kalın olan filamana geçilip

benzer şekilde uygulama yapıldı. Daha kalın filamanlarda dokunma işlemi sadece bir kez yapıldı ve hissediyorsa monofilaman kaydedildi. Test birinci parmakla işaret parmağı arasındaki birinci veb aralığının dorsal yüzünden yapıldı. 2.83 değerinin üstü azalmış dokunma duyusu olarak kabul edildi²⁰.

El volümü ölçümü için 12.7 cm x 7.62 cm. x 22.86 cm ebatlarında el volümetresi kullanıldı. Sudaki yer değiştirme ile MKİL kaynaklı volüm farkının ölçümünün doğru ve tek sonuçlu olduğu daha önce bildirilmiştir²¹. Volümetre ile akışkan yer değiştirme yöntemi kullanılarak objektif olarak elde oluşan ödem miktarının hacmi ölçüldü. Her iki ele yönelik ölçümler tamamlandıktan sonra MKİL'i olan el diğer tarafla karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 17 istatistik paket programı kullanıldı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri, sayı, yüzde, ortalama±SS, ortanca (%25-%75 aralık) olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler (el kaba kavrama güçleri, parmak ucu güçleri, Nine hole peg test skorları, el volümleri) Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Elde bozulmuş duyusu olanlar ve olmayanların yüzdeleri ki-kare testiyle karşılaştırıldı. p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya onkolojik rehabilitasyon polikliniğine 1 Ağustos 2012 ve 1 Mart 2013 tarihleri arasında ardi sıra başvuran MKİL'i olan 32 kadın hasta dahil edildi. Katılımcıların yaş ortalaması 54.5±11,4 (ortalama±SS) idi. Katılımcıların %65.6'sı evli, %53.1'i ilkokul mezunuydu. Hastaların çalışma durumları incelendiğinde %62.5'inin ev hanımı, %15.6'sının emekli, %21.9'unun aktif çalışan olduğu saptandı. Hastaların yaklaşık yarısında sağ üst ekstremitede (%53.1) yarısında sol üst ekstremitede (%46.9) etkilenmişti.

Meme kanseri operasyonu sonrası geçen medyan süre 18.5 (10-45.5) [ortanca (%25-%75 aralık)] aydı. Hastaların tamamına yakınına (%93.8) meme kanseri tedavisi için yapılan ilk operasyon şekli modifiye radikal mastektomi ve aksiller diseksiyondur. Hastaların %71.9'unda meme kanserinin patolojik tanısı infiltratif duktal karsinomdu.

Tablo 1. Meme kanseri ile ilişkili lenfödemi olan hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri

		Sayı	Yüzde
Medeni durum			
	Evli	21	65,6
	Bekar	5	15,6
	Dul	6	18,8
Eğitim durumu			
	Okur yazar değil	4	12,5
	İlkokul mezunu	17	53,1
	Ortaokul mezunu	5	15,6
	Lise mezunu	5	15,6
	Üniversite mezunu	1	3,1
Çalışma durumu			
	Ev hanımı	20	62,5
	Emekli	5	15,6
	Aktif çalışan	7	21,9
Obezite varlığı			
		20	62,5
Etkilenen taraf			
	Sağ	17	53,1
	Sol	15	46,9
Meme kanseri tedavisi için ilk yapılan operasyon tipi			
	Modifiye radikal mastektomi+lenf nodu diseksiyonu	30	93,8
	Lumpektomi	2	6,3
Kanser evresi			
	Evre 1	1	3,1
	Evre 2	22	68,8
	Evre 3	9	28,1
Kanser patolojisi			
	İnfiltratif duktal karsinom	23	71,9
	İnfiltratif lobuler karsinom	5	15,6
	Mikst karsinom	4	12,5
Aksiller diseksiyon yapılmış olanlar			
		32	100
Radyoterapi almış olanlar			
		20	62,5
Kemoterapi almış olanlar			
		31	96,9
Omuz ağrısı varlığı			
		25	78,1
Pozitif aksiller lenf nodu sayısı			
	0	6	18,8
	1	8	25
	2	4	12,5
	3	5	15,6
	4	4	12,5
	5	2	6,3
	8	1	3,1
	9	1	3,1
	10	1	3,1
Lenfödem derecesi			
	1.derece	7	21,9
	2.derece	15	46,9
	3.derece	10	31,2

Hastaların tamamına meme kanseri tedavisi sürecinde aksiller diseksiyon yapılmıştı. Hastaların yarıdan fazlası (%62.5) post- operatif dönemde radyoterapi, tamamına yakını (%96.9) kemoterapi almıştı. Hastaların büyük bölümü (%78.1) etkilenen

tarafa omuz ağrısı olduğunu bildirdi. Çalışma grubunun sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Dominant elde kas gücünün daha fazla ve el fonksiyonlarının daha iyi olması beklendiğinden hastalar sağ üst

ekstremitesinde MKİL olanlar (sağ taraf etkilenmiş) ve sol üst ekstremitesinde MKİL olanlar (sol taraf etkilenmiş) olarak iki gruba ayrıldı. Sağ tarafı etkilenmiş grupta sağ el ve sol elin kaba kavrama güçleri, parmak ucu kavrama güçleri, el fonksiyonları, duyu kaybı ve volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.302$, 0.497 , $p=0.574$, $p=0.481$, $p=0.326$ (Tablo 2). Sol tarafı etkilenmiş grupta sağ el ve sol elin kaba kavrama güçleri, el becerileri, duyu kaybı ve volümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.203$, $p=0.148$, $p=0.330$, $p=0.123$), sağ elin parmak ucu kavrama gücü ise soldan daha fazlaydı ($p=0.012$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Bizim çalışmamızda hastaların tamamına aksiller diseksiyon yapıldığı, hastaların önemli bir bölümünün obez olduğu, post operatif dönemde radyoterapi ve kemoterapi aldığı ve omuz ağrısı olduğu bulundu. El değerlendirmelerinde ise etkilenmiş ve etkilenmemiş taraflar arasında kaba kavrama gücü ve el fonksiyonları açısından anlamlı

bir fark bulunmadı.

Daha önce yapılmış pek çok çalışmada aksiller diseksiyonun MKİL için risk faktörü olduğu bulunmuştur^{22,23}. Bizim çalışmamızda da önceki literatürle uyumlu olarak hastaların tamamına yakınına aksiller diseksiyon yapılmıştı. Bu durum aksiller diseksiyon sırasında üst ekstremitte ve boyun, meme dokusu arasındaki lenfatik akışın zarar görmesi ile açıklanmaktadır⁷.

Obezite MKİL için tanımlanmış risk faktörlerinden biridir²⁴. Bizim çalışmamızda da hastaların yarısından fazlası obezdi. Obez kişilerde lenfatik sistem ve dolaşım sistemi arasında dengesizlik olduğu ve lenfatik akım yavaşladığı için bu kişilerin lenfödeme yatkın oldukları ileri sürülmüştür⁷. Ayrıca obezite enfeksiyon ve kötü yara iyileşmesi için risk faktörüdür ve bunlar da MKİL riskini artırır²⁵. Bu nedenle lenfödem önlenmesinde ve lenfödem tedavi planında kilo kontrolüne yer verilmelidir. Hastalar, operasyondan sonra lenfödem gelişme riski nedeniyle kilo almama yönünde uyarılmalı ve beden kitle endeksi yüksek hastalar kilo vermeleri için teşvik edilmelidir²⁶.

Tablo 2. Sağ tarafı etkilenmiş hastalarda ele ait ölçümlerin karşılaştırılması

	Sağ	Sol	P
Kaba kavrama*(kg)	20(16,5-20)	20(19-21,5)	0,302
Parmak ucu kavrama*(kg)	7(5,5-7,75)	7,1(6,55-7,5)	0,497
Nine hole peg test skoru (saniye)*	15(14-19)	15(13-16,5)	0,574
El volümü (mililitre) *	320(252,5-405)	275(235-350)	0,326
Bozulmuş duyu testi olanlar†	5(29,4)	8(47,1)	0,481

*:median(%25-75 aralık) †:n(sütun yüzdesi)

Şimdiye kadar yapılmış pek çok çalışmada radyoterapinin MKİL için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur^{23,27}. Bizim çalışmamızda da hastaların yarısından fazlası post-operatif dönemde radyoterapi almıştı. Radyoterapinin radyasyon alanında venöz oklüzyon yaparak ve lokal kas fibrozisine bağlı lenfatik damarlarda hasar ve oklüzyona yol açarak MKİL'e sebep olabileceği düşünülmektedir⁷.

Kemoterapi meme kanserinde adjuvan tedavi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır. Kemoterapinin MKİL ile ilişkisini inceleyen çalışmaların sonuçları çelişkilidir^{23,27,28}. Bizim çalışmamızda hastaların tamamına yakını post-operatif dönemde kemoterapi almıştı. Kemoterapi alan hastalar hastalığın daha ileri evrelerinde olduklarından daha invazif cerrahi geçirme ve post-operatif dönemde radyoterapi

görme eğiliminde olmaktadır⁷. Kemoterapinin MKİL ile ilişkisi direkt olarak açıklanamasa da bu şekilde indirekt olarak ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Bizim çalışmamızda hem sağ hem sol tarafı etkilenmiş gruplarda etkilenmiş ve etkilenmemiş ekstremiteler arasında el kaba kavrama güçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Smoot ve arkadaşlarının Amerika Birleşik Devletleri'nden (ABD) bildirdikleri meme kanseri tedavisi sonrası MKİL'i olan ve olmayan kadınlarda üst ekstremitte problemlerini karşıladıkları çalışmalarında MKİL'i olan grupta etkilenmemiş tarafta el kaba kavrama gücünün istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla olduğunu, MKİL'i olmayan grupta ise iki taraf arasında el kaba kavrama güçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bulmuşlardır¹¹. Bu çalışmaya bizim çalışmamızdan farklı olarak meme kanseri tedavisi

sonrası en az altı ay geçmiş hastalar alınmıştır. Bizim çalışmamızda meme kanseri tanısı sonrası ortalama süre 18,5 ay, bu çalışmada ise 6,17 yıldır. Meme kanseri i olan hastalar genel olarak etkilenmiş ekstremitelerini kullanmaktan kaçınmaktadırlar^{29,30}. Bundan dolayı erken dönemde el kas güçlerinde belirgin bir fark olmazken uzun dönemde etkilenmiş tarafta el kas gücü belirgin olarak azalabilir. Son zamanlarda Kore'den bildirilmiş bir çalışmada MKİL'de üst ekstremitede gelişen kas gücü kaybının lenfödemin kendisinden ziyade hastaların etkilenmiş üst ekstremitelerini kullanma korkusundan kaynaklandığı rapor edilmiştir²⁷. Schmitz ve arkadaşları MKİL'i olan hastalarda yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmalarında yavaş yavaş artırılarak yapılan ağırlık kaldırma egzersizlerinin lenfödem eksazerbasyonlarını ve semptomlarını azalttığını ve kas gücünü artırdığını bulmuşlardır³¹. Bu konuyla ilgili en net sonuçları ortaya koyabilmek için aynı hasta grubunda yapılacak uzun dönem takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Daha önce MKİL'i olan hastalarda yapılmış çalışmalarda etkilenmiş üst ekstremitede fonksiyonunda bozulma olduğu bulunmuştur^{5,11-13}. Ancak objektif testlerle el fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışma sayısı azdır. Objektif enstrümental testlerle el fonksiyonunun değerlendirildiği Smoot ve arkadaşlarının çalışmasında¹¹ ve bizim çalışmamızda MKİL'li hastaların etkilenmiş ve etkilenmemiş tarafları arasında el becerisi testlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlardan yola çıkarak MKİL'i olan kadınların günlük yaşamda etkilenmiş taraftaki ellerini koruyarak da olsa kullanmaya devam ettikleri düşünülebilir. Smott ve arkadaşlarının çalışmasında 73 MKİL'i olan hastanın 44'ü aktif olarak bir işte çalıştığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise hastaların %65,6'sı ev hanımıydı ve sadece %21,9'u aktif olarak bir işte çalışmaktaydı. Ancak Türkiye'de kadınların uzun süreli olarak evlerinde yaptıkları çocuk bakımı, temizlik, yemek yapmak, ütü yapmak gibi günlük işler ellerin de yoğun kullanımını gerektirmektedir. İktisadi İşbirliği ve Geliştirme Teşkilatı verilerine göre Türkiye'de bir kadın günlük ev işleri için günde ortalama 6 saatten daha fazla zaman harcamaktadır. Aynı araştırmada ABD ve Avrupa'da eşlerin Türkiye'dekine göre ev işlerine daha çok katkıda buldukları da dokümanite edilmiştir³². Bizim çalışmamızda sol tarafı etkilenmiş grupta sağ elin parmak ucu kavrama gücü ise soldan daha fazla bulundu. Bu sonuca sağ elin dominant olmasının ve sol üst ekstremitenin etkilenmiş

olmasının katkıda bulunduğunu düşünüyoruz. Bu sonuca parmak ucu ile kavrama gerektiren aktivitelere sol elin hem etkilenmiş olduğundan hem de non-dominant taraf olduğundan daha az kullanılmış olması da yol açmış olabilir.

Bizim çalışmamızda hem sağ hem sol tarafı etkilenmiş gruplarda elde duyu kaybı açısından etkilenmiş ve etkilenmemiş taraflar arasında bir fark saptanmamıştır. Bu durumun sebebi her iki grupta iki el arasında istatistiksel olarak anlamlılık oluşturacak kadar volüm farkı olmaması olabilir. Smoot ve arkadaşlarının çalışmasında da MKİL'li hastaların etkilenmiş ve etkilenmemiş ekstremiteleri arasında hafif bir volümetrik fark olduğu ve iki el arasında duyu kaybı olmadığı bulunmuştur¹¹. Meme kanseri ilişkili lenfödemde etkilenmiş tarafta volümün artmasıyla beraber deri kalınlığı da artmaktadır^{33,34}. Deri kalınlığının fazla olması da duyu kaybına yol açmaktadır³⁵. İki el arasındaki volüm farkı anlamlı düzeyde farklı olan MKİL'li hasta gruplarında etkilenmiş elde deri kalınlığı da daha fazla olacağından etkilenmiş tarafta duyu kaybı daha sık olabilir.

Omuz ağrısı meme kanseri olan hastalarda sıklıkla (%9-%68 arasında) rapor edilmiştir³⁶. Kaslarda oluşan gerginlik, nörojenik ağrı, aksiller veb sendromu, miyofasyal ağrı sendromu, adhesiv kapsülit, rotator kaf lezyonları bu hastalarda görülen ağrı sebepleri arasında yer alır^{37,38}. Meme kanseri olan bir hastada MKİL olması omuz ağrısı gelişme ihtimalini daha da artırmaktadır. MKİL gelişmesiyle beraber kolun ağırlığı artar. Hatta bazı hastalar kolda ağırlık hissinden şikayet ederler. Daha önce MKİL olan hastalarda yapılmış bir çalışmada hastaların %71,1'inde etkilenmiş tarafta omuz ağrısı tespit edilmiştir³⁹. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya paralel olarak hastaların %78,1'inde etkilenen tarafta omuz ağrısı olduğu bulundu. Bizim çalışmamızda omuz ağrısı sıklığının yüksek olmasına hastaların tamamına aksiler lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması ve yarından fazlasının post-operatif dönemde radyoterapi almış olması katkıda bulunmuş olabilir. Aksiller lenf nodu diseksiyonu meme kanseri olan hastalarda omuz ve kolda sakatlık gelişmesinde en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır⁴⁰. Meme kanseri olan hastalarda post-operatif dönemde radyoterapi almış olmak da omuz ağrısı ile ilişkili bulunmuştur⁴¹.

MKİL'i olan hastalara etkilenmiş ekstremitelerini güvenli bir şekilde kullanmaya devam etmeleri önerilmelidir. MKİL'i olan hastaların omuz ağrısı ve

diğer üst ekstremitelerde gelişebilecek sorunlar yönünden yakın takibi önemlidir. Bu hastaların omuz eklem hareket açıklığını korumaya yönelik egzersizleri düzenli yapmaları hem omuz ağrısı gelişmesini önlemek hem günlük yaşam aktivitelerinde kısıtlılık yaşamalarını engellemek açısından önemlidir⁴². 2015 yılında yayınlanmış bir meta analizde meme kanseri tedavisi sonrası hastaların omuz mobilitesini artırmaya yönelik eklem hareket açıklığı egzersizlerine erken dönemde başlamaları önerilmiştir. Aynı makalede progresif dirençli egzersizlerin de meme kanseri olan hastalara yakın takip altında önerilebileceği rapor edilmiştir⁴³.

MKİL gelişmemesi için alınacak önlemler konusunda doktorlar özellikle risk faktörü taşıyan hastaları bilgilendirmelidirler. Tüm dünyada ve Türkiye’de fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanlarının lenfödemli hasta yönetiminde önemli bir rol oynadıkları bilinmektedir⁴⁴. Meme kanseri tedavisi sonrası hastaların bir fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanı tarafından değerlendirilmesi ve takip edilmesi ile de meme kanseri ve tedavisine bağlı gelişen üst ekstremitayı etkileyen komplikasyonların sıklığı azaltılabilir ve bu komplikasyonlar geliştiğinde de erken dönemde tedavi edilebilir. Daha önce Türkiye’de yapılmış bir çalışmada hastaların fiziksel tıp ve rehabilitasyon hekimlerinin ilgilendikleri hasta gruplarıyla ilgili bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu bulunmuştur⁴⁵. Yine Türkiye’den bildirilmiş bir başka çalışmada birinci basamakta çalışan hekimlerin MKİL ile ilgili bilgi düzeylerinin yetersiz olduğu ve

birinci basamak hekimlerinin sadece %16,8’inin MKİL gelişen bir hastayı fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimine referans ettikleri bulunmuştur⁴⁶. Ülkemizde MKİL ile ilgili olarak bu hasta grubunda çalışan (onkolog, genel cerrah, aile hekimi) hekimlerin bilgi düzeylerini artırmaya yönelik çalışmalar yapılmalı ve meme kanseri tedavisi sonrası komplikasyonların önlenmesi ve tedavisinde multidisipliner yaklaşım geliştirilmelidir.

Bu çalışma MKİL’i olan hastalarda objektif ölçüm yöntemleri kullanılarak el değerlendirmelerinin yapıldığı Türkiye’den bildirilmiş ilk çalışmadır. Dikkatli dahil edilme ve dışlama kriterlerinin kullanılması ve prospektif olması da çalışmanın diğer güçlü taraflarıdır. Çalışmanın sonuçlarının bundan sonra ülkemizden yapılacak çalışmalara da ışık tutacağı düşünülmektedir. Çalışmanın kısıtlılıkları tek merkezli olması, kesitsel olması ve örneklem grubunun küçük olması olarak sayılabilir.

MKİL’i olan hastalarda aksiler diseksiyon yapılmış olması, post operatif dönemde kemoterapi ve radyoterapi almış olmak, obezite ve omuz ağrısı sıklığı görülür. Operasyon sonrası erken dönemde el kas gücünde ve fonksiyonlarında azalma görülmeyebilir.

MKİL’li hastaların değerlendirilmesi ayrıntılı ve çok yönlü olarak yapılmalı ve omuz ağrısının sorgulanması ve el değerlendirmesini de içermelidir. Bu konuyla ilgili daha fazla hasta üzerinde yapılacak prospektif, takip süresi uzun çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo 3. Sol tarafı etkilenmiş hastalarda ele ait ölçümlerin karşılaştırılması

	Sol	Sağ	p
Kaba kavrama (kg)*	20(16-20)	20(19-20)	0,203
Parmak ucu kavrama (kg)*	6(5-7,1)	7,5(6-7,5)	0,012
Nine hole peg test skoru (saniye)*	15(15-18)	15(13-15)	0,148
El volümü (mililitre)*	300(250-335)	270(240-300)	0,123
Bozulmuş duyu testi oranları†	1 (6,7)	4(26,7)	0,330

*:median(%25-75 aralık) †:n(sütun yüzdesi)

KAYNAKLAR

- Ozmen V. Breast cancer in the world and Turkey. J Breast Health. 2008;4:6–12.
- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993–1994: first results from Izmir cancer registry. Eur J Cancer. 2001;37:83–92.
- DeSantis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. Breast cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2011;61:409–18.
- Lawenda BD, Mondry TE, Johnstone PA. Lymphedema: a primer on the identification and management of a chronic condition in oncologic treatment. CA Cancer J Clin. 2009;59:8–24.
- Bosompra K, Ashikaga T, O’Brien PJ, Nelson L, Skelly J. Swelling, numbness, pain and their relationship to arm function among breast cancer survivors: a disablement process model perspective. Breast J. 2002;8:338-48.

6. Gül A, Aslan F. Meme kanseri ameliyatlarından sonra lenfödemin önlenmesinde basit lenf drenajı masajı ile aromatik yağlarla yapılan basit lenf drenajı masajının etkisinin karşılaştırılması. *J Breast Health*. 2007;3:75-81.
7. Zhu YQ, Xie YH, Liu FH, Guo Q, Shen PP, Tian Y. Systemic analysis on risk factors for breast cancer related lymphedema. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6535-41.
8. Passik SD, McDonald MV. Psychosocial aspects of upper extremity lymphedema in women treated for breast carcinoma. *Cancer*. 1998;83:2817-20.
9. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol*. 2006;15:153-65.
10. Voogd AC, Ververs JM, Vingerhoets A, Roumen H, Coebergh JW, Crommelin MA. Lymphoedema and reduced shoulder function as indicators of quality of life after axillary lymph node dissection for invasive breast cancer. *Br J Surg*. 2003;90:76-81.
11. Smoot B, Wong J, Cooper B, Wanek L, Topp K, Byl N et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. *J Cancer Surviv*. 2010;4:167-178.
12. Park JE, Jang HJ, Seo KS. Quality of life, upper extremity function and the effect of lymphedema treatment in breast cancer related lymphedema patients. *Ann Rehabil Med*. 2012;36:240-7.
13. Yıldız A, Karayurt Ö. Meme kanserli kadınların lenfödem nedeniyle yaşadıkları güçlükler. *J Breast Health*. 2011;7:154-162.
14. Szuba A, Achalu R, Rockson SG. Decongestive lymphatic therapy for patients with breast carcinoma-associated lymphedema. A randomized, prospective study of a role for adjunctive intermittent pneumatic compression. *Cancer*. 2002;95:2260-7.
15. Gerber LH. A review of measures of lymphedema. *Cancer*. 1998;83:2803-4.
16. Harris SR, Hugi MR, Olivetto IA, Levine M. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: 11. Lymphedema. *CMAJ*. 2001;164:191-9.
17. Mathiowetz V, Weber K, Volland G, Kashman N. Reliability and validity of grip and pinch strength evaluations. *J Hand Surg*. 1984;9:222-6.
18. Mathiowetz V, Weber K, Kashman N, Volland G. Adult norms for nine hole peg test of finger dexterity. *Occup Ther J Res*. 1985;5:24-38.
19. Bell-Krotoski JA. Rehabilitation of the Hand Surgery and Therapy. St Louis, C.V. Mosby Co, 1990.
20. Pagel KJ, Kaul MP, Dryden JD. Lack of utility of Semmes-Weinstein monofilament testing in suspected carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002;81:597-600.
21. Ardiç F, Kahraman Y, Soyupek F, Yorgancıoğlu R. Meme kanseri tanılı hastaların rehabilitasyonu: II. bölüm: lenfödem. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bilimleri Dergisi*. 2001;4:163-7.
22. Goffman TE, Laronga C, Wilson L, Elkins D. Lymphedema of the arm and breast in irradiated breast cancer patients: risks in an era of dramatically changing axillary surgery. *Breast J*. 2004;10:405-11.
23. Paskett ED, Naughton MJ, McCoy TP, Case LD, Abbott JM. The epidemiology of arm and hand swelling in premenopausal breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:775-82.
24. Ridner SH, Dietrich MS, Stewart BR, Armer JM. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011;19:853-7.
25. Mak SS, Yeo W, Lee YM, Mo KF, Tse KY, Tse SM et al. Predictors of lymphedema in patients with breast cancer undergoing axillary lymph node dissection in Hong Kong. *Nurs Res*. 2008;57:416-25.
26. Vignes S, Arrault M, Dupuy A. Factors associated with increased breast cancer-related lymphedema volume. *Acta Oncol*. 2007;46:1138-42.
27. Lee SH, Min YS, Park HY, Jung TD. Health-related quality of life in breast cancer patients with lymphedema who survived more than one year after surgery. *J Breast Cancer*. 2012;15:449-53.
28. Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1959-72.
29. Ahmed RL, Thomas W, Yee D, Schmitz KH. Randomized controlled trial of weight training and lymphedema in breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2006;24:2765-72.
30. Harris SR, Niesen-Vertommen SL. Challenging the myth of exercise-induced lymphedema following breast cancer: a series of case reports. *J Surg Oncol*. 2000;74:95-8.
31. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, Cheville A, Smith R, Lewis-Grant L et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med*. 2009;361:664-73.
32. Balancing paid work, unpaid work and leisure – OECD. <http://www.oecd.org/gender/data/balancingpaidworkunpaidworkandleisure.htm>. (Accessed July 21, 2015).
33. Devoogdt N, Pans S, De Groef A, Geraerts I, Christiaens MR, Neven P et al. Postoperative evolution of thickness and echogenicity of cutis and subcutis of patients with and without breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol*. 2014;12:23-31.
34. Hacard F, Machet L, Caille A, Tauveron V, Georgesco G, Rapeneau I et al. Measurement of skin thickness and skin elasticity to evaluate the effectiveness of intensive decongestive treatment in patients with lymphoedema: a prospective study. *Skin Res Technol*. 2014;20:274-81.

35. Strzalkowski ND, Triano JJ, Lam CK, Templeton CA, Bent LR. Thresholds of skin sensitivity are partially influenced by mechanical properties of the skin on the foot sole. *Physiol Rep*. 2015;3:pii:e12425.
36. Lee TS, Kilbreath SL, Refshauge KM, Herbert RD, Beith JM. Prognosis of the upper limb following surgery and radiation for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;110:19–37.
37. Yang EJ, Park WB, Seo KS, Kim SW, Heo CY, Lim JY. Longitudinal change of treatment-related upper limb dysfunction and its impact on late dysfunction in breast cancer survivors: a prospective cohort study. *J Surg Oncol*. 2010;101:84-91.
38. Avrahami R, Gabbay E, Bsharah B, Haddad M, Koren A, Dahn J et al. Severe lymphedema of the arm as a potential cause of shoulder trauma. *Lymphology*. 2004;37:202-5.
39. Jeong HJ, Sim YJ, Hwang KH, Kim GC. Causes of Shoulder Pain in Women with Breast Cancer-Related Lymphedema: A Pilot Study *Yonsei Med J*. 2011;52:661-7.
40. Hidding JT, Beurskens CH, van der Wees PJ, van Laarhoven HW, Nijhuis-van der Sanden MW. Treatment related impairments in arm and shoulder in patients with breast cancer: a systematic review. *PLoS One*. 2014;9:e96748.
41. Ewertz M, Jensen AB. Late effects of breast cancer treatment and potentials for rehabilitation. *Acta Oncol*. 2011;50:187–93.
42. McNeely ML, Campbell K, Ospina M, Rowe BH, Dabbs K, Klassen TP. Exercise interventions for upper-limb dysfunction due to breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;16:CD005211.
43. Stuijver MM, ten Tusscher MR, Agasi-Idenburg CS, Lucas C, Aaronson NK, Bossuyt PM. Conservative interventions for preventing clinically detectable upper-limb lymphoedema in patients who are at risk of developing lymphoedema after breast cancer therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD009765.
44. Fialka-Moser V, Korpan M, Varela E, Ward A, Gutenbrunner C, Casillas JM et al. The role of physical and rehabilitation medicine specialist in lymphoedema. *Ann Phys Rehabil Med*. 2013;56:396–410.
45. Civelek GM, Adam M. Knowledge of patients about physical medicine and rehabilitation attending a tertiary physical medicine and rehabilitation clinic. *J Rheumatol Med Rehabil*. 2012;22:56–9.
46. Mete Civelek G, Aypak C, Turedi O. Knowledge of primary care physicians about breast-cancer-related lymphedema: Turkish perspective. *J Cancer Educ*. 2015;doi:10.1007/s13187-015-0880-6.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Gene expression of P53 and adipoq as diagnostic markers for colorectal cancer

Kolorektal kanser tanı belirteçleri olarak adipoq ve P53 gen ekspresyonları

Nadhun J. Ismaiel¹, Rozhgar A. Khailany¹, Hazha J. Hidayat²

¹University of Salahaddin, College of Science, Department of Biology, ²College of Education, Department of Biology, Iraq

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):217-223.

Abstract

Purpose: Colorectal cancer is the most frequent cause of death and had high mortality rate in Western world. It is from complex, variable and patient-specific interaction between genetic, epigenetic and environmental factors. In the present study, we aimed to investigate the contribution of gene expression of the P53 and Adipoq, both genes to the risk of colorectal cancer. P53 gene is a tumor suppressor gene, encoded protein of P53 is a transcription factor and its pivotal role in maintaining genomic stability. Adipoq gene codes adiponectin.

Material and Methods: Total RNA were extracted from paired tumor and normal tissues of 32 colorectal cancer patients. The mRNA expression level of P53 and Adipoq were measured employing semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results: The mRNA expression level of P53 in colorectal cancer was significantly increased according to normal samples (over-expressed). However, the mRNA expression level of Adipoq in colorectal cancer was significantly reduced according to normal samples (down-regulated).

Conclusion: In current study, our data suggest those reduced mRNA expression of the Adipoq and increased mRNA expression of P53 might be useful molecular diagnostic markers for colorectal cancer patients. In order to understand the investigation between colorectal cancer and diagnostic biomarker; further analysis is necessary.

Key words: Colorectal cancer, P53, adipoq.

Öz

Amaç: Kolorektal kanser Batı dünyasında çok sık karşılaşılan ve ölüm oranı yüksek bir hastalıktır. Genetik, epigenetik ve çevresel faktörler arasında, hasta spesifik bir interaksiyon vardır, dolayısı ile çok çeşitli ve komplekstir. Bu çalışmada P53 ve Adipoq genlerinin ekspresyon seviyelerinin, kolorektal kanser riski üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. P53 geni tümör süpressör bir gen olup, bir transkripsiyon faktörü olan P53 proteinini kodlar, genomik stabilitenin devamlılığında çok önemlidir. Adipoq geni adiponektini kodlar.

Gereç ve Yönetim: Otuz iki kolorektal kanserli hastanın, tümör ve normal dokusundan RNA izolasyonu yapıldı. P53 ve Adipoq mRNA ekspresyon seviyeleri semi-quantitative reverse transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi ile belirlendi.

Bulgular: Kolorektal kanserde, P53 ekspresyon seviyesinin normal dokuya göre önemli oranda artış gösterdiği tesbit edilmiştir (aşırı ekspresyon). Fakat, Adipoq ekspresyon seviyesinin, kolorektal kanserinde normal dokuya oranla önemli derecede azaldığı belirlenmiştir (azalmış ekspresyon).

Sonuç: Yaptığımız bu çalışmada elde ettiğimiz veriler, Adipoq gen ekspresyonu seviyesinin azaldığı, P53 geni ekspresyon seviyesinin ise artış gösterdiğine dair olup, bu genlerin kolorektal kanserli hastalarda teşhis markırı olarak kullanılabileceğini önermektedir. Kolorektal kanser ve teşhis biyomarkırları arasındaki ilişkiyi anlamak için, daha fazla çalışma yapılması gerekir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, P53, adipoq.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common gastrointestinal tumors worldwide¹. Epidemiological researches have demonstrated that some risks and interactions between environmental and genetic factors may play important roles in the CRC pathogenesis¹. The risk of progress CRC increases with age, and over 90% of sporadic CRCs occur in individuals over the age of 50².

Many researchers have reflected that CRC is associated with a number of risk factors; such as smoking, family history or inflammatory bowel disease, obesity, alcohol consumption and diet³. CRC and their common precursors adenomatous colon polyps, are heterogeneous and complex diseases⁵. The CRC develops through a stepwise accumulation of epigenetic modification and genetic defects, leading to the transformation of normal colonic mucosa into invasive cancer².

The number of genes linked to colon cancer are very limit⁵. Many researches have observed the relationship between single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the Adipoq gene and CRC risk in diverse populations⁵. The Adipoq gene coding for adiponectin, also it is known as AMP1 gene, it located on the long (q) arm of chromosome 3 (3q27), consists of two introns and three exons⁶. Last decade, researchers interested to investigate the correlation between the biological regulation and genetic role of adipocytokines⁷. As a unique member of the adipocytokine family, adiponectin, which is an adipose-specific protein, appears to have an antiatherogenic, anti-inflammatory and anti-diabetic effect^{7,8,9}. Adiponectin is an adipose tissue-specific cytokine, which plays an important role in the regulation of insulin sensitivity, lipid metabolism and glucose homeostasis¹⁰. The reduce of plasmaadiponectin levels are associated with type 2

diabetes, obesity and coronary artery disease¹¹. In addition, decreased adiponectin expression levels are also reported in colon cancer patients, proposing the role of adiponectin in the CRC pathogenesis⁴.

The p53 is the most frequently altered gene in human cancers and more than 50% of human cancers contain p53 mutations, which is guardian of the genome^{12,13}. Its most crucial normal function is likely to direct cell cycle arrest at the G1 or G2 phase of the cell cycle after certain types of DNA damage and to stimulate apoptosis when the impairment is too severe¹⁴. Human P53 gene, consists of 11 exons, which is codes a protein with 393 amino acids¹⁵. Several prior studies have revealed gene and protein expression of p53 via reverse transcriptase-PCR and immunohistochemistry techniques¹⁵.

Since Adipoq and P53 are mostly altered genes leading to CRC development. In the present study aimed to evaluate the possible association between mRNA expression level of P53 and Adipoq, and colorectal cancer by monitoring RT-PCR analysis.

MATERIAL AND METHODS

Sample collection

The samples were collected from the Rizgary hospital in Erbil, Iraq. A total of 64 samples were analyzed. The study included 32 paired normal and tumor samples of patients that were grouped according to the colorectal cancer types and the clinical features of the patients, including gender and average of age (Table 1). The colon tissue samples kept at -80°C until further analysis. The study was approved by the local ethics committee and was conducted in accordance with the guidelines of the declaration of Helsinki.

Table 1. The number of patient samples, according to types of colorectal cancer, and genders.

Cancer types	Male/pair	Female/pair	Total/pair
Colon Adenocarcinoma	8	8	16
Colon cancer metastasis	4	5	9
Rectal cancer	2	1	3
Appendix cancer	1	1	2
Anal canal cancer	1	1	2

RNA extraction

RNA samples from colon biopsy tissue were obtained by using ExiPrep™ Tissue total RNA extraction kit (Bioneer, Korea) according to the manufacture's instruction. Quantification and qualification of total RNA concentration was performed by using NanoDrop (ND- 1000, USA). Samples with (A260 – A320) / (A280 – A320) ratios less than 1.7 and/or yields less than 0,5 µg total RNA were excluded from subsequent analysis.

Complementary DNA synthesis

Complementary DNA (cDNA) is synthesized from a mRNA template in a reaction promoted by the enzymes DNA polymerase and reverse transcriptase. In this study, cDNA made by using AccuPower Cyclescript RT PreMix kit (Bioneer, Korea). The work area was cleaned by 70% (v/v) ethanol and filter tips were used in all steps Variable amount of total RNA were utilized for each sample since quality and quantity of total RNA are not equal.

RT- PCR and expression analysis

The cDNAs were amplified by semi- quantitative reverse transcriptase- PCR with two pairs of specific primer (Table 2), were designed by SDSC workbench online primer design program, and a pair of primer of glyceraldehyde-3-phosphate

dehydrogenase (GAPDH) (housekeeping gene) were employed to normalization of p53 and Adipoq gene expressions data¹⁶. PCR reaction and condition was performed by using MJ Research, AB Applied Biosystem thermal cycler (Eppendorf, Germany). 50 µL reaction mixture was prepared in PCR tubes containing 1.75 µL cDNA template, 25 µL OnePCR™ master mix (GeneDirex, Korea), 1 µL forward primer, 1 µL reverse primer and 22.25 µL ddH₂O. The cycling conditions comprised of initial denaturation at 94°C for 5 min, 35 cycles of denaturation at 94°C for 45 sec, annealing temperatures in Table 1 for 30 sec and extension at 72°C for 45 sec, and final extension at 72°C for 4 min.

Expression alteration were discriminated using agarose gel electrophoresis (2%) in the presence of ethidium bromid. The image of agarose gel was captured and quantitated mRNA expression level by image J software program ((version 1.46r, downloaded from <http://imagej.nih.gov/ij/>)¹⁷.

Statistical analysis

The mRNA expression level of Adipoq and P53 genes in CRC were compared with normal adjacent mucosa employing Wilcoxon signed rank test, significance was assumed for values $p \leq 0.05$. The statistical tests were made by employing SPSS software (V.16).

Table 2. Sequence, site, PCR product size and annealing temperature of utilized primers.

Primer	Sequence	Site	PCR product (bp)	Annealing temperature (°C)
p53 gene Forward Reverse	5'-ACA CGC TTC CCT GGA TTG G-3'	168-186	466	58
	5'-GGT CTT GGC CAG TTG GCA A-3'	616-634		
Adipoq gene Forward Reverse	5'-CTGTTGCTGGGAGCTGTTCTA-3'	139- 159	210	53.9
	5'-TGGATCTCCTTTCTCACCCCT-3'	325- 348		
GAPDH gene Forward Reverse	5'-GGTCCACCACCCTGTTGCTGT-3'	Random	456	59.4
	5'-AGACCACAGTCGATGCCATCAC-3'	region		

RESULTS

Expression analysis

In the current study, the mRNA expression level of P53 and Adipoq were separated by 2% agarose gel electrophoresis and staining by ethidium bromide.

Expression level of P53 and Adipoq genes were obtained from 32 pairs; tumor and normal samples. Figure 1 show expression alteration of Adipoq and P53 gene. The Adipoq expression of 32 CRC patients were obtained from normal tissues and tumors. The expression level of Adipoq of each patients were

different, the comparison between normal controls and tumors is indicated in Figure 2. The mRNA expression level of 30 tumors from 32 cancer patients according to normal samples were decreased. The expression level of P53 of each patients were different, as shown in Figure 3. The mRNA expression level of 30 tumors from 32 cancer patients compared to normal controls were increased. Quantity of expression level of P53 tumor

samples were statistically significant increased according to mRNA expression of normal samples (P53: $p= 0,00$). However, quantity of expression level of Adipoq tumor samples were decreased according to normal samples (Adipoq: $p= 0,00$) found by (Wilcoxon signed rank test; $p < 0,05$) (Figure 4).

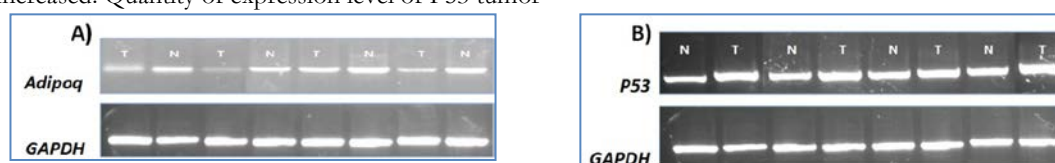


Figure 1. The mRNA expression results of 2% agarose gel electrophoresis staining with ethidium bromide: A) Adipoq and GAPDH genes expression in normal controls and tumor samples in CRC: B) P53 and GAPDH genes expression in normal controls and tumor samples in CRC.

The base pairs of the mRNA fragments; P53= 466 , Adipoq= 210 and GAPDH= 456. N= normal sample: T= tumor sample.

DISCUSSION

A vital goal in nowadays investigation is the discovery of new molecular markers that can detect colorectal tumors in early stages¹⁸. Lately, molecular genetics researches have prolonged the chance for testing new potential biomarkers as only a few markers can be suggested for practical use in clinic¹⁸. Expression analysis studies of gene have issued in many new insights in cancer biology and expression analysis of mRNA is turning out to be a very useful tool for cancer diagnosis, cancer classification and disease resultant prediction¹⁸.

Adiponectin encoded via Adipoq gene, that is entirely released by the adipose tissue. In the last years, the relationships between risk of cancer and adiponectin, and its genetic alterations have been widely studied⁵. Although many researches have investigated the association between cancer and adiponectin, the relationship between cancer and adiponectin receptors remains largely unexplored¹⁹.

Conducted by An et al., (2001) comprising of 2,632 cases of colon tumor and 2,753 normal controls showed that gene expression level of adiponectin was significantly decrease in patients according to normal people, which indicated the protective role of adiponectin in colon tumor development⁵. Also Naoto et al., (2009) indicated that decreased gene expression of the Adipop is correlated with venous invasion in CRC¹⁹. In our study based reverse transcription-PCR, Adipoq gene was significantly reduced in CRC patients. This observation was

similar with another study that showed decrease mRNA expression level of Adipoq.

Over the past two decades, p53 has been of the most studied presumptive prognostic and diagnostic markers in CRC⁵. Analysis of the p53 mRNA in CRC by quantitative RT-PCR provides a rapid and sensitive method for discriminating between tumours overexpressing mRNA of p53 with or without p53 gene mutation⁵. Mahdani et al., (1999) reported that mRNA of P53 gene over-expression is a frequent event in colorectal tumours²⁰. Several previously published series have supported the deleterious effect of p53 overexpression on CRC prognosis²¹.

In our study, the mRNA expression level of P53 gene was increased (over-expressed) as shown in Figure 3 and 4, it was statistically significant. Similarly, Mahdani et al., (1999) and Amal et al., (2010) also showed increased expression of p53 in patients with colorectal carcinoma²⁰. The p53 has been the most investigated of all potential markers that may have prognostic or predictive value for patients with CRC²¹.

It is well known that tumor suppressors are officially outlined by a loss of function participated in blocking tumor development²¹. Consistent with this definition, by nature happening mutants of p53 are generally defective in sequence-specific DNA binding and consequently do not promote the appropriate target genes, cause cell cycle arrest, or mediate cell death²¹. However, in contrast to a classical tumor suppressor, the p53 gene mutation

leads not only to a loss of function but also to a gain of function that induces the tumorigenicity of various p53-null cell types²¹. Up-regulation of mutant p53 in osteosarcomas and pre-B cells fibroblasts dramatically increase the tumorigenicity

of these cells independent of a transdominant negative mechanism²¹. In addition, stable expression of naturally occurring mutant p53 alleles in human T-cell acute lymphoblastic leukemia cells raise tissue invasiveness and increase tumor formation²¹.

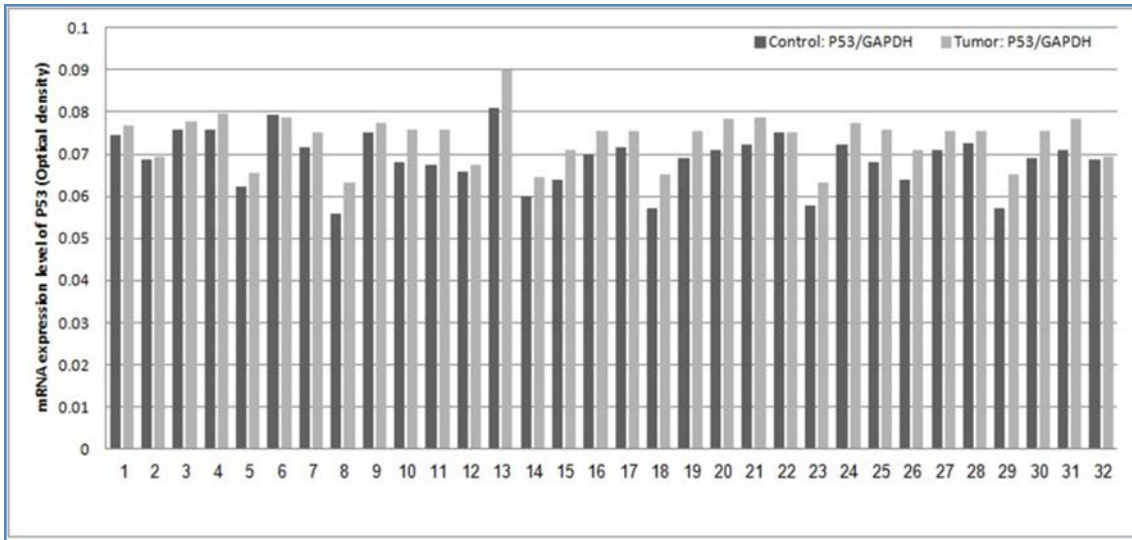


Figure 2. The mRNA expression level of each normal controls and tumors according to P53/GAPDH gene.

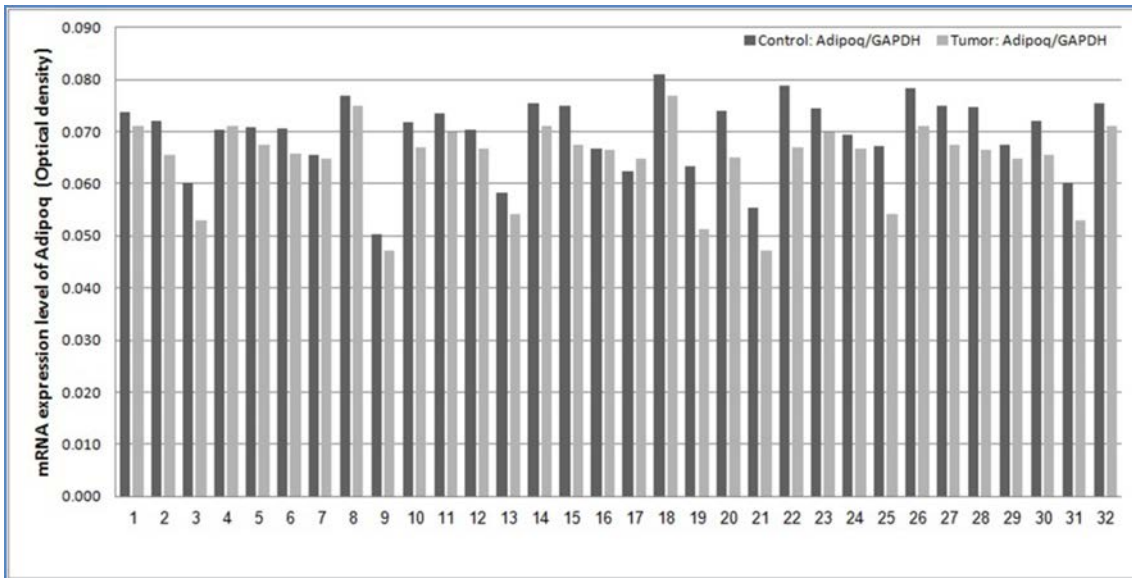


Figure 3. The mRNA expression level of each normal controls and tumors according to Adipoq/GAPDH gene.

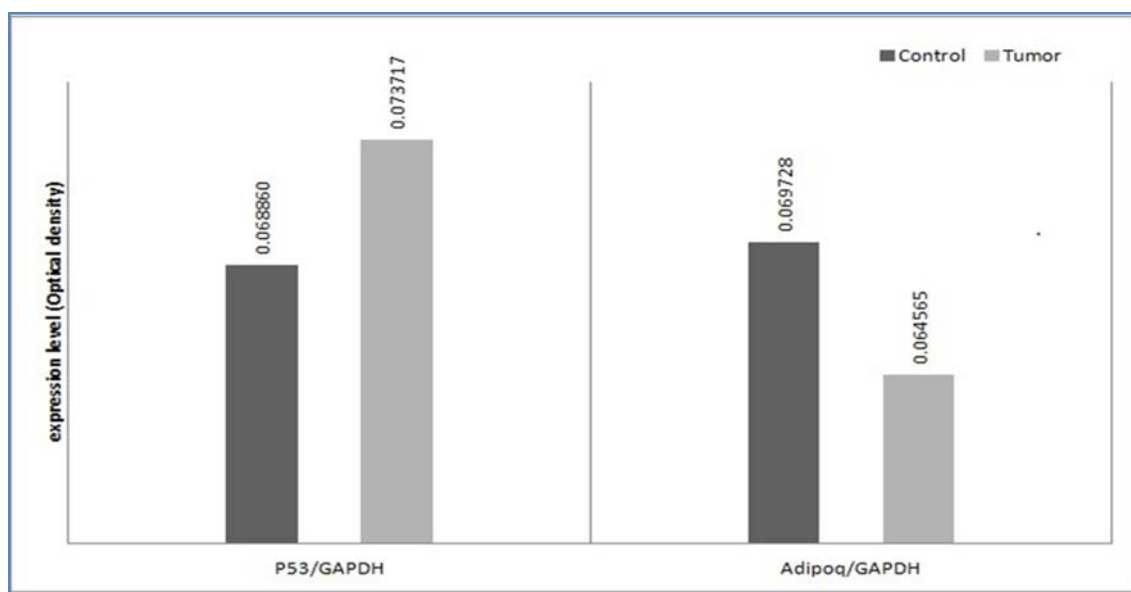


Figure 4. Statistical results of the mRNA expression level of P53/GAPDH, and Adipoq/GAPDH genes in both normal and tumor samples.

Recently in cancer study, observation has been focused on modifications in the gene expression regulation that do not contribute a change in the sequence of DNA of the cell²². These are named to as epigenetic alterations, and the most prominent involves changes in DNA methylation. However, epigenetic can be viewed more broadly to include all of the changes in gene expressions that occur through modified interactions between the mRNAs or regulatory portions of DNA that are not directly caused by a change in the sequence of DNA²². This usually occurs through alterations in the gene promoters, alterations in the splicing of transcripts or modification in the stability of transcripts²². Although epigenetic alteration has been extremely useful as a diagnostic marker of CRC²².

In conclusion, the mRNA expression level of Adipoq gene was significantly down-regulated and the mRNA expression level of P53 gene was significantly over-expressed. Understanding the molecular mechanisms involved in the pathogenesis of RCC patients. Large and well-designed studies are needed to know the role of Adipoq and P53 genes in CRC.

Acknowledgements

We would like to thank to Mr. Huner, assist. lecturer in the Statistics Department, Administration and

Economic College, Salahaddin University for his help in statistical evaluations.

REFERENCES

1. Chuncui Y, Jun W, Shiyun T, Jun Z, Ming L, Peng S. Meta-analysis of adiponectin polymorphisms and colorectal cancer risk. *Int J Med Sci.* 2013;10:1113-20.
2. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:1423-31.
3. Taib JST, İğci M, Borazan E, Bayraktar E, Balık A, Çakmak EA et al. Investigation of MACC1-AS1 gene mutations in colorectal cancer. *Gaziantep Med J.* 2014;20:174-81.
4. Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. *Cancer Microenviron.* 2011;4:133-9.
5. Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:733-41.
6. EGFR Gene. (Protein coding) <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=Adipoq> and P53.
7. Matsuzawa Y. Therapy Insight: adipocytokines in metabolic syndrome and related cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:35-42..

8. Mahmoud N, Nourkhoda S, Hamid A, Khosrow E. Inflammatory markers and adipocytokine responses to exercise training and detraining in men who are obese. *J Strength Cond Res.* 2014;28:3399-3410.
9. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K et al. . The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7:941-6.
10. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia.* 2003;4:459-69.
11. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *J Mol Med.* 2006;84:112-21.
12. George P. P53 How crucial is its role in cancer?. *Int J Curr Pharm Res.* 2011;3:19- 25.
13. Cassidy J, Bisset D, Spence RA, Payne A. *Oncology.* 2nd ed. New York, Oxford, 2006.
14. Liu Y, Bodmer W. Analysis of P53 mutations and their expression in 56 colorectal cancer cell lines. *PNAS.* 2006;103:976-81.
15. Nejad A, Yaghoobi M. Mutation analysis of TP53 tumor suppressor gene in colorectal cancer in patients from Iran (Kerman Province). *Iran J Basic Med Sci.* 2012;15:683-90.
16. Bayraktar E, Igci M, Erturhan S, Igci YZ, Karakok M, Gogebakan B et al. Reduced gene expression of Bikunin as a prognostic marker for renal cell carcinoma. *Exp Oncol.* 2014;36:107-11.
17. Khailany RA, Igci M, Bayraktar E, Erturhan S, Karakok M, Arslan A. VHL, PBRM1 and SETD2 genes in kidney cancer: a molecular investigation. *International Journal of Medical, Health, Biomedical and Pharmaceutical Engineering.* 2015;9:389-92.
18. Bilbao A, Armañanzas R, Ispizua Z, Calvo B, Varona A, Inza I et al. Identification of a biomarker panel for colorectal cancer diagnosis. *BMC Cancer.* 2012;12:1-13.
19. Yamamoto N, Oshima T, Yoshihara K, Sato T, Yamada R, Fujii S et al. Reduced expression of the AdipoR1 gene is correlated with venous invasion in colorectal cancer. *Mol Med Rep.* 2009;2:555-9.
20. El-Mahdani N, Vaillant JC, Guiguet M, Prevot S, Bertrand V, Bernard C et al. Overexpression of p53 mRNA in colorectal cancer and its relationship to p53 gene mutation. *Br J Cancer.* 1997;75:528-36.
21. George E, Karafoka E, Joanna G, Stamopoulos P, Constantinos P, Bramis K et al. p53 and EGFR expression in colorectal cancer: a reappraisal of 'old' tissue markers in patients with long follow-up. *Anticancer Res.* 2009;29:785-92.
22. Goel A, Boland C. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2012;143:1442-60.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

The value of red cell distribution width for predicting subsequent preeclampsia

Eritrosit dağılım genişliğinin sonradan gelişen preeklampsiyi öngörmedeki değeri

Cenk Gezer¹, Atalay Ekin¹, Ulaş Solmaz¹, Cüneyt Eftal Taner¹, Gökhan Tosun¹, Mehmet Özeren¹

¹Tepecik Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):224-228.

Abstract

Purpose: The purpose of our study was to assess the diagnostic value of red cell distribution width and other inflammatory markers such as white blood cell count and mean platelet volume during the first trimester of gestation for predicting the subsequent development of preeclampsia.

Material and Methods: A retrospective study was performed on 137 patients with preeclampsia and 150 normotensive pregnant women. Study group was assessed for presence of preeclampsia and the values of first trimester red cell distribution width, white blood cell count and mean platelet volume. The receiver operator curve was used to evaluate cut-off, sensitivity and specificity values.

Results: The optimal cut-off points to predict preeclampsia were a white blood cell count 10200 cells/mm³ or higher with a sensitivity of 75.1% and specificity of 44.1%, a mean platelet volume 8.6fL or lower with a sensitivity of 62.5% and specificity of 64.4% and a red cell distribution width 15.3% or lower with a sensitivity of 31.2% and specificity of 79.7%.

Conclusion: Regarding the association between first trimester red cell distribution width, white blood cell count and mean platelet volume, statistical analysis revealed that these markers were weak predictors of preeclampsia.

Key words: Mean platelet volume, preeclampsia, red cell distribution width, white blood cell count

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı ilk trimester eritrosit dağılım genişliği, lökosit sayısı ve ortalama platelet hacmi gibi inflamatuvar markerların sonradan gelişen preeklampsiyi belirlemedeki tanısal değerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Preeklampsi 137 hasta ve 150 normal tansiyonlu hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubu preeklampsinin varlığına ve ilk trimester eritrosit dağılım genişliği, lökosit sayısı ve ortalama platelet hacmi açısından değerlendirildi. Eşik değeri, sensitivite ve spesifisite değerlerini belirlemek için ROC eğrisi kullanıldı.

Bulgular: Preeklampsiyi öngörmeye lökosit için optimal eşik değeri ≥ 10200 hücre/mm³, sensitivite %75.1 ve spesifisite %44.1; ortalama platelet hacmi için optimal eşik değeri ≤ 8.6 fL, sensitivite %62.5 ve spesifisite %64.4; eritrosit dağılım genişliği için optimal eşik değeri %15.3, sensitivite %31.2 ve spesifisite %79.7 olarak belirlendi.

Sonuç: İlk trimester eritrosit dağılım genişliği, ortalama platelet hacmi ve lökosit değerleri preeklampsiyi öngörmeye zayıf öngörücü belirteçlerdir.

Anahtar kelimeler: Eritrosit dağılım genişliği, lökosit, ortalama platelet hacmi, preeklampsi

INTRODUCTION

Preeclampsia affects 3-5% of pregnant women¹. It is one of the common complications of pregnancy which is responsible for 12% of worldwide maternal mortality¹. It is characterized by new onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation in a previously normotensive pregnant

woman¹. Although the risk factors for preeclampsia such as advanced maternal age, presence of hypertension before pregnancy, diabetes mellitus or obesity, positive self-history or family history of preeclampsia and nulliparity are well-known, the exact pathogenic mechanism is still unclear². On the other hand, many etiological factors including uncontrolled inflammatory changes during

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Cenk Gezer, Tepecik Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, İzmir, Turkey E-mail: drcenkgezer@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 14.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 29.09.2015

pregnancy have been proposed to explain the pathological changes in the disease³.

Massive influx of proinflammatory macrophages and natural killer cells in human decidua in the first trimester are demonstrated as early as 4 weeks of gestation by Sacks et al⁴. Moreover, Faas et al. reported that, single low dose endotoxin administration to rats on the 14th day of gestation resulted in hypertension and proteinuria throughout the gestation, specifically in pregnant rats⁵. The results of these researches gave us the idea that, the initiation of this pathogenic mechanism of preeclampsia in the first trimester can be determined by assessing the systemic inflammatory markers in that period. Predetermined values of these systemic inflammatory markers might have been utilized as the precursors of preeclampsia which may develop in the future.

Recently, red cell distribution width (RDW) is gaining interest as a risk predictor in various clinical circumstances. Elevated RDW is reported to be associated with hypertensive disorders, increased mortality in coronary artery diseases, and in all-cause mortality⁶. However, predictive value of first trimester RDW in early diagnosis of preeclampsia still remains unclear and has not been analyzed previously in English literature to our knowledge.

The aim of this study was to assess the diagnostic value of inflammatory markers such as RDW, white blood cell (WBC), and mean platelet volume (MPV), during the first trimester of gestation for predicting the subsequent development of PE.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective study among 137 pregnant women with a diagnosis of preeclampsia and 150 normotensive pregnant women admitted to a tertiary care center. The study was approved by the Independent Bioethics Committee for Scientific Research of our center and performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki.

The diagnosis of preeclampsia was made in accordance with American College of Obstetrics and Gynecology criteria between 22 to 40 weeks of gestation⁷. One hundred and fifty primigravid women between 38 to 41 weeks, who gave birth to appropriate for gestational age fetuses, were defined as the control group. Patients with previous history

of any hematopoietic system disorders, malignancies, systemic diseases, acute or chronic inflammatory diseases, and the patients who were taking any medication that could affect the complete blood cell count (CBC) results were not included in the study. All 287 cases' first trimester (7-14 weeks) CBC were obtained. CBC test was performed at our center using a Coulter LH 750 device (Beckman Coulter, Brea, CA, USA). When more than one CBC results were available, the result which is closest to 7 weeks of gestation was used for statistical analysis.

The following clinical and delivery data of patients were collected from patient medical reports: demographic characteristics, first trimester CBC results, gestational age at the time of diagnosis, the time and type of delivery, gender, birth weight and percentile of the newborn. Fetal weight percentile was calculated by the Hadlock formula and less than 5 percentile was accepted as small for gestational age⁸. Twenty six of the preeclamptic patients' delivery data could not be obtained because of transference to another medical center for various reasons after the initial diagnosis.

Study group was assessed for presence of preeclampsia and the values of first trimester inflammation markers (WBC count, MPV, and RDW values). Statistical analysis was performed using the SPSS software, version 15.0 (Statistical package for social sciences, Inc., Chicago, IL, USA). Collected data was assessed by Student's t-test, Mann-Whitney U-test, Pearson's chi-square test and Kolmogorov-Smirnov test. Relative risks with 95% confidence intervals were calculated. A P value < 0.05 was considered to indicate statistical significance. A receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate cut-off, sensitivity and specificity values.

RESULTS

Mean maternal age of the study and control groups were 28.3 years (range, 17-43) and 27.5 years (range, 17-39) respectively. Mean gestational age at the time of initial diagnosis was 34 weeks (range, 22-40) in preeclampsia patients. Female to male ratio were 0.76 and 1.02 respectively in preeclampsia and control groups, which was statistically insignificant ($p = 0.084$). In preeclampsia group 43.4% of the fetuses were small for gestational age. Also gestational age at delivery, birth weight and

percentile values were significantly lower and cesarean delivery rate was significantly higher in preeclampsia group as expected. Table 1 summarizes the clinical characteristics of the study and control groups.

The mean first trimester WBC counts were significantly higher in the preeclampsia group (9990 ± 2440 cells/mm³) than the control group (8920 ± 2000 cells/mm³; $p < 0.001$). The mean MPV, and RDW values were significantly lower in the preeclampsia group (8.38 ± 1.12 fL, $14.34 \pm 2.75\%$ respectively) than the control group (9.02 ± 1.08 ,

$15.47 \pm 2.57\%$; $p < 0.001$, $p = 0.047$). The ROC curve indicated that a first trimester WBC count 10200 cells/mm³ or higher with a sensitivity of 75.1% and specificity of 44.1%, a MPV value 8.6 or lower with a sensitivity of 62.5% and specificity of 64.4% and a RDW value 15.3 or lower with a sensitivity of 31.2% and specificity of 79.7% was optimum for predicting preeclampsia. MPV was found to be the strongest marker for predicting preeclampsia in our study. The ROC findings indicating the utility of MPV, RDW and WBC count as predictive markers of the diagnosis of preeclampsia, are shown in Figure 1 and Table 2.

Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Markers	Preeclampsia group (n = 137)	Normotensive group (n = 150)	P value
Maternal age (y)*	28,3 ± 5.98	27.5 ± 5.01	0.226
Gestational age at diagnosis (w)*	34.20 ± 3.85	N/A	N/A
Female to male ratio	48/63(0.76)	76/74(1.02)	0.084
Time of delivery (w)*	35.7 ± 2.95	39.3 ± 1.17	< 0.001
Birth weight (g)*	2297 ± 762	3343 ± 399	< 0.001
Birth percentile*	19.9 ± 26.9	39.73 ± 25.77	< 0.001
Number of gestations*	2.41 ± 1.41	1	N/A
Cesarean delivery rate (%)	92	62	< 0.001
BMI at enrollment*	26.1 ± 3.2	25.7 ± 3.5	0.459
WBC (10 ³ / mm ³)*	9.99 ± 2.44	8.92 ± 2.00	< 0.001
MPV (fL)*	8.38 ± 1.12	9.02 ± 1.08	< 0.001
RDW (%)*	14.34 ± 2.75	15.47 ± 2.57	0.047

*Values are expressed as mean ± standard deviation. BMI, body mass index; MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width; WBC, white blood cell count; N/A, not available

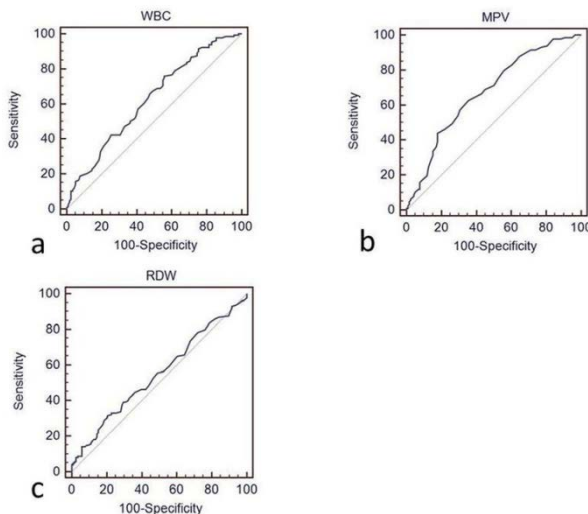


Figure 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves for white blood cell (WBC) counts (a), mean platelet volume (MPV) (b), and red cell distribution width (RDW) (c) used to make the clinical decision regarding preeclampsia.

The areas under the ROC were 0.62, 0.67 and 0.54, respectively.

Table 2. Evaluation of the efficacy of RDW, MPV and WBC counts aiding in the clinical diagnosis at preeclampsia.

Markers	Cut off value	Sensitivity	Specificity	Area under the curve	P value
WBC (103/ mm-3)	10.2	75.1	44.1	0.623	<0.001
MPV (fL)	8.6	62.5	64.4	0.672	<0.001
RDW (%)	15.3	31.2	79.7	0.547	0.202

MPV, mean platelet volume; RDW, red cell distribution width; WBC, white blood cell.

DISCUSSION

Several pathogenic mechanisms have been proposed for preeclampsia but the exact reason still remains unknown. In previous publications, altered immune system of the gravid causing excessive maternal inflammation in the first trimester was reported to be responsible for the deficient trophoblastic invasion and poor placentation^{9,10}. Therefore, the value of inflammation markers in the first trimester of pregnancy as a sign of excessive inflammation in preeclampsia is needed to be understood.

RDW is a measure of the erythrocyte volume showing the variability in size of the erythrocytes in the circulation⁶. Shortening of the lives of erythrocytes by defective erythropoiesis, by inflammation or hemolysis, results in elevation of RDW¹¹. Elevated RDW level has been used as a marker for increased systemic inflammation¹¹. Recent studies have reported that high RDW level is also associated with non-dipper hypertension, presence and severity of hypertension in non-pregnant people and poor prognosis in various clinical circumstances such as heart failure and coronary artery diseases⁶. The possible explanation of this correlation was made by accusing chronic inflammation and increased inflammatory activity in these conditions¹². Although the influence of pregnancy over RDW is unclear, no changes between 16 to 34 weeks of gestation were previously reported¹³. Elevated RDW levels were found to be associated with the presence and severity of preeclampsia, however, the association between RDW in the first trimester and preeclampsia has not been studied widely yet¹¹.

MPV is also another commonly studied inflammatory marker in the literature, which is a determinant of platelet activity. It was reported as an independent risk factor for hypertension, myocardial infarction, and poor prognosis in cardiovascular disease¹⁴. Elevated MPV was shown to reflect the severity of inflammatory process in several diseases

such as, chronic Hepatitis B, myocardial infarction, rheumatoid arthritis, and cardiovascular disease^{16,17}. High MPV was also observed in patients with preeclampsia^{2,18}.

In addition, altered platelet reactivity was reported before the clinical onset of preeclampsia¹⁹. It was suggested that the activation of platelets during trophoblast invasion in early pregnancy can differ in preeclamptic patients from normal pregnancies. Therefore, an association between MPV in the first trimester and preeclampsia might be suggested.

The mean RDW and MPV were significantly low in preeclampsia group than the control group in our study, conflicting with the results of previous studies which have performed the CBC test after the diagnosis of preeclampsia^{2,11,17}. However, in a study designed similar to ours, Myatt et al. have reported higher first trimester MPV levels in patients who later developed preeclampsia²⁰. Their results were also conflicting with our findings.

Kurt et al. and Oylumlu et al. have reported higher WBC counts and neutrophil counts in preeclamptic patients, implying that there is an increased inflammatory state^{11,18}. The relation between increased WBC and preeclampsia has been explained by increased inflammation in these patients. In this report, we detected elevated WBC counts in patients with preeclampsia also at the first trimester. However, contrary to our findings Myatt et al. have reported no significant difference in first trimester WBC count in patients who later developed preeclampsia²⁰. The limitation of our study is the small population size and retrospective design. We did not evaluate all possible etiologies leading to alterations in serum markers due to missing data. However, our study was not designed to provide a pathophysiological explanation of preeclampsia. Despite the limitations, this is the first study in the literature evaluating the predictive value of RDW in the first trimester of gestation for subsequent development of preeclampsia.

In conclusion, although the mean first trimester WBC, MPV, and RDW values were significantly different in the preeclampsia group compared with the control group and MPV was the strongest marker, the ROC analysis revealed that these markers were weak predictors of preeclampsia to be used in clinical practice. There is a need for further studies in order to completely understand the relationship between RDW, and future preeclampsia, and to explain the contradiction between the results of our study and previous literature.

REFERENCES

1. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 2001;357:53-6.
2. Altınbaş S, Toğrul C, Orhan A, Yuçel M, Danışman N. Increased MPV is not a significant predictor for preeclampsia during pregnancy. *J Clin Lab Anal*. 2012;26:403-6.
3. Zhang Z, Gao Y, Zhang L, Jia L, Wang P, Zhang L et al. Alterations of IL-6, IL-6R and gp130 in early and late onset severe preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2013;32:270-80.
4. Sacks GP, Seyani L, Lavery S, Trew G. Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks of gestation. *Hum Reprod*. 2004;19:1025-30.
5. Faas MM, Schuiling GA, Baller JF, Visscher CA, Bakker WW. A new animal model for human preeclampsia: ultra-low-dose endotoxin infusion in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171:158-64.
6. Tanındı A, Topal FE, Topal F, Celik B. Red cell distribution width in patients with prehypertension and hypertension. *Blood Press*. 2012;21:177-81.
7. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002;77:67-75.
8. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: a sonographic weight standard. *Radiology*. 1991;181:129-33.
9. Saito S, Shiozaki A, Nakashima A, Sakai M, Sasaki Y. The role of the immune system in preeclampsia. *Mol Aspects Med*. 2007;28:192-209.
10. Pijnenborg R, Bland JM, Robertson WB, Brosens I. Uteroplacental arterial changes related to interstitial trophoblast migration in early human pregnancy. *Placenta*. 1983;4:397-413.
11. Kurt RK, Aras Z, Silfeler DB, Kunt C, Islımye M, Kosar O. Relationship of Red Cell Distribution Width With the Presence and Severity of Preeclampsia. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21:128-31.
12. Arhan M, Önal İK, Taş A, Kurt M, Kalkan İH, Özin Y et al. The role of red cell distribution width as a marker in inflammatory bowel disease. *Turk J Med Sci*. 2011;41:227-34.
13. Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC, Upton GJ, Manyonda IT. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62:43-6.
14. İnanc T, Kaya MG, Yarıoğlu M, Ardic I, Özdoğru I, Dogan A et al. The mean platelet volume in patients with non-dipper hypertension compared to dippers and normotensives. *Blood Press*. 2010;19:81-5.
15. Kosus N, Kosus A, Turhan N. Mean platelet volume as a marker of future cardiovascular disease risk in pregnant women with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Turk J Med Sci*. 2012;42:245-51.
16. Ekiz F, Yüksel O, Koçak E, Yılmaz B, Altınbaş A, Çoban S et al. Mean platelet volume as a fibrosis marker in patients with chronic hepatitis B. *J Clin Lab Anal*. 2011;25:162-5.
17. Yüksel O, Helvacı K, Başar O, Köklü S, Caner S, Helvacı N et al. An overlooked indicator of disease activity in ulcerative colitis: Mean platelet volume. *Platelets*. 2009;20:277-81.
18. Oylumlu M, Özler A, Yıldız A, Oylumlu M, Acet H, Polat N et al. New inflammatory markers in preeclampsia: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Clin Exp Hypertens*. 2014;36:503-7.
19. Felfernig-Boehm D, Salat A, Vogl SE, Murabito M, Felfernig M, Schmidt D et al. Early detection of preeclampsia by determination of platelet aggregability. *Thromb Res* 2000; 98:139-146.
20. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Hauth JC, Varner MW et al: First-trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol*. 2012;119:1234-42.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Tenofovir disoproksil fumaratın insan lenfositlerinde genotoksik aktivitesinin incelenmesi

Evaluation of genotoxic activity of tenofovir disoproxil fumarate in human peripheral lymphocytes

Kübra Kurt¹, Lale Dönbak¹, Ahmet Kayraldız¹

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Kahramanmaraş, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):229-235.

Abstract

Purpose: Antiretroviral drugs used in the treatment of HIV (Human Immunodeficiency Virus) infection, treat by preventing the proliferation of HIV in human body. People with HIV have to use this drugs for lifelong because of inability of the drugs to eradicate the viruses. In this study, we investigated the in vitro genotoxic activity of tenofovir disoproxil fumarate one of the antiretroviral drugs, in human peripheral lymphocytes.

Material and Methods: The cells were treated with four different concentrations of tenofovir disoproxil fumarate for 24 and 48 hours. The levels of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and micronucleus in the cells were examined for the genotoxic activity of tenofovir disoproxil fumarate. Mitotic index, proliferation index, and nuclear division index of treated cells were also determined for the cytotoxic effect of tenofovir disoproxil fumarate.

Results: There was no significant differences in the level of sister chromatid exchanges, chromosomal aberrations, and micronucleus in human lymphocytes treated with all concentrations of tenofovir disoproxil fumarate for all treatment period as compared to control group. Similarly, it was observed that treatment of tenofovir disoproxil fumarate did not affect the mitotic index, proliferation index, and nuclear division index values.

Conclusion: As a result, in this study, it is demonstrated that tenofovir disoproxil fumarate did not have genotoxic or cytotoxic effect in the human peripheral lymphocytes.

Key words: Genotoxic risk, tenofovir disoproxil fumarate, chromosomal aberrations.

Öz

Amaç: HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antiretroviral ilaçlar, HIV virüsünün vücutta çoğalmasını ve etkinleşmesini engelleyerek tedavi sağlarlar. Bu ilaçlar virüsü eradike etmediğinden, hastaların viral replikasyonu baskılamak amacıyla ilaçları ömür boyu kullanmaları gerekmektedir. Bu çalışmada antiretroviral ilaçlardan birisi olan tenofovir disoproksil fumaratın insan periferik lenfositlerindeki in vitro genotoksik aktivitesi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla hücreler, tenofovir disoproksil fumaratın dört farklı konsantrasyonuyla (2,5, 5, 10, 20 µg/ml) 24 ve 48 saat süreyle muamele edilmiştir. Tenofovir disoproksil fumaratın olası genotoksik aktivitesi için hücrelerdeki kardeş kromatid değişimi, kromozom anormallığı ve mikronükleus düzeyleri incelenmiştir. Sitotoksik etkiyi saptamak amacıyla muamele edilmiş hücrelerde ayrıca mitotik indeks, proliferasyon indeksi ve nükleer bölünme indeksi belirlenmiştir.

Bulgular: Tenofovir disoproksil fumarat etken maddesinden hazırlanan dört farklı doz ile 24 ve 48 saat muamele edilen hücrelerde kardeş kromatid değişimi, kromozomal anormallik ve mikronükleus değerlerinde kontrol grubuna kıyasla önemli bir farklılık saptanmamıştır. Aynı şekilde tenofovir disoproksil fumarat etken maddesi ile muamelelenin mitotik indeks, proliferasyon indeksi ve nükleer bölünme indeksi değerlerini etkilemediği gözlenmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada tenofovir disoproksil fumaratın insan periferik lenfositlerinde genotoksik ve sitotoksik etki göstermediği saptanmıştır.

Anahtar kelimeler: Genotoksik risk, tenofovir disoproksil fumarat, kromozomal anormallikler.

GİRİŞ

AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome/Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu), HIV (Human Immunodeficiency Virus/İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü) etkeni nedeniyle insanlarda bağışıklık sisteminin çökmesine neden olan bulaşıcı bir hastalıktır. HIV, bağışıklık sistemine yavaş yavaş nüfuz ederek vücudun enfeksiyonlara karşı direncini yok eder ve bireyi çeşitli rahatsızlıklara karşı korunmasız hale getirerek sonunda ölümüne sebebiyet verir¹.

İlk defa 1981 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde bir grup homoseksüel erkekte ve Haiti'den gelen göçmenlerde AIDS hastalığı tanımlanmıştır. Temel olarak cinsel yolla bulaşan bu hastalık, tanımlandığı ilk yıllarda HIV ile enfekte vakaların az sayıda olması nedeni ile fazla ilgi toplamasa da, daha sonraki yıllarda vakaların giderek artmaya başlaması ile bilim adamlarının odak noktası haline gelmiştir². Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre; Aralık 2014 itibari ile dünyada ortalama 35 milyon insanın HIV-pozitif taşıyıcısı olduğu ve yaklaşık 39,1 milyon hastanın da AIDS nedeniyle hayatlarını kaybettiği belirlenmiştir³.

HIV enfeksiyonunun tedavisinde, viral yükü maksimum ve uzun süreli olarak baskılayan antiretroviral ilaçlar kullanılmaktadır. Antiretroviral tedavinin ilk olarak 1987 yılında uygulanmasından itibaren, DNA virüslerine etki mekanizmaları farklılık gösteren birçok antiretroviral ilaç geliştirilmiştir. Günümüzde, enfeksiyonun tedavisinde; daha etkin ve avantajlı olduğu belirtilen Yüksek Aktiviteli Antiretroviral Terapi (Highly Active Antiretroviral Therapy) uygulanmakta olup bu yöntemde; farklı etki mekanizmasına sahip en az üç antiretroviral ilaç birlikte kullanılmaktadır⁴⁻⁷. Ancak yapılan çalışmalarda, antiretrovirallerin, laktik asidoz, mitokondrial toksisite, hepatotoksisite, hipersensitivite (Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz), kardiovasküler hastalıklar, lipodistrofi, osteoporoz ve osteonekroz, renal toksisite, anemi, pankreatitis, ortostatik hipotansiyon, üst solunum yolu enfeksiyonları, ateş, ishal, isilik, deri kuruması, mide bulantısı, baş ağrısı, baş dönmesi ve halsizlik gibi majör ve minor yan etkilere sahip oldukları saptanmıştır⁸.

Antiretroviral ilaçlar klinik olarak uzun süreli kullanılması gereken ilaçlar arasında yer aldığından, bu ilaçların çeşitli yan etkilerinin yanı sıra genotoksik ve kanserojenik potansiyellerinin de iyi bilinmesi gerekmektedir^{9,10}. Bu çalışmada AIDS tedavisinde

kullanılan antiretroviral ilaçlardan birisi olan tenofovir disoproksil fumaratın (TDF) insan lenfositlerinde genotoksik aktivitenin olup olmadığı kromozom aberasyon (KA), kardeş kromatid değişimi (KKD) ve mikronükleus (MN) testleri ile araştırılmıştır. Olası sitotoksik etkisini incelemek amacıyla ise; proliferasyon indeksi (PI), mitotik indeks (MI) ve nükleer bölünme indeksi (NBI) saptanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Test maddesinin hazırlanması

Bu çalışmada test maddesi olarak Viread (Gilead Sciences Inc.) ticari isimli ilacın etken maddesi olan tenofovir disoproksil fumarat kullanılmıştır. Güçlü bir nükleotid revers transkriptaz inhibitörü olan TDF, adenozin monofosfatın asiklik nükleosid fosfonat diester analogudur ve virüslerin kendilerini yeniden üretmesi için esas olan enzimlerin (hepatit B'de DNA polimeraz, HIV'de revers transkriptaz) normal çalışmasını engelleyerek aktivite gösterir¹¹.

Çalışmada kullanılacak TDF konsantrasyonları, yetişkin bir bireyin günlük alması gereken doz (1 tablet, 300 mg) baz alınarak belirlenmiştir. Buna göre bir tabletin gramı (0.685 gr) ve içindeki etken madde miktarından (245 mg) yola çıkılarak 2.7 ml kromozom mediyumu içeren tüplere, etken maddeden 0.00945 mg ilave edilmesi gerektiği hesaplanmıştır. İlaç saf suda çözündüğü için; 20 ml'lik saf suda 0.0528 gr etken madde ilave edilerek 10 µg/ml stok solüsyon hazırlanmıştır. Bu stok solüsyondaki etken madde miktarı hastanın bir günde alması gereken etken madde miktarına eşittir. Deneylerde, bu doz ile birlikte bir artan ve iki azalan doz olacak şekilde 2.5, 10 ve 20 µg/ml olmak üzere dört doz çalışılmıştır.

Hücre kültürlerinin hazırlanması

Hücre kültürü için sağlıklı, sigara içmeyen ve aynı yaşlardaki (22-24) gönüllü iki bayan ve iki erkekte 5 ml kan örneği alınarak 1/10 oranında heparinize edilmiştir. KKD ve KA testi için, heparinize edilmiş kan örneklerinden 6'şar damla kromozom mediyumu (Gibco, 12552-013) besiyeri içeren tüplere eklenerek 72 saat inkübe edilmiştir. Lenfositler hücre kültüründe, 24 ve 48 saat süreyle 2,5, 5, 10 ve 20 µg/ml'lik TDF ile muamele edilmiştir.

İnkübasyonun 70. saatinde, tüplere kolşisin (Sigma, C-3915) ilave edildikten sonra 2 saat süreyle

inkübatörde bekletilmiştir. Ayrıca, 24 ve 48 saatlik muamele sürelerinde pozitif kontrol olarak mitomisin C (Sigma, M-0503) kullanılmıştır. KKD ve KA analizi için preparatlar Perry ve Thomson¹² ve Evans'a¹³ göre hazırlanmıştır.

MN testi için; kromozom medyumuna, heparinize edilmiş kan örneklerinden 6'şar damla eklenmiş ve tüpler 37 °C'de 72 saat inkübe edilmiştir. Lenfositler 24 ve 48 saat süreyle TDF dozları ile muamele edilmiştir. İnkübasyonun 44. saatinde tüplere sitokalsin-B (Sigma, C-6762) ilave edilerek hücrelerde sitokinezin bloklanması sağlanmıştır. MN testi için preparatlar, Rothfuss ve arkadaşlarının¹⁴ geliştirdikleri yöntem modifiye edilerek hazırlanmıştır.

Mikroskopik incelemeler: Mikroskopik incelemelerde, hücre başına düşen kardeş kromatid değişimi (KKD/Hücre) frekansı her bir kişi ve doz için kromozomları iyi dağılmış ve ikinci mitoz bölünmeyi geçiren 25 hücrede saptanmıştır. KA analizi için 100 hücre incelenmiş ve bu hücrelerde gözlenen kromozom yapı ve sayı anormallikleri kaydedilmiştir.

İncelenen bu hücreler içinde anormal hücrelerin yüzdesi ile hücre başına düşen KA sayısı (KA/Hücre) saptanmıştır. Preparatlarda her bir örnek için 1000 binükleat hücrede mikronükleus ve mikronükleuslu binükleat hücre (BNMN) frekansı

belirlenmiştir. Ayrıca TDF'nin sitotoksik etkisini tespit etmek için her bir örnekte proliferasyon indeksi, mitotik indeks ve nükleer bölünme indeksi saptanmıştır.

İstatistiksel analiz

Mikroskopik incelemeler ile elde edilen veriler SPSS 17.0 paket programında t-testi kullanılarak kontrol grubu ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Tenofovir disoproksil fumarattan hazırlanan 2,5, 5, 10 ve 20 µg/ml'lik konsantrasyonlarla muamele edilmiş insan periferik lenfositlerinde saptanan sitogenetik markırlara ait ortalama değerler, Tablo 1, 2 ve 3'de verilmiştir.

İnsan periferik lenfositlerinin TDF ile 24 ve 48 saat muamelesi sonucunda elde edilen veriler hücre başına düşen kardeş kromatid değişimi frekansı yönünden karşılaştırıldığında, tüm dozlarda kontrol grubuna göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 1). Benzer şekilde, proliferasyon indeksi yönünden değerlendirme yapıldığında TDF ile hem 24 hem de 48 saatlik muamele ile tüm dozlarda PI değerinde kontrole göre gözlenen farklılıkların istatistiksel olarak önemli düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 1. Tenofovir disoproksil fumaratın farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde kardeş kromatid değişimi (KKD/Hücre) ve proliferasyon indeksi (PI) değerleri.

Test maddesi	Muamele		KKD±SD	PI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)		
K (-)a	24	0,0	3.47±0.37	2.13±0.00
K (+)b		0,1	42.56±2.28	1.35±0.01
TDFc		2,5	3.18±1.18	2.22±0.12
		5	3.43±0.55	2.17±0.20
		10	3.11±0.47	2.31±0.21
		20	3.36±1.63	2.25±0.02
K (-)	48	0,0	3.47±0.37	2.13±0.00
K (+)		0,1	45.29±3.12	1.12±0.01
TDF		2,5	3.19±1.15	2.06±0.03
		5	3.26±0.70	2.27±0.09
		10	3.20±0.52	2.13±0.08
		20	3.20±1.11	2.25±0.09

a: Kontrol, b: Pozitif kontrol, Mitomisin C, c: Tenofovir Disoproksil Fumarat, * $p<0,05$

Tablo 2'den de görüldüğü gibi, bu çalışmada kontrol grubunda hücre başına düşen kromozomal anormallik oranı $0,04±0,01$ olarak belirlenmiştir. Bu değer tüm dozlar ile 24 ve 48 saat muamele edilen

insan periferik lenfositlerinde saptanan KA/Hücre değerleriyle karşılaştırılmıştır. Tüm dozlar ile kontrol grubu arasında gözlenen farklılıkların anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$). İnsan

periferel lenfositlerinin TDF ile 24 saat muamele edilmesi sonucunda tüm dozlarda % 3,62-5.75 arasında, 48 saat muamelesi sonucunda ise; % 3.25-5.00 arasında değişen oranlarda anormal hücre gözlenmiştir. Karşılaştırma yapıldığında 24 ve 48 saatlik muamele gruplarında tüm dozlarda kontrol grubuna göre (% 4.50) önemli bir farklılık

saptanmamıştır ($p>0.05$). Tenofovir disoproksil fumarat ile hem 24 hem de 48 saatlik muamele sonucunda tüm dozlarda kontrol grubuna göre mitotik indeks değerinde gözlenen farklılıklar istatistiksel olarak önemli düzeyde değildir ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Tenofovir disoproksil fumaratın farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferel lenfositlerinde hücre başına düşen anormallik oranı (KA/Hücre), kromozom anormalli tipleri, anormal hücre (AH) yüzdesi ve mitotik indeks (MI).

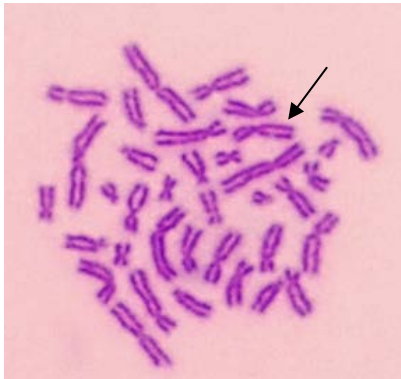
Test maddesi	Muamele		KA/Hücre±SD	Kromozom Anormallikleri						AH±SD (%)	MI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)		B'	B''	F	SU	DS	P		
K (-)b	24	0.0	0.04±0.01	7	3	2	1	0	4	4.50±1.73	0.04±0.01
K (+)c		0.1	0.25±0.45	38	25	14	7	6	10	21.25±2.39	0.02±0.01
TDFc		2.5	0.03±0.01	6	2	3	0	1	3	3.75±1.70	0.03±0.01
		5	0.04±0.00	5	4	2	1	1	2	3.75±1.50	0.04±0.01
		10	0.05±0.03	7	4	4	2	1	5	5.75±3.09	0.03±0.01
		20	0.04±0.01	7	3	2	2	1	3	4.50±1.73	0.04±0.01
K (-)	48	0.0	0.04±0.01	7	3	2	1	0	4	4.50±1.73	0.04±0.01
K (+)		0.1	0.34±0.45	46	31	15	10	7	16	31.25±2.39	0.02±0.01
TDF		2.5	0.04±0.01	6	2	3	2	0	4	4.25±1.25	0.05±0.01
		5	0.04±0.01	7	3	2	0	0	3	3.75±1.70	0.05±0.01
		10	0.05±0.02	8	4	3	0	1	4	5.00±2.16	0.05±0.00
		20	0.04±0.02	6	3	2	1	0	2	3.50±0.50	0.05±0,01

*: B', Kromatid Kırığı; B'', Kromozom Kırığı; F, Fragment; SU, Kardeş Kromatidlerin Birleşmesi, DS, Disentrik Kromozom; P, Poliploidi; b: Kontrol, c: Tenofovir Disoproksil Fumarat, * $p<0,05$

İncelenen KA preparatlarında, yapısal kromozomal anormallikler; kromatid kırığı (Şekil 1), kromozom kırığı (Şekil 2), fragment (Şekil 3), kardeş kromatidlerin birleşmesi (Şekil 4) ve disentrik kromozom (Şekil 5) şeklinde gözlenmiştir. Çalışmada sayısal anormallik olarak poliploidiye (Şekil 6) rastlanmıştır (Tablo 2).

Tablo 3'de görüldüğü gibi kontrol grubunda MN frekansı % 11,50 olarak gözlenmiştir. TDF ile muamele edilen tüm dozlarda MN düzeyinde bir

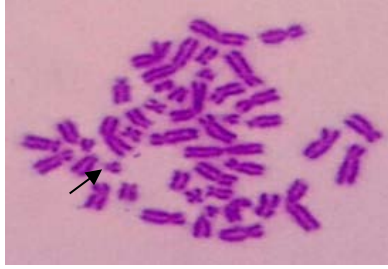
artış olduğu saptanmış olmakla birlikte bu artış anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$). Benzer şekilde, tüm dozlarda mikronukleuslu binukleer hücre oranındaki artış kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Elde edilen veriler nukleer bölünme indeksi yönünden değerlendirildiğinde, TDF konsantrasyonları ile 24 ve 48 saatlik muamele sonucunda tüm dozlarda NBI değerinde kontrol grubuna göre önemli bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).



Şekil 1. Kromatid Kırığı (10 µg/ml TDF, 48 saatlik muamele, x1000).



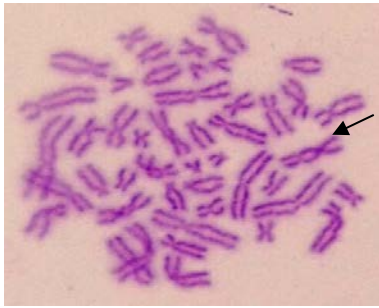
Şekil 2. Kromozom Kırığı (5 µg/ml TDF, 48 saatlik muamele, x1000).



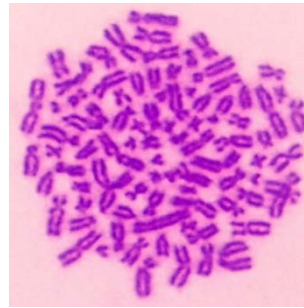
Şekil 3. Fragment (10 µg/ml TDF, 48 saatlik muamele, x1000).



Şekil 4. Kardeş kromatidlerin birleşimi (20 µg/ml TDF, 24 saatlik muamele, x1000).



Şekil 5. Disentrik kromozom (10 µg/ml TDF, 24 saatlik muamele, x1000).



Şekil 6. Poliploidi (20 µg/ml TDF, 24 saatlik muamele, x1000).

Tablo 3. Tenofovir disoproksil fumaratın farklı dozları ile 24 ve 48 saat muamele edilen insan periferik lenfositlerinde mikronukleus (MN), mikronukleuslu binukleer hücre (BNMN) ve nukleer bölünme indeksi (NBI).

Test maddesi	Muamele		MN±SD (%)	BNMN±SD (%)	NBI±SD
	Süre (s)	Doz (µg/ml)			
K (-)a	24	0.0	11.50±2.64	11.00±4.20	2.06±0.18
K (+)b		0.1	58.25±2.14	55.75±3.52	1.17±0.39
TDFc		2.5	13.37±2.51	12.75±9.97	2.01±0.19
		5	14.37±3.69	13.50±3.30	1.98±0.09
		10	12.50±1.73	11.75±2.06	2.05±0.09
		20	15.25±2.06	15.00±2.30	2.16±0.22
K (-)	48	0.0	10.50±2.64	11.50±4.20	2.06±0.18
K (+)		0.1	73.25±2.14	68.75±3.52	1.03±0.39
TDF		2.5	14.00±2.06	13.25±4.92	2.20±0.33
		5	13.00±2.70	12.25±1.25	2.01±0.25
		10	14.50±3.69	13.75±1.79	2.04±0.21
		20	13.12±5.35	12.80±4.08	2.06±0.28

a: Kontrol, b: Pozitif kontrol, Mitomisin C, c: Tenofovir Disoproksil Fumarat, * p<0.05

TARTIŞMA

Birçok antibakteriyal, antiviral, antimalaryal ve antifungal ilaçlar klinikte uzun süreli veya sık aralıklarla kullanılan farmasötiklerdir. Bu ilaçların neden olabileceği çeşitli yan etkilerin arasında genotoksik ve kanserojenik etkilerinin olabileceği de göz ardı edilmemelidir^{15,16}. Yapılan çalışmalar, genotoksik bir ajanın hücrede DNA dizilimi ile

etkileşime girerek genetik materyalde hasar oluşumunu indüklediğini göstermiştir. Bununla birlikte, pozitif genotoksik sonuçların gerçek bir ilaç-DNA etkileşiminden ziyade sitotoksik etkiyen kaynaklanabileceğine yönelik artan bulgular mevcuttur. dNTP havuzundaki düzensizlikler ile topoizomeras, DNA polimeraz veya kinazların inhibisyonu gibi non-DNA interaktif genotoksikite mekanizmaları da mevcuttur. Bu moleküller,

DNA'ya kovalent olarak bağlı olmadıklarında genotoksik özellik gösterebilmektedirler¹⁷⁻¹⁹.

Antiretroviral ilaçlar klinik olarak uzun süreli kullanılması gereken ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu nedenle, bu ilaçların genotoksik ve kanserojenik potansiyellerinin iyi bilinmesi gerekmektedir. Bu amaçla birçok araştırmacı, AIDS tedavisinde kullanılan çeşitli antiretroviral ilaçların olası genotoksik ve kanserojenik etkilerini in vivo ve in vitro yöntemlerle çalışmışlardır. Bazı araştırmacılar ise; piyasada mevcut çeşitli antiretroviral ilaçlarla daha önce yapılmış genotoksik ve kanserojenite çalışmalarının sonuçlarını derleyerek, bu ilaçların genotoksik ve kanserojenik potansiyellerine ait verilerin yeterliliğini ve güvenilirliğini saptamaya çalışmışlardır^{9,10}.

Ayers ve arkadaşları²⁰, zidovudin (ZDV), 3 µg/ml ve üzerindeki dozlarının, kültüre edilmiş insan lenfositlerinde doza bağlı olarak yapısal kromozomal anormallikleri arttırdığını ve sıçanlara multidoz verilen ZDV'nin MN oluşumunu indüklediğini saptamışlardır. Zeller ve arkadaşlarının²¹ çalışmasında ise; ZDV'nin Ames testi ile TA102 suşunda metabolik aktivasyon yokluğunda revertant koloni sayısında bir artışa neden olduğu, Komet testinde de DNA hasarına yol açtığı gözlenmiştir. Sussman ve arkadaşları²², insan lenfoblastoid hücre serisinde (TK6), 3 gün ZDV maruziyetinden sonra HPRT (hipoksantin-guanin fosforibosiltransferaz) mutant frekansında önemli oranda bir artış olduğunu saptamışlardır. Brambilla ve arkadaşlarına⁹ göre; insan lenfositleri kullanılarak yapılan in vitro testlerde, zidovudin KKD, KA ve MN frekanslarını arttırmıştır. Kaushik ve arkadaşlarının²³ çalışmasında; abakavir verilen sıçanlarda, periferik kan MN düzeyinde önemli oranda artış olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde abakavir kromozomal aberasyonları önemli oranda arttırmıştır. Bayram ve Topaktaş²⁴ ise, yüksek lamivudin konsantrasyonları ile muamele edilen hücrelerde KKD'nin, yapısal kromozomal anormalliklerin ve MN düzeyinin önemli oranda arttığını gözlemişlerdir. Brambilla ve arkadaşlarına⁹ göre; lamivudin, Salmonella typhimurium TA100 suşu ile Ames testinde negatif sonuç vermiş, sıçanlarda in vivo olarak yapılan çalışmada kromozomal aberasyonları indüklememiştir. Buna karşılık; fare lenfoma L5178Y hücrelerinde timidin kinaz (TK) lokusunda gen mutasyon oranını arttırmıştır.

Carter ve arkadaşları²⁵, TK6 B-lenfoblastoid hücrelerinde didanozin, lamivudin ve stavudin

hücre yaşamı üzerine etkisini ve HPRT ve TK genlerindeki mutajenik aktivitesini araştırmışlar ve HIV-1'e karşı antiviral aktivite gösteren bu ilaçların DNA hasarına, neden olabileceğini ve dolayısıyla kanser riski taşıdıklarını bildirmişlerdir. Brambilla ve arkadaşlarının⁹ elde ettikleri verilere göre, stavudin, revers mutasyon testlerinde negatif sonuç verirken, in vitro insan lenfositlerinde yapılan KA testinde, in vivo fare MN testinde ve in vitro fare fibroblast hücrelerinde yapılan hücre transformasyon testinde pozitif sonuç vermiştir. Didanozin ise; revers mutasyon testinde ve in vivo fare hücrelerinde yapılan MN testinde negatif sonuç vermiştir. Buna karşılık, in vitro insan lenfositlerinde kromozomal aberasyonları arttırmıştır. Wutzler ve Thust'a¹⁰ göre; didanozin fare lenfoma L5178Y hücrelerinin TK lokusunda mutasyon artışına neden olmuş ve in vitro hücre transformasyon testinde de pozitif sonuç vermiştir.

Bu çalışmada ise; tenofovir disoproksil fumaratın olası genotoksik etkisi insan periferik lenfositlerinde in vitro KKD, KA ve MN testleri ile araştırılmıştır. Tenofovirin 2,5, 5, 10 ve 20 µg/ml konsantrasyonları ile 24 ve 48 saatlik muamelelerin insan periferik lenfositlerinde KKD/Hücre, KA/Hücre ve AH oranını etkilemediği gözlenmiştir. Aynı şekilde, tüm dozlar ile 24 ve 48 saat muamelelerin MN ve BNMN frekanslarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli düzeyde bir artışa neden olmamıştır. TDF ile muamelelerin hücre kinetik parametreleri olan PI, MI ve NBI değerlerini de etkilemediği saptanmıştır.

Çalışma öncesi yapılan kaynak taramasında TDF'nin genotoksik etkisinin araştırıldığı her hangi bir yayınlanmamış çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak, Brambilla ve arkadaşlarının⁹, Amerikan Toksikoloji Data Network'den (<http://www.nlw.nih.gov>) aldıkları verilere göre; tenofovir Salmonella typhimurium suşu kullanılarak yapılan Ames testinde negatif sonuç vermiş ve geri mutasyonu indüklememiştir. Benzer şekilde erkek farelerde in vivo olarak yapılan mikronükleus testinde, tenofovir mikronükleus oluşumunu arttırmamıştır. Buna karşılık, fare lenfoma L5178Y hücrelerinde TK lokusunda yapılan gen mutasyonu analizinde pozitif sonuç alınmış olup, tenofovir TK lokusunda gen mutasyonunu indüklemiştir.

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, Ames testi ve in vivo fare MN testinde alınan negatif sonuçları desteklemektedir. TDF, Ames testinde revertant koloni sayısını ve in vivo fare MN testinde MN

oluşumunu arttırmadığı⁹ gibi çalışmamızda insan lenfositlerinde de KKD, KA ve MN frekanslarını indüklememiştir. Sonuç olarak bu çalışmada; TDF'nin insan periferik lenfositlerinde genotoksik ve sitotoksik etkiye sahip olmadığı saptanmıştır. Ancak TDF'nin genotoksitesi ile ilgili net bir kaniya varabilmek için ilave testlerin yapılması gerekmektedir.

Bu çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Araştırma Fonu maddi destek vermiştir. (Proje No: 2013/6-6 YLS).

KAYNAKLAR

- Serter D. Türkiye'de ve dünyada cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar ve HIV/AIDS. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2006;2:1-5.
- Açıoğlu S, Ünal S. Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıkların Epidemiyolojisi. Ankara, Bilim Tıp Yayınevi, 2001.
- Tümer A. AIDS nedir? Dünyada ve Türkiye'de HIV/AIDS. http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/AIDS_web2014.pdf (Erişim tarihi Haziran 2015).
- Sulukan EE, Küçüköğlü K, Gül Hİ. AIDS ve tedavisinde kullanılan ilaçlar. Ankara Eczacılık Fakültesi Dergisi. 2009;38:47-78.
- Türker N, Örmən B. Antiretroviral tedavi. İnfeksiyon Dergisi. 2006;20:207-17.
- Hammer SM, Eron JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA Panel. JAMA. 2008;300:555-70.
- Karaoşmanoğlu HK, Aydın ÖA, Özyiğit F, İnce ER, Korkusuz R, Nazlıcan Ö. Antiretroviral tedavi ile ilişkili yan etkiler: 260 HIV/AIDS olgusunun değerlendirilmesi. Pamukkale Tıp Dergisi. 2013;6:118-21.
- Calmy A, Hirschel B, Cooper DA, Carr A. A new era of antiretroviral drug toxicity. Antivir Ther. 2009;14:165-79.
- Brambilla G, Mattioli F, Robbiano L, Martelli A. Studies on genotoxicity and carcinogenicity of antibacterial, antiviral, antimalarial and antifungal drugs. Mutagenesis. 2012;27:387-413.
- Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues-a survey. Antiviral Res. 2001;49:55-74.
- Gallant JE, Deresinski S. Tenofovir disoproxil fumarate. Clin Infect Dis. 2003;37:944-50.
- Perry P, Thompson EJ. The methodology of sister chromatid exchanges. In: Handbook of Mutagenicity Test Procedures. (Eds BJ Kilbey, M Legator, W Nichols, C Ramel):495-529. New York, Elsevier, 1984.
- Evans HJ. Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. In: Handbook of Mutagenicity Test Procedures. 2nd ed, (Eds BJ Kilbey, M Legator, W Nichols, C Ramel):405-27. New York, Elsevier, 1984.
- Rothfuss A, Schutz P, Bochum S, Volm T, Eberhardt E, Kreienberg R, et al. Induced micronucleus frequencies in peripheral lymphocytes as a screening test for carriers of a BRCA1 mutation in breast cancer families. Cancer Research. 2000;60:390-4.
- Müller L, Kikuchi Y, Probst G, Schechtman L, Shimada H, Sofuni T, et al. ICH-harmonised guidances on genotoxicity testing of pharmaceuticals: evolution, reasoning and impact. Mutat. Res. 1999;436:195-225.
- US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. S1B. Testing for Carcinogenicity of Pharmaceuticals. 1997.
- Brambilla G, Martelli A. Genotoxic and carcinogenic risk to humans of drug nitrite interaction products. Mutat Res. 2007;635:17-52.
- Snyder RD, Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. Mutat Res. 2001;488:151-69.
- Snyder RD. An update on the genotoxicity and carcinogenicity of marketed pharmaceuticals with reference to in silico predictivity. Environ Mol Mutagen. 2009;50:435-50.
- Ayers KM, Clive D, Tucker WE Jr, Hajian G, Miranda P. Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats. Fundam Appl Toxicol. 1996;32:148-58.
- Zeller A, Koenig J, Schmitt G, Singer T, Guerard M. Genotoxicity profile of azidothymidine in vitro. Toxicol Sci. 2013;135:317-27.
- Sussman A, Olivero OA, Meng Q, Pietras SM, Poirier MC, O'Neill JP et al. genotoxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine in the human lymphoblastoid cell line, TK6: relationships between DNA incorporation, mutant frequency and spectrum of deletion mutations in HPRT. Mutat Res. 1999;429:249-59.
- Kaushik A, Saini R, Rana AC, Kaushik P. Genocytotoxicity study of antiretroviral drug used in HIV-therapy. Journal of Innovative Biology. 2014;2:63-7.
- Bayram S, Topaktaş M. Confirmation of the chromosome damaging effects of lamivudine in vitro human peripheral blood lymphocytes. Environ Mol Mutagen. 2008;49:328-33.
- Carter MM, Torres SM, Cook DL Jr, McCash CL, Yu M, Walker VE et al. Relative mutagenic potencies of several nucleoside analogs, alone or in drug pairs, at the HPRT and TK loci of human TK6 lymphoblastoid cells. Environ Mol Mutagen. 2007;48:239-47.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Sağlıklı erişkin bir popülasyonda denge ve düşme riskinin değerlendirilmesi

Evaluation of postural balance and risk of fall in a healthy adult population

Pınar Doruk Analan¹, Emine Ece Yılmaz¹, Berrin Leblebici¹

Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):236-241.

Abstract

Purpose: In this retrospective study, it was aimed to evaluate the risk of fall and balance, and to determine whether there is a correlation between the risk of fall and vestibular evoked myogenic potentials, which are the evaluating the vestibular system, in the healthy adults who are working in a factory.

Material and Methods: The data of 69 male participants have been reached. Bilateral Vestibular Evoked Myogenic Potentials data and Berg Balance Scale of the participants have been recorded along with balance tests and risks of fall by using the Tetrax Interactive Balance System. The correlations between these measurements were measured

Results: There was no statistically significant correlation between age and the risk of fall. Also, There ere no significant correlation between the values of latency and amplitude of the bilateral Vestibular Evoked Myogenic Potential waves, Berg Balance Scale, balance tests, and risk of fall. Berg Balance Scale scores showed a considerably good balance while the risk of fall ranged between 0% and 78%.

Conclusion: Advanced age may be not alone significant factor for the risk of fall. Berg Balance Scale may not exactly show the risk of fall in the young adult population. Vestibular Evoked Myogenic Potentials measurements may not provide a significant contribution to evaluate the risk of fall and balance. Our study underlines that there may be a risk of falling more than expected in the community.

Key words: postural balance, risk of fall, vestibular evoked myogenic potentials

Öz

Amaç: Bu retrospektif çalışmada bir fabrikada çalışan sağlıklı erişkinlerde düşme riski ve dengeyin değerlendirilmesi ve bu riskin vestibüler sistemi değerlendiren vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller ile korele olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Altmış dokuz erkek katılımcının verilerine ulaşıldı. Katılımcıların bilateral Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyeli verileri ve Berg Denge Ölçekleri kaydedildi. Ayrıca, Tetrax İnteraktif Denge Sistemi kullanılarak denge testleri ve düşme riskleri kaydedildi. Bu değerlendirmeler arasındaki korelasyonlar değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ile düşme riski arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu. Ayrıca, bilateral Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyeller dalgalarının latans ve amplitüt değerleri ile Berg Denge Ölçeği, denge testleri ve düşme riskleri arasında korelasyon saptanmadı. Berg Denge Ölçeği skorları oldukça iyi bir dengeyi gösterirken düşme riski %0 ile %78 arasında değişiyordu.

Sonuç: İlerleyen yaş düşme riski için tek başına bir risk faktörü olmayabilir. Berg Denge Ölçeği, genç erişkin popülasyonda düşme riskini tam olarak gösteremeyebilir. Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyeller ölçümleri düşme riskini ve dengeyi değerlendirmeye belirgin katkı sağlamayabilir. Çalışmamız düşme riskinin toplumda beklenenden fazla olabileceğinin altını çizmektedir.

Anahtar kelimeler: postürel denge, düşme riski, vestibüler uyarılmış myojenik potansiyeller

GİRİŞ

Denge; stabilite limitleri içinde veya yüzey destek alanında pozisyonunu devam ettirilebilme yeteneği olarak tanımlanmakta, ICF'e (International

Classification of Functioning, Disability and Health) göre aktivite olarak sınıflandırılmaktadır. Lökomotor sistemin optimal fonksiyonu ve günlük yaşam aktivitelerinin pek çoğunun gerçekleşmesinde denge temel bir niteliklidir¹.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Doruk Analan, Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi, FTR Kliniği, Adana, Turkey E-mail: doruk.pinar@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 02.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 14.10.2015

İnsan vücudu görme, proprioepsiyon, kas kuvveti ve kognitif fonksiyonlar sayesinde günlük yaşamda oldukça önemli olan statik ve dinamik dengeyi devam ettirir. Vestibüler sistem de postürel kontrolde kritik bir role sahiptir ve baş pozisyonu değişiklikleri gibi farklılıklara yanıtın belirlenmesinde önemli rol oynar. Bu sistemler ve dengedeki patolojiler postürel stabilite problemleri ve düşme ile sonuçlanabilir²⁻⁸. Düşme ile meydana gelen sağlık problemleri günümüzde ciddi bir iş gücü ve maddi kayba ek olarak fiziksel, sosyal, psikolojik problemler meydana getirmektedir.

İşyerinde düşmeler de yapılan işe bağlı olarak değişen seviyelerde bu problemleri meydana getirebilir. Düşme riskinin belirlenmesi ve bu verilere göre yapılacak istihdam ile bu sakatlıklarda azalma meydana gelebilir. Bu nedenle çalışan kesimde düşme riskinin değerlendirilmesi önemli olabilir.

Bu retrospektif çalışmada düşme açısından risk faktörü tanımlamayan ve bir fabrika çalışanlarından oluşan sağlıklı erişkin popülasyonda düşme riskinin değerlendirilmesi ve bu riskin vestibüler sistemi değerlendiren Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyeller (Vestibular evoked myogenic potentials/VEMP) ile korele olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada bir fabrikada çalışan 17-52 yaş arası toplam 69 erkek katılımcının verileri değerlendirildi. Bu fabrikanın yöneticileri, 2011 yılında hastanemiz Kulak-Burun-Boğaz (KBB) ile Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon (FTR) Anabilim Dallarındaki polikliniklerde yapılmak üzere çalışanlarının özgeçmiş ve soygeçmişleri, muayeneleri, Berg Denge Ölçekleri (BDÖ), denge testi ve VEMP ölçümlerini içeren bir hizmet alımı yapmışlardı. Fabrika yöneticileri bu testlerdeki amaçlarını bu sonuçlara göre çalışanlarını istihdam açısından değerlendirmek olarak belirtmişlerdi.

Denge değerlendirmesi

Tetrax İnteraktif Denge Sistemi (Sunlight Medical Ltd. Ramat Gan, İsrail) kullanılarak aynı fizyatrist tarafından sessiz ve izole bir odada gerçekleştirildi. Bu sistem, iki topuk ve iki ayak parmak uçlarından kaynaklanan vertikal basınç fluktuasyonlarını ölçen dört farklı platformu kullanmaktadır. Bu metod ile

aşağıdaki postürel ölçümler elde edilmektedir:

1. Ağırlık merkezinin yer değiştirmesini değerlendirme esasına dayanan genel stabilite indeksi
2. Dört platform üzerinde ağırlık dağılım ölçümleri
3. Her bir ayağın topukları ve ayak parmakları arasındaki koordinasyon hareketlerinin etkinliğini ve kalitesini yansıtan senkronizasyon ölçümleri
4. 4 bağımsız dalga sinyalinin oluştuğu ve 8 frekanslı bantlara ayrılmış Fourier transformasyonları; 0.01-0.1 (F1); 0.1-0.25 (F2); 0.25-0.35 (F3); 0.35-0.5 (F4); 0.5-1(F5); 1-3 ve 3 Hz ve üzeri (F6-8).

Bu frekanslardan 0.01-0.1 Hz arası düşük frekans olarak adlandırılır ve görsel kontrol ile ilişkili, normal duruş ve rahatsız edilmeyen postür ile ilişkilidir. 0.1-0.5 Hz arası orta-düşük frekans bant olarak isimlendirilmekte olup vestibüler stres ve bozukluklarına hassastır. 0.5-1 Hz arası orta-yüksek frekans bant olarak adlandırılmaktadır ve somatosensöriyel aktiviteyi ve alt ekstremite ile ilişkili postürel refleksleri yansıtmaktadır. 1 Hz'den daha büyük frekanslar ise santral sinir sistemi disfonksiyonu kaynaklıdır.

Yukarıdaki dört ölçümü sekiz farklı pozisyonda karşılaştıran postürel performansın analizini gerçekleştirebilmektedir. Bunlar; gözler açık ve kapalı baş düz, gözler açık ve kapalı iken ayak tabanlarında sünger ile baş düz, gözler kapalı olarak baş sağa ve sola rotasyon, gözler kapalı olarak başın tam ekstansiyonu ve fleksiyonudur⁹.

Berg Denge Ölçeği

Erişkinlerde statik ve dinamik dengesi değerlendirmek için sık kullanılan, günlük hayatta kolayca uygulanabilen bir yöntemdir¹⁰. Berg Denge Ölçeği'nin (BDÖ) Türkçe'ye çevirisi, transkültürel adaptasyonu, geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 65 yaş üzerinde çeşitli komorbiditeleri olan bir grup yaşlı bireyde gösterilmiştir¹¹.

Bu değerlendirmede deneklere bir postürü devam ettirmeyi ve çeşitli hareketleri içeren bir takım aktiviteler yaptırılır ve denekler dışarıdan gelen ve denge kaybına neden olabilecek bu hareketlere karşı yanıtlar verirler. 14 maddeden oluşan testte hastanın aktiviteyi hiç yapamadığı durumlarda 0 puan verilir, hasta aktiviteyi bağımsız bir şekilde tamamladığında ise 4 puan verilir. Olası maksimum toplam

bağımsızlık puanı 56'dır. 0 –20 puan arası yüksek düşme riskini ve denge bozukluğunu; 21-40 arası puan orta derecede düşme riski ve kabul edilebilir bir denge varlığını belirtir. 41 ve üzeri ise iyi bir denge ve minimal düşme riskini gösterir^{1,12}.

Vestibüler Uyarılmış Myojenik Potansiyel değerlendirilmesi

Sakkuladan başlayıp, inferior vestibüler sinir, vestibüler nükleus, medial vestibulospinal demet, nükleus aksesorius, nervus aksesorius ve sternokleidomastoid (SCM) kasında sonlanan ve nöroanatomik olarak vestibüler sistem ve alt beyin sapını hedef alan bir incelemedir.

Temel olarak kulağa verilen şiddetli uyarının boyun kaslarında yanıtı yol açtığı ve bunun yüzeysel aktivite olarak gözlenebileceği prensibine dayanmaktadır. Kasılı durumdaki SCM kasında yüksek şiddetli işitsel uyarı ile oluşan yanıtın, cilt üstünden kaydedilmesi ile elde edilir. VEMP, otolojik hastalıklar başta olmak üzere beyin sapını etkileyen nörolojik hastalıklarda etkilenebilir¹³.

VEMP çekimi sırasında katılımcılar sesten arındırılmış odada sırtüstü yatırılır ve başlarını kayıt süresince desteksiz olarak tutmaları, rahat ancak uyanık olmaları, gözleri açık sabit bir noktaya bakmaları istenir. Toprak elektrot, hastanın alınına; aktif ve referans elektrotlar ise SCM kasına yerleştirilir. Hastalardan uyarı verildiğinde kafalarını kaldırıp uyarıcının kontralateral yönüne çevirmeleri istenir, böylece uyarılan tarafın SCM kasının kasılması sağlanır. Kulaklık ve işitsel uyarıcı yardımıyla kulağa klik sesi verilir. Bu uyarılar monoaural olarak sırayla sağ ve sol kulağa verilerek, SCM kasının elektromyografik (EMG) aktivitesi ipsilateral yönden kaydedilir. Verilen uyarımlar 3 Hz frekanslı, 0.1 ms süreli olup yüksek şiddette klik sesi repetitif olarak her bir kulağa 200 ms süreyle uygulanır. Elektrotların empedansları 5 Ohm'un altında olacak şekilde ayarlanır. Elde edilen miyojenik potansiyel amplifiye edilir. 10 Hz ile 3 kHz aralığında filtreleme yapıp ve potansiyeller ortalama 250 kez kayıt altına alınır. Elde edilen yanıt, pozitif-negatif pikli bir dalga şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu yanıt aynı tarafta işitsel uyarıdan yaklaşık 13 ms sonra pozitif, 23 ms sonra negatif defleksiyon olarak ortaya çıkmakta ve bu iki dalga P1- N1 veya P13 - N23 olarak adlandırılmaktadır. Bu dalgaların latans, amplitüd ve eşik değerleri ve taraflar arasındaki farklar değerlendirilir¹³⁻¹⁶.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Değişkenler arasındaki korelasyon Spearman'ın korelasyon katsayısı ile belirlendi. Korelasyon katsayısı değerlendirilmesinde $r \geq 0.90$ ise değişkenler arasında yüksek korelasyon var; $0.90 > r \geq 0.70$ ise değişkenler arasındaki korelasyon iyi; $0.70 > r \geq 0.50$ ise değişkenler arasındaki korelasyon orta düzeyde; $0.50 > r \geq 0.30$ ise değişkenler arasındaki korelasyon düşük; $r < 0.3$ ise değişkenler arasında korelasyon yok olarak yorumlanmaktadır. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

Çalışmamız için hastaların VEMP verilerinden P1-N1 dalgalarının latans ve amplitüd eşik değerleri ile taraflar arasındaki latans farkları kaydedildi. Tetrax İnteraktif Denge Sistemi değerlendirmelerinden 0.01-0.1 Hz frekanslı normal duruş ve rahatsız edilmeyen postür ile ilişkili olan Fourier transformasyonu kaydedildi (F1). Bu kaydın genel günlük yaşam aktivitelerimizi yansıttığı öngörüldü. Ayrıca vestibüler sisteme hassas olan 0.1-0.5 Hz arası orta-düşük frekanslı, gözler kapalı iken ayak tabanlarında sünger konularak yapılan değerlendirmeler baz alındı (F2, F3, F4). Bu değerlendirmenin vestibüler sistemle proprioseptif sistemi en iyi değerlendiren kombinasyon olacağı düşünüldü.

Bu değerlendirmeler (F1, F2, F3, F4) ile VEMP verilerinin ve BDÖ skorlarının korele olup olmadığı değerlendirildi. Ek olarak, Tetrax İnteraktif Denge Sistemi değerlendirmelerinden düşme riski ile VEMP verilerinin ve BDÖ'nin korelasyonu değerlendirildi.

BULGULAR

17-52 yaş aralığındaki toplam 69 erkek katılımcının demografi verileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Tablo 2'de çalışma popülasyonunun VEMP verileri bulunmaktadır. Kişilerin en düşük BDÖ değeri 53 ve en yüksek 56 ile oldukça iyi bir dengeyi göstermekte idi. Düşme riski % 0 ile % 78 arasında değişmekte idi. BDÖ ile düşme riskinin korele olmadığı görüldü ($r = -0,034$) ($p > 0,05$). Düşme riski ile çalışma popülasyonunun yaşı arasında korelasyon saptanmadı ($r = 0,064$) ($p > 0,05$). Tetrax İnteraktif Denge Sistemi değerlendirmelerindeki Fourier transformasyonlarından F1, F2, F3, F4 verileri ile

BDÖ arasında korelasyon saptanmadı. Ayrıca BDÖ ile VEMP verileri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($r<0.30$) ($p>0.05$). Fourier transformasyonlarından F1, F2, F3, F4 verileri ile

VEMP verileri arasında korelasyon saptanmadı ($r<0.30$) ($p>0.05$). Tetrax İnteraktif Denge Sistemi değerlendirmelerinden düşme riski ile VEMP verileri arasında korelasyon saptanmadı ($r<0.30$) ($p>0.05$).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun demografik verileri (n =69)

Yaş (yıl) (ortalama \pm SS)	33.26 \pm 7.24
Dominant ekstremita (Sağ/Sol), n(%)	67/2 , (97.1/12.9)
Katılımcıların yorgunluk durumu (Yorgun değil/Yorgun), n(%)	67/2 , (97.1/12.9)
Düşme Riski, % (ortalama \pm SS)	20.00 \pm 16.27
Berg Denge Ölçeği (ortalama \pm SS)	56 \pm 0.77
F1 (0.01-0.1 Hz. Fourier transformasyonu) (ortalama \pm SS)	17.59 \pm 8.72
F2 (0.1-0.25 Hz. Fourier transformasyonu) (ortalama \pm SS)	11.81 \pm 4.037
F3 (0.25-0.35 Hz. Fourier transformasyonu) (ortalama \pm SS)	8.10 \pm 2.57
F4 (0.35-0.5 Hz. Fourier transformasyonu) (ortalama \pm SS)	6.64 \pm 1.97

Kısaltmalar: SS: Standart Sapma

Tablo 2. Çalışma popülasyonunun vestibüler uyarılmış myojenik potansiyel verileri (n=69)

SağP1 latansı	14.67 \pm 2.84
Sağ N1 latansı	19.67 \pm 3.56
Sağ N1-P1 latans farkı	4.33 \pm 2.95
Sağ N1-P1 amplitüt	54.68 \pm 209.61
Sol P1 latansı	15.0 \pm 3.08
Sol N1 latansı	19.33 \pm 1.19
Sol N1-P1 latans farkı	4.00 \pm 1.43
Sol N1-P1 amplitüt	62.01 \pm 61.85

(Ortalama \pm Standart Sapma)

TARTIŞMA

Postürel kontrol; kas-iskelet, duysal ve santral sinir sisteminin koordine çalışması ile oluşur. Aktif haldeki duysal sistemlerden doğru muskuloskeletal yanıtlar oluşurken santral sinir sistemi sürekli geri bildirim alarak postürel stabiliteyi regüle eder. İlerleyen yaşla birlikte kuvvet kaybı, sensorimotor değişiklikler, reaksiyon zamanında uzama, görmede azalma gibi faktörler bireylerde postürel stabilitenin negatif yönde etkilenmesine neden olabilir⁷. Ancak çalışmamızda ilerleyen yaş ile düşme riski arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu sonucumuza dayanarak kişilerde düşme riskini belirleyen tek faktörün yaş olmadığını, düşme riskinin yaş dışındaki faktörlerden etkilenebileceğini düşünmekteyiz.

İlk düşme bireyleri tekrarlayan düşmelere daha yatkın hale getirmektedir. Düşme sonrası oluşan düşme korkusu da bu olayı tetiklemektedir. Bu nedenle ilk düşmenin önlenmesi tekrarlayan düşme ihtimalini azaltabilir, düşme sonrası görülebilecek hastanede yatma süreci, bağımsızlıkta azalma ve psikolojik sorunlar aşgari düzeye indirgenebilir¹⁷. Bireylerin önceden düşme riskinin belirlenmesi de düşmeleri ve bu riskleri daha fazla azaltabilir.

Çalışmamızda değerlendirilen popülasyon sağlıklı genç erişkinlerden oluşmasına rağmen bazı katılımcıların düşme riskinin % 78 gibi yüksek oranlara ulaşabildiği görülmüştür. Bu vakalar gündelik ve iş hayatında fark etmeden düşme ve buna bağlı komplikasyon risklerini artıracak eylemlerde bulunuyor olabilirler. Bu nedenle düşme açısından risk faktörü tanımlamayan bireylerde de iş güvenliği çok önemlidir.

Çalışmamızda somatosensoryel aktivite ve alt ekstremita ile ilişkili postürel refleksleri yansıtan düşük frekanslı postürel stabilite değerleri ile VEMP verileri korele bulunmadı. Bu sonuç, hastaların sonuçlarını negatif yönde etkileyebilecek olan ve bilmedikleri bir rahatsızlıkları olabileceğini düşündürülebilir. Russo ve arkadaşları¹⁸ genç sporcularda postürel stabilitenin işgücüne etkisini değerlendirmişlerdir. Stabilometri ile yapılan bu çalışmaya göre postürel stabilite gün içerisindeki zaman farklılıklarına göre belirgin bir değişiklik göstermemektedir. Çalışmamızda ise hastaların değerlendirildiği saat kaydedilmemişti. Tetrax İnteraktif denge testi sonuçları ile testlerin uygulanma zamanı arasındaki korelasyonun

değerlendirilememesi çalışmamızın başlıca limitasyonlarından biridir.

BDÖ, başlangıçta 65 yaş üzerindeki kişilerde düşme riskinden ziyade dengeyi ölçmek için geliştirilmiş olmasına rağmen, düşme hikayesi ile kombine edildiğinde %91 sensitivite ve %82 spesifiteye sahiptir¹⁰. Ayrıca, 6 ay içerisindeki düşme riskini tahmin etmede spesifitesi %85 ve üzeri iken sensitivitesi %82 bulunmuştur^{17,19}. Çalışmamızdaki tüm katılımcıların BDÖ skorları 53 ve üzerinde olup oldukça iyi bir dengeyi ve minimal düşme riskini göstermektedir. Ancak BDÖ skorlarını denge ölçümleri ile karşılaştırdığımızda ise korele olmadıkları bulunmuştur. Katılımcıların yüksek BDÖ skorlarına rağmen Tetrax İnteraktif Denge Sistemi düşme skorlarının beklenenden daha düşük olması düşündürücüdür. Günlük hayatta daha çok 65 yaş üstü bireyleri değerlendirmede kullanılan BDÖ'nün bu çalışmada sağlıklı genç erişkin popülasyonda kullanılmış olması ve sağlıklı erişkin Türk popülasyonunda BDÖ'nün geçerlilik ve güvenilirliği ile ilgili veri bulunmaması bu sonuca yol açmış olabilir. Ayrıca, Tetrax İnteraktif Denge Sistemi postürel stabilitenin değerlendirilmesinde daha sensitif olabilir. Sonuçlarımıza göre günlük pratikte rutin olarak kullanılması mümkün olmayan bu sistem yerine BDÖ'nün kullanılması da uygun olmayacak gibi görünmektedir.

Çalışmamızda verilerimiz üzerine dominant ekstremitenin ve yorgunluğun etkileri değerlendirilmek istendi. Ancak katılımcılardan sadece 2 tanesinin solak olduğu görüldü. Aynı şekilde sadece 2 kişinin değerlendirmelerinin yorgunken yapılması nedeniyle verilerimiz bu yönlerden karşılaştırılamadı. Daha sonra yapılacak çalışmalarda veriler bu değişkenlere göre değerlendirilebilir. Özellikle yorgunluğun etkisi iş güvenliği açısından önemli olabilir. İşe başladığı saatte kendisini dinç hisseden bir çalışanın mesai saati sonunda yorgunluk nedeniyle düşme riski artarak istenmeyen iş kazalarına neden olabilir.

Bu çalışmanın planlama aşamasında, bir fabrika çalışanlarının toplumdaki sağlıklı genç erişkinlerin bir çeşit yansıması olabileceği ve bu iki popülasyonun kesitsel özelliklerinin uyumlu olabileceği düşünüldü. Çalışmaya dahil edilen bireylerin çalışan sağlıklı genç erişkinlerden oluşması nedeniyle bu verilerin sağlıklı bireylerdeki düşme riski ile korele olabileceği öngörüldü. Ancak bu çalışmada değerlendirilen popülasyonun sadece erkek bireylerden oluşması nedeniyle bu öngörümüz kadın cinsiyeti

kapsamamaktadır. Bu öngörü ve çalışmamızdan yola çıkarak sağlıklı görünen erkeklerin de düşme riskinin yüksek olabileceği akıldta tutulmalıdır.

Özgeçmişinde bu konuda risk faktörü olmayan kişiler, çalışma hayatında istihdam edilecekleri zaman yapacakları işe göre düşme riski ve postürel stabilite açısından değerlendirilebilirler. Genç erişkin popülasyonda BDÖ'nün kullanılması bu konuda yanıltıcı bilgiler verilmesine neden olabilir. Vestibüler sistem patolojisi bulunan kişilerin istihdam öncesi ayrıntılı olarak değerlendirilmeleri gerekebilir.

KAYNAKLAR

1. Şahin F, Büyükavcı R, Sağ S, Doğu B, Kuran B. Berg Denge Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun inmeli hastalarda geçerlilik ve güvenilirliği. *Türk Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derg.* 2013;59:170-5.
2. Duman I, Taskaynatan MA, Mohur H, Tan AK. Assessment of the impact of proprioceptive exercises on balance and proprioception in patients with advanced knee osteoarthritis. *Rheumatol Int.* 2012;32:3793-8.
3. Hassan BS, Mockett S, Doherty M. Static postural sway, proprioception, and maximal voluntary quadriceps contraction in patients with knee osteoarthritis and normal control subjects. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:612-8.
4. Kim HS, Yun DH, Yoo SD, Kim DH, Jeong YS, Yun JS et al. Balance control and knee osteoarthritis severity. *Ann Rehabil Med.* 2011;35:701-9.
5. Marks R, Quinney HA, Wessel J. Proprioceptive sensibility in women with normal and osteoarthritic knee joints. *Clin Rheumatol.* 1993;12:170-5.
6. Hunt MA, McManus FJ, Hinman RS, Bennell KL. Predictors of single-leg standing balance in individuals with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:496-500.
7. Jeter PE, Haaz Moonaz S, Bittner AK, Dagnelie G. Ashtanga-based yoga therapy increases the sensory contribution to postural stability in visually-impaired persons at risk for falls as measured by the wii balance board: a pilot randomized controlled trial. *PLoS One.* 2015;10:e0129646.
8. Forbes PA, Siegmund GP, Schouten AC, Blouin JS. Task, muscle and frequency dependent vestibular control of posture. *Front Integr Neurosci.* 2015;8:94.
9. Adam M, Leblebici B, Erkan AN, Bağış S, Akman MN. Ankylosing spondylitis and postural balance. *Turk J Rheumatol.* 2008;23:87-90.
10. Lee DK, Kang MH, Lee TS, Oh JS. Relationships among the Y balance test, Berg Balance Scale, and lower limb strength in middle-aged and older females. *Braz J Phys Ther.* 2015;19:227-34.
11. Şahin F, Yılmaz F, Özmaden A, Kotevoğlu N, Sahin

- T, Kuran B. Reliability and validity of the Turkish version of the Berg Balance Scale. *J Geriatr Phys Ther.* 2008;31:32-7.
12. Soyuer F, Şenol V, Elmalı F. Huzurevinde kalan 65 yaş ve üstündeki bireylerin, fiziksel aktivite, denge ve mobilite fonksiyonları. *Van Tıp Dergisi.* 2012;19:116-21.
 13. Kaplan Y, Tecellioglu M, Kamışlı Ö, Kamışlı S, Özcan C. Migrenli hastalarda servikal vestibüler uyarılmış miyojenik potansiyellerin değerlendirilmesi. *Türk Nöroloji Dergisi.* 2013;19:134-8.
 14. Zhou G, Cox LC. Vestibular evoked myogenic potentials: History and overview. *Am J Audiol.* 2004;13:135-43.
 15. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clin Neurophysiol.* 2010;121:636-51.
 16. Derinsu U, Baş Eİ; Akdaş F. Vestibüler Uyarılmış Potansiyellerin standardizasyonu. *Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009;22:127-33.
 17. Tanaka EH, Santos PF, Reis JG, Rodrigues NC, Moraes R, Abreu DC. Is there a relationship between complaints of impaired balance and postural control disorder in community-dwelling elderly women? A cross-sectional study with the use of posturography. *Braz J Phys Ther.* 2015;19:186-93.
 18. Russo L, D'Eramo U, Padulo J, Foti C, Schiffer R, Scoppa F. Day-time effect on postural stability in young sportsmen. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2015;5:38-42.
 19. Ness KK, Gurney JG, Ice GH. Screening, education, and associated behavioral responses to reduce risk for falls among people over age 65years attending a community health fair. *Phys Ther.* 2003;83:631-7.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Bir üniversite hastanesinde elektrokonvülsif terapi uygulamasıyla ilgili özellikler

Characteristics of electroconvulsive therapy in a university hospital

Esra Yancar Demir¹, Nilay Taş²

¹Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ordu, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):242-247.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate frequency of electroconvulsive therapy (ECT) use among hospitalized patients in a psychiatry clinic of university hospital and to determine the diagnostic, socio-demographic features of these ECT treated patients retrospectively.

Material and Method: Of 759 inpatients, 32 who was treated with ECT in psychiatry clinic of Ministry of Health-Ordu University Training and Research Hospital were included in the study. The data evaluated in the study were obtained from patient files retrospectively.

Results: Among the 32 (4.21%) patients treated with ECT, 23 (71.9%) were male with a mean age of 44.4 and 9 (28.1%) were female with a mean age of 44.5. The mean hospitalization time was 28,7 days in male patients whereas it was 38.33 days in female patients. The mean number of ECT sessions was 9.4 for males and 9.8 for females.

Conclusion: ECT treatment was performed in 4.24 % of the patients in our clinic for the past 5.5 years. Although the application is restricted because of false beliefs and prejudiced opinions, ECT is a reliable treatment method with very low risk of serious complications. New methods should be implemented for healthy acknowledgment to overcome these opinions and beliefs about ECT.

Key words: Electroconvulsive therapy, depression, bipolar disorder.

Öz

Amaç: Bu çalışmada bir üniversite hastanesi psikiyatri servisinde yatan hastalara elektrokonvülsif terapi (EKT) uygulanma oranları ve EKT uygulanan hastaların geriye dönük olarak tanı, sosyodemografik ve EKT'yle ilişkili özelliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Sağlık Bakanlığı-Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri servisinde yatarak tedavi gören 759 hastadan EKT uygulanan 32 hasta seçilmiştir. Çalışmada kullanılan veriler EKT uygulanan hastaların dosyalarının geriye dönük olarak taranmasıyla elde edilmiştir.

Bulgular: EKT uygulanan 32 (%4.21) hastanın 23'ü (%71.9) erkek, 9'u (%28.1) kadındı. Kadınların yaş ortalaması 44.4, erkeklerinki 44.5'dir. Ortalama yatış süresi erkek hastalarda 28.73 gün kadın hastalarda ise 38.33 gündür. Hasta başı ortalama EKT seans sayısı erkek hastalarda 9.4, kadın hastalarda 9.8'dir

Sonuç: Kliniğimizde 5.5 yıllık süreçteki EKT uygulanma oranı %4.21'dir ve çoğunluğu erkek hastalar oluşturmaktadır. EKT, ciddi komplikasyon oranlarının son derece düşük olduğu, güvenilir psikiyatrik bir tedavi yöntemidir. Ancak hakkındaki yanlış inanışlar ve ön yargılar kullanımını sınırlamaktadır. EKT konusundaki damgalamayı aşmak için toplumu sağlıklı bilgilendirecek yollarla ilişkili, yeni düzenlemelere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Elektrokonvülsif terapi, depresyon, bipolar bozukluk.

GİRİŞ

Psikiyatride birçok ciddi ruhsal hastalığın tedavisinde kullanılabilen etkili ve güvenli somatik tedavilerden biri olan elektrokonvülsif terapi (EKT) ise ilk kez 1938 tarihinde İtalya'da uygulanmıştır¹. Elektriksel

uyarı yoluyla konvülsiyon oluşturmaya dayanan ve etki mekanizması hala kesin olarak bilinmeyen bu tedavi yönteminin yaratıcıları Cerletti ve Bini'dir^{2,3}. 1938 yılından bu yana zaman zaman popülerliğini yitirse de özellikle psikotik depresyon, yüksek özkıym riski, tedaviye yanıt vermeyen manik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Yancar Demir, Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ordu, Turkey. E-mail: edyancar@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 26.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 29.09.2015

eksitasyon, katatonik eksitasyonlu şizofreni, şizoaffektif bozukluk, nöroleptik malign sendrom (NMS), deliryum, organik etiyojili katatonik durumlar gibi çeşitli ruhsal ve nörolojik bozukluklarda hala en etkili psikiyatrik tedavi yöntemlerinden biri olmaya devam etmektedir^{4,5}. Hastalık tanısının yanı sıra hastanın önceden iyi yanıt verilmiş EKT öyküsünün olması, hastalığın şiddeti, çabuk yanıt alınması gereken durumlar, diğer tedavilerle kar ve zararları açısından yapılan karşılaştırmalar ve hastanın tercihi gibi birçok faktör EKT tercihinde etkili olmaktadır⁶. 70 yılı aşkın süredir psikiyatrinin en önemli somatik tedavi yöntemi olan EKT'nin uygulama süresi ve sıklığı hastanın klinik durumuna ve tedaviye verdiği yanıtla göre değişmekle birlikte; genel kabul, haftada 2-3 kez yapılan 6-12 seanstır⁷.

EKT için tanımlanmış kesin bir kontrendikasyonu olmadığı gibi "görece kontrendikasyonlar" olarak belirlenmiş durumlarda bile uygulanabilir. Genel anestezi altında uygulanan girişimlerin en az riskli olanı EKT'dir⁸. En sık görülen yan etkileri nöbet oluşmaması, uzamış, geçikmiş ya da yetersiz nöbet, kas ağrıları, sinüs bradikardisi ya da taşikardi gibi kardiovasküler yan etkiler, konfüzyon, mani ve postiktal-interiktal deliryum ve bellek bozuklukları gibi bilişsel yan etkilerdir⁸. İlk kullanılmaya başlandığı yıllarda intravenöz anestetik maddeler ve kas gevşetici olmaksızın uygulanan EKT, hastalarda kırıklara ve EKT uygulaması ile ilgili olarak travmatik yaşantı algılarına sebep olduğu için, günümüzde intravenöz anestezikler ve kas gevşeticilerle genel anestezi altında uygulanmaktadır².

Etki mekanizması hala tam olarak aydınlatılamamış, özellikle ağır depresyonda başarı oranları %70-90 düzeyine ulaşan bu yöntemin kullanım yaygınlığı ülkeler arasında değişkenlik göstermektedir^{2,9}. Bu konuda yapılmış bir çalışmada Türkiye'de yatan hastalarda EKT uygulanma oranı %14-16 olarak bildirilirken birçok Asya ülkesi ve ABD'de bu oran %5-12 arasında değişmektedir¹⁰.

Klinik gözlemlerimiz sırasında EKT endikasyonu konan birçok hastanın EKT uygulanması önerisine sıcak bakmadıkları, bu uygulamayla ilgili olarak olumsuz algıları olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle, EKT cihazının hastanemize alındığı tarihten bugüne değin, yani 2010-2015 yılları arasında Sağlık Bakanlığı - Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmekte olan ve EKT uygulanan psikiyatri

hastalarının sosyodemografik, tanı ve tedavi özelliklerini ve EKT uygulanma oranını belirlemeyi amaçlayan bir çalışma planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010-Haziran 2015 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı-Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri servisinde yatarak tedavi görmüş tüm hastaların dökümü yapıldı. EKT uygulanan hastaların yaş, cinsiyet, medeni durum gibi sosyodemografik özellikleri, DSM IV'e göre tanıları ve EKT sayısı, EKT komplikasyonları, EKT'ye yanıt gibi EKT'ye ait özellikleri geriye dönük olarak incelendi. Kurumumuzda EKT seansları ameliyathane ortamında bir anestezi uzmanı eşliğinde, genel anesteziyle ve sadece yatan hastalara uygulanmaktadır. Hastalar, işlemden bir gün önce, anestezi polikliniğinde veya yatağında anestezi öncesi fizik muayeneden geçirilmektedirler. Rutin uygulama gereği posteroanterior (PA) akciğer grafisi, kan biyokimyası, tam kan sayımı ve elektrokardiyografileri (EKG) konsültasyon yoluyla değerlendirilen hastaların ASA (American Society of Anesthesiologists) riskleri belirlendikten sonra hasta ve/veya yakınlarından aydınlatılmış anestezi onamları alınmaktadır. Ayrıca hasta veya 1.derece yakınlarından EKT'yle ilgili olarak da aydınlatılmış onamları alınmaktadır. Hastalar EKT'ye alınmadan önce, nöbet eşliğini etkileyebilecek benzodiazepin, antipsikotik, antidepresan ve duygudurum düzenleyiciler gibi tüm psikotrop ilaçları, uygulama başlamadan 3 gün önce kesildi. EKT uygulanan hastalarla, EKT uygulanmayan yatan hastalar tanıları, yatış süreleri, nüks oranları açısından karşılaştırıldı. Servis koşullarımız gereği EKT endikasyonu dışında erkek hasta yatışı yapamadığımızdan, istatistiksel karşılaştırmalarda cinsiyet farklılığına bakılmadı. Birden fazla yatışında EKT uygulanan hastaların her yatışı farklı bir hastaya uygulanmış EKT seansları olarak kabul edildi.

Anestezi uygulaması

Rutin anestezi öncesi muayeneden geçirilen ve 8 saatlik açlık süresine sahip olan hastalar sabah ilk vaka olarak ameliyathaneye alındılar. Hastalara öncelikle ASA'nın öngördüğü standart monitörizasyonlar (kalp atım hızı ve ritmi, noninvazif kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve endtidal karbondioksit monitörizasyonları) uygulandı. Ardından uygun olan üst ekstremitesinden damar yolu açılarak idame sıvıları

başladı. Hastanın damar yolu olmayan diğer üst ekstremitesine ise izole kol tekniği kullanımı için turnike manşonu sarıldı ve kas gevşetici verilmesi öncesinde turnike sistolik arteriyel basıncın 20-30 mmHg üzerine kadar sıkılarak kol sistemik dolaşımdan izole edildi. İndüksiyon öncesi dönemde hastaya maske ile % 100 oksijen solutuldu. İndüksiyon için 1 mg/kg propofol uygulandı. Ardından kirpik refleksi kaybolunca 1 mg/kg süksinilkolin ile kas gevşekliliği sağlandı. Hastanın ağzına, dilini ısırması amacıyla önceden hazırlanmış olan rulo şeklinde gazlı bez konuldu. Süksinilkolin bağlı fasikülasyonların görülmesinden hemen sonra EKT uygulamasına geçildi. EKT uygulaması bitiminde bilinci açılan ve spontan solunumları yeterli olan hastalar postoperatif derlenme odasına alındılar. Derlenme odasında, solunum, dolaşım, periferik oksijen saturasyonu, bilinç durumu ve kas gücü açısından takip edilen hastalar yeterli derlenme özelliklerine sahip olduklarında psikiyatri servisi hemşiresi eşliğinde servise transfer edildiler.

EKT uygulaması

EKT uygulamalarında kliniğimizde bulunan kısa vuruşlu, sürekli akım veren Thymatron System IV (Somatics, Inc., Lake Bluff, IL) EKT cihazı kullanılmıştır. Tüm hastalara gün aşırı olacak şekilde bilateral, bitemporal EKT uygulanmıştır. İlk nöbet eşiği “yarı yaş yöntemi” esas alınarak belirlenmiştir. Hastaların nöbet geçirip geçirmediği manşon yöntemiyle izlenmiş, 20 sn’den kısa nöbetler yetersiz olarak kabul edilmiştir. Kliniğimizde hastanın verdiği klinik cevaba göre değişmekle birlikte 6-12 seans arasında EKT uygulaması tercih edilmektedir. Uygulanan EKT sayısı, uygulanan anestezi ve kas gevşetici tipi, EKT’nin sonucu ve komplikasyonları EKT defterine kaydedilmektedir.

İstatistiksel değerlendirme

Hastaların cinsiyete, medeni durumuna, eğitim durumuna ve hastalık tipine göre dağılımları Fisher’s Exact Testi ile değerlendirilmiş olup, yaş ve hasta yatış süreleri arasında cinsiyete göre farklılıklar Student t-test ile değerlendirilmiştir. Uygulanan tüm testler için araştırma bulguları 0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi. Tüm istatistiksel hesaplamalar SPSS 11.0 Versiyon istatistik programında yapıldı¹¹.

BULGULAR

2010-2015 tarihleri arasında (5.5 yıl) Sağlık Bakanlığı - Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 15 yataklı Psikiyatri servisine yatırılarak izlenen toplam 759 hastanın, 32’sine (%4.21) EKT uygulanmıştır. Bu süre içinde sadece 1 hastaya 2. Kez EKT uygulanmıştır. Bu hastaların 23’ü (%71.9) erkek, 9’u (%28.1) kadın hastadır. Bu süre içerisinde sadece 1 erkek (%3) hastaya aynı yıl içinde 2. kez EKT uygulanmıştır. EKT uygulanan hastaların yaş ortalaması 45.21 (min:21-max:70), kadınların yaş ortalaması 44.4±18.61, erkeklerinki 44.5±10.28’dir. Hastaların medeni durumu incelendiğinde; 5 (%15.6) hastanın bekar, 21 (%65.6) hastanın evli, 3 (%9.4) hastanın boşanmış ve 2 (%6.2) hastanın ise dul olduğu görülmektedir.

Eğitim durumlarına bakıldığında 1 (%3.1) hastanın okur-yazar olmadığı, 2 (%6.2) hastanın okur-yazar, 15 (%46.9) hastanın ilköğretim mezunu, 3 (%9.4) hastanın ortaokul, 9 (%28.1) hastanın lise, 1 (%3.1) hastanın üniversite mezunu olduğu tespit edilmiştir. Ortalama yatış süresi erkek hastalarda 28.73 gün kadın hastalarda ise 38,33 gündür. Kadın ve erkek hastalar arasında yaş ve tedavi süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Hasta başı ortalama EKT seans sayısı erkek hastalarda 9.4±2.5, kadın hastalarda 9.8±2.2’dir. Hastaların sosyodemografik, tanı ve tedavileriyle ilgili bazı özelliklerin dağılımı tablo-1’de gösterilmiştir. Anestezi sonrası 4 hastada 2’şer kez, 1 hastada ise 4 seans sonrası olmak üzere anestezi sonrası dönemde O2 desteği verildi. 1 hastada tek seansta bradikardi gözlemlendi. Hastalarda EKT sonrası hafif ve geçici yan etkiler olarak en sık baş ağrısı ve bellek problemleri izlendi.

Hastaları aldığı tanılarına göre; psikotik bozukluklar, depresif bozukluk ve bipolar bozukluk olarak 3 ana gruba göre sınıflandırdık. 9 hasta %28.1 psikotik bozukluk tanısı aldı ki bunlardan birinin ciddi intihar riski mevcuttu. Psikotik bozukluğu olan hastaların cinsiyet dağılımına baktığımızda 6’sı erkek (%66.6), 3’ü kadın (%33.3) hastaydı. 21 hasta (%65.6) major depresif bozukluk tanısı aldı ve bu grupta da 2 (%6.2) hastada ciddi intihar düşünceleri mevcuttu. 21 hastanın 15’i erkek hasta, 6’sı kadın hastaydı. Bipolar bozukluğu tanısı alan 2 (%6.2) hasta mevcuttu ve her ikisi de erkekti.

Tablo 1. EKT uygulanan hastaların cinsiyet, sosyodemografik özellikleri ve tanı dağılımları

	Cinsiyet				p:0.835	
	Erkek		Kadın			
	n	%	n	%		
	23	71.9	9	28.1		
Yaş ortalaması	45.52±10.28		44.44±18.61			
Tedavi süresi	28.73±19.31		38.33±20.68		p:0.225	
Ortalama EKT sayısı	9.4±2.5		9.8±2.2			
	Erkek		Kadın		Toplam	
	N	%	N	%	n	%
Hastalık Tipi						
Psikotik bozukluk	6	26.2	3	33.3	9	26.2
Depresyon	15	47.8	6	44.4	21	65.1
Bipolar Bozukluk	2	8.7	-	-	2	8.7
Medeni Durum						
Bekar	4	17.4	1	11.1	5	15.6
Evli	14	60.8	7	77.7	21	65.6
Boşanmış	3	13	-	-	3	9.3
Dul	1	4.3	1	11.1	2	6.2
Eğitim Durumu						
Okur-yazar değil	0	-	1	11.1	1	3.1
Okur-yazar	1	4.3	1	11.1	2	6.2
İlkokul	10	43.5	5	55.5	15	46.8
Ortaokul	2	8.7	1	11.1	3	9.4
Lise	9	39.1	-	-	9	28.1
Üniversite	0	-	1	11.1	1	3.1

Anlamı değil: p>0.05

TARTIŞMA

Son 5.5 yıllık süreç içerisinde kliniğimizde EKT uygulanma oranı ortalama %4.34 olarak tespit edilmiştir. ABD, İngiltere ve Avustralya gibi merkezi veri tabanı olan ülkelerde EKT kullanım oranlarını hesaplamak oldukça kolayken, Türkiye'nin de içinde bulunduğu birçok ülkede merkezi veri tabanı sistemi olmadığından bu konuda sağlıklı bir veriye ulaşmak mümkün olmamaktadır. Bu ülkelerde EKT kullanım oranları ancak hastane ya da üniversitelerdeki bireysel bildirimler sonucunda tahmini olarak yapılabilmektedir¹².

Türkiye'de iki farklı üniversite hastanesinde EKT uygulanma oranlarına bakıldığında oranlar sırasıyla %16 ile %14.4 olarak saptanmıştır^{13,14}. Bu oranlarla karşılaştırıldığında kliniğimizdeki EKT yapılma oranları oldukça düşük görünmektedir. Ordu ilinde EKT uygulaması yapılan tek merkezin kurumumuz olduğu göz önüne alındığında bu oran düşüklüğü daha dikkat çekici bir hale gelmektedir. Ancak daha yakın bir tarihte yine Türkiye'de bir üniversite hastanesinde yapılan başka bir çalışmada ise 5 yıllık EKT oranı %2.2 olarak tespit edilmiştir¹⁵. Yurt dışında da ülkemizde olduğu gibi bu konuda

yapılmış çalışmalarda oldukça farklı oranlar bildirilmiştir. Örneği ABD'de eğitim amaçlı kullanılan psikiyatri hastanelerinde EKT oranları %6-%12 arasında bildirilirken, bir devlet hastanesinde 10 yıllık geriye dönük verilerin taranması sonrası saptanan EKT oranı %0.4 bulunmuştur².

Çalışmamızın sonuçlarına baktığımızda dikkatimizi çeken diğer önemli nokta EKT yapılan hastalar arasındaki belirgin cinsiyet oranları farkıdır. Servisimiz, hastane koşullarımızın kısıtlılığı dolayısıyla sadece 15 kadın hastanın kabul edilebildiği, erkek hastaların EKT dışında yatırılmadığı bir birimdir. Öyle ki EKT endikasyonu nedeniyle erkek hasta yatırmak durumunda kaldığımızda diğer servislerdeki boş yerleri kullanmaktayız. Yatan hasta grubunun neredeyse tamamını kadın hastaların oluşturduğu bir birimde EKT hastalarının %71.9'nun erkek olmasının dikkat çekici ve tartışmaya değer olduğunu düşünmekteyiz. Türkiye'de EKT ile ilgili çalışmalara baktığımızda GATA'da yapılan bir çalışma dışında kadın hastaların ya çoğunluğu oluşturduğunu ya da kadın-erkek oranlarının birbirine çok yakın olduğunu görmekteyiz. GATA'nın askeri bir hastane

olması dolayısıyla hitap ettiği grubun daha çok erkek popülasyon olduğu göz önüne alındığında EKT hastalarında da erkek baskınlığı beklenen bir sonuçtur^{7,13,15}.

Klinik tecrübelerimizde EKT endikasyonu konup, EKT'yle ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapıldıktan sonra EKT'ye onay vermeyen kadın hasta sayısının erkek hastalardan oldukça fazla olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni; preoperatif dönemdeki anksiyete düzeyini ve epidemiyolojik olarak anksiyete bozukluklarının cinsiyete göre görülme oranlarını inceleyen çalışmalarda da vurgulandığı gibi kadınlarda anksiyete düzeyinin erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olması olabilir¹⁶.

EKT'nin kurumumuzda koşullarımız gereği, servis ortamında değil de ameliyathanede yapılıyor olmasının hastalarda extra bir kaygı ve bundan kaynaklı EKT'ye bir direnç oluşturuyor olabileceğini düşünmekteyiz. Dikkatimizi çeken diğer önemli bir nokta EKT uygulamasını kabul eden 9 kadın hastanın 3'ünün aynı dönemde serviste yatıyor olmalarıydı. Bu durum ilk EKT olan kadın hastadaki düzelmeyi gördükten sonra diğer 2 kadın hastanın EKT olmayı kabul etmesi açısından önemlidir. Yani hastaların yapılan bilgilendirmeden çok bu işlemi yaşayan birinden aldıkları geri bildirim ve kendi gözlemlerinin daha etkili olduğunu gözlemledik. EKT kendi tedavi deneyimlerimiz ve literatür taramalarında da belirtildiği üzere oldukça etkin bir tedavi yöntemi olmasına karşın, uygulanış şekliyle ilgili ön yargılar ve yan etkilerinin olduğundan fazla ve şiddetli olduğuyla ilgili yanlış inanışların kullanımını kısıtladığı bir tedavi şeklidir^{17,18}.

EKT maalesef sadece hasta ve hasta yakınlarının değil, psikiyatri dışı alanda çalışan diğer hekimlerin bile damgaladığı ve olumsuz görüşlere sahip olduğu bir tedavi şeklidir. Cerrahi ve dahili bilimlerin asistanlarıyla Türkiye'de 2015 yılında yapılmış bir çalışmada, asistanların EKT hakkındaki tutumlarının daha önce hasta ve hasta yakınlarıyla yapılmış çalışmalarla benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir¹⁹. EKT'yle ilgili yapılan eleştiriler onun etkinliğinden çok uzun dönem yan etkilerinin tam olarak bilinmemesiyle ilgili endişeler ve uygulamanın hasta, hasta yakınları ve toplumdaki diğer bireyler tarafından bir cezalandırma ya da eziyet şeklinde algılanmasıyla ilişkilendirilmiştir²⁰. Oysa yapılan araştırmalarda EKT'ye bağlı ciddi komplikasyonların nadiren görüldüğü, mortalite riskinin ise genel anesteziyle eşit düzeyde olduğu gösterilmiştir¹.

Anestezi tekniklerinin gelişimi ile EKT'nin güvenilirliği artmış, yan etkileri ise oldukça azalmıştır. EKT sonrası yan etki olarak en sık baş ağrısı, bellek bozuklukları, yönelim bozuklukları, yorgunluk, halsizlik, baş dönmesi, kas ağrısı, bulantı ve kardiyak problemler görülebilmektedir^{21,22}.

EKT'nin son derece güvenli ve etkili bir yöntem olmasına karşın bizim kurumumuz da ve benzer birçok kurumda hakettiği oranda kullanılmıyor olmasının, hakkındaki yanlış inanışlar ve damgalanma nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz. Bu ön yargıları aşmanın en önemli yolunun ise toplumun bu konuda (broşür, kısa film, daha önce EKT uygulanmış gönüllü hastaların geri bildirimleri vb.) daha sağlıklı bilgilendirilmesiyle gerçekleştirilebileceğine inanmaktayız.

Literatür incelendiğine Türkiye'de EKT uygulaması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma olduğunu görmekteyiz. Ayrıca yukarıda da belirtildiği üzere merkezi veri tabanı sistemi olan bir ülke olmadığımızdan bu tür kurumsal bildirimlerin sağlıklı verilere ulaşabilmek adına ayrıca değerli olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızın literatüre bu açıdan katkı sağlayacağını umuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Abrams R. Electroconvulsive Therapy, 4th ed.. New York, Oxford University Press, 2002.
2. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. J Affect Disord. 2001;63:1-15.
3. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy on depression. Jpn J Pharmacol. 1999;80:185-9.
4. Cimilli C. Elektrokonvülsif tedavi: tarihsel gelişim ve günümüzdeki durum. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, 1998; 3(2):257-264.
5. Greenberg RM, Kellner CH. Electroconvulsive therapy: a selected review. Am J Geriatr Psychiatry. 2005;13:268-81.
6. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the Use Electroconvulsive Therapy. Technology Appraisal 59. London, Abba Litho, 2003.
7. Zeren T, Tamam L, Evlice YE. Elektrokonvülsif terapi: bir genel değerlendirme. Arşiv. 2003;12:340-78.
8. Tomruk NB, Kutlar MT, Mengeş OO, Canbek Ö, Soysal H. Elektrokonvülsif Tedavi Klinik Uygulama El Kitabı. İstanbul, Sağlık Bakanlığı, 2007.
9. Pluijms EM, Birkenhager TK, Huijbrechts IPAM, Moleman P. Influence of resistance to antidepressant pharmacotherapy on short-term response to electroconvulsive therapy. J Affect Disord. 2002;69:93-9.

10. Gül IS, Eryılmaz G, Hızlı Sayar G, Özten E, Arat MM. Evaluation of efficacy of the continuation electroconvulsive therapy in treatment-resistant schizophrenia. *Rev Psiq Clin*. 2014;41:90-4.
11. SPSS 2002. SPSS for Windows, Release 11.0 Versions, Copyright SPSS inc., NY.
12. Saatçioğlu Ö, Tomruk NB. Practice of Electroconvulsive therapy at the research and training hospital in Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008;43:673-7.
13. Yıldız A, Gökmen N, Turgut K, Yücel G, Tunca Z. Bir üniversite hastanesi psikiyatri servisinde uygulanan somatik tedaviler arasında elektrokonvülsif tedavinin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2003;13:65-71.
14. Zeren T. Elektrokonvülsif terapi: 12 yıllık bir değerlendirme (Uzmanlık tezi). Adana, Çukurova Üniversitesi, 2003.
15. Balıkcı A, Bolu A, Akarsu S, Koçak N, Erdem M, Aydemir E et al. Türkiye’de bir üniversite hastanesinde 2006-2011 yılları arasında elektrokonvülsif terapi uygulaması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2013;14:340-6.
16. Taşdemir A, Erakgün A, Deniz MN, Çertuğ A. Preoperatif bilgilendirme yapılan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası anksiyete düzeylerinin state-trait anxiety inventory test ile karşılaştırılması. *Turk J. Anesth Reanim*. 2013;41:44-9.
17. Datto CJ. Side effects of electroconvulsive therapy. *Depress Anxiety*. 2000;12:130-4.
18. McDonald A, Walter G. The portrayal of ECT in American movies. *J ECT*. 2001;17:264-74.
19. Alpak G, Bülbül F, Ünal A, Kılıç OHT, Ermiş B, Bez Y et al. Knowledge and attitudes of residents regarding electroconvulsive therapy. *TAF Prev Med Bull*. 2015;14:33-8.
20. Tomruk NB, Oral T. Elektrokonvülsif tedavinin klinik kullanımı: bir gözden geçirme. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2007;8:302-9.
21. Zahavi GS, Dannon P. Comparison of anesthetics in electroconvulsive therapy: an effective treatment with the use of propofol, etomidate, and thiopental. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:383-9.
22. Sayar GH, Özten E, Eryılmaz G, Göğceğöz I, Ceylan ME. Elektrokonvülsif terapi üzerine güncel bir gözden geçirme. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2014;6:107-125.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Gene expression analysis of FABP4 in gastric cancer

Gastrik kanserde FABP4 gen ekspresyon analizi

Abdulkarim Yasin Karim

University of Salahaddin, College of Science, Department of Biology, Iraq

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):248-252.

Abstract

Purpose: Gastric cancer has high incidence and mortality rate in several countries and is still one of the most frequent and lethal disease. In this study, we aimed to determine diagnostic markers in gastric cancer by molecular techniques; include mRNA expression analysis of FABP4 gene. Fatty acid binding protein 4 (FABP4) gene encodes the fatty acid binding protein found in adipocytes. The protein encoded by FABP4 are a family of small, highly conserved, cytoplasmic proteins that bind long-chain fatty acids and other hydrophobic ligands. It is thought that FABPs roles include fatty acid uptake, transport, and metabolism.

Material and Methods: Total RNA were extracted from paired tumor and normal tissues of 47 gastric cancer. The mRNA expression level of FABP4 was measured employing semi- quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT- PCR).

Results: The mRNA expression level of FABP4 was significantly decreased (down- regulated).

Conclusion: Down-regulation of FABP4 gene seems to occur at the initial steps of gastric cancer development. In order to confirm the relationship between the gastric tumor and FABP4 gene, further analysis like immunohistochemistry and epigenetic techniques are necessary.

Key words: Gastric cancer, FABP4, expression analysis, semi- quantitative RT- PCR.

Öz

Amaç: Gastrik kanser birçok ülkede yüksek oran ve mortalite oranına sahiptir ve günümüzde halen en sık görülen ölümcül hastalıklarından biridir. Bu çalışmada, gastrik kanseri teşhisini için moleküler tekniklerle FABP4 geninin mRNA ekspresyon analizini içeren yeni markırlar belirlemeyi amaçladık. Yağ asidi bağlayıcı protein 4 (FABP4) geni adipositlerde bulunan yağ asidi bağlayıcı proteini kodlar. FABP4 tarafından kodlanan protein, uzun zincirli yağ asitleri ve diğer hidrofobik ligandlara bağlanan küçük, yüksek düzeyde korunmuş, sitoplazmik bir protein ailesidir. FABP'ün yağ asidi alımı, taşınması ve metabolizmayı içeren görevleri olduğu düşünülmektedir.

Gereç ve Yöntem: Total RNA, 47 gastrik kanserinin normal dokularından ve eşleştirilmiş tümörden çıkarılmıştır. FABP4 mRNA ekspresyon seviyesi yarı-kantitatif reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kullanılarak ölçülmüştür.

Bulgular: FABP4'ün mRNA ekspresyon seviyesi önemli ölçüde azalmıştır (down regüle olmuştur).

Sonuç: FABP4 geninin down-regülasyonunun, gastrik kanserinin başlangıç aşamalarında meydana geldiği görülmektedir. İmmünohistokimya ve epigenetik teknikler gibi ileri analizler, FABP4 geni ve gastrik kanser arasındaki ilişkiyi doğrulamak için gereklidir.

Anahtar kelimeler: Gastrik kanser, FABP4, ekspresyon analizi, yarı-kantitatif RT-PCR.

INTRODUCTION

Gastric cancer is the second leading cause of cancer death and the fourth most prevalent malignancy worldwide, affecting about one million people per year¹. In the United States, an estimated 21.320 cases of gastric cancer diagnosed and 10.540 patients die from this disease in 2012². There is a geographic diversification in the occurrence of

gastric cancer³. Most cases are recorded in Japan, China, South America, and significantly less in Western Europe and in the United States³. Gastric cancer consists of two pathological variants. The development of intestinal tumours is characterized by progression of several sequential steps that start with gastritis and then progresses to mucosal atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and carcinoma with subsequent metastatic

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Abdulkarim Yasin Karim, Salahaddin University, Science College, Department of Biology, Iraq, E-mail: abdulkarim.y.karim@ymail.com.
Geliş tarihi/Received: 16.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.10.2015

dissemination⁴. Adenocarcinomas arising from gastric epithelium are the most common malignancies of the stomach (90% of cases)⁴. Malignancies arising from connective tissue (sarcoma) and from lymphatics (lymphoma) are less common⁵. Environmental and genetic factors are both important in gastric carcinogenesis⁶. Many studies have reflected that gastric cancer is associated with a number of risk factors; such as *Helicobacter pylori* infection, age, family history, smoking, alcohol consumption, obesity and diet⁵.

Fatty acid binding protein 4 (FABP4) gene encodes the fatty acid binding protein found in adipocytes, it has been localized in a region of chromosome 8q21 and consists of 4 exons⁷. The protein encoded by FABP4 are a family of small, highly conserved, cytoplasmic proteins that bind long-chain fatty acids and other hydrophobic ligands. It is thought that FABPs roles include fatty acid uptake, transport, and metabolism⁷. Expression biomarkers can be used clinically to predict the effectiveness and toxicity of anticancer drugs and thus help to achieve individualized treatment⁸. Glenn et al. suggested fatty acid binding proteins, such as FABP4, that play

an important role in regulating hallmarks of cancer includes gastric cancer, breast cancer and ovarian cancer⁹.

In this study, for the first time we aimed to determine and measure exon 2 for FABP4 gene among gastric cancer patients in Erbil province using semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction and image software.

MATERIALS AND METHODS

Sample collection

The samples were collected from the Tumor unit at Rizgary hospital in Erbil, Iraq. A total of 94 samples were analyzed. The study included 47 paired normal and tumor samples of patients that were grouped according to the types of gastric cancer and the clinical characteristics of the patients, including gender and average of age (Table 1). The tissue samples of the gastric stored at -80°C until further analysis. The study was approved by the local Ethics Committee and was conducted in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki.

Table 1. Number of patient samples according to type of stomach cancer and gender

Cancer types	Male/pair	Female/pair	Total	Ages
Gastric Adenocarcinoma	24	8	32	57 - 68
Gastric diffuse cancer	7	3	10	44 - 58
Lymphoma gastric cancer	2	3	5	53 - 63
Total	33	14	47	

RNA extraction and cDNA converted

RNA extraction was carried out upon confirmation by histopathological analysis. RNA from gastric tissue was extracted with RNeasy Total RNA Kit (Qiagen, Hilden, Germany). The tissue was homogenized in 700 µl lysis buffer RLT using a Polytron rotor-stator followed by aspiration 10 times through a 21 gauge syringe needle to shear chromosomal DNA.

Cell pellets were resuspended in 700 µl lysis buffer RLT by aspiration 10 times through a 21 gauge syringe needle. RNA was eluted from spin columns with 40 µl diethylpyrocarbonate treated water. Quantification and qualification of total RNA concentration was performed using NanoDrop (ND- 1000, USA). Samples with (A260 – A320) / (A280 – A320) ratios less than 1.7 and/or yields less than 0,5 µg total RNA were excluded from

subsequent analysis. Complementary DNA (cDNA) is synthesized from a messenger RNA (mRNA) template in a reaction catalyzed by the enzymes reverse transcriptase and DNA polymerase. In this study, ProtoScript First Strand cDNA Synthesis Kit (BioLabs, England) was utilized. A control reaction without reverse transcriptase is recommended to examine the DNA contamination in the samples. Variable amount of total RNA were employed for each sample since quality and quantity of total RNA are not equal.

RT-PCR amplification and gel discrimination

Semi-quantitative reverse transcriptase-PCR technique was used in this research to amplify the mRNA sequence of exon 2 in FABP4. A pairs of primer were designed by SDSC workbench online primer design program (Table 2) and a pair primer

of housekeeping gene; glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) was used for normalization¹⁰. PCR reaction and condition was performed by using MJ Research, AB Applied Biosystem thermal cycler (Eppendorf, Germany). 50 μ L reaction mixture was prepared in PCR tubes containing 1.5 μ L cDNA template, 25 μ L OnePCRTM master mix (GeneDirex, Korea), 1 μ L forward primer, 1 μ L reverse primer and 21.5 μ L ddH₂O. The cycling conditions comprised of initial denaturation at 95°C for 5 min, 35 cycles of denaturation at 95°C for 30 sec, annealing

temperatures in Table 2 for 30 sec and extension at 72°C for 30 sec, and final extension at 72°C for 3 min.

Expression alterations were discriminated using agarose gel electrophoresis (2%) in the presence of ethidium bromid. The image of agarose gel was captured and quantitated mRNA expression level by image J software program ((version 1.46r, downloaded from <http://imagej.nih.gov/ij>)¹¹ The statistical analysis of mRNA expression was carried out using Wilcoxon signed rank test. Significance was assumed for values $p \leq 0.05$.

Table 2. Primer sequences, PCR product size of FABP4 and GAPDH genes and optimal annealing temperature

Primer	Sequence	Site	PCR product (bp)	Annealing temperature (°C)
FABP4 gene Forward Reverse	5'- TGGCATGGCCAAACCTAACA -3' 5'- CTTCGTCAAATTCCTGGCCC -3'	173- 192 291- 272	119	54.1
GAPDH gene Forward Reverse	5'-GGTCCACCACCCTGTGTGCTGT-3' 5'-AGACCACAGTCGATGCCATCAC-3'	Random region	456	59.4

RESULTS

Gene expression analysis

Fatty acid binding protein 4 (FABP4) gene was amplified. The FABP4 mRNA sequences of exon 2 analyzed and separated by agarose gel electrophoresis and normalized with (GAPDH) as shown in Figure 1.

The FABP4 expression level of mRNA of 47 cancer patients were obtained from normal controls and tumors. Different expression level of each patients were observed. The mRNA expression level of all tumors cancer patients according to normal controls were highly decreased. The expression level of FABP4 gene was obtained from 47 pairs; cancer and normal samples

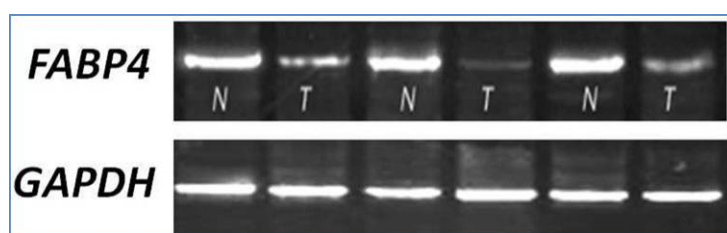


Figure 1. The mRNA expression results of 2% agarose gel electrophoresis staining with ethidium bromide; FABP4 and GAPDH genes expression in normal controls and tumor samples in GC. The base pairs of the mRNA fragments; FABP4= 119 and GAPDH= 456. N= normal sample; T= tumor sample.

The agarose gel electrophoresis results were measured by ImageJ software program, quantity of mRNA expression of FABP4 tumor samples were highly decreased according to expression level of

normal control samples, $p=0.0001$ and statistically it is significant counted on (Wilcoxon signed rank test; $p<0.05$). The mRNA expression level for both normal controls and tumors are shown in Figure 2.

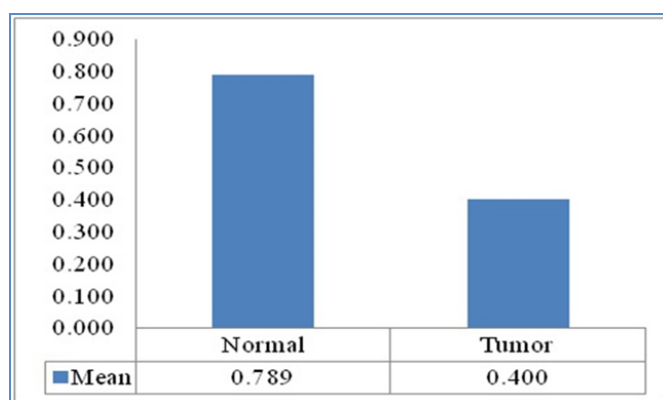


Figure 2. The quantitative of the mRNA expression level of the FABP4/GAPDH gene of both normal controls and tumors

(Wilcoxon signed rank test; $p = 0.000$).

Table 3. The statistical results of gastric cancer types.

Type of gastric cancer	Total number	p value
FABP4 gene		
Gastric Adenocarcinoma	32	<0.0001
Gastric diffuse cancer	10	<0.0001
Lymphoma gastric cancer	5	<0.001

DISCUSSION

Recently, Glenn et al., (2015) suggested and reported fatty acid binding proteins, such as FABP4, that play an important role in regulating hallmarks of cancer includes gastric cancer. In the current study, the first time we aimed to investigate mRNA expression level of FABP4 gene among Gastric cancer patients in Erbil province. The protein encoded by FABP4 are a family of small, highly conserved, cytoplasmic proteins that bind long-chain fatty acids and other hydrophobic ligands, it roles in fatty acid uptake, transport, and metabolism⁷. Lots of expression profiling researches have suggested the potential of gene expression models to distinguish between histologic subtypes of cancers, and also gene expression analysis has showed many specific diagnostic markers among cancer patients¹².

In our study, the mRNA expression level of FABP4 gene was loss and decreased (down-regulated) was shown in figure 2. However, statistically was significance counted on (Wilcoxon signed rank test; $p < 0.05$). Yong et al. (2013) was reported the FABP4 expression down regulated is compatible

with our results were down-expressed¹³. Expression level of all gastric cancer types of FABP4 gene is significantly decreased among patients (Table 2). According to our data, reduced gene expression of FABP4 might be a useful markers for diagnosis in Gastric Adenocarcinoma, Gastric diffuse cancer and Lymphoma gastric cancer types of GC patients.

Recently in cancer study, observation has been focused on modifications in the gene expression regulation that do not contribute a change in the sequence of DNA of the cell¹⁴. These are named to as epigenetic alterations, and the most prominent involves changes in DNA methylation¹⁴. A microRNA expression study; involved in tumor development and tumor progression including metastasis¹². Junker et al. (2013) analyzed distant metastases with primary tumors and found a distinct miRNA signature at metastases. Some of the primary tumor samples clustered together with the distant metastasis, suggesting that these primary tumors have a metastasis-specific signature¹².

In conclusion, reduced mRNA expression of FABP4 gene might be a risk factor for GC development, and suggesting that mRNA expression alteration in FABP4 gene modify individual

susceptibility to GC. In order to understand molecular mechanism of GC further analysis warranted such as; DNA sequencing, miRNA expression analysis, protein expression analysis and epigenetic analysis.

Acknowledgements

We would like to thank to Mr. Rozhgar Khailany of Biological Department, Science College, Salahaddin University for his help and guidance during my work.

REFERENCES

1. Kamangar A. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol.* 2006;24:2137-50.
2. Siegel RL, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
3. Crew KD. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006;12:354-62.
4. Bryan J, Bigam A. Gastric adenocarcinoma review and considerations for future directions. *Ann Surg.* 2005;241:27-39.
5. Dou, K.F. Down-regulated full-length novel gene GDDR and its effect on gastric cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2003;10:1166-8.
6. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2002;5(Suppl 1):5-11.
7. FAB4 gene (protein coding) <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=FABP4>.
8. Yong J, Wei D. Screening of key genes in gastric cancer with DNA microarray analysis. *Eur J Med Res.* 2013;18:2-7.
9. Glenn E. Simmons Jr., Wendy M. Pruitt and Kevin Pruitt. Diverse roles of SIRT1 in cancer biology and lipid metabolism. *Int J Mol Sci.* 2015;16:950-65.
10. Amer A, Igci M, Ersin B, Khailany R.A, Bayraktar E, Arslan A. Down-regulated gene expression of GKN1 and GKN2 as diagnostic markers for gastric cancer. 18th International Conference on Cellular and Molecular Biology. Istanbul, Turkey, May 21-22 2015.
11. Khailany RA, Igci M, Bayraktar E, Erturhan S, Karakok M, Arslan A. VHL, PBRM1 and SETD2 genes in kidney cancer: a molecular investigation. *International Journal of Medical, Health, Biomedical and Pharmaceutical Engineering.* 2015;9:389-92.
12. Junker K, Ficarra V, Kwon ED, Leibovich BC, Thompson R, Oosterwijk E. Potential role of genetic markers in the management of kidney cancer," *Eur Urol.* 2013;63:333-40.
13. Jung H, 1 Cao Zhang, Meishan J , Young H, Suk W, Park J. Inactivation of the gastroke 1 gene in gastric adenomas and carcinomas. *Cancer Res Treat.* 2004;36:103-14.
14. Goel A, Boland C. Epigenetics of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2012;143:1442-60.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Engelli sağlık kurulunda verilen ruh sağlığı ve hastalıkları engelli raporlarının değerlendirilmesi

Investigation of medical board reports of disability due to mental health problems

Mesut Yıldız¹, Filiz Özsoy², Sedat Batmaz¹, Emrah Songur¹, Kamuran Karakulah²

¹Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Turkey

²Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Tokat, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):253-258.

Abstract

Purpose: This study aims to identify the demographic and clinical data of patients presenting for mental health disability reports from these boards.

Material and Methods: In this study, the records of the patients presenting to the medical board for disability due to mental health problems in 2014 were retrospectively investigated.

Results: Among the 5670 patients over 18 years who presented to the medical board for disability, 795 (14.2%) of them were assigned a report due to mental health problems. Four hundred ninety one (61.8%) of them were male, and 304 (38.2%) were female. The most frequent reasons for presentation were for benefits related to law number 2022 (35.8%), and for social benefits / home care services (32.8%). The most frequently encountered diagnoses were mental retardation (52.2%), schizophrenia (18.4%), and depression – dysthymia (7.1%). Three hundred thirteen (39.4%) of the 795 patients with mental health problems were found to be severely disabled, and 510 (64.2%) of the reports were assigned for an indefinite period of time.

Conclusion: We think that this report might be helpful for regulations related to disabled people, and might guide adult psychiatric services for patients who present to medical boards for disability due to mental health problems.

Key words: Disability, medical board, psychiatry.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı Engelli Sağlık Kurulu'na başvuran hastalardan ruhsal rahatsızlığı nedeniyle engelli raporu verilen hastaların belirlenerek bu hastaların demografik verilerinin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2014 yılı içerisinde Engelli Sağlık Kurulu'na başvuran hastalar içerisinde ruhsal rahatsızlığa bağlı engelli raporu alan hastaların dosya verileri geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Engelli Sağlık Kuruluna başvuran 18 yaş üstü 5670 hastanın 795'ine (%14.02) ruh sağlığı ve hastalıkları açısından engelli raporu verildiği tespit edilmiştir. Bu olguların 491'i erkek (%61.8), 304'ü kadın (%38.2) idi. En sık başvuru nedenleri; 2022 Sayılı Yasa'dan yararlanmak (%35.8) ve sosyal yardım/evde bakım hizmetlerinden yararlanmak (%32.8) olduğu görülmüştür. Olgularda en sık saptanan tanılar zekâ gerilikleri (%52.2), şizofreni (%18.4) ve depresyon-distimi (%7.1) olarak bulunmuştur. Ruhsal rahatsızlığı olan hasta grubundaki 795 kişiden 313'ünün (%39.4) ağır engelli olarak değerlendirildiği, verilen raporlardan 510'unun (%64.2) sürekli olarak verildiği saptanmıştır.

Sonuç: Engelli Sağlık Kuruluna başvuran ve ruhsal rahatsızlığı sebebiyle engellilik tespit edilen olgulara ait veriler erişkin ruh sağlığı ve hastalıkları pratiğine katkıda bulunacağı ve engelli kişilere ait düzenlemelerde faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Engellilik, sağlık kurulu, psikiyatri.

GİRİŞ

Engelli, doğuştan veya sonradan, bedensel, zihinsel, ruhsal, duyuşsal ve sosyal yeteneklerini çeşitli derecelerde kaybetmesi nedeniyle, toplumsal yaşama

uyum sağlama ve günlük gereksinimlerini karşılamada güçlükleri olan, korunma, bakım, rehabilitasyon ve destek hizmetlerine ihtiyaç duyan kişi olarak tanımlanmaktadır¹. Engelliliğin dünya üzerindeki oranlarına yönelik çalışmalar ilk kez

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mesut Yıldız, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Tokat, Turkey. E-mail: mesut.yildiz@gop.edu.tr
Geliş tarihi/Received: 18.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 20.10.2015

Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1974 yılında yapılmış ve 1976 yılında yayınlanmıştır. Buna göre, gelişmiş ülkelerde nüfusun %10'unu, gelişmekte olan ülkelerde ise %12'sini engellilerin oluşturduğu kabul edilmektedir².

Ülkelerin sağlık, eğitim ve ekonomik kalkınma göstergelerinde, engelli nüfusun yaşam düzeyi ile engelli nüfusa sunulan hizmetin kalitesi önemli bir yer tutmaktadır. Ülkemizde ilk kez 2002'de Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE) tarafından Türkiye Engelliler Araştırması uygulanmıştır³. DİE'den alınan verilere göre Türkiye'de engelli olan nüfusun toplam nüfus içindeki oranı %12.29'dur. Ülkemizde Ulusal Engelliler Veri Tabanı'na kayıtlı engellilerin %29.2'si zihinsel engelliler, %25.6'sı süregen hastalığı olan engelliler, %8.8'i ortopedik engelliler, %8.4'ü görme engelliler, %5.9'u işitme engelliler, %3.9'u ruhsal açıdan engelliler, %0.2'si dil ve konuşma engellileri ve %18'i birden fazla engelle sahip olanlardır⁴. Engellilik oranı bölgelere göre incelendiğinde, ortopedik, görme, işitme, dil ve konuşma ile zihinsel engelli olanların oranı % 3.22 ile en yüksek Karadeniz Bölgesi'nde, %2.23 ile en düşük Marmara Bölgesi'nde gözlenmektedir. Ortopedik, görme, işitme, dil ve konuşma ile zihinsel engelli nüfus cinsiyet ayrımında incelendiğinde, erkeklerin oranının daha yüksek olduğu gözlenmektedir⁴.

Ülkemizde birçok hasta sosyal haklarını kullanabilmek için çeşitli hastanelerdeki Engelli Sağlık Kurulları'na başvurmaktadır. 16 Aralık 2010'da, yenilenecek Resmi Gazete'de yayınlanan "Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Engellilere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik" ülkemizde şu an için geçerli olan yönetmeliktir. Engelli Sağlık Kurulu'ndan verilen rapor neticesinde kişilerin özür ve sağlık durumu, yararlanabileceği sosyal haklar belirtilmektedir. Ruh sağlığı alanında çalışan hekimlerin, hastaların izlem ve tedavisini düzenlemenin yanı sıra, sağlık kurulunda yer alarak engelli raporları ve diğer raporların düzenlenmesi gibi bir görevi de bulunmaktadır.

Sağlık kuruluna başvuran hasta sayıları hastaneden hastaneye değişmekle birlikte, sağlık kurulu raporuyla ilgili kanaat belirtirken başvuran kişinin ruhsal durumuyla ilgili kendisinden ve gerektiğinde yakınından bilgi almak, eski tıbbi raporlarını incelemek ve bazen de takip görüşmeleri yapmak gerekmektedir. Bu da sağlık kurulu işlemleriyle ilgili ciddi bir vakit ayrılmasını gerektirmektedir. Sağlık

kurulu raporu verilen hastanelerin bir kısmında rapor düzenlenmesi ile ilgili görevlerin çalışma saati bakımından poliklinik ve servisteki hastaların takip ve tedavilerinin düzenlenmesinden daha fazla vakit aldığı bilinmektedir.

Sağlık kurulu raporları ayrıntılı tıbbi incelemenin yapıldığı ve kayıt altına alındığı kurullar olması nedeniyle önemli bir veri kaynağıdır. Engelli Sağlık Kurulları'nda nöroloji, kulak burun boğaz, fizik tedavi ve rehabilitasyon branşlarındaki engellilik durumlarının incelendiği birkaç çalışma yer almaktadır⁵⁻⁸. Ancak Türkçe literatürde şimdiye kadar sağlık kurullarında incelenen olgularda görülen ruhsal patolojiler ve sıklıkları üzerine herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız Tokat Devlet Hastanesi Engelli Sağlık Kurulu'na başvuran ruh sağlığı ve hastalıkları ile ilgili engellilik oranlarına sahip hastaların demografik verilerinin incelenmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

1 Ocak 2014-31 Aralık 2014 tarihleri arasında Tokat Devlet Hastanesi Engelli Sağlık Kurulu'na 2022 sayılı yasadaki yararlanma, engelli işe giriş, vergi indirimi, engelli kimlik kartı, evde bakım hizmetlerinden faydalanma, özel tüketim vergisi (ÖTV) indirimi ve özel eğitim için başvuran engellilik tespiti yapılan kişiler olgu grubunda değerlendirilmiştir. Malulen emeklilik raporları aynı ilde bulunan üçüncü basamak sağlık hizmeti veren kurumda verildiği için bu grupta yer almamaktadır. Yine sağlık kuruluna silah ruhsatı alma ya da işe başlama gibi nedenlerle başvurular engellilik tespiti dışında yer aldığından onlar da değerlendirmeye alınmamıştır. 2014 yılı içinde toplam 6766 kişinin engelli sağlık kuruluna rapor talebiyle başvurduğu anlaşılmıştır, çalışma erişkin yaş grubunda yapılacağı için 18 yaş altındaki 1096 olgu da çalışmaya alınmamıştır. Engelli sağlık kuruluna başvuran 5670 erişkinden ruhsal rahatsızlıklarla ilgili tanı almış 795 erişkin hastanın raporları değerlendirmeye alınmıştır. Otomasyon sistemindeki girilen tanımlar eksik ve yetersiz olduğu için bu tarama sağlık kurulu dosyalarının incelenmesi ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların demografik verileri, başvuru amaçları, aldıkları tanımlar, ağır engellilik durumları ve raporların süreklilik durumları kaydedilmiştir. Değerlendirmeler resmi gazetede yayınlanan "Özürlülük Ölçütü, Sınıflaması ve Özürlülere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik" ile engellilik oranları hesaplanarak

yapılmıştır. Aynı yönetmelikte belirtilen şekliyle “Engellilik durumuna göre özür oranı %50 ve üzerinde olduğu tespit edilenlerden günlük yaşam aktivitelerini başkalarının yardımı olmaksızın yerine getiremeyeceğine Engelli Sağlık Kurulu tarafından karar verilen kişiler” “ağır engelli” olarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS version 18.0 paket programı kullanıldı. Çalışma için Gaziosmanpaşa Üniversitesi’nden etik kurul onayı alınmıştır.

BULGULAR

2014 yılı içerisinde Tokat Devlet Hastanesi Engelli Sağlık Kurulu’na toplam 6766 başvurunun olduğu anlaşıldı. Bu başvurulardan 18 yaş altında olan 1096 olgu (%16.2) çalışmaya alınmamıştır. Geri kalan 5670 olgu içinde ruh sağlığı ve hastalıkları ile ilgili engellilik saptanan 795 hasta olduğu görülmüştür. 18 yaş üstü başvurular içinde ruh sağlığı ve hastalıkları ile ilgili engellilik saptanan olguların sıklığı %14.02

olarak bulunmuştur. Bu hastaların 491’i erkek (%61.8), 304’ü kadın (%38.2) idi. Hasta grubundaki 44 hastanın (%5.4) 65 yaş üzerinde olduğu görüldü. Hasta grubunun 18-91 yaş aralığında olduğu ve ortalama yaşların 38.24 ± 15.07 olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların (n:795) başvuru nedenlerine bakıldığında, en sık başvuruların 2022 Sayılı Yasa’dan yararlanmak ve sosyal yardım/evde bakım hizmetlerinden yararlanmak olduğu görülmektedir. Bunları sırasıyla çeşitli nedenlere bağlı özür durumunu bildirir rapor, ÖTV indirim, özel eğitim başvurusu, KPSS/Engelli KPSS için rapor talebi ve huzurevi/bakımevine yerleşme izlemektedir. Başvuru nedenleri sıklık sırasına göre Tablo1’de gösterilmektedir. Bu 795 hastanın 17’sine (%2.1) birden fazla tanı olduğu için 795 hastada toplamda 812 tanı saptandığı görülmüştür. Zekâ geriliği ile ilgili verilen engelli raporlarının ruh sağlığı ve hastalıkları ile ilgili engelli raporların yaklaşık yarısını (%52) oluşturduğu dikkati çekmektedir.

Tablo 1. Engelli Sağlık Kurulu’na Başvuru Nedenleri

Başvuru Nedeni	N:	%
2022 sayılı yasadan yararlanmak	285	35.8
Sosyal yardım/evde bakım hizmetlerinde yararlanmak	261	32.8
Çeşitli nedenlerle özür durumunu bildirir rapor talebi	144	18.1
ÖTV indirim	49	6.2
Özel eğitim başvurusu	35	4.4
KPSS, Engelli KPSS için rapor talebi	20	2.5
Huzurevi/bakımevine yerleşme	1	0.1

Zekâ gerilikleri grubu kendi içinde değerlendirildiğinde grubun %19.5’ini sınırda mental kapasite, %37.8’ini hafif derecede mental retardasyon, %33’ünü orta derecede mental retardasyon ve %9.6’sını ise ağır derecede mental retardasyon oluşturmaktadır. Yaş ortalaması bakımından zekâ geriliği grubunda herhangi bir fark saptanmamıştır ($F(3.410)=2.324$; $p=0.074$).

Beklendiği üzere zekâ geriliğinin derecesinin artmasıyla birlikte ağır engellilik oranları da yükselmektedir. Verilen engelli raporlarında en sık görülen ikinci tanı şizofreni, şizoaffektif bozukluk ve diğer psikotik bozuklukların olduğu gruptur. Verilen 795 rapordan 147’si (%18.4) bu gruba aittir. Çalışmamızda şizofreni hasta grubunun %42.9’unun ağır engelli olarak değerlendirildiği görülmektedir. Depresyon ve distimi grubunun ise verilen engelli raporlarındaki en sık görülen üçüncü tanı olduğu (%7.1) görülmektedir. Bu gruptaki hastaların ise

%16.1’i ağır engelli olarak değerlendirilmiştir.

Tanıların görülme sıklığı, her bir tanı grubundaki hastaların yaş ortalaması ve hasta grubunun ne kadarının ağır engelli olarak değerlendirildiği Tablo 2’de verilmiştir. Hastaların ağır engellilik durumlarına bakıldığında ise 313 hastanın (%39.4) ağır engelli olarak değerlendirildiği, 482 hastanın (%60.6) ise ağır engelli olmadığı kanaatine varıldığı anlaşılmıştır. Verilen 795 sağlık kurulu raporundan 510 tanesinin (%64,2) sürekli olacak şekilde düzenlendiği, geri kalan 285 raporun (%35,85) ise süreli olarak verildiği saptanmıştır.

TARTIŞMA

Retrospektif nitelikli bu çalışmada engelli sağlık kuruluna başvuran 5670 hastadan 795’inin (%14.02) ruhsal rahatsızlıklara bağlı tanı almış olduğu görülmüştür. Engelli sağlık kurulu raporu verilen

hastalardan ruhsal bozukluğa bağlı engellilik alanların en sık başvuru nedeninin 2022 Sayılı Yasa'dan yararlanmak ve sosyal yardım/evde bakım hizmetlerinden yararlanmak olduğu görülmektedir. En sık görülen tanılar ise sırasıyla zekâ gerilikleri, şizofreni-psikotik bozukluklar ve depresyon grubu olarak dikkati çekmektedir.

Olguların raporlarının 313'ünün (%39.4) ağır engelli olarak, 510'unun ise (%64.2) sürekli olarak düzenlendiği görülmüştür. Türkçe literatürde engelli sağlık kuruluna başvuran hastaların ruhsal bozukluk tanılarının incelendiği kapsamlı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Yapılan çalışmalar daha çok

toplumdaki engellilik prevalansı üzerine odaklanmıştır. Sağlık kuruluna başvuran hastaların incelendiği bir çalışmada 1036 hastadan 151'inde (%14.6) ruhsal rahatsızlık tespit edilmiş, en sık görülen tanılar ise mental retardasyon (%25.8), şizofreni (%20.5) ve depresyon (%17.9) olarak belirtilmiştir⁹. çalışmamızdaki başvurular içinden ruhsal bozukluk tanısı alanların oranıyla bu çalışmada ruhsal bozukluk tanısı alanların oranı hemen hemen aynı kabul edilebilir (%14.02-% 14.6). En sık görülen tanılar açısından da her iki çalışmada da ilk üç sırayı mental retardasyon, şizofreni ve depresyon gruplarının aldığı görülmektedir.

Tablo 2. En sık görülen psikiyatrik rahatsızlıklar, yaş ortalamaları ve ağır engellilik oranları

Tanı		Sayı	%	Yaş Ortalama	AE %		
Zeka Gerilikleri	Sınırdaki mental kapasite	81	415	10.2	32.32±12.73	14.8	
	Hafif derecede mental retardasyon	157		19.7	32.90±13.93	32,5	20.9
	Orta derecede mental retardasyon	137		17.2	33.69±14.00	2±1	96.3
	Ağır derecede mental retardasyon	40		5.0	27.23±9.48	3.42	100
Şizofreni, şizoafektif bozukluk ve diğer psikotik bozukluklar		147	18.4	42.80±13.37	42.9		
Depresyon, distimi, yineleyen depresyon		57	7.1	51.68±13.50	16.1		
Bipolar Afektif Bozukluk		56	7.0	36.58±11.17	5.7		
Anksiyete Bozuklukları		43	5.4	49.52±16.07	19		
Uyum Bozukluğu, Travma Sonrası Stres Bozukluğu		42	5.3	47.17±12.65	17.1		
Beyin hasarına bağlı mental bozukluklar		13	1.6	36.58±11.17	69.2		
Obsesif-Kompulsif Bozukluk		11	1.4	37.30±11.12	50		
Dissosiyatif Bozukluk-Konversiyon Bozukluğu		9	1.1	39.00±10.88	0		
Kişilik Bozuklukları		9	1.1	35.89±5.44	0		
Organik Mental Bozukluk		4	0.5	70.00±9.57	50		
Somatoform Bozukluklar		3	0.4	45.33±2.30	0		
Başka şekilde sınıflandırılmamış mental bozukluk		2	0.2	19.50±2.12	100		
Madde kullanımına bağlı davranış bozuklukları		1	0.1	37	0		

AE%:Ağır Engellilik alan hastaların oranı

Çalışmamızda hasta grubunun cinsiyet açısından dağılımı incelendiğinde erkek olguların (%61.8), kadın olgulardan (%38.2) daha fazla olduğu dikkati çekmektedir. DİE 2004 yılı verilerinde de engelli nüfus içerisinde erkeklerin oranının daha yüksek olduğu bildirilmektedir⁴.

Çalışmamızda verilen raporlarda en sık görülen tanının zekâ gerilikleri grubu olduğu görülmektedir. Ülkemizde Ulusal Engelliler Veri Tabanı'na kayıtlı engellilerin %29.2'sini zihinsel engelliler oluşturmaktadır. Çalışmamızdaki zekâ gerilikleri grubunun % 19.5'inin sınırdaki mental kapasite, % 37.8'inin hafif derecede mental retardasyon, % 33'ünün orta derecede mental retardasyon ve % 9.6'sının ise ağır derecede mental retardasyonu olan hastalardan oluştuğu görülmektedir. Çocuklukta

zekâ geriliklerinin % 85'inin hafif, % 10'unun orta, % 4'ünün ise ağır derecede zekâ geriliği düzeyinde olduğu bildirilmektedir¹⁰. Çalışmamızdaki oranlar bu bulgularla uyumsuzdur. Burada erişkin yaşamdaki hastaların alınmış olmasının, rapor talebi için başvurmayan hasta sıklığının bilinmemesinin, hastaların bir kısmının da daha önceden rapor almış olmasının etkili olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda şizofreni hastalarının %42.9'unun ağır engelli olarak değerlendirildiği görülmektedir. Şizofreni hastalarının ağır engellilik durumları ile ilgili ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanları arasında bir görüş birliği bulunmamaktadır. Kimi uzmanlar şizofreni hastalarının ağır engelli tanımındaki "iletişim kurmada zorluk ve yoksunluk yaşamak" ölçütünü karşıladığını düşünürken, kimi uzmanlar ise

bu hastaların ağır engelli tanımında yer alan özbakım becerilerini kendi başlarına yerine getirebileceklerini düşünmektedir¹¹.

Çalışma grubundaki “depresyon, distimi, yineleyen depresyon” hastalarının % 16.1’inin ağır engelli olarak değerlendirilmiştir. Duygudurum bozukluğu hastalar her ne kadar rahatsızlık dönemlerinde yetiyetimine uğrasalar da, ağır tedaviye dirençli olgular dışında bu grup hastalar çoğunlukla ağır engelli olarak değerlendirilmemektedir. “Depresyon, distimi, yineleyen depresyon” hasta grubundaki ağır engellilik durumunun eşlik eden başka tıbbi rahatsızlıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Bu sonuçlar, sağlık kurullarına yapılan başvurularda ruhsal rahatsızlıklara ait patolojilerin değerlendirilmesi açısından Tokat Devlet Hastanesi’ne ait verilerle sınırlıdır. Engellilik raporu almayı herhangi bir nedenle istemeyen veya böyle bir rapordan haberi olmayanların, hastaneye ulaşamayanların ve başka hastaneye başvuran kişilerin sayısı bilinmemektedir. Dolayısıyla eldeki verilerin Tokat iline ya da tüm ülkeye genellenmesi doğru bir yaklaşım olmayacaktır.

Çalışmamızda hasta sayısının fazlalığı nedeniyle sadece ruhsal açıdan engellilik tespit edilen olguların demografik verileri incelenmiştir ancak bu hastalarda tespit edilen başka sistemlere ait engelliliğe ait veriler bulunmamaktadır. Dolayısıyla bu hastalara ait ağır engellilik ve raporların sürekli olup olmadığı hakkında karar verilirken hastaların raporlarında başka sistemlere ait engellilik oranı almış olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Ayrıca ruhsal rahatsızlıklar ve bunlara bağlı engellilik durumu kişiyi, ailesini, toplumu ve çalışma hayatını da ilgilendiren sosyal ve ekonomik sonuçları da olabilen çok boyutlu bir alandır. Çalışmamızda ruhsal rahatsızlıklara bağlı engellilik raporu alanların en sık 2022 Sayılı Yasa’dan yararlanmak ve sosyal yardım/evde bakım hizmetleri talebi nedeniyle engelli sağlık raporu başvurusunda buldukları görülmektedir. Mevcut bulgulardan yola çıkarak ruhsal rahatsızlığa bağlı engelliliği olan hastaların daha çok sosyal yardıma ihtiyacı olan bireyler olduğu söylenebilir. Sosyal haklarla ilgili düzenlemelerin diğer engellilik gerektiren durumlara kıyasla daha fazla olması, evde bakım ücretinin yüksekliği gibi nedenlerin de bu sonuçta etkili olduğu düşünülebilir.

Engelliliğin önlenmesi, rehabilitasyonu ve fırsat eşitliğinin sağlanması amacıyla politikaların belirlenmesi, programların planlanması, yürütülmesi

ve değerlendirilmesinin önemi her geçen gün vurgulanmaktadır. Bu anlamda branşımızı ilgilendiren hasta grubunun Engelli Sağlık Kurulları’na başvuru nedenlerinin ve tanılarının, ağır engellilik durumlarının bilinmesi önemlidir. Türkiye’de geçmişte ruh sağlığı ve hastalıkları alanında engelliliği olan hastalarla ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hastanelerde verilen engellilere yönelik sağlık kurulu hizmeti birçok ruh sağlığı ve hastalıkları asistanı ve uzmanının sık karşılaştığı ve iyi bilinmesi gereken hizmetlerdir. Bu konuda yapılacak çalışmalar hem alanımızdaki patolojilerle ilgili sağlıklı bir demografik veri oluşturulması, hem de bu verilerin değerlendirilmesi ile engellilere yönelik düzenlemelerin planlanmasında yardımcı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı. Özürlülük Ölçütü, Sınıflandırması ve Engellilere Verilecek Sağlık Kurulu Raporları Hakkında Yönetmelik. Ankara, Sağlık Bakanlığı, 2010.
2. Helander E. Prejudice and Dignity, an Introduction to Community-Based Rehabilitation. United Nations Development Program 1999. New York, United Nations, 1999..
3. Devlet İstatistik Enstitüsü (DİE).Türkiye Engelliler Araştırması 2002. Ankara, Devlet İstatistik Enstitüsü, 2004.
4. Türkiye İstatistik Kurumu. Engellilerin sorun ve beklentileri araştırması 2010. Ankara, Türkiye İstatistik Kurumu, 2010..
5. Çabalar M, Demirtaş Tatlıdede A, Yazar T, Güveli B, Yayla V. Nörolojik hastalıkların özürülük derecelerinin sağlık kurulunda değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Dergisi. 2011;7:142-6.
6. Sayın İ, Erdur Ö, Topçu İ, Kayhan FT. Sağlık kuruluna Özürülük tespiti ve diğer nedenlerle başvuran olgularda kulak burun boğaz patolojileri ve sıklıkları: gözlemsel bir çalışma. KBB Forum. 2011;10:87-91.
7. Ceyhan D, Yaşar T, Demirok A, Çınal A, Esmer O, Batur M. Sağlık kurulu raporlarına göre Van bölgesinde görme özürülük nedenleri. Turkish Journal of Ophthalmology. 2012;42:131-4.
8. Terzi R, Altın F, Amaç İ. Engelli sağlık kurulunda değerlendirilen hastaların lokomotor sistem özürülüklerinin incelenmesi. Türk Osteoporoz Dergisi. 2014;20:60-4.
9. Demirci K, Akpınar A, Ozdamar Unal G, Yaman AR, Demirdas A, Atay IM et al. Investigation of psychiatric pathologies in subjects who apply to the health board. Bulletin of Clinical Psychopharmacology. 2015;25(Suppl 1):S137.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and

Statistical Manual of Psychiatric Disorders, Fourth Edition (DSM-IV). Washington DC, American Psychiatric Association, 1994.

11. Türkcan AS, Türkcan A. Evde bakım ücretlerinden yararlanacak psikiyatrik olgulara ilişkin değerlendirme sorunları. Psikiyatride Güncel. 2011;1(1):20-5.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Alkol bağımlılarında Demodex spp görülme sıklığı

Prevalence of Demodex spp among alcohol-dependent patients

Mehmet Hanifi Kokaçya¹, Özlem Aycan Kaya², Ümit Sertan Çöpoğlu¹, Sibel Elmacıoğlu³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ²Parazitoloji Bilim Dalı, ³Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hatay, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):259-263.

Abstract

Purpose: Demodex folliculorum and Demodex brevis are common ectoparasites found in humans and live on the pilosebaceous glands and hair follicles especially on the facial region. Chronic alcohol consumption can weaken immune system and cause more severe infections. Demodex spp is assumed to be more common in alcohol-dependent patients due to partial suppression of immune system and lack of good self-care. The present study aims to investigate the prevalence of Demodex spp. ectoparasite in alcohol-dependent patients.

Material and Methods: In the study, 24 patients with a diagnosis of alcohol dependence and 24 healthy control subjects were subjected to standard superficial skin biopsy technique to determine Demodex spp.

Results: In 37.5% of alcohol-dependent patients and 4.1% of control subjects Demodex spp. were found positive. Considering the prevalence of Demodex spp, a significant difference was found between alcohol-dependent patients and control subjects.

Conclusion: Demodex spp. are more common in alcohol-dependent patients due conditions of reduced self-care and immunosuppression. Demodex parasites should be considered in alcohol-dependent patients with skin lesions, especially on the face, and should to be treated if needed.

Key words: Demodex spp, alcohol dependence, immunosuppression

Öz

Amaç: Demodex folliculorum ve Demodex brevis insanda en sık rastlanan ektoparazitlerden olup, başta yüz bölgesi kıl folikülleri olmak üzere, kıl diplerinde ve derinin yağ bezlerinde yerleşirler. Kronik alkol kullanımı, bağışıklık sistemini zayıflatarak enfeksiyonların daha ağır seyretmesine neden olabilmektedir. Alkol bağımlılarında immun sistem kısmen baskılanabileceği ve özbakımın azalması nedeniyle hastalarda Demodex'in daha yaygın olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada polikliniğe başvuran alkol bağımlılığı tanısı konmuş hastalarda Demodex ektoparazitinin yaygınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada, Alkol bağımlılığı tanısı almış 24 hasta ile benzer yaşta ve cinsiyette herhangi bir psikiyatrik ve dermatolojik hastalığı bulunmayan 24 kişilik kontrol grubunun yüzünde standart yüzeysel deri biyopsisi tekniği ile Demodex spp araştırılmıştır.

Bulgular: Alkol bağımlıların %37.5'inde kontrol grubunun ise %4.1'inde Demodex spp pozitif bulunmuştur. Demodex spp görülme sıklığı açısından alkol bağımlıları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır.

Sonuç: Alkol bağımlılığı hastalarında immun sistemin zayıflaması, sosyal davranışların sıklıkla bozulmuş olması ve özbakımın azalması nedeniyle Demodex spp daha sık görülmektedir. Bu gibi hastalarda özellikle yüzdeki cilt lezyonlarında Demodex parazitleri akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda tedavi edilmelidir

Anahtar kelimeler: Demodex spp, alkol bağımlılığı, immunosupresyon

GİRİŞ

Arachnida sınıfının Prostigmata takımının Demodicidae ailesine ait olan Demodex spp tüm

dünyada insanların özellikle yüz bölgesindeki florada oldukça yaygın olarak tespit edilmiş bir akardır¹. İnsanlarda sadece, morfolojik ve biyolojik olarak farklı iki tür olan D. folliculorum ve D. Brevis'in

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Hanifi Kokaçya, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Hataya, Turkey. E-mail: drhanifi@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 02.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.11.2015

yerleştiği ortaya çıkmıştır². İnsan vücudunda sıklıkla alın, yanaklar, burun ve nazolabiyal bölge florasında görülür. Nadir olarak da boyun, saçlı deri, kulak, göğüs, meme başı ve genital bölgelerde yerleştikleri görülmektedir. Selofanlı lam, deri kazıntısı, kirpik örneklerinin punch biyopsisi ve standart yüzeyel deri biyopsisi gibi yöntemler tanıda kullanılmaktadır^{2,3}. Patojenitesi tartışmalı olmakla birlikte özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde göz kapağı kıl folliküllerinde bu akarın görüldüğü ve blefaritin önemli etkenlerinden biri kabul edilebileceği ileri sürülmüştür^{4,6}.

Demodex enfestasyonunun immunsupresif ilaç kullanan hastalarda ve immün sistemin baskılandığı durumlarda ağır olabileceği bildirilmiştir⁷. Alkol kullanımının immün sistemi işlevlerini azalttığı bilinmektedir^{8,9}. Alkol bağımlılarında immün sistem anormallikleri ve özbakımda azalma gözleendiği için bu hastalarda hastalarda Demodex'in daha yaygın olabileceği öngörülmüştür. Bildiğimize kadar literatürde alkol bağımlılarında demodex parazitlerinin görülme sıklığıyla ilgili yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmada polikliniğe başvuran alkol bağımlılığı tanısı konmuş hastalarda Demodex ektoparazitinin yaygınlığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmaya Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve DSM IV'e göre alkol bağımlılığı tanısı alan 24 hasta ile benzer yaş ve cinsiyette herhangi bir hastalığı bulunmayan 24 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 48 kişi dahil edilmiştir. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan izin alınmıştır (2013-15). Son bir ay içerisinde topikal acaricidal ilaç, oral veya topikal antibiyotik kullanmayan, 18 yaş ve üzeri kişiler çalışmaya alındı. Emzirenler, gebeler, kronik sistemik hastalığı olanlar ve herhangi bir cilt hastalığı olanlar (dermatit, sistemik lupus eritematozus, herpes enfeksiyonu, impetigo vs.) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik özellikleri kaydedilmiş olup çalışma öncesinde araştırılan parazit ve örnek alma yöntemi hakkında tüm bireyler bilgilendirilmiştir. Demodex spp aranması için kişilerin burun kökü, alın, çene ve yanak bölgesinden siyanoakrilat içeren yapıstırıcısı ile standart yüzeyel deri biyopsisi (SYDB) yöntemi ile kişilerin ilgili bölgelerine bastırılmış yaklaşık 1 dakika beklenip

örnekler alınmış ve gliserol ile tespit edilerek ışık mikroskopunda x40 ve x100 büyütmelemlerde cm²'deki Demodex spp yoğunluğuna bakılmıştır (Şekil 1). Tanıda cm²'de 5 ve daha fazla Demodex spp görülmesi pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS for Windows 21.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı kullanılmıştır. İki grup arasında sürekli değişkenler arasındaki ilişki için Man Whitney U testi, kategorik değişkenler için ki-kare ve fisher's exact testi kullanılmış olup p<0.05 olan değerler anlamlı olarak kabul edilmiştir.



Şekil 1. Demodex brevis erişkini
(Orjinal büyütmeye x40)

BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması 44.7 olup (21-70) bunların 2'si kadın, 22'si erkekti. Kontrol grubun ise yaş ortalaması 32.5 olup (24-52), 1'i kadın 23'ü erkekti. İstatistiksel olarak yaş ve cinsiyet yönünden benzer idi (p>0.05).

Tablo 1. Demodex spp görülme sıklığı

Demodex	Alkol Bağımlısı	Kontrol
Pozitif n (%)	9 (37.5)	1 (4.2)
Negatif n (%).	15 (62.5)	23 (95.8)
Toplam	24	24

Hastaların %37.5'inde (n=9), kontrol grubun ise %4.2'inde (n=1) Demodex spp pozitif bulundu (p=0.01). (Tablo1). Alkol bağımlısı hastaların sosyodemografik verileri ve demodexle ilişki tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Demodex varlığı ile alkol bağımlısı hastalar arasındaki ilişki

		Demodex		p
		Pozitif	Negatif	
Yaş (ort/min-max)		45 (20-58)	51 (21-70)	0.221*
Cinsiyet n (%)	Erkek	8 (%26.7)	14 (%93.4)	0.703**
	Bayan	1 (%73.3)	1(%6.6)	
Medeni hal	Evli	7 (77.8)	11(%73.3)	1**
	Bekar	2 (22.2)	4 (%26.7)	
Çalışma durumu	çalışıyor	3 (%33.3)	5 (%33.3)	0.620**
	çalışmıyor	6 (%66.7)	10 (%66.7)	
Eğitim düzeyi	Eğitimsiz	0 (%0)	0 (%0)	0.472***
	İlkokul	2 (%22.2)	7(%46.7)	
	Ortaokul	3 (%33.4)	3 (%20.0)	
	Lise	4 (%44.4)	5 (%33.3)	
Ailede alkol bağımlılığı öyküsü	Var	2 (%22.2)	4 (%26.7)	1**
	Yok	7 (%77.8)	11 (%73.3)	
İntihar Öyküsü	Var	3 (%33.3)	3 (%20.0)	0.635**
	Yok	6 (%66.7)	12 (%80.0)	
Kororbidite	Var	4 (%44.4)	4 (%26.7)	0.412*
	Yok	5 (%55.6)	11 (%73.3)	

* Mann Whitney U test, **Fisher's Exact Test, ***Chi-square Test.

TARTIŞMA

İnsanda patolojik ve klinik belirtiler oluşturan Demodex spp hakkında değişik görüşler bulunmaktadır. Bazı durumlarda sağlam deride, kıl foliküllerinde, yağ salgı bezlerinde hiçbir patojen etki yapmadan kalabildiği halde, patojen etki deri temizliğinin iyi yapılmadığı hallerde, immün sistemin baskılandığı durumlarda ortaya çıkabilmekte kıl foliküllerinde, yağ salgı bezlerinde irinli dermatit yapabilmekte, keratoz ve epitelyoma belirebilmekte, akne ve akne rozasea oluşturabilmektedir^{2,10}.

Her ne kadar erkeklerde sebaceöz glandlar daha çok olduğundan Demodex daha yoğun olarak görülse de bizim çalışmamızda Demodex pozitif ve negatif olguların cinsiyete göre dağılımları benzer idi².

Demodex enfestasyonu yaşla beraber artar. Demodex spp'nin çocuklarda nadir görüldüğü ve ergenlikten itibaren artarak ileri yaşlarda en yüksek orana ulaştığı belirtilmiştir. Aycan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ≤ 20 yaş grubunun %20'sinde, 21 ve üstündeki yaş grubunun ise %53.5'inde Demodex spp pozitif olarak saptanmıştır². Çalışmalarda, sekonder immünsüpresyon oluşturan sistemik kortikosteroid ve kemoterapi gibi ilaçlar ya da

lösemi, AIDS gibi immünsüpresif hastalıklar sonrası Demodex enfestasyonunda artış olduğu gösterilmiştir.

Kemoterapi almış 56 lösemi hastasının %19'unda yaygın Demodex enfestasyonu saptanmıştır³. Emre ve arkadaşlarının Behçet hastalarında yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre kirpik diplerinde Demodex yoğunluğu anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur⁴. Özçelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 47 kronik böbrek yetmezliği tanılı olguda kirpik diplerinde Demodex sıklığı değerlendirilmiş ve göz şikayetleri olanlarda akar sıklığı anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur⁷. Çalışmamızda hasta grubundaki %37.5'lik pozitiflik yukarıdaki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Immünsüpresif hastalarda çeşitli çalışmalarda Demodex görülme sıklığının arttığı bildirilirken, hangi risk faktörlerinin enfestasyon riskini artırdığı konusu tartışmaya açıktır^{12,13}.

Daha önce de bazı psikiyatrik hastalıklarda Demodex sıklığı incelenmiştir. 63 depresif 63 de kontrol vakasının incelendiği bir çalışmada Depresyon hastalarında (%23.8) Demodex pozitifliği kontrol grubuna göre (%9.5) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur¹⁴. Yine şizofreni

hastalarında Demodex sıklığını araştırdığımız bizim başka bir çalışmamızda ise 31 şizofreni hastasında Demodex sıklığı %29.03 bulunmuştur¹⁵. Her iki hastalığın da ortak yönü immun sistemin baskılanmış ve özbakımın azalmış olmasıdır.

Alkol, immun sistemi baskılayan bir maddedir. Hücre hasarına cevap olarak vücudun savunma sistemlerin devreye girmesi sonucu sitokinler salınır ve inflamasyon oluşur. Alkolik pataolojinin vücuttaki sitokin dengesini ve fonksiyonlarını bozduğu iyi bilinmektedir^{9,6}. Erkek ratlarda yapılan bir çalışmada kronik alkol tüketiminin hücrel immunitenin önemli bileşenleri olan CD3+, CD4+ ve CD8+ sayılarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir¹⁷. Bir ay boyunca hergün bira içen insanlarda bu süre sonunda interlekin-2 (IL-2), IL-4, IL-10 ve interferon gama düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir⁸. Buna karşılık orta düzeyde alkol kullanımının anti inflamatuvar etkiler gösterebileceğine dair görüşler de vardır¹⁸.

Alkol bağımlılığı, kişinin en az 1 yıl boyunca klinik açıdan belirgin sıkıntıya düşmesine ve işlevsellikte azalmaya yol açan sorunlu alkol kullanım örüntüsüdür. Kişi çoğu zaman niyetlendiğinden çok daha fazla alkol alır. Başarısız bırakma girişimleri ve alkol alamayınca yoksunluk semptomları görülür¹⁹. Bu kişiler özbakımlarını ihmal edebilirler. Ayrıca sosyal destekleri zamanla azalabilir. Alkol bağımlılığı olan ailelerde, boşanma, çatışmalı ortam, yetersiz sosyal destek, işsizlik, gibi çeşitli ek stresörlerin daha sık olduğu bilinmektedir²⁰.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Öncelikle vaka sayısı azdır (n=24). Ayrıca tüm hastaların Hatay'da tek bir hastaneye başvurmuş olmalarından ötürü sonuçları tüm alkol bağımlılığı hastalarına genellemek zordur. Son olarak alkol bağımlılığının şiddeti ölçeklerle tespit edilmediği için Demodex varlığı ile alkol bağımlılığı şiddeti arasındaki ilişki incelenememiştir. Tüm bu kısıtlılıklara karşın bu çalışma alkol bağımlılıklarında Demodex varlığını araştıran ilk çalışmadır. Sonuçların genellenebilmesi için çok merkezli ve daha çok sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak alkol bağımlılığında immün sistemin zayıflaması, sosyal ilişkilerin bozulması ve özbakımın azalması nedeniyle Demodex parazitleri daha sık görülebilir. Alkol bağımlısı hastalarda özellikle yüzdeki kaşıntılı lezyonlarda Demodex parazitleri de göz önünde bulundurulmalı, gerek görülürse tedavi edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Unat EK, Yücel A, Atlas K, Samastı M. Unat'ın Tıp Parazitolojisi, 5. Baskı. İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Vakfı Yayınları, 1995.
2. Aycan Ö, Otlu H, Karaman Ü, Daldal N, Atambay M. Çeşitli hasta ve yaş gruplarında Demodex sp. görülme sıklığı. *Türkiye Parazit Derg.* 2007;31:115-8.
3. Ivy SP, Mackall CL, Gore L, Gress RE, Hartley AH. Demodicidosis in childhood acute lymphoblastic leukemia; an opportunistic infection occurring with immunosuppression. *J Pediatr.* 1995;127:751-4.
4. Emre S, Aycan Ö, Atambay M, Bilak Ş, Daldal N, Karıncaoğlu Y. What is the importance of Demodex folliculorum in Behçet's disease? *Türkiye Parazit Derg.* 2009;33:158-61.
5. Forton F.M.N. Papulopustular rosacea, skin immunity and Demodex: pityriasis folliculorum as a missing link. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26:19-28.
6. Karıncaoğlu Y, Tepe B, Kalaycı B, Atambay M, Seyhan M. Is Demodex folliculorum an aetiological factor in seborrheic dermatitis? *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:e516-e520.
7. Özçelik S, Sümer Z, Değerli S, Özyazıcı G, Hayta SB, Akyol M et al. The incidence of Demodex folliculorum in patients with chronic kidney deficiency. *Türkiye Parazit Derg.* 2007;31:66-8.X
8. Romeo J, Warnberg J, Nova E, Diaz LE, Gonzalez-Gross M, Marcos A. Changes in the immune system after moderate beer consumption. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:359-66.
9. Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S et al. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;30:720-30.
10. Seyhan ME, Karıncaoğlu Y, Bayram N, Aycan Ö, Kuku I. Density of Demodex folliculorum in haematological malignancies. *J Int Med Res.* 2004;32:411-5.
11. Türk M, Öztürk I, Şener G, Küçükbay S, Afşar İ, Maden A. Comparison of incidence of Demodex folliculorum on the eyelash follicle in normal people and blepharitis patients. *Türkiye Parazitoloji Derg.* 2007;31: 296-7.
12. Aydınöz IE, Mansur T, Dervent B. Demodex folliculorum in renal transplant patients. *Dermatology.* 1997;195:232-4.
13. Yenigün A, Sancaklı Ö, Ertabaklar H. A rare cause of treatment-resistant atopic dermatitis: Demodex folliculorum. *Asthma Allergy Immunol.* 2012;10:153-7.
14. Kokacıya MH, Yengil E, Kaya OA, Sahpolat M. The frequency of Demodex Spp in depression patients. *Erciyes Med J.* 2014;36:166-9.
15. Kokacıya MH, Hamamcı B, Copoglu US, Kaya OA. Şizofreni ve Demodex parazitleri. *Journal of Clinical*

- and Analytical Medicine. 2015; doi: 10.4328/JCAM.3855.
16. Dominguez-Santalla MJ, Vidal C, Vinuela J, Perez LF, Gonzalez-Quintela A. Increased serum IgE in alcoholics:relationship with Th1/Th2 cytokine production by stimulated blood mononuclear cells. *Alcohol Clin Exp Res.* 2006;25:1198–205.
 17. Boyadjieva NI, Dokur M, Advis JP, Meadows GG, Sarkar DK. Beta-endorphin modulation of lymphocyte proliferation: effects of ethanol. *Alcohol Clin Exp.* 2002;26:1719–27.
 18. Romeo J, Wärnberg J, Nova E, Díaz LE, Gómez-Martinez S, Marcos A. Moderate alcohol consumption and the immune system: a review. *Br J Nutr.* 2007;98:111-5.
 19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition.* Washington, DC, American Psychiatric Association, 1994.
 20. Glen SW, Parsons OA. Alcohol abuse and familial alcoholism: psychosocial correlates in men and women. *J Stud Alcohol.* 1989;50:116-27.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Clinical features and treatment of corrosive esophagitis

Koroziv özefajitin klinik özellikleri ve tedavisi

Bayram Metin¹, Olgun Kadir Arıbaş²

¹Bozok University, Faculty of Medicine, Thoracic Surgery Department, Yozgat, Turkey.

²Gazi University, Faculty of Medicine, Thoracic Surgery Department, Ankara, Turkey.

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):264-270.

Abstract

Purpose: The esophageal burns caused by corrosive substances are of great importance since they progress along with serious complications. Here, we have aimed to evaluate our 39 cases we followed up and treated in our clinic due to taking in corrosive substances according to their clinical characteristics and our treatment approaches.

Materials and Methods: Thirty nine patients whose file records could be obtained and who were treated for corrosive esophagitis between January 2000 and December 2007 were included in our study. Clinical features and treatment of those cases were recorded and evaluated.

Results: The intake rate of corrosive substances was higher in women. The amount of corrosive substance taken in was prominently higher in those having it for suicidal purposes compared to those having it by accident. According to their endoscopic features, 82.1% of the cases were found to have had endoscopic findings referred to as normal or grade 1. While ulcer grade 2-3 comprised 10.3% of all the cases, grade 4 comprised 7.7% of all the cases with severe burns.

Conclusion: To stop the oral intake, performing an endoscopic evaluation and making a treatment plan in accordance with the endoscopy results for the patients applying the clinic in the early stage due to the intake of corrosive substances are of great importance in terms of preventing the complications likely to occur.

Key words: Corrosive esophagitis, esophageal stricture, early treatment, surgical treatment

Öz

Amaç: Koroziv maddelerin oluşturdukları özofagus yanıkları ciddi komplikasyonlar ile seyrettiği için çok önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz koroziv madde içen 39 olgumuzu klinik özellikleri ve tedavi yaklaşımlarımıza göre değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Ocak 2000-Aralık 2007 yılları arasında Selçuk Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi kliniğinde tedavi edilen ve dosya kayıtlarına ulaşılabilen 39 hasta dahil edildi. Bu hastaların klinik özellikleri ve tedavileri kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Koroziv madde içme oranı kadınlarda daha yüksek idi. İçilen koroziv madde miktarı suisit amaçlı içenlerde yanlışlıkla içenlere oranla belirgin yüksek idi. Endoskopik özelliklerine göre olguların %82.1'inde normal veya evre 1 endoskopi bulgusuna rastlanılmıştır. Evre 2-3 ülser tüm olguların %10.3'ünü oluştururken, evre 4 ağır yanık tüm olguların %7.7'ini oluşturuyordu.

Sonuç: Koroziv madde kullanımı sonrası erken dönemde başvuran hastalarda oral alımın kesilmesi, erken evrede endoskopik değerlendirmenin yapılması ve endoskopi sonucuna göre tedavi planının yapılması komplikasyonların önlenmesi açısından büyük öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Koroziv özefajitler, özefajial darlık, erken tedavi, cerrahi tedavi

INTRODUCTION

Esophagus is a sensitive organ unable to tolerate structural injury. The esophageal burns caused by corrosive substances are of great importance since they progress along with serious complications. As a

result of taking corrosive substances in by accident or for suicidal purposes, serious pathologies such as mucosal burns in esophagus, ulcer and perforation may occur.

Taking in strong corrosive substances, particularly alkalies, may lead to perforation and mortalities

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bayram Metin, Bozok University Medical Faculty, Department of Thoracic Surgery, Yozgat, Turkey Email: drbaymet@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 06.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 10.10.2015

during the acute period. The degradation of esophageal stricture developing in the patients recovering from the acute stage becomes a challenging problem¹.

In general, industrial chemical substances, cleaning agents and medications are accepted as corrosive substances. Most of the cleaning products used at home are of a heavy character, which may lead to perforation and mortalities when they are taken in. Swallowing small alkaline batteries may also cause corrosive burns in children in particular². Here, we aimed to evaluate our 39 cases we followed up and treated in our clinic due to taking in corrosive substances according to their clinical characteristics and our treatment approaches.

MATERIALS AND METHODS

Demographic characteristics

Thirty nine patients whose file records could be obtained and who were treated in Selçuk University, Meram Medical Faculty, Clinic of Thoracic Surgery between January 2000 and December 2007 were evaluated retrospectively in our study. We received ethical consent from Bozok University Medical Ethics Committee. The number of the consent letter is 06.11.2015-100. All the participants were fully informed about the aims of the study, and their consents were obtained where appropriate. The Ethics Committee (Institutional Preview Board) provided approval for the study to take place. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki as revised in 2000.

Twenty-four of our patients were female, whereas fifteen of them were male. While the mean age in women was 35.96, it was 50.67 in men. In general, which corrosive substance was taken in by those patients was learnt from the anamnesis of the patients or their relatives who applied to the emergency department of our faculty, when, how much and why it was swallowed, and whether there was any vomiting or not, and whether any additional fluid or solid nutrient was taken in or not.

The leukocyte levels of all the patients at the time of their arrival at the hospital as well as their fever, blood pressure and pulsation levels were recorded.

Endoscopic evaluation

Afterwards, the time the patient took in the caustic

substance and the period of their arrival at the hospital after the caustic substance had been taken in were also taken into consideration, and a flexible gastroesophagoscopy evaluation was performed on all of our patients who had applied within the first 24 hours. No endoscopy was performed at the time of the arrival of the cases who had applied to the hospital after the first 24 hours. The oral intake of these patients was discontinued, after which they were fed parenterally, and an endoscopic evaluation was performed after an average of 7 days. In all the cases, endoscopy was performed up to the region where the initial lesion in esophagus was seen due to the perforation risk caused by further progress. Our endoscopic findings were classified from Grade 0 to Grade 4 according to the findings that varied from a normal and large mucosal edema to deep ulceration and perforation³.

Follow up and medical treatment

The patients with totally normal endoscopic findings, the oral feeding was started with fluid foods in a controlled fashion. The patients who did not develop any problems during the radiological evaluation were discharged from the hospital later on. In the patient population with Grade 2 and Grade 3 esophageal burns, on the other hand, the oral feeding process was totally discontinued for at least one week, and a parenteral feeding was administered.

In order to avoid local infections in these patients, an antibiotic was applied through the IV way for at least 10 days. To avoid the reflux of the gastric acid, a proton-pump inhibitor and a standard antiemetic or an H₂ receptor blocker was applied. A steroid treatment with a dose of 1mg/kg/day was administered for the purpose of minimizing mucosal edema and preventing stricture development. In these cases, according to the clinical condition of the patient, a controlled esophagogastrosopy was performed in the wake of an average of 7-10-day-follow up and treatment. The cases in whom no pathology could be determined were discharged from the hospital after having been kept in close watch for at least 24-48 hours more after the fluid foods were started.

Surgical procedures

On the other hand, an esophagitis bypass was maintained by performing plug dilatations in 2 cases

(5.1%) during whose follow-ups an obstruction had developed, and then no additional surgical intervention was required. Esophagoscopy and bronchoscopy were performed in one of our cases who had taken in some pesticide. Upon determining a tracheo-esophageal fistula in the cervical region, it was decided that a surgery had to be performed.

During the surgery, first the fistulous tract was executed through a left cervical incision, and fistulectomy was performed. After a separate double primary suture closure was performed on the mucosa and serosa of the perforation area in esophagus, the perforation area in the trachea was fixed through primary sutures. Afterwards, peripheral muscle tissues were brought between trachea and esophagus and were supported. Upon the development of an obstruction in the trachea in the course of the succeeding follow-ups of the patient, a tracheal metallized stent was applied. Upon the development of a granulation tissue in the distal line of the tracheal stent 2 years after the

discharge from the hospital, the granulation tissue was cleaned out by using an endoscopic laser after bronchoscopic dilatation was performed. Our non-complicated patients were being followed up for 6 months, but complicated patients were being followed up for longer periods of time.

Statistical analysis

For the statistical analysis, the 18th version of the SPSS software was used. The continuous variables were presented as “mean \pm SD”, and the categorical variables were presented as frequency (%). The categorical variables were compared by using the Chi-Square test. The Spearman Simple Comparison Analyses were used to show the relationship among the continuously varying parameters, whereas the Mann-Whitney U Test and the Kruskal-Wallis were used to put forward the difference between the groups. The P values which were smaller than 0.05 were accepted as being statistically significant.

Table 1. Comparison between age, sex, drinking amount, and duration of arrival to hospital in terms of cause of substance intake

Variable	Suicide (n=6)	By mistake (n=33)	p value
Age (year, mean \pm SD)	51.67 \pm 16.73	39.79 \pm 18.47	0.129
Amount of drinking (ml/day)	200	123.03 \pm 68.80	0.012
Duration of hospitalization (day)	3.50 \pm 4.18	4.06 \pm 8.91	0.558
Sex (n,%)			
Female	3 (12.5)	21 (87.5)	>0.05
Male	3 (20)	12 (80)	

RESULTS

Demographic results

The intake rate of corrosive substances was higher in women ($p=0.019$). As for men, the amount of corrosive substances taken in (average= 166,67 ml) was calculated as higher when compared with that in women (115 ml). While the cause of substance intake in both female and male patients was generally by accident, there was also intake of corrosive substance for suicidal purposes in each 3 cases in both genders (Table 1). While the mean age in those taking in corrosive substance for suicidal purposes was 51.67, it was 39,79 in those taking in these substances by accident. The amount of corrosive substance taken in was prominently higher in those having it for suicidal purposes (average=200 ml) compared to those having it by accident (average=123.03 ml) ($P=0.012$). There was

no statistically significant difference found in the comparison made between those taking in substance by accident and those using it for suicidal purposes in terms of their arrival time at the hospital ($P=0.558$) (Table 1).

The substances taken in were investigated and classified into two groups as acidic and basic (alkaline) according to their pH values. While the basic substances our patients had taken in consisted of chemical substances such as bleach, oil solvent, descaling agent, ammonium chloride and zephiran, the acidic substances contained chemicals like pesticide, hydrogen peroxide, hydrochloric acid and thinner. The intake rate of basic substances (71.8%) was found to be higher than that of the acidic ones (28.2%). There was no difference between those taking in acidic substances and those having basic ones in terms of their arrival time, leukocyte levels, blood pressure and pulse values (Table 2).

Endoscopic findings

According to their endoscopic features, 82.1% of the cases were found to have endoscopic findings referred to as normal or Grade 1. While ulcer Grade 2–3 comprised 10.3% of all the cases, Grade 4 comprised 7.7% of all the cases with severe burns (Table 2). In terms of the duration of hospital stay,

there was a significant increase between Grade 2-3 and Grade 4, respectively, when compared to the normal ones and Grade 1 ($P=0.003$). The leukocyte level was found to be higher in the patients referred to as Grade 4 ($P=0.015$). There was no correlation between the blood pressure and the pulsation along with the endoscopic features (Table 3).

Table 2. Differences of their arrival time to hospital, leukocyte levels, blood pressure, pulse values, endoscopic features in terms of acidic and basic (alkaline) substances intake

Variable	Alkaline (n=28)	Acidic (n=11)	p value
Age (year, mean±SD)	40.25±18.01	45.09±20.23	0.492
Amount of drinking (ml)	141.79±67.99	117.27±72.12	0.336
The duration of arrival to hospital (hour)	3.39±8.76	5.45±7.23	0.298
Leucocyte (1000/mm ³)	9.99±2.18	13.21±7.13	0.595
Systolic blood pressure (mmHg)	122.71±11.87	112.64±20.95	0.381
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.61±6.86	70.55±8.59	0.097
Pulse (/min)	83.11±9.57	91.36±16.28	0.111
Endoscopic features (n,%)			
Normal/Grade 1	24 (85.7)	8 (72.7)	>0.05
Grade 2-3	2 (7.1)	2 (18.2)	
Grade 4	2 (7.1)	1 (9.1)	

Table 3. Correlation of age, time of stay at hospital, leucocyte, blood pressures, and pulse according to endoscopic features

	Normal/Grade 1 (n=32)	Grade 2-3 (n=4)	Grade 4 (n=3)	p value
Age (year, mean±SD)	38.97±19.08	50.75±7.36	57.67±11.02	0.140
Duration of hospitalization (day)	5.63±7.06	10.50±4.04	35.33±21.45	0.003
Leucocyte (1000/mm ³)	10.85±4.44	8.30±0.46	14.86±3.92	0.015
Systolic blood pressure (mmHg)	119.47±14.08	127.50±4.21	114.00±35.04	0.417
Diastolic blood pressure (mmHg)	75.46±7.45	78.00±4.00	74.33±15.63	0.519
Pulse (/min)	85.16±11.52	80.75±5.12	94.67±23.71	0.698

DISCUSSION

Frequent corrosive esophageal burns are serious health problems due to the fact that they cause significant mortality and morbidity. Corrosive esophageal burns are mostly caused by the substances in fluid form which are used in home cleaning and sometimes by the toys in particular when they are swallowed by children. These types of burns may lead to serious clinical pictures that may start with a simple esophagitis and progress towards esophageal perforation. Corrosive esophagitis is a condition encountered in children of age 1-5, whereas it is more commonly seen in adults of age 20-30^{3,4}. While corrosive substances are taken in by

children in little amounts and often by accident, they are taken in by adults in large amounts for suicidal purposes in general, due to which an esophageal damage progressing more severely in a sequellae fashion occurs^{4,5}. The most frequent cause of taking in corrosive substances by accident is the cleaning agents in beverage and water bottles. In our series, the cause of the intake in both male and female patients was generally the intake by accident, whereas in 6 cases, it was due to suicidal purposes. All the patients who had taken in these substances for suicidal purposes were adults. The amount of the corrosive substance taken in with suicidal purposes (average: 200ml) was higher than those that had taken them by accident (average: 123.03 ml).

What corrosive substance was taken by the patients, when it was taken, at in what amounts it was taken, whether or not they had vomited, and whether or not they had taken any additional fluid or solid foods must be learned from the patient or his/her relative applying the clinic with the complaint of an intake of corrosive substance, and then all the liquid and solid food intake must be discontinued. A parenteral supplement therapy must be started⁶. In addition, precautions against the complications like shock, laryngeal edema and aspiration pneumonia must be taken, as well. Measures for avoiding patient's vomiting and regurgitation must definitely be taken. Afterwards, the endoscopic evaluation of the patient must be performed. Some authors suggest that the endoscopic procedure should be performed in the first 24 hours in order to evaluate esophageal injury. Thus, the long-term hospital stay of the patients with no burns will have been prevented^{1,2}. Due to a perforation risk, a flexible fiber-optic endoscopy must definitely be preferred in order to evaluate esophagus. Moreover, the endoscopic procedure should be carried forward only until the initial lesion has been noticed, since further proceedings will increase the risk of iatrogenic perforation.

Rigid endoscopy is indicated in extracting solid substances that are clung, due to which powerful chemical leakage continues towards esophagus and the trauma goes on. In particular, small batteries used in electronic toys are dangerous due to high concentrations of powerful alkaline materials (potassium hypochlorite). In such cases, batteries should immediately be removed through rigid endoscopy⁷.

In our series, we performed the first evaluation on all the patients through a fiber-optic flexible endoscopy. All our patients who had applied to the clinic within the first 24 hours after having taken in corrosive substances underwent a flexible endoscopic evaluation, and their medical treatments were arranged during the early period. No endoscopy was performed on the cases who had applied to the clinic after the first 24 hours at the time of their arrival at the hospital. The oral intake of these patients was discontinued, after which they were administered with parenteral feeding, and then an endoscopic evaluation was performed within 7 days on the average, following the evaluation in accordance with clinical conditions. Those who were normal were discharged from hospital after

oral feeding was started.

In previous clinical studies, the fluid received from 75-95% of the cases who had taken corrosive liquid consisted of basic substances. In those who swallow basic substances, the distal esophagus is the region where the burn is mostly seen. Also in our cases, the intake rate of basic substances (71.8%) was much higher than that of the acidic ones (28.2%), which is in compliance with the literature. Normally, since the contact period in the distal esophagus takes a longer time, the most common injury is usually seen in this region⁷. The pH value of the substances like the detergents used at home ranges between 9 and 11, and they do not cause serious burns so long as they are not taken in large amounts. Yet, if the pH value rises above 11, it may lead to severe burns even in small amounts^{8,9}. We are of the opinion that the reason why the endoscopic findings in our cases proved to be on a slight level was due to the fact that the pH value of the cleaning agent taken in was below¹¹.

Endoscopically, in corrosive esophageal burns, there may be clinical pictures likely to be encountered, from minimal mucosal injuries to full-thickness necrosis and perforation in the esophagus wall. The classification of an esophageal burn according to endoscopic findings is made as follows: Grade 0: normal, Grade 1: mucosal edema and hyperemia, Grade 2: Hemorrhage, ulcers changing from superficial into deep-rounded ulcers, Grade 3: Burnt and necrotic regions, Grade 4: Perforation³. Among our cases, 82.1% were found to have had normal or Grade 1 endoscopic findings, whereas Grade 2-3 ulcers comprised 10.3% of all the cases, and Grade 4- deep ulcers and perforation, on the other hand, comprised 7.7% of all the cases. Acidic substances mostly bring about coagulative necroses. The alkaline pH and squamous epithelium of esophagus also protect esophagus from the effects of the acids to some degree. Despite this, there may be burns in the esophagus at a rate of 6-20% when acidic substances are taken in. Acids may cause damage in the stomach on a higher level when compared with alkaline substances^{10,11}. In the regions where basic corrosive substance is effective, a liquefaction necrosis occurs in the first place, and this process continues until the substance taken in is neutralized. In corrosive esophageal burns; edema, hemorrhage, thrombosis and local necrosis occur in the tissue in the first 48 hours of the burn in question. In corrosive esophagus, the free oxygen radicals

increase in the burnt tissue in the first 72 hours, starting from the moment of exposure. At the early stage of the wound recovery, the development of stricture can be prevented by minimizing the inflammation period when the free oxygen radicals are inactivated. To that end, it is suggested that steroids and broad-spectrum antibiotics should be administered in the early stage. In previous studies, it was reported that caffeic acid, phenyl ester and epidermal growth factors were used, which led to positive results as to the minimization of inflammation and stenosis index¹¹⁻¹⁵. In spite of all these treatments, 7-15% of corrosive esophageal burns result in esophageal stenosis¹⁶. When used on wounded tissues, steroids decrease neovascularization, collagen synthesis and contraction as well as inhibiting epithelization. They also diminish prolyl hydroxylase and lysyl oxidase activities as well as slowing down the collagen formation. In addition, they enhance collagen destruction by activating collagenase. As a result, softer and less aggregations are formed¹.

In corrosive esophageal burns, there are series in which steroid application has been tried and found to be effective as well as those suggesting that the use of steroids has been ineffective. In one of the studies, it was reported that when patients were categorized according to esophageal injury and steroid treatment, the administration of steroids to those with Grade II and Grade III esophageal injury did not decrease the stricture formation⁶. Thus, mostly, the personal experiences of physicians become prominent in the use of steroids. In our clinical practice, the steroid treatment of a dose of 1mg/kg/day for all the patients was administered to all the patients, and only in 2 patients (5.1%) did stenosis develop, for which dilatation was required.

Bacteria are easily invasive from the burnt mucosa towards mediastinum despite the fact that there is no perforation in the esophageal burn. For this reason, antibiotics are unquestionably used for approximately 10 days parenterally for corrosive esophageal burns¹. In our cases, a 2nd generation cephalosporin was used parenterally throughout the hospitalization period of the patients. In one of our cases who was perforated, on the other hand, an antibiotic of a broader spectrum was used in line with the recommendations for infectious diseases, starting from the early stage. Some of the studies suggested dilatation at intervals right after the damage occurred in the cases in whom stricture

developed, whereas others suggested a periodic dilatation in the wake of the development of stricture, and the success rate in dilatation was found to be between 60-80%¹⁷. However, with dilatation in the early or later stages, an esophageal perforation mediastinitis, empyema and bacteremia were reported to have developed^{1,2}. In benign stenoses which developed in the wake of corrosive esophagitis, self-expandable plastic stents were used for about 21 months (8-39 months) on the average, yet, these strictures were reported not to have prevented the occurrence of a permanent stricture¹⁸.

There is a surgical treatment indication in complete stenoses for which all the attempts to enlarge the lumen fail, and also in the presence of prominent irregularities/disorders and pocketings seen in Barium graphic, in the cases of periesophageal reactions or mediastinitis development, in the cases unable to tolerate the long-term dilatation periods, and in the cases of perforation or fistula formation. For the stricture occurring due to corrosive esophagus, surgical methods such as esophageal replacement, colonic interposition and jejunal interposition are surgically used. The most common organ used as a replacement is the colon. Separately, gastric tube, jejunum, free jejunal graft and stomach are also reported to have been used^{19,20}. However, in some cases, it should be kept in mind that removing esophagus will be rather challenging due to esophageal obliteration and mediastinal fibrosis. Under such circumstances, the conduit may need to be transferred through subcutaneous or retrosternal pathways. The esophagus is advised to be removed due to the hemorrhage in the remaining esophagus, and the risk of mucocele and malignancy reach up to 2-8%²¹. In two of our cases in whom esophageal stenosis had developed, we performed bougie dilatation practices at intervals, and no problem occurred during their follow-up period, nor an additional surgical intervention was required.

In one of our cases who had taken in pesticides, an approach through a left cervical incision was made upon determining a tracheo-esophageal fistula in the cervical region. The fistulous tracts were executed in the first place after which the trachea and esophagus, being supported by the peripheral muscular tissue, were primarily fixed through the use of fistulectomy. During the patients' follow-up periods, a tracheal metallized stent was applied upon the development of stenosis in the trachea. 2 years after the discharge from the hospital, a

bronchoscopic dilatation was performed upon the development of a granulation tissue in the distal line of the tracheal stent, after which the granulation tissue was cleaned out by using an endoscopic laser. At present, our patient is being followed up without any problems in his postop 6th year.

As the result of our study, it follows that discontinuing the oral intake, performing an endoscopic evaluation and making a treatment plan in accordance with the endoscopy results for the patients applying the clinic in the early stage due to the intake of corrosive substances are of great importance in terms of preventing the complications likely to occur.

REFERENCES

1. Aksu B, İnan M. Corrosive burns of the esophagus in children. *Balkan Med J.* 2002;19:183-8.
2. Ökten İ. Özefagusun koroziv yanıkları. *Göğüs cerrahisi.* Ed: Akay H. 2. Baskı, An tıp A.Ş. Ankara. 2003:335-48.
3. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J, Escoffier JM, Cano N, Martin J et al. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut.* 1980;21:370-5.
4. Karaoğlu A, Önder Ö, Özütemiz Ö. Caustic ingestion injuries: evaluation of 108 cases. *Turk J Gastroenterol.* 1998;1:55-60.
5. Kasap E, Özütemiz Ö. Pet şişedeki tehlike: koroziv özefajit, *Güncel gastroenteroloji.* 2006;10:29-35.
6. Solak H. Koroziv madde ile meydana gelen özefagus striktürlerinin tedavisi. *Göğüs cerrahisi.* Nobel kitabevi, Konya. 1993:235-6.
7. Özçelik C, İnci İ. Özofagus yaralanmaları. *Özofagus Hastalıklarının Tıbbi ve Cerrahi Tedavisi,* 1. Baskı (Ed M Yüksel, A Başoğlu):77-108. İstanbul, Bilmedya Grup, 2002.
8. Einhorn A, Horton L, Altieri M, Ochenschlager D, Klein B. Serious respiratory consequences of detergent ingestions in children. *Pediatrics.* 1989;84:472-4.
9. Muhlendal KEV, Oberdisse U, Krienke EG. Local injuries by accidental ingestions of corrosive substances by children. *Arch Toxicol.* 1978;39:299-314.
10. Friedman EM. Caustic ingestions and foreign bodies in the aerodigestive tract of children. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36:1403-10.
11. Hodgson JH. Corrosive stricture of the stomach: case report and review of literature. *Br J Surg.* 1959;46:358-61.
12. Koltuksuz U, Mutuş MH, Kutlu R, Özyurt H, Çetin S, Karaman A et al. Effects of caffeic acid phenethyl ester and epidermal growth factor on the development of caustic esophageal stricture in rats. *J Pediatr Surg.* 2001;36:1504-9.
13. Frankel EN, Waterhouse AL, Kinsella JE. Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol. *Lancet.* 1993;341:1103-4.
14. Cadranet S, Scaillon M, Goyens P, P. Rodesch. Treatment of esophageal caustic injuries: experience with high-dose dexamethasone. *J Pediatr Surg Int.* 1993;8:97-102.
15. Liu J, Atamna H, Kuratsune H, Ames BN. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites. *Ann NY Acad Sci.* 2002;959:133-66.
16. Gündoğdu H, Tanyel CF, Büyükpamukçu N, Hiçsönmez A. Conservative treatment of caustic esophageal strictures in children. *J Pediatr Surg.* 1992;27:767-70.
17. Sandgren K, Malmfors G. Ballon dilation of esophageal strictures in children. *Eur J Pediatr Surg.* 1998;8:9-11.
18. Evrard S, Le Moine. Self-expanding plastic stents for benign esophageal lesions. *Gastrointestinal Endosc.* 2004;60:894-900.
19. Kasap E, Özütemiz Ö. Pet şişedeki tehlike: koroziv özefajit. *Güncel Gastroenteroloji.* 2006;10:29-35.
20. Naharcı İ, Tüzün A. Kostik özefagus yaralanmaları. *Güncel Gastroenteroloji.* 2004:226-33.
21. Ti TK. Esophageal carcinoma associated with corrosive injury: prevention and treatment by esophageal resection. *Br J Surg.* 1983;70:223-5.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

El Hijyeni İnanç Ölçeği ve El Hijyeni Uygulamaları Envanterinin geçerlilik ve güvenilirliği

The validity and reliability study of Hand Hygiene Belief Scale and Hand Hygiene Practices Inventory

Mevlûde Karadağ¹, Nuriye Yıldırım², Özge Pekin İşeri³

¹Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Turkey

²Düzce Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Düzce, Turkey

³Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Hemşirelik Bölümü, Tokat, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):271-284.

Abstract

Purpose: The aim of this methodological study was to investigate the validity and reliability of the Turkish “Hand Hygiene Belief Scale and Hand Hygiene Practices Inventory” which was developed to evaluate Hand Hygiene Belief and Practices.

Material and Methods: The sample of this study consisted of 340 nursing students. The data collection procedure included a questionnaire based on the literature, and the Hand Hygiene Belief Scale and the Hand Hygiene Practices Inventory developed by Thea van de Mortel and studied by authors for Turkish validity and reliability. During the study, language equivalence, content validity, reliability and construct validity of the scale was performed. The data was assessed by using mean, standard deviation, Kendall's coefficient of concordance, Cronbach Alpha, Pearson product-moment correlation coefficient for test-retest reliability coefficient and confirmatory factor analysis.

Results: In the study, the Cronbach's Alpha value was determined as, 0.76 in the hand hygiene belief scale and 0.85 in the hand hygiene practices inventory. Pearson product-moment correlation coefficient of the scale and inventory for test-retest reliability was 0.66 and 0.60. According to fit indexes of confirmatory factor analysis; it was found that two factors were not appropriate for the scale; but one factor were appropriate for the inventory.

Conclusion: The adaptation of translated “Hand Hygiene Belief Scale and Hand Hygiene Practices Inventory” in Turkey is found to be reliable and valid to evaluate hand hygiene belief and practices.

Key words: Hand hygiene, beliefs, practices.

Öz

Amaç: Çalışma, El Hijyenini değerlendirmek için geliştirilen El hijyeni İnanç Skalası ve El Hijyeni Uygulama Envanterinin Türk toplumu için geçerlik ve güvenilirliğini incelemek amacıyla metodolojik olarak yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırmanın örneklemini 340 hemşirelik öğrencisi oluşturmuştur. Araştırma verilerinin toplanmasında, öğrencilerin tanıtıcı özellikleri ile ilgili bir form ve El Hijyeni İnanç Skalası ve El Hijyeni Uygulama Envanteri kullanılmıştır. Skala ve Envanterin geçerlik çalışmasında dil eşdeğerliği, içerik geçerliği, kapsam geçerliği, yapı geçerliği kullanılmıştır. Çalışmanın verilerinin değerlendirilmesinde ortalama, standart sapma, Kendall Uyuşum Katsayısı, Cronbach alpha katsayısı, madde-toplam puan korelasyonları, test-tekrar test güvenilirliği için Pearson çarpım-moment korelasyon katsayısı ve doğrulayıcı faktör analizi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmada iç tutarlılık güvenilirlik katsayısı el hijyeni inanç skalasında 0.76, el hijyeni uygulama envanterinde ise 0.85 olarak belirlenmiştir. Skala ve Envanterin test-tekrar test güvenilirliği 0.66 ve 0.60 olarak belirlenmiştir. Doğrulayıcı faktör analizinde belirlenen uyum indekslerine göre el hijyeni inanç skalasının iki faktörlü yapının Türkçe Skala için uygun olmadığı, tek faktörlü yapının el hijyeni uygulama envanteri için uygun olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Türkiye için uyarlanan “El Hijyeni İnanç Skalası ve El Hijyeni Uygulama Envanteri”nin el hijyeni inanç ve uygulamasını ölçmek için geçerli ve güvenilir bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: El hijyeni, inanç, uygulama.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mevlûde Karadağ, Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Ankara, Turkey. E-mail: mevludekaradag@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 27.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 05.01.2016

GİRİŞ

Sağlık bakımına bağlı enfeksiyonlara, hastanın hastanede tanı, tedavi ve rehabilitasyon işlemleri sırasında bulaşan mikroorganizmalar neden olmaktadır. Enfeksiyon ajanı hastaya ya endojen ya da ekzojen yollarla bulaşmakta olup, sağlık personeli ve hastanın elleri enfeksiyon ajanının bulaşmasında önemli bir rol oynamaktadır^{1,2}. El hijyeniyle eldeki geçici floranın kolonizasyonunu azaltılmaktadır. El hijyeni ya ellerin yıkanması ya da ellerin dezenfektanla ovuşturulması yoluyla sağlanır. Mikroorganizmanın taşınmasını önlemede, sağlık personeline bağlı enfeksiyon insidansını azaltmada, el hijyeni hale önemli bir yere sahiptir. Yapılan çalışmalarda sağlık personelinin el hijyenine uyma düzeyinin düşük olduğunu vurgulamaktadır²⁻⁵.

El hijyeni basit bir işlem olmasına karşılık sağlık personelinin uyumunu etkileyen faktörler oldukça karmaşıktır. Sağlık çalışanlarının bireysel özellikleri, el hijyeni konusundaki bilgileri, mesleki deneyimleri, cinsiyetleri, el hijyenin yararını, el hijyeni engelleri ve enfeksiyon hastalıklarının ciddiyetini algılama biçimleri, iş yoğunluğu, rol modeli eksikliği v.b. birçok faktör bireyin el hijyenine uyma davranışını etkileyebilmektedir^{4,6,7}.

El yıkama önerilerine uyum, hastaneler, bölümler ve çalışma koşullarına göre değişmektedir. İş yükü arttıkça, hasta bakımı için saat başına düşen el yıkama sayısı artmakta; bu da uyumu azaltmaktadır⁴. Pittet ve arkadaşlarının (2004) yaptıkları gözleme dayalı çalışmada gözlemlenen el hijyeninde el hijyenine uyum oranı %61, bilmeyenlerde %44 oranında uyum olduğu belirlenmiştir⁴. Aiello ve arkadaşlarının (2009) çalışmasında ise bildirilen el hijyenine uyum %80 olarak bulunmuştur⁸. Nitekim Ülkemizde İstanbul Üniversitesi'nde yapılan çalışmada yoğun bakım ünitesinde el yıkama sıklığı %12.9 olarak bulunmuştur⁹. Larson ve arkadaşları bireysel olarak ifade edilen el hijyeni sıklığı ile gözlemlenen el hijyeni sıklığı arasında bazı ölçümlerde farklar olmasına rağmen önemli derecede farklılıklar bulunmamıştır¹⁰. Moret ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları çalışmada da bildirilen el hijyeni uygulamasının gözlemlenen el hijyeni uygulaması ile tamamen benzer olduğunu tespit edilmiştir¹¹. Erasmus ve arkadaşlarının (2010) hasta bakımında el hijyeni rehberlerine uyumla ilgili 96 çalışmayı sistematik olarak inceledikleri çalışmada ise, sağlık personelinin el hijyenine uyum oranının %40 olduğunu ve el hijyenine uyumun artırılmasına

yönelik araştırmalara ve eğitime gereksinim olduğunu ortaya koymuşlardır¹².

El yıkamaya ilişkin yapılan pek çok araştırmada el yıkama oranları farklı bulunsun da tüm araştırmaların ortak noktası başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanlarının el yıkama oranlarının beklenenden düşük olduğudur^{4,8,10,11}.

El hijyenine uyma davranışı, karmaşık bir konudur. Bu faktörlerden birçoğu bilgi, tutum, uygulama, inanç ve algı gibi bireysel faktörler olup, bunların belirlenmesi, el hijyenine uyma davranışının artırılmasında önemli yere sahiptir^{1,2,4}. Bireylerin sağlıkla ilgili tutum ve davranışlarının altında yatan algıların saptanması ve yanlış/eksik olan davranışlarının tamamlanması onları eyleme geçirecektir. Sağlık İnanç Modeli, bireylerin sağlık davranışlarının inanç, değer ve tutumlarından etkileneceğini savunmaktadır. Sorun olarak görülen bu inanç ve tutumlar saptanırsa, verilecek sağlık eğitimi ya da uygulanacak tedavi yöntemleri o kişiye daha uygun olarak belirlenebilecektir¹³.

Çalışan hemşirelerin ve öğrenci hemşirelerin el hijyeni bilgi ve uyma davranışları çok çalışılmasına, rağmen el hijyenine ilişkin algı ve inançları çok fazla çalışılmamıştır. Ayrıca Ülkemizde El hijyeni İnançını ve El Hijyeni Uygulamasını ölçen geçerli ve güvenilir bir ölçme aracının bulunmaması nedeniyle sağlık personelinin el hijyeni inancı ve uyumunun sistematik bir araç ile incelenmesi olanaklı olmamaktadır. Bu çalışmada Thea van de Mortel tarafından geliştirilen El Hijyeni İnanç Skalası (EHİS) ve El Hijyeni Uygulama Envanterinin (EHUE) Türkçe'ye uyarlanması, geçerlilik ve güvenilirlik çalışmalarının yapılması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın evrenini Tokat ve Düzce illerindeki Sağlık Yüksek Okulu hemşirelik bölümü 2.,3. ve 4. sınıf öğrencileri oluşturmuştur. Bir ölçeğin başka bir kültüre uyarlanmasında örneklem sayısının, ölçek madde sayısının en az alt sınır olarak 2 katı tercihen 10 katı olması önerilmektedir¹⁴. Bu çalışmada EHİS 23 madde, EHUE 14 madde bulunduğundan, madde sayısının 9 katı sayıda bireye ulaşılmıştır. Bu nedenle araştırmada örnek seçim tekniği kullanılmamış, araştırmanın yapıldığı 20 Nisan- 20 Mayıs 2012 tarihleri arasında araştırmaya katılmayı kabul eden ve formları eksiksiz dolduran 340 öğrenci araştırma kapsamına alınmıştır.

Araştırmaya başlamadan önce Thea van de Mortel tarafından geliştirilen EHİS ve EHUE'nin Türkçeye uyarlanması konusunda yazardan yazılı izin alınmıştır. Araştırmanın yapılması için ilgili kurumdan yazılı izin, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan ise Etik kurul onayı alınmıştır.

Veri toplama işleminden önce araştırmanın amacı hem sözlü, hem de katılımcıları bilgilendirme formu ile yazılı olarak öğrencilere açıklanarak izinleri alınmış ve formlar uygulanmıştır. Araştırmalarda insan olgusunun kullanımı bireysel hakların korunmasını gerektirdiğinden, "bilgilendirilmiş onam" koşulu bir etik ilke olarak yerine getirilmiştir. Araştırmada, göz önünde bulundurulmuş diğer bir etik ilke, "insan onuruna saygı" dır. Çalışmaya katılan bireyler, çalışmaya katılma ya da katılmamaya karar vermede özgür oldukları, katılımlarını herhangi bir noktada sonlandırabilecekleri, bilgi vermeyi reddetme ve çalışmaya ilişkin aydınlatılmaya hakları olduğu konusunda yazılı olarak bilgilendirilmiştir.

Araçlar

El Hijyeni İnanç Skalası ve El Hijyeni Uygulama Envanteri

2009 yılında Thea van de Mortel tarafından geliştirilen. EHİS orijinali el hijyeni inancını (20 madde), el hijyeninin önemini (EHÖS) algılamasını (3 madde), içeren toplam 23 maddeden, EHUE ise 14 maddeden oluşan 5'li likert tipi bir ölçektir. EHİS 1=kesinlikle katılmıyorum, 2=katılmıyorum, 3=emin değilim, 4=katılıyorum, 5= kesinlikle katılıyorum şeklinde, EHUE ise 1= hiçbir zaman, 2= bazen, 3=sıklıkla, 4=çoğu zaman, 5=her zaman şeklinde puanlanmaktadır.

İstatistiksel yöntem

EHİS ve EHUE'nin geçerlilik ve güvenilirlik çalışması kapsamında dil eşdeğerliği, içerik geçerliliği, güvenilirlik ve yapı geçerliliği çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Dil eşdeğerliği çalışması

Araştırmanın ilk aşamasında skala ve envanterin dil geçerliliğine yönelik çalışmalar yapılmıştır. EHİS ve EHUE, Türkçe ve İngilizce'yi iyi bilen ve anadili Türkçe olan üç dil bilim uzmanı, tarafından İngilizceden Türkçeye çevrilmiştir. Türkçeye çevirisi yapılan üç skala ve envanter karşılaştırılarak her

madde için uygun olan çeviri benimsenmiştir. Türkçeye çevrilen tüm formlar araştırmacılar tarafından tekrar gözden geçirilerek tek form haline getirilmiştir. Oluşturulan Türkçe skala ve envanter, Türkçe dil bilgisi kuralları yönünden bir Türk Dili ve Edebiyatı uzmanı tarafından değerlendirilmiş ve öneriler doğrultusunda düzenlenmiştir. Türkçeye uygunluk değerlendirilmesi yapılan skala ve envanterin, Türkçeden tekrar İngilizceye çevirisi, her iki dili (İngilizce ve Türkçe) anlayan, konuşabilen ve iki kültürü yakından bilen üç dil bilim uzmanı tarafından geri çevirisi yapılmıştır. İngilizceye çevirisi yapılan üç skala ve envanterin karşılaştırılarak her madde için uygun olan çeviri benimsenmiştir. Orijinal anket formu ile İngilizceye çevrilen anket formu karşılaştırılmış ve uygun olmayan ifadeler gözden geçirilmiş ve karşılaştırma sonrası Türkçe skala ve envantere son şekli verilmiştir.

İçerik (kapsam) geçerliliği çalışması

Dil eşdeğerliği tamamlanan ölçeğin içerik geçerliliği çalışması yapılmıştır. Bu aşamada ölçekte bulunan soruların ölçme amacına uygun olup olmadığını, ölçülmek istenen alanı temsil edip etmediğini, benimsenen sorun ile ilgili olup olmadığını ve alan dışında farklı kavramları barındırıp barındırmadığını belirlemek amacı ile uzman görüşüne başvurulmuştur^{15,16}.

Bu amaçla Skala ve Envanter farklı hemşirelik anabilim dallarında Profesör, Doçent ve Yardımcı Doçent olmak üzere (Hemşirelik Esasları, İç Hastalıkları Hemşireliği, Cerrahi Hastalıkları Hemşireliği ve Halk Sağlığı Hemşireliği)10 kişilik uzman görüşüne sunulmuştur. Uzmanlar görüşlerini bildirmek için araştırmacıların hazırladığı her maddenin ölçüm değeri için geliştirilen derecelendirme ölçütünü kullanmışlardır. Derecelendirme ölçütünde, ölçekteki her maddenin değerlendirilmesi için puanlar verilmiştir (1= Hiç uygun değil, 2= Uygun değil, 3= Uygun ancak ifadede küçük değişiklikler gerekli, 4= Oldukça Uygun, 5=Tümüyle uygun). Uzmanlar, ölçekteki her ifadeyi derecelendirme ölçütündeki puanları göz önünde bulundurarak değerlendirmişlerdir. Uzmanlar tarafından verilen puanların ortalama, standart sapma, medyan, en düşük ve en yüksek puan değerleri hesaplanmıştır. Değerlendiricilerin önerileri doğrultusunda 1 ve 2 değeri alan ölçek maddelerinde gerekli düzeltmeler yapılmıştır.

Uzman görüşüne göre gerekli düzenlemeler yapıldıktan sonra 20 öğrenciye pilot çalışma

yapılmıştır. Pilot çalışmada öğrenciler sadece bir maddeyi (Eğer rehberle aynı fikirde değilsem uygulamalarıma yön vermek için araştırma sonuçlarımdan yararlanırım) klinik ortamda uygulama rehberi olmadığı için doldurmakta zorlandıklarını ifade etmişlerdir. Bu madde El Hijyeni İnanç ölçeğinden çıkartılmıştır.

Güvenirlilik çalışması

Güvenirlilik, bir ölçme aracının duyarlı, birbiri ile tutarlı ve kararlı ölçme sonuçları verebilme gücüdür. 15 Ölçeğin güvenirlilik çalışması kapsamında zamana göre değişmezlik (test-tekrar test) güvenirliliği ve iç tutarlılığı incelenmiştir. Ölçeğin dil eşdeğerliği ve içerik geçerlik çalışması tamamlandıktan sonra, test-tekrar test (test-re test) çalışması yapılmıştır. Test-tekrar test çalışmasına başlamadan önce öğrencilere birer sayı verilerek öğrencilerin ikinci kez anket uyguladıklarında anket üzerine bu sayıları yazmaları istenmiştir. İki hafta sonra skala ve envanter öğrencilere ikinci kez uygulanmıştır.

Yapı geçerliliği çalışması

Yapı geçerliliği ölçeğin ilgili kavram ya da kavramsal yapının tümünün ölçme yeteneğini gösterir. Ölçeğin ölçtüğü faktörler incelenerek ya da geçerliliği araştırılan ölçeğin diğer ölçek ve ölçülerle olan ilişkisi araştırılarak yapı geçerliliği gerçekleştirilir¹⁶. Ölçeklerin yapı geçerliliği birçok farklı yaklaşımla sınımlanmaktadır. Bu çalışmada EHİS ve EHUE'nin yapı geçerliliği için açımlayıcı faktör analizi (AFA) ve doğrulayıcı faktör analizi (DFA) yapılmıştır. Açımlayıcı faktör analizi, ölçekteki maddelerin farklı boyutlar altında toplanıp toplanmayacağını değerlendirmek üzere yapılan bir işlemdir^{17,18}. AFA çok sayıda değişkenden (maddeden) bu değişkenlerin birlikte açıklayabildikleri az sayıda tanımlanabilen anlamlı yapılara ulaşmayı hedefler¹⁷. DFA ise kuramsal bir temele dayanarak çeşitli değişkenlerden oluşturulan faktörlerin gerçek verilerle ne derece uyum gösterdiğini değerlendirme amacıyla kullanılır. Yani DFA'da önceden belirlenmiş ya da kurgulanmış bir yapının toplanan verilerle ne derece doğrulandığı incelenmektedir¹⁸. Bu çalışmada AFA uygulanmasının nedeni EHİS ve EHUE'nin orijinal formunun Türk öğrenciler üzerindeki yapısını açığa çıkarmak, DFA kullanılmasının nedeni orijinal formun faktör yapısının Türk öğrenciler üzerinde yürütülen doğrulanıp doğrulanmadığını incelemektir. DFA'da sınanan modelin yeterliğinin belirlenmesi için bazı uyum indeksleri kullanılmaktadır Uyum indekslerinin

kuramsal model ile gerçek veriler arasındaki uyumu değerlendirmelerinde birbirlerine göre güçlü ve zayıf yönlerinin olması nedeniyle modelin uyumunun ortaya konulması için birçok uyum indeksi değerinin kullanılması önerilmektedir¹⁸. Söz konusu uyum indekslerinden en sık kullanılanları Ki-Kare İyilik Uyum Testi (Chi-Square Goodness), İyilik Uyum İndeksi (Goodness of Fit Index-GFI), Yaklaşık Hataların Ortalama Karekökü (Root Mean Square Error of Approximation-RMSEA).

Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (Adjusted Goodness of Fit Index-AGFI), Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (Comparative Fit Index-CFI), Normleştirilmiş Uyum İndeksi (Normed Fit Index-NFI), Artık Ortalamaların Karekökü (Root Mean Square Error-RMR) ve Standardize Edilmiş Artık Ortalamaların Karekökü (Standardized Root Mean Square Error- SRMR), Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (Comparative Fit Index-CFI),Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (Adjusted Goodness of Fit Index-AGFI), Normleştirilmiş Uyum İndeksi (Normed Fit Index-NFI)'dir. Uyum indekslerinde genelde olduğu gibi GFI, CFI, NFI, RFI ve IFI için uyum değerinin en az 0.85, RMSEA ve RMR için ise 0.08 kabul edilebilir uyum ve 0.05 iyi uyum değeri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca ki-kare/serbestlik derecesi değerinin 5'in altında olması beklenmektedir¹⁸.

Verilerin analizi ve değerlendirilmesi

Araştırmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS (SPSS Inc. Chicago.IL) ve LISREL (Linear Structural Relations) 8.80 paket programı kullanılmıştır. EHİ Skalası ve EHU envanterinin tanımlayıcı bulguları ortalama, standart sapma, en düşük ve en yüksek puanlar olarak verilmiştir. Ayrıca EHİS ve EHUE geçerlilik ve güvenirlilik çalışmasında Kendall Uyuşum Katsayısı (W) (Kendall Coefficient Of Concordance), Cronbach alpha katsayısı, madde-toplam puan korelasyonları, test-tekrar test güvenirliliğine bakılmış ilk ölçümle iki hafta sonra yapılan ölçüm arasındaki korelasyon hesaplanmıştır. Model uyumu X²/sd, İyilik Uyum İndeksi (GFI), Yaklaşık Hataların Ortalama Karekökü (RMSEA) Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (AGFI), Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (CFI), Normleştirilmiş Uyum İndeksi (NFI), Artık Ortalamaların Karekökü (RMR) ve Standardize Edilmiş Artık Ortalamaların Karekökü (SRMR), Karşılaştırmalı Uyum İndeksi (CFI),Düzeltilmiş Uyum İyiliği İndeksi (AGFI), Normleştirilmiş Uyum İndeksi (NFI) ölçütleri ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya katılan öğrencilerin yaş ortalamalarının 21.47 (ss: 1.70, min:18, max:28), olup, % 80.6'sının kadın, % 47.6'sinin 2. sınıf öğrencisi olduğu belirlenmiştir. Tablo 1 'de öğrencilerin el hijyeni inanç ortalama puanları 85.26 ± 9.21 (min:29, max:110), El hijyeni uygulama envanteri ortalama 64.90 ± 5.71 (min:42, max:70) olarak bulunmuştur. Tabloya göre 1 ve 2'e öğrencilerin EHIS göre inançlarının yüksek olduğu ve EHUE' de belirlenen durumlarda çoğu zaman el hijyenini uyguladıkları görülmektedir (Tablo 1, Tablo 2).

Geçerlik bulguları

a. İçerik Geçerliği

Skala ve Envanterin dil geçerliği uzman görüşleri ile değerlendirilmiştir. Uzman görüşü değerlendirmesi için içerik geçerlilik indeksi (Content Validity Index-CVI) kullanılmıştır. Uzman görüşüne göre her bir maddenin kabul edilebilir puan ortalamasının 3 puan'ın üzerinde belirlenmiştir. Kendall İyi Uyuşum Katsayısı analizinde, EHIS için W: 0.642, EHUE için, W: 0.542, olarak elde edilmiş, uzmanların görüşleri arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$).

b. Yapı Geçerliği

Açımlayıcı faktör analizi: EHIS ve EHUE'nin yapı geçerliğini incelemek için yapılan AFA'da öncelikle bütün maddeler arasında korelasyon matrisi incelenerek önemli oranda manidar korelasyonların olup olmadığına bakılmış ve faktör analizinin yapılabilmesine uygunluk gösterir nitelikte manidar ilişkilerin olduğu belirlenmiştir. Daha sonra örneklem uygunluğu (sampling adequacy) ve Barlett Sphericity testleri yapılmıştır.

Verilerin faktör analizine uygunluğu için KMO 60'dan yüksek ve Barlett testinin anlamlı çıkması gerekmektedir.18 Bu çalışmada EHIS KMO örneklem uygunluk katsayısı .86, Barlett Sphericity testi χ^2 değeri ise 2426.672 ($p < .001$); EHUE KMO örneklem uygunluk katsayısı .82, Barlett Sphericity testi χ^2 değeri ise 2020.261 ($p < .001$) bulunmuştur. Sonuçlar veri grubunun faktör analizine uygun olduğunu göstermiştir. van de Mortel tarafından geliştirilen EHIS 2 alt ölçekten oluşmaktadır. Bu nedenle yapılan AFA'da temel bileşenler tekniği ile oblik döndürme faktör çözümlemesi sonuçları 2 faktörle sınırlandırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda

toplam varyansın %38'ini açıklayan, 22 madde ve 2 alt ölçekten oluşan bir ölçme aracı elde edilmiştir.

Yapılan değerlendirmede faktör madde sayılarının orijinal ölçekle örtüşmediği tespit edilmiştir. AFA sonucunda elde edilen alt ölçeklerden birincisi el hijyeni önem skalasıdır. On dört maddeden oluşan bu alt skala toplam varyansın %26.27'sini açıklamakta ve faktör yükleri .46 ile .79 arasında değişmektedir. Skaladaki maddelerden 1,2,3,4,6,7,9,11,12,13,14,15,21 ve 22. maddelerin 1. boyut altında toplandığı görülmektedir.

El hijyeni önem alt skalasına örnek olarak "Tuvaletten sonra elleri temizlemek enfeksiyon hastalığı bulaşma riskini azaltır", "Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi sağlık çalışanlarının rolünün önemli bir parçasıdır," "El hijyeni eğitimi müfredatın önemli bir parçası olarak düşünülür" ve "Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi sağlık çalışanlarının rolünün önemli bir parçasıdır" , "El hijyeni kişisel yaşamımda benim için bir alışkanlıktır," El hijyeni konusundaki bilgimi klinik çalışmalarında etkili bir şekilde uygulayabileceğim", maddeleri gösterilebilir. El hijyeni önem alt skalasının maddeleri incelendiğinde ölçütleri özellikle uyumlu olmadıkları tespit edilmiştir.

İkinci alt skala olan inanç 10 maddeden oluşmaktadır. Faktör yükleri .33 ile .73 arasında sıralanan bu alt ölçek toplam varyansın % 12.42'sini açıklamaktadır. El Hijyeni inanç alt skalasının maddelerinin 20,19,8,5,18,10,16,17. maddeler olup, "Uygun bir temizleme ürünü eksikliği elleri temizlemem için bir sebep olabilir" ve "Kirlilavabolar elleri yıkamamak için bir gerekçe olabilir" maddeleri bu alt skalaya örnek olarak gösterilebilir. El Hijyeni inanç skalasından elde edilen faktör yapısı orijinal skalanın faktör yapısından farklı çıkmıştır.

EHUE bir alt ölçekten oluşmaktadır. Bu nedenle yapılan AFA'da temel bileşenler tekniği ile oblik döndürme faktör çözümlemesi sonuçları bir faktörle sınırlandırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda toplam varyansın %51'ini açıklayan, 14 maddeden oluşan bir ölçme aracı elde edilmiş. Faktör yükleri .53 ile .69 arasında sıralanmaktadır. El Hijyeni Ugulama Envanterinden elde edilen faktör yapısı orijinal envanterin faktör yapısıyla benzer çıkmıştır. Skala ve envanterin faktör yükleri ve açıkladıkları varyans oranlarına ilişkin bilgiler Tablo 3 ve Tablo 4'de verilmiştir. Tablo 5 incelendiğinde EHİ skalasının X^2 ($X^2=913.96$) değerine ilişkin p değerinin manidar ($p < 0.01$) olduğu görülmüştür. EHIS'nin

X² ve serbestlik oranına (X² /sd= 913 /3208= 4.38) göre değerlendirildiğinde, elde edilen sonuca göre uyumun iyi olduğu ifade edilebilir. Diğer uyum indeksleri incelendiğinde RMSEA = 0.011; NNFI=.83; CFI= .84, GFI=.78; ve AGFI=.73 değerlerinin beklenen düzeyde yüksek olmadığı

dikkat çekmektedir. Bu da skalanın orijinal yapısının doğrulamadığını ortaya koymuştur. Bu sonuç EHİS'nın Türkiye'de bu araştırma grubunda elde edilen yapısının farklılık gösterdiğini desteklemektedir.

Tablo 1: El Hijyeni İnanç Ölçeğinin ortalama puanlarına göre dağılım

İfadeler	Öğrenci Ort ± SS
El hijyeni eğitimi müfredatın önemli bir parçası olarak düşünülür.	4,67±0,57
Klinik uygulama yaptığım servisler el hijyeninin önemini vurgulanması kolaylaştırıcıdır.	4,37 ±0,77
Klinik danışmanım/servis sorumlum el hijyeninin önemini vurgular.	4,22 ±0,91
Diğer sağlık çalışanlarına rol modeli olma görevim var.	4,19±0,89
İşim yoğun olduğunda, el hijyenine dikkat etmektense işimi tamamlamak daha önemlidir.	2,31± 1,25
Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hasta ölüm(mortalite) oranını düşürebilir.	4,39 ±0,81
Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hastane kaynaklı enfeksiyonlarıyla ilgili maliyeti azaltabilir.	4,65±0,64
Hastaların ihtiyaçları daha öncelikli olduğu için, önerilen durumlarda el hijyenini her zaman gerçekleştiremiyorum.	2,67±1,27
Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi sağlık çalışanlarının rolünün önemli bir parçasıdır.	4,73±0,54
El hijyenini gerçekleştirip gerçekleştirmeme konusunda deneyimli sağlık çalışanlarının davranışlarını örnek alırım.	3,56±1,36
Sağlık kurumlarında kapılan enfeksiyonlu bir hastalık hayatımı ya da kariyerimi tehdit edebilir.	4,55±0,76
Çalışma ortamındaki yanlış/kötü uygulamaları değiştirebilme gücüne sahip olduğuma inanıyorum.	3,89±1,02
Önerilen durumlarda el hijyenini sağlayamama ihmalkârlık olarak düşünülebilir	4,15±1,02
El hijyeni kişisel yaşamımda benim için bir alışkanlıktır.	4,53±0,65
El hijyeni konusundaki bilgimi klinik çalışmalarımda etkili bir şekilde uygulayabileceğim konusunda kendime güveniyorum.	4,43±0,74
Önerilen durumlarda el hijyenini sağlamayı hatırlamak bir çaba gerektirir.	3,30±1,37
Bir sağlık çalışanını el yıkaması konusunda uyararak beni rahatsız eder.	3,29±1,40
El hijyenini sağlamak hastalıklara karşı bağışıklık kazanmayı yavaşlatır.	2,42±1,39
Kirli lavabolar elleri yıkamamak için bir gerekçe olabilir.	2,68±1,33
Uygun bir temizleme ürünü eksikliği elleri temizlemem için bir sebep olabilir.	2,73±1,33
Bir yaraya bakım sonrasında el hijyenini sağlamak enfeksiyonlardan koruyabilir.	4,65±0,68
Tuvaletten sonra elleri temizlemek enfeksiyon hastalığı bulaşma riskini azaltır.	4,79±0,50

Tablo 2. El Hijyeni Uygulama Envanterinin ortalama puanlarına göre dağılım

Ellerimi şu durumlarda temizliyorum	Öğrenci Ort ± SS
1-Tuvalete gittikten sonra	4,93±0,33
2-Yaraya bakım yapmadan önce	4,42 ±0,86
3-Yaraya bakım yapmadan sonra	4,83 ±0,47
4-Olası kirli nesnelere dokunduktan sonra;	4,72 ±0,56
5-Kan ve vücut sıvılarına temas ettikten sonra;	4,94±0,31
6-Bir hastaya invazif bir alet yerleştirdikten sonra;	4,77±0,55
7-İzolasyon uygulanan hastanın odasına girmeden önce	4,23±0,98
8-Hastanın cildine dokunduktan sonra	4,35±0,93
9-İzolasyon uygulanan hastanın odasına girdikten sonra	4,65±0,71
10-Endotrakeal aspirasyondan önce	4,49±0,81
11-Hastanın salgılarıyla temastan sonra	4,87±0,40
12-Hastayla temastan önce	4,19±0,99
13-Eldivenleri çıkardıktan sonra	4,64±0,70
14-Ellerim kirli olduğumu hissettiğimde veya öyle göründüklerinde	4,82±0,49

EHİS ve EHUE'nin gösterdiği faktör yapısının gerçekten orijinal skala ve envanterin faktör yapısından farklı olup olmadığını ortaya koymak için skala ve envanterin orijinal yapısı doğrulayıcı faktör analizine tabi tutulmuştur. Doğrulanmak istenen yapı a-priori (kuramsal) olarak analize sokulabilmektedir. Skala ve envanterin orijinal yapısı doğrulayıcı faktör analizi ile incelenmiş ve Tablo 6'de özetlenen sonuçlar elde edilmiştir.

EHUE elde edilen veriler ile orijinal yapı arasındaki uyum indeksleri incelendiğinde, X^2 ($X^2=378.86$) değerine ilişkin p değerinin manidar ($p<0.01$) olduğu görülmüştür. Diğer uyum indekslerinin X^2/sd 5'in altında olması, RMSEA (0.08) 0.10'nin altında olması; GFI (0.87) $>.85$, AGFI (0.83) $>.80$ SRMR (0.06) $<.10$ olması nedeniyle EHUE'nin orijinal yapısının doğrulandığı kabul edilebilir.

Tablo 3. El Hijyeni İnanç Ölçeğinin maddelerine ait faktör yükleri

Faktör 1	
22-Tuvaletten sonra elleri temizlemek enfeksiyon hastalığı bulaşma riskini azaltır.	.798
9-Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi sağlık çalışanlarının rolünün önemli bir parçasıdır.	.784
1-El hijyeni eğitimi müfredatın önemli bir parçası olarak düşünülür	.755
7-Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hastane kaynaklı enfeksiyonlarıyla ilgili maliyeti azaltabilir	.721
21-Bir yaraya bakım sonrasında el hijyenini sağlamak enfeksiyonlardan koruyabilir.	.686
14-El hijyeni kişisel yaşamımda benim için bir alışkanlıktır	.675
15-El hijyeni konusundaki bilgimi klinik çalışmalarımdaya etkili bir şekilde uygulayabileceğim konusunda kendime güveniyorum.	.637
2-Klinik uygulama yaptığım servisler el hijyeninin önemini vurgulanması kolaylaştırıcıdır.	.609
6-Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hasta ölüm(mortalite) oranını düşürebilir	.587
11-Sağlık kurumlarında kapılan enfeksiyonlu bir hastalık hayatımı ya da kariyerimi tehdit edebilir.	.557
3-Klinik danışmanım/servis sorumlum el hijyeninin önemini vurgular.	.548
12-Çalışma ortamındaki yanlış/kötü uygulamaları değiştirebilme gücüne sahip olduğuma inanıyorum.	.517
13-Önerilen durumlarda el hijyenini sağlayamama ihmalkârlık olarak düşünülebilir	.460
4-Diğer sağlık çalışanlarına rol modeli olma görevim var.	.422
Faktör 2	
20-Uygun bir temizleme ürünü eksikliği elleri temizlememek için bir sebep olabilir.	.735
19-Kirli lavabolar elleri yıkamamak için bir gerekçe olabilir.	.713
8-Hastalarımın ihtiyaçları daha öncelikli olduğu için, önerilen durumlarda el hijyenini her zaman gerçekleştiremiyorum.	.645
5-İşim yoğun olduğunda, el hijyenine dikkat etmektense işimi tamamlamak daha önemlidir.	.619
18-El hijyenini sağlamak hastalıklara karşı bağışıklık kazanmayı yavaşlatır.	.534
10-El hijyenini gerçekleştirip gerçekleştirilmediği konusunda deneyimli sağlık çalışanlarının davranışlarını örnek alırım.	.445
16-Önerilen durumlarda el hijyenini sağlamayı hatırlamak bir çaba gerektirir.	.413
17-Bir sağlık çalışanını el yıkaması konusunda uyararak beni rahatsız eder.	.339

Güvenirlilik bulguları

a. Cronbach alpha güvenirlik katsayıları

Çalışma grubunda cronbach alpha değeri el hijyeni inanç skalasında 0.76, el hijyeni uygulama envanterinde ise 0.85 olarak belirlenmiştir. Çalışma grubunun içsel geçerliği iyi düzeyde bulunmuştur. Test-tekrar test grubunda da içsel geçerliği de iyi düzeyde saptanmış olup, Cronbach alpha değerleri sırasıyla 0.71 ve 0.82, olarak bulunmuştur. Cronbach alpha değerleri Türkçe versiyonun yüksek geçerliliği

olduğunu gösterirken, bir diğer bulgu ise her iki grup değerleri orijinal skala ve envanter değerlerine yakın değerlerde bulunmuştur. Bu bulgu skala ve envanterin güvenirliğini desteklemektedir.

b. Test-tekrar test güvenirliği

Çalışma grubunda yer alan 118 öğrenciyle test-tekrar test güvenirliği 2 haftalık zaman diliminde değerlendirilmiştir. Korelasyon katsayıları EHUE 0.663 ve EHİS ise 0.601 olarak belirlenmiş olup düşük anlamlılık düzeyi göstermiştir.

Tablo 4: El Hijyeni Uygulama Envanterinin maddelerine ait faktör yükleri

Maddeler	Faktör yükleri
Madde 6	.698
Madde 5	.682
Madde 3	.657
Madde 9	.645
Madde 8	.631
Madde 4	.629
Madde 7	.626
Madde 10	.621
Madde 11	.595
Madde 1	.593
Madde 12	.560
Madde 2	.554
Madde 13	.551
Madde 14	.531

Tablo 5. Öğrencilerden elde edilen veriler ile orijinal yapı arasındaki uyum ve X2 istatistikleri

N	X2	sd	P	X2/sd	RMSEA	CFI	NNFI	GFI	AGFI	SRMR
EHİS	913.96	208	0.00	4.38	0.11	0.84	0.83	0.78	0.73	0.10
EHUE	378.86	119	0.00	3.6	0.08	0.93	0.92	0.87	0.83	0.06

Tablo 6. El Hijyeni İnanç Ölçeğinin madde-toplam puan korelasyonu (n=340).

Maddeler	Madde-Toplam Puan Korelasyonu	Madde silindiğinde iç tutarlılık katsayısı (Cronbach Alfa)
Madde 1	.487	.754
Madde 2	.438	.752
Madde 3	.454	.602
Madde 4	.236	.720
Madde 5	.202	.726
Madde 6	.269	.718
Madde 7	.369	.713
Madde 8	.299	.716
Madde 9	.459	.711
Madde 10	.295	.717
Madde 11	.305	.716
Madde 12	.309	.714
Madde 13	.371	.709
Madde 14	.343	.715
Madde 15	.319	.715
Madde 16	.376	.707
Madde 17	.201	.728
Madde 18	.237	.724
Madde 19	.382	.707
Madde 20	.376	.707
Madde 21	.331	.715
Madde 22	.451	.712

Tablo 7:El Hijyeni Uygulama Envanterinin madde-toplam puan korelasyonu (n=340).

Maddeler	Madde-Toplam Puan Korelasyonu	Madde silindiğinde iç tutarlılık katsayısı (Cronbach Alfa)
Madde 1	.448	.850
Madde 2	.516	.844
Madde 3	.529	.845
Madde 4	.505	.845
Madde 5	.513	.849
Madde 6	.581	.841
Madde 7	.615	.838
Madde 8	.586	.840
Madde 9	.581	.840
Madde 10	.589	.839
Madde 11	.429	.850
Madde 12	.562	.843
Madde 13	.461	.847
Madde 14	.389	.850

c. Madde analizi/madde toplam puan korelasyon katsayısı

Madde analizi/madde toplam puan korelasyon katsayıları, EHİS’da 0.20- 0.48, EHUE’de ise 0.44-0.59, arasında belirlenmiştir (Tablo 6) (Tablo 7).

TARTIŞMA

El yıkama, hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde etkinliği kanıtlanmış standart önlemlerin başında gelir. El hijyeni basit bir işlem olmasına karşılık sağlık personelinin uyumu etkileyen faktörler oldukça karmaşıktır. Sağlık çalışanlarının bireysel özellikleri, çalışma koşulları (iş yükü, el hijyenine uygun malzeme ve olanakların olması v.b.), bilişsel algıları uyumu etkilemektedir⁴.

Ülkemizde El hijyeni İnançını ve El Hijyeni Uygulamasını ölçen geçerli ve güvenilir bir ölçme aracının bulunmaması nedeniyle sistematik bir araç ile incelenmesi olanaklı olmamaktadır. Bu çalışmada; Türkçeye uyarlaması yapılmış olan EHİS ve EHUE’nin geçerli ve güvenilir bir ölçüm aracı olduğu saptanmıştır. EHİS ve EHUE’nin Türk kültürüne uyarlama çalışmasında, öncelikle dil geçerliliği sağlanmıştır. Dil geçerliliği için çeviri yapanlarda ölçek yapılarında uzman olma, ölçeğin nasıl kullanılacağını bilme ve araştırmanın metodolojik bölümünü yorumlayabilecek özelliklere sahip olma koşulu dikkate alınarak çeviriler yapılmıştır^{14,15}. Ölçek çalışmalarında önerildiği gibi^{14,15,16} içerik geçerliğini sağlamada, öncelikle incelenecek değişkenin özgül boyutlarını kapsayan

bir taslak 10 uzmandan oluşan bir uzmanlar grubunun görüşüne sunulmuştur. Uzmanlar ölçek maddelerini ‘ayırt edicilik, anlaşılabilirlik, amaca uygunluk, kültürel uygunluk’ açısından incelemişler ve her bir maddeyi ‘1’ ile ‘5’ arasında değişen puanlarla (1:Hiç uygun değil, 5:Tamamen uygun) değerlendirmişlerdir. Uzmanlar bağımsız olarak değerlendirme yapmış ve görüş belirtmiştir. Kendall İyi Uyuşum Katsayısının, EHİS, EHÖS ve EHUE için anlamlı ($p<0.01$) olduğu saptanmıştır. Bu sonuç skala ve envanterin değerlendirilmesinde maddelerin içeriği konusunda uzmanların görüş birliğine vardıklarını göstermektedir. Uzmanlar arası "görüş birliğinin olması", bir bütün olarak skala- envanterin ve her bir maddesinin ölçülmek istenen alanı yansıttığını ve içerik geçerliğinin sağlandığını göstermesi açısından önemlidir^{14,15}.

Çalışma grubunda yer alan öğrenci ile test-tekrar test güvenilirliği 2 haftalık zaman diliminde değerlendirilmiş olup düşük anlamlılık düzeyi göstermiştir. Test- tekrar test yöntemi ile aynı kişi üzerinde yapılan tekrarlı ölçümlerde ölçümlerden elde edilen sonuçların tutarlı olması beklenmekte ve bu tutarlılığın derecesi ölçüm aracının güvenilirliğinin bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Örneklem özellikleri ölçüm güvenilirliğini etkileyebilmekte, bir testin veya ölçme aracının uygulandığı örneklemin bağdaşık ya da ayrışık olması, ölçüm güvenilirliğinin azalmasına veya artmasına neden olmaktadır. Bir başka ifadeyle ölçüm güvenilirliği, örneklemden örnekleme değişmektedir. “Testin güvenilirliği” veya “Test Güvenilirdir” diye ifade etmek doğru değildir. Zira güvenilirlik, testin değil, eldeki veriler veya

ölçümlerin bir özelliğidir¹⁷. Bizim ölçüm grubumuz da düşük güvenilirlik göstermiştir. Bu çalışmada, sadece hemşirelik öğrencilerinin alınması bir sınırlılık olarak belirtilebilir. Ayrıca çalışmanın sonuçları bu örneklem grubuyla sınırlı olup, genellenemez. Bu nedenle skala ve envanterin farklı örneklem gruplarıyla çalışılması önerilmektedir.

Madde toplam puan korelasyon katsayısının hangi ölçütün altına düşünce güvenilirliğinin yetersiz sayılacağı konusunda belirli bir standart olmamakla birlikte, 0.50'den küçük katsayısı olan maddelerin güvenilirliği az olarak değerlendirilmekte ve bu katsayının 0.30'un üzerinde olması gerektiği vurgulanmaktadır¹⁸. Uygulamada ise çoğu araştırmacı 0.20 alt seviyesini kullanmaktadır¹⁵. Bu kapsamda EHİS ve EHUE madde toplam puan güvenilirlik katsayıları 0.20'nin üzerindedir. Çalışmalarda güvenilirlik için Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı ölçütünün minimum 60'ın üzerinde olması istenmektedir¹⁹. Bu çalışmada iç tutarlılık analizi sonucunda, EHI skala ve EHU envanteri için elde edilen Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmuştur¹⁹. Van de Mortel'in (2009) çalışmasında Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısı 0.74 ile 0.80 arasındadır⁷. Bu verilere göre elde edilen toplam Cronbach alfa iç tutarlılık katsayısının orijinal çalışma ile tutarlı olduğu sonucuna varılmıştır. Tüm bu bulgulardan hareketle skala ve envanterin el hijyeni inanç ve uygulamasını ortaya koymayı amaçlayan araştırmalar için geçerli ve güvenilir bir ölçme aracı olduğu söylenebilir.

El hijyeni uygulama envanteri ortalama puanları öğrenci hemşirelerin genellikle envanterde tanımlanan durumlarda el hijyenini sergilediğini göstermektedir. Keşaplı, Çete ve Kartal'ın yaptığı çalışmada acilde çalışan sağlık personelinin toplam el yıkama oranı tüm temaslardan sonra %20.3 oranında olduğu ve temiz temaslardan sonra el yıkama sıklığının kirli temaslara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az olduğu tespit edilmiştir²⁰.

Çalışma grubunun EHİ ve EHU puan ortalamasının değerlendirilmesi sonucunda hemşire öğrencilerin pozitif inanca sahip oldukları sonucuna ulaşılmaktadır. van de Mortel (2009) tarafından Avustralya'da, van de Mortel ve ark (2010) Yunanistan ve van de Mortel ve ark (2012) İtalya'daki çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edilmiştir^{7,21,22}. El hijyenine uyumu artırmada bireylerin davranışlarının sonuçları ile ilgili inançlar ve bu sonuçların değeri öğrenme sürecini etkileyen

faktörlerdir. El hijyeni ile inançların farkına varılması, özellikle öğrencilerin el hijyeni ile ilgili bilgilerini, inançlarını, uygulamalarını artırmada ve el hijyeni uygulama kültürüne daha pozitif bakmalarını sağlamada etkili olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak el hijyeni, hastane enfeksiyonlarının kontrolünde en temel yaklaşımdır. Ancak el hijyenine uymama hastanelerde önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Sağlık personelinin el hijyeni uygulamasını geliştiren herhangi bir yenilik parayı ve hayatı kurtarmada ve acıyı önlemede önemlidir⁷. EHİS ve EHUE kabul edilebilir geçerlilik ve güvenilirliğe sahiptir ve sağlık bakım öğrencilerinin el hijyeni inanç ve uygulamalarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Sağlık personelinin el hijyeni ile ilgili inanç ve uygulamalarının farkına varması, özellikle klinik ortamda el hijyeni eğitiminin değerlendirilmesinin yapılmasına ve öğrenme sonuçlarının da geliştirilmesine olanak sağlayacağı düşünülmektedir.

Teşekkür: Yazarlar çalışmanın İngilizce özetinde danışmanlık desteği veren Öğr. Gör. Osman Öncü'ye ve çalışmaya katılan öğrencilere teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Barrett R, Randle J. Hand hygiene practices: nursing students' perceptions. *J Clin Nurs*. 2008;17:1851-7.
2. Hugonnet S, Pittet D. Hand hygiene-beliefs or science?, *Clin Microbiol Infect*. 2000;6:348-54.
3. Pittet D. Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:381-6.
4. Pittet D, Simon A, Hugonnet S, Pessoa-Silva CL, Sauvan V, Perneger TV. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med*. 2004;141:1-8.
5. Akyol AD. Hand hygiene among nurses in Turkey: opinions and practices. *J Clin Nurs*. 2007;16:431-7.
6. van de Mortel T, Apostolopoulou E, Petrikos G A. Comparison of the hand hygiene knowledge, beliefs, and practices of Greek nursing and medical students. *Am J Infect Control*. 2009;38:75-7.
7. van de Mortel T. Development of a questionnaire to assess health care students' hand hygiene knowledge, beliefs and practices. *Aust J Adv Nurs*. 2009;26:9-16.
8. Aiello A, Malinis M, Knapp J, Mody L. The influence of knowledge, perception, and beliefs, hand hygiene practices in nursing homes. *Am J Infect Control*. 2009;37:164-7.
9. Karabey S, Ay P, Derbentli SE, Nakipoglu Y, Esen F. Handwashing frequencies in an intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2002;50:36-41.

10. Larson EL, Aiello AE, Carcillo JP. Assessing nurses hand hygiene practices by direct observation or self report. *J Nurs Meas.* 2004;12:77-85.
11. Moret L, Tequi B, Lombrail P. Should self-assessment methods be used to measure compliance with handwashing recommendations? A study carried out in a French university hospital. *Am J Infect Control.* 2004;32:384-90.
12. Erasmus V, Daha TJ, Brug H. Systematic review of studies on compliance with hand hygiene guidelines in hospital care. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:283-94.
13. Öz F. Sağlık Alanında Temel Kavramlar. Ankara, İmaj İç ve Dış Tic., 2004.
14. Büyüköztürk Ş. Anket geliştirme. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi.* 2005;3:133-51.
15. Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber I: psikometrik özellikler ve kültürlerarası karşılaştırma. *Hemşirelik Araştırma Geliştirme Dergisi.* 2002;4:9-19.
16. Gözüm S, Aksayan S. Kültürlerarası ölçek uyarlaması için rehber II. Psikometrik özellikler ve kültürlerarası karşılaştırma. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi.* 2003;5:3-14.
17. Bademci V. "Testin güvenilirliği" veya "test güvenilirlidir" diye ifade etmek doğru değildir. *Türk Eğitim Bilimleri Dergisi.* 2004;2:36-40.
18. Çokluk O, Şekerçioğlu G, Büyüköztürk Ş. Sosyal Bilimler için Çok Değişkenli İstatistik SPSS ve LISREL Uygulamaları. Pegem Akademi. Ankara. 2012.
19. Tavşancıl E. Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile Veri Analizi. (2. Basım) Nobel Basımevi. Ankara. 2005:16-27.
20. Keşaplı M, Çete Y, Kartal M. Acil serviste el yıkama davranışının özellikleri ve etkileyen faktörler. *T Klin J Med Sci.* 2004;24:235-42.
21. van de Mortel T, Apostolopoulou E, Petrikos GP. A comparison of the hand hygiene knowledge, beliefs, and practices of Greek nursing and medical students. *Am J Infect Control.* 2010;28:75-7.
22. van de Mortel T, Kermod S, Prozano T, Sansoni J. A comparison of the hand hygiene knowledge, beliefs, and practices of Italian nursing and medical students. *J Adv Nurs.* 2012;68:569-79.

Ek 1. El Hijyeni İnanç Ölçeği

İfadeler	1 Kesinlikle katılmıyorum	2 Katılmıyorum	3 Emin değilim	4 Katılıyorum	5 Kesinlikle katılıyorum
El hijyeni eğitimi müfredatın önemli bir parçası olarak düşünülür.					
Klinik uygulama yaptığım servisler el hijyeninin öneminin vurgulanması kolaylaştırıcıdır.					
Klinik danışmanım/servis sorumlum el hijyeninin önemini vurgular.					
Diğer sağlık çalışanlarına rol modeli olma görevim var.					
İşim yoğun olduğunda, el hijyenine dikkat etmektense işimi tamamlamak daha önemlidir.					
Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hasta ölüm(mortalite) oranını düşürebilir.					
Önerilen durumlarda el hijyenini gerçekleştirmek hastane kaynaklı enfeksiyonlarıyla ilgili maliyeti azaltabilir.					
Hastalarımın ihtiyaçları daha öncelikli olduğu için, önerilen durumlarda el hijyenini her zaman gerçekleştiremiyorum.					
Hastane enfeksiyonlarının önlenmesi sağlık çalışanlarının rolünün önemli bir parçasıdır.					
El hijyenini gerçekleştirip gerçekleştirmeme konusunda deneyimli sağlık çalışanlarının davranışlarını örnek alırım.					
Sağlık kurumlarında kapılan enfeksiyonlu bir hastalık hayatımı ya da kariyerimi tehdit edebilir.					
Çalışma ortamındaki yanlış/kötü uygulamaları değiştirebilme gücüne sahip olduğuma inanıyorum.					
Önerilen durumlarda el hijyenini sağlayamama ihmalkârlık olarak düşünülebilir					
El hijyeni kişisel yaşamımda benim için bir alışkanlıktır.					
El hijyeni konusundaki bilgimi klinik çalışmalarında etkili bir şekilde uygulayabileceğim konusunda kendime güveniyorum.					
Önerilen durumlarda el hijyenini sağlamayı hatırlamak bir çaba gerektirir.					
Bir sağlık çalışanını el yıkaması konusunda uyarmak beni rahatsız eder.					
El hijyenini sağlamak hastalıklara karşı bağışıklık kazanmayı yavaşlatır.					

Kirli lavabolar elleri yıkamamak için bir gerekçe olabilir.					
Uygun bir temizleme ürünü eksikliği elleri temizlememek için bir sebep olabilir.					
Bir yaraya bakım sonrasında el hijyenini sağlamak enfeksiyonlardan koruyabilir.					
Tuvaletten sonra elleri temizlemek enfeksiyon hastalığı bulaşma riskini azaltır.					

Değerlendirme: Cevapların toplam puanı alınır. Minimum:22, Maksimum:120

Ek 2. El Hijyeni Uygulama Envanteri

Ellerimi şu durumlarda temizliyorum	1 Hiçbir zaman	2 Bazen	3 Sıklıkla	4 Çoğu zaman	5 Her zaman
1-Tuvalete gittikten sonra					
2-Yaraya bakım yapmadan önce					
3-Yaraya bakım yapmadan sonra					
4-Olası kirli nesnelere dokunduktan sonra;					
5-Kan ve vücut sıvılarına temas ettikten sonra;					
6-Bir hastaya invazif bir alet yerleştirdikten sonra;					
7-İzolasyon uygulanan hastanın odasına girmeden önce					
8-Hastanın cildine dokunduktan sonra					
9-İzolasyon uygulanan hastanın odasına girdikten sonra					
10-Endotrakeal aspirasyondan önce					
11-Hastanın salgılarıyla temastan sonra					
12-Hastayla temastan önce					
13-Eldivenleri çıkardıktan sonra					
14-Ellerim kirli olduğunu hissettiğimde veya öyle göründüklerinde					

Değerlendirme: Cevapların toplam puanı alınır. Minimum:14, Maksimum:70



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Retrospective evaluation of pediatric inpatients admitted with thrombosis according to risk factors: single center experience

Trombozla başvuran pediatrik hastaların risk faktörleri açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi: tek merkez deneyimi

Buket Kılıçaslan¹, Nalan Yazıcı², İlknur Erol³, Ayşe Erbay²

¹Baskent University Faculty of Medicine, Adana Teaching and Medical Research Center, Department of Pediatrics, ²Department of Pediatric Hematology & Oncology, ³Department of Pediatric Neurology, Adana Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):285-290.

Abstract

Purpose: Thrombosis in children is a multifactorial disorder associated with both genetic and acquired factors. Idiopathic thrombosis is a rare condition. This study aimed to examine the etiology and risk factors of thrombosis in pediatric patients followed at Baskent University Adana Teaching and Research Center, a reference hospital in the southern part of Turkey.

Material and Methods: This study included a sample of 49 pediatric patients who were retrospectively evaluated. The patient records were examined retrospectively in terms of age at diagnosis with thrombosis, gender, family history of thrombosis, localization of thrombosis, underlying primary disease and presence of catheter, as well as indicators of genetic risk factors.

Results: The number of children presenting to our clinic during the study period was 10358. The incidence of thrombosis was calculated as 49 cases in 10358 children. The median age of the patients was 5.1 years (ranging from 0 to 17.2 years), and there were 32 (65.3%) males. In the analysis of the genetic factors causing susceptibility to primary thrombosis, only a portion of the patients were studied for genetic mutations. Among these, 5 patients showed factor V Leiden mutation, 13 patients MTHFR 1298C mutation, and 18 patients MTHFR 677CT mutation. Seven patients were found to have a combination of multiple mutations. When we investigated any possible correlation between high lipoprotein (a) levels and the distribution of mutations, we found that 7 patients with mutations had normal levels of high lipoprotein (a), while other 10 patients with mutations were found to have elevated levels of lipoprotein (a).

Conclusion: We conclude and strongly emphasize that lipoprotein (a) elevation is one of the important genetic risk factors, which might prove a major risk indicator, as valuable as other mutation screening tests performed by molecular genetics.

Key words: Thrombosis, risk factors, pediatric

Öz

Amaç: Çocuklarda tromboz hem genetik hem de kazanılmış faktörlerle ilişkilendirilmiş olup, multifaktöryeldir. İdiyopatik tromboz nadirdir. Bu çalışmada, özellikle Türkiye'nin güney kesiminde önemli bir referans hastanesi konumunda olan Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde tromboz nedeniyle izlenen pediatrik hastaların tromboz etyolojisi ve risk faktörlerinin gözden geçirilmesi planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tromboz nedeniyle izlenen 49 pediatrik hasta, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların tromboz tanı yaşı, cinsiyeti, tromboz açısından aile öyküsü, trombozun lokalizasyonu, alta yatan primer hastalık ve kateter varlığı ile genetik risk faktörleri retrospektif olarak araştırıldı.

Bulgular: Tromboz tanısı konulduğu çalışma dönemindeki polikliniğimize başvuran çocuk sayısı 10358 idi. Tromboz insidansı 49/10358 olarak hesaplandı. Hastaların median yaşı 5,1 (0-17,2 yıl aralığında) olup, 32'si (%65,3) erkekti. Tromboza eğilim yaratan primer genetik faktörler araştırıldığında, genetik mutasyon analizi hastaların sadece bir kısmına yapılabildi. Bakılabilen hastaların 5'inde Faktör V Leiden mutasyonu, 13'ünde MTHFR 1298C mutasyonu, 18'inde MTHFR 677CT mutasyonu saptandı. Yedi hastada, birden fazla mutasyonun bir arada olduğu görüldü. Lipoprotein (a) yüksekliği ile mutasyon dağılımı arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında, mutasyon saptanan 7 hastada lipoprotein (a) düzeyi normal bulunurken, mutasyon saptanan 10 hastada yüksek lipoprotein (a) düzeyi bulundu.

Sonuç: Lipoprotein (a) yüksekliği, kalıtsal risk faktörlerinden biri olup, moleküler genetik yöntemleri ile taranan mutasyon tarama tetkikleri kadar önemli olabilecek bir risk faktörü olduğunu, yaptığımız çalışmada bulduğumuz sonuçla, önemle vurgulamaktayız.

Anahtar kelimeler: Tromboz, risk faktörleri, pediatric

INTRODUCTION

Thrombosis in children is a multifactorial disorder associated with both genetic and acquired factors.

Idiopathic thrombosis is a rare condition, therefore, a child diagnosed with thrombosis should be examined for underlying risk factors, investigating any history of catheterization, infection, surgery, trauma, malignancy, autoimmune diseases and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Buket Kılıçaslan, Başkent University Faculty of Medicine, , Department of Pediatrics, Adana, Turkey. E-mail: drbuketk73@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 12.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 16.12.2015

homocystinuria¹. The genetic risk factors known to predispose to thrombosis often include somatic mutations causing activated protein C (APC) resistance, protein C deficiency, protein S deficiency and antithrombin III deficiency. A specific mutation, Factor V Leiden accounts for approximately 85% of the cases with APC resistance^{2,3}. Patients with a known genetic risk factor always carry the risk of developing thrombosis triggered by an acquired stimulus.

This study aimed to examine the etiology and risk factors of thrombosis in pediatric patients followed at Baskent University Adana Education and Research Center, a reference hospital in the southern part of Turkey.

MATERIAL AND METHODS

Our study included a sample of 49 pediatric patients followed up for thrombosis at the Children's Clinic of Baskent University Adana Education and Research Center between December 2011 and August 2014, who were retrospectively evaluated. The patient records were examined retrospectively in terms of age at diagnosis with thrombosis, gender, family history of thrombosis, localization of thrombosis, underlying primary disease and presence of catheter, as well as indicators of genetic risk factors including APC resistance, mutations including Factor V Leiden, MTHFR 1298C, MTHFR 677, prothrombin G20210A, as well as the levels of protein C, protein S, antithrombin III, lipoprotein (a), activated partial thromboplastin time (aPTT), INR, fibrinogen, triglycerides, total cholesterol, vitamin B12, folic acid, homocysteine levels, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant. The relevant data were transferred onto computer environment through a software package. The chi-square test was used for the intergroup comparisons in terms of frequency, mean and median values. As the variables failed to provide a parametric distribution assumption, the Mann-Whitney test was used to compare the chosen variables. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

RESULTS

The median age of the patients was 5.1 years (ranging from 0 to 17.2 years), and there were 32 (65.3%) males. Four patients had a family history of

thrombosis. 31 patients were diagnosed with central nervous system thrombosis, 6 deep vein thrombosis, 5 portal vein thrombosis, 2 deep vein thrombosis plus pulmonary embolism, 2 patients cardiac, deep vein thrombosis accompanied by pulmonary embolism, 2 extremity arterial thrombosis and 1 patient renal artery thrombosis.

Further investigation detected infections in 26 patients, catheter presence in 9 patients, surgical history in 5, malignant disease in 4, and gastroenterological disease in 4, cardiac disease in 4, renal disease in 2 patients, metabolic disease in 1 and traffic accident in 1 patient, and no underlying disease in 2 patients, who were considered to have primary thrombosis. The number of children presenting to our clinic during the study period was 10 358, include individual presentations. The incidence of thrombosis was calculated as 49 cases in 10 358 children

Recorded during thrombosis and evaluated retrospectively, the levels of aPTT, INR, fibrinogen, D-dimer (Figure 1), vitamin B12, folic acid, homocysteine (Figure 1), triglyceride, total cholesterol, and lipoprotein (a) (Figure 2), protein C, protein S, antithrombin III, lupus anticoagulant (Figure 4) were presented in charts. The parameters examined at the time of thrombosis showed high fibrinogen levels in the 50% of patients ($n=12$), low levels of protein C in 31.3% ($n=10$), high levels of triglyceride in 38.5% ($n=10$), low levels of protein S in 18% ($n=6$), lower folic acid values in 15.6% ($n=5$), high homocysteine in 17.4% ($n=4$), high total cholesterol in 14.4% ($n=4$), low vitamin B12 in 11.1% ($n=3$), and presence of lupus anticoagulant in 2 patients and a decrease in antithrombin III in 1 patient. In twenty-five patients, lipoprotein (a) levels could be measured, where 17 patients (68%) had lipoprotein (a) levels higher than the reference values.

In 5 of the 10 patients with low levels of protein C during thrombosis, the follow-up protein C levels were measured following the acute phase, where 4 of them still showed low levels. The low levels of protein S were detected in 6 patients, while only 2 of them were re-evaluated with follow-up measurements, which showed low levels of protein S in 1 patient. The antithrombin III levels were measured in 29 patients, and there was a significant decrease in only 1 patient, who was not re-evaluated after the acute period. None of the patients was

diagnosed with severe deficiencies of congenital protein C, protein S, and antithrombin III.

In the analysis of the genetic factors causing susceptibility to primary thrombosis, only a portion of the patients were studied for genetic mutations. Among these, 5 patients showed factor V Leiden mutation, 13 patients MTHFR 1298C mutation, and 18 patients MTHFR 677CT mutation. The heterozygous and homozygous distribution of these mutations were shown in Table-1. Seven patients

were found have a combination of multiple mutations (Table-2). When we investigated any possible correlation between high lipoprotein (a) levels and the distribution of mutations, we found that 7 patients with mutations had normal levels of high lipoprotein (a), while other 10 patients with mutations were found to have elevated levels of lipoprotein (a). There was no statistically significant difference. During the follow-up period, 3 patients died of the primary disease and thrombosis-related complications.

Table-1. Distribution of detected mutations enhancing thrombosis in a group of patients.

	Factor V Leiden	MTHFR 1298C	MTHFR 677	Prothrombin G20210A
No detected mutations	28	11	12	26
Heterozygous mutations	4	9	14	-
Homozygous mutations	1	4	4	-
N/A	16 / 49	25 / 49	19 / 49	23 / 49

*N/A: Test not available

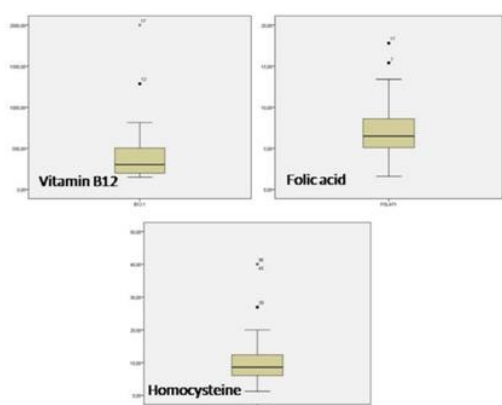


Figure 1. The distribution of Vitamin B12, Folic acid and homocysteine levels of the patients

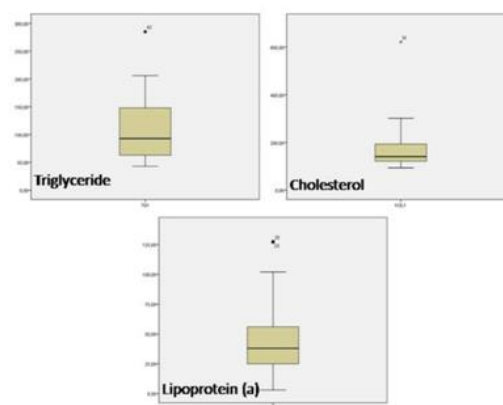


Figure 2. The distribution of triglyceride, cholesterol, lipoprotein (a) levels of the patients.

DISCUSSION

Although more prevalent in adult population with an incidence rate of 2.5 to 5%, thrombosis may also occur in pediatric population with an incidence of 0.07 cases per 10 000 children^{4,5}. A study conducted by Gurgey et al reported that the incidence rate of thrombosis in children presenting to hospital was 78 cases per 100 000 children⁶. The incidence of thrombosis in our study was significantly higher (47.3/10 000) than their findings, whereas Ozbek et al found an even higher incidence of 88.6/10 000⁷. Even though thromboembolic events are less

prevalent in children than in adults, they result in higher mortality and morbidity. Thrombosis is known as one of the most common complications occurring in children during treatment of the primary disease^{4,5,8,9}. Recently, there has been an increase in the number of studies investigating thrombosis in children, both in Turkey and in the world^{7,10-16}.

Regarding the median age at the time of thrombosis diagnosis in children, Celkan et al reported a median age of 10 years, while Oren et al found this as 7 years, Tavil et al as 10.5 years^{10,11,15}. The median age

of patients in our study was 5.1 years, which was significantly lower than the findings of other studies. This may be associated with the onset of thrombosis recognized at an earlier age.

Higher frequency of catheter applications in newborn infants, endothelial damage as well as immature hemolytic system may be seen as the most

important causes of thrombosis in this period^{17,18}. Two of our 5 newborn infants in our study had a history of catheter implementation. We detected that one in every 2 infants diagnosed with thrombosis under the age of 1 years had a history of catheterization. None of our adolescent patients reported a history of catheterization.

Table-2. The patients carrying more than one thrombosis mutations.

Patient #	Factor V Leiden Heterozygous/Homozygous	MTHFR 1298C Heterozygous/Homozygous	MTHFR 677 Heterozygous/Homozygous
# 30	+/-	+/-	+/-
# 31	-/-	+/-	+/-
# 32	+/-	-/-	+/-
# 33	-/-	+/-	+/-
# 35	+/-	-/-	+/-
# 41	-/-	+/-	+/-
# 49	+/-	-/+	-/-

In our study sample, 4 patients (8%) had a positive family history of thrombosis. This finding is consistent with those of Ozyurek et al, who reported that 10 out of 113 (9%) pediatric patients with cerebral venous sinus (sinovenous) thrombosis had a family history of thrombosis¹³. In terms of the localization of thrombosis, 31 of our patients (63.3%) had thrombosis in the central nervous system. This localization was consistent with the results reported by Lawson, Celkan and Oren^{10,11,19}. In the study sample of Ozbek et al, the most common localization was reported to be the intracardiac thrombus, which was explained by the fact that their host institution was a reference hospital for cardiovascular surgery⁷. Pulmonary thromboembolism is usually associated with deep vein thrombosis. In most cases, pulmonary thromboembolism follows a clinically silent course and may be masked by the symptoms of the underlying disease^{8,15,20,21}. On the other hand, four of our patients (8.2%) had pulmonary thromboembolism. All cases of pulmonary embolism were accompanied by deep vein thrombosis and 2 cases by intracardiac thrombosis.

In our study sample, three patients (6%) had arterial thrombosis. Of these patients, one had renal artery thrombosis, while 2 had the extremity arterial thrombosis. Arterial thrombosis was reported to account for 26% of all pediatric thrombosis cases²². Although the incidence of arterial thrombosis in children has not been clearly identified in Turkey yet, Oren et al reported an incidence rate of 1.4%¹¹.

In patients with cardiac pathology, this rate was reported as 35.6% and 43.5%^{7,14}.

As for the predisposing factors, medical reasons, particularly infection and catheterization, are known to play a role in 76% of thrombosis cases detected in childhood^{1,6,23-25}. In the study by Celkan et al, where catheterized patients and newborns with catheter-related thrombosis were excluded, the most common factors predisposing to thrombosis were found to be malignancy and infection¹⁰. In our study, however, approximately half of the cases were associated with infection, while catheterization ranked as the second most common factor. The fact that infection ranked first as a predisposing factor may be explained by the geographical location of the region with a subtropical climate, where the incidence of infection is significantly higher. In their study, Ozbek et al reported congenital heart disease as the most common predisposing factor in children with thrombosis, which was followed by infectious diseases. They explained this finding by the fact that the study environment was an important cardiovascular surgical center⁷. Although trauma is known to be one of the most important factors predisposing to thrombosis in adults, it is less common in children^{25,26}. Ozyurek et al reported that only 3 in 113 pediatric patients with thrombosis had a history of trauma, while Ozbek et al found trauma history in 3 of 122 patients. Consistent with these results, we detected history of trauma in only 1 of our patients^{7,13}. In our study, no underlying cause was found in 2 patients, who were considered to

have primary thrombosis. In the study by Ozbek et al, the number of cases defined as spontaneous

thrombosis with no underlying causes was found to be 8 patients⁷.

Table-3. Comparison of the mutations enhancing thrombosis with previous studies.

	Factor V Leiden (%)	MTHFR677 (%)	Prothrombin20210 (%)	Lipoprotein (a) (%)
Unal (2005)	21	-	2.7	10
Ozyurek(2007)	17.1	46.8	4.5	-
Alioglu (2008)	17.8	28.8	5.8	13.2
Tavil (2009)	12.5	6.25	-	18.75
Ozbek (2009)	14.1	40.7	4.4	19.3
Current study	15	60	-	68

In terms of the genetic risk factors for thrombosis, a Turkish study by Unal et al detected heterozygous Factor V Leiden in 8 of their 387 thrombotic patients (21%), heterozygous prothrombin G20210A mutation in 1 patient (2.7%)¹². Ozyurek et al found that the most common genetic risk factor was MTHFR 677CT mutation with an incidence of 46.8%, followed by Factor V Leiden with 17.1%, and prothrombin 20210G mutation with 4.5%¹³. In a study by Alioglu et al, MTHFR 677CT mutation ranked first (28.8%), followed by FV Leiden (17.8%) and prothrombin 20210G mutations (5.8%)¹⁴. Tavil et al detected MTHFR 677CT mutation in 1 of the 16 patients diagnosed with pulmonary embolism (6.25%), FV Leiden mutation in 2 patients (12.5%)¹⁵. In a study by Ozbek et al, the MTHFR 677CT mutation was the most common with an incidence of 40.7%, respectively followed by FV Leiden mutation (14.1%) and prothrombin 20210GA mutation (4.4%)⁷. Broadly consistent with earlier research, the most common mutation in our study was MTHFR 677CT (60%), and the second most common was MTHFR 1298C (54%), followed by FV Leiden mutation (15%) (Table-3). Our study also detected multiple mutations in 7 patients, while Ozbek et al reported the same in 6 patient, and Alioglu et al in 3 patients^{7,14}. Contrary to the Western literature, publications from Turkey makes the impression that MTHFR is a common mutation in our society^{7,13,14,27}. High levels of lipoprotein (a) is known as another hereditary risk factor in thrombotic patients. Lipoprotein (a) is a complex serum protein displaying similarities to plasminogen and inhibiting fibrinolysis, competing with plasminogen²⁸. Serum levels higher than 30 mg/dL increase the risk of thromboembolism in childhood. In studies conducted in Turkey high levels of lipoprotein (a) were reported to range between 10% and 19.3%, whereas in our study, this ratio was

significantly higher at 68% (Table-3). This may be particularly relevant to ethnic or regional; but no one studies in adult or pediatric patients related to this issue.

Thrombosis, although known to occur less commonly in children, is a serious condition where certain genetic risk factors should be taken into account. It is thought that these genetic risk factors vary across populations and geographic regions. Based on the findings of our study, we conclude and strongly emphasize that lipoprotein (a) elevation is one of the important genetic risk factors, which might prove a major risk indicator, as valuable as other mutation screening tests performed by molecular genetics. Further research on this topic is therefore recommended.

REFERENCES

1. Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Morgenstern LB. Is it time for a large, collaborative study of pediatric stroke? *Stroke*. 2005;36:1825-9.
2. Lanzkowsky P. Thrombotic disorders. In *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 3rd. ed (Ed P Lanzkowsky):233-87. San Diego, Academic Press. 2000.
3. Goodnight SH, Griffin JH. Hereditary Trombophilia. In *Willams Hematology*, 6th ed (Eds E Beutler, MA Lichtman, BS Coller, TJ Kipps, U Seligsohn):1697-707. Baltimore, McGraw-Hill, 2001.
4. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood*. 1994;83:125-7.
5. Monagle P, Andrew M. Acquired disorders of hemostasis. In *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood* 6th ed (DG Nathan, SH Orkin, D Ginsburg, AT Look): 1631-67. Pennsylvania, Saunders. 2003.
6. Gürgey A, Aslan D. Outcome of noncatheter-related

- thrombosis in children: influence of underlying or coexisting factors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:159-64.
7. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, Malbora B, Onay O, Ozyurek E. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26:11-29.
 8. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in the Netherlands. *J Pediatr.* 2001;139:676-81.
 9. Bauer KA. Inherited disorders of thrombosis and fibrinolysis. In Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood 6th ed (DG Nathan, SH Orkin, D Ginsburg, AT Look):1583-96. Pennsylvania, Saunders. 2003.
 10. Celkan T, Apak H, Özkan A, Güven V, Erkan T, Çokuğraş FÇ et al. Hastanede yatan çocuklarda saptanan tromboz etiyojisi. *Türk Pediatri Arşivi.* 2004;39:65-70.
 11. Oren H, Devocioğlu O, Ertem M, Vergin C, Kavaklı K, Meral A et al. Analysis of pediatric thrombotic patients in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 2004;21:573-83.
 12. Unal S, Varan A, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Gürgey A. Evaluation of thrombotic children with malignancy. *Ann Hematol.* 2005;84:395-9.
 13. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, Parlak H, Aysun S, Gürgey A. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2007;13:154-60.
 14. Alioğlu B, Avci Z, Tokel K, Atac FB, Ozbek N. Thrombosis in children with cardiac pathology: analysis of acquired and inherited risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:294-304.
 15. Tavit B, Kuskonmaz B, Kiper N, Cetin M, Gumruk F, Gurgey A. Pulmonary thromboembolism in childhood: a single-center experience from Turkey. *Heart Lung.* 2009;38:56-65.
 16. Dursun A, Zenciroğlu A, Okumuş N. Neonatal arteriyel tromboz. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2012;55:100-9.
 17. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics.* 1995;96:939-43.
 18. Manco-Johnson MJ. Development of hemostasis in the fetus. *Thromb Res.* 2005;115:55-63.
 19. Lawson SE, Butler D, Enayat MS, Williams MD. Congenital thrombophilia and thrombosis: a study in a single center. *Arch Dis Child.* 1999;81:176-8.
 20. Babyn PS, Gahunia HK, Massicotte P. Pulmonary thromboembolism in children. *Pediatr Radiol.* 2005;35:258-74.
 21. van Ommen CH, Peters M. Acute pulmonary embolism in childhood. *Thromb Res.* 2006;118:13-25.
 22. Price V, Massicotte MP. Arterial thromboembolism in the pediatric population. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:557-65.
 23. Celkan T. Çocukluk çağında kalıtsal nedenli tromboz. *Türk Pediatri Arşivi.* 2003;38:131-45.
 24. Beck C, Dubois J, Grignon A, Lacroix J, David M. Incidence and risk factors of catheter related deep vein thrombosis in a pediatric intensive care unit: a prospective study. *J Pediatr.* 1998;133:237-41.
 25. Wasay M, Bakshi R, Babustuc G, Dubey N, Cheema Z, Dai A. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in superior sagittal sinus thrombosis. *J Neuroimaging.* 2002;12:267-9.
 26. Sebire G, Tabarki B, Saunders DE, Leroy I, Liesner R, Saint-Martin C et al. Cerebral venous sinus thrombosis in children: risk factors, presentation, diagnosis and outcome. *Brain.* 2001;128:477-89.
 27. Samkova A, Lejhancova K, Hak j, Lukes A. Venous thromboembolism in adolescents. *Acta Medica.* 2012;55:78-82.
 28. De la Pena-Diaz A, Izaguirre-Avila R, Angles-Cano E. Lipoprotein Lp (a) and atherothrombotic disease. *Arch Med Res.* 2000;31:353-9.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Kadın doktorların Pap smear testi konusunda bilgi tutum ve davranışlarının belirlenmesi

Determination of knowledge, attitude, and behaviors of female physicians about Pap smear test

Oğuz Işık¹, Mustafa Çelik², Hamit Sırrı Keten³, Ahmet Ferit Dalgacı⁴, Fatış Yıldırım²

¹Kumlu İlçe Devlet Hastanesi, Hatay, Turkey

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş, Turkey

³Kürtül Aile Sağlığı Merkezi, Kahramanmaraş, Turkey

⁴Vezirköprü Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Samsun, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):291-298.

Abstract

Purpose: Pap smear test is a cytological screening test based on collecting and examining shedded cervical cells. The aim of this study was to determine knowledge, attitudes, and behaviors of female physicians in Pap smear test.

Material and Methods: In the present study, a total of 197 female physicians who worked in Kahramanmaraş province were included. After obtaining informed consents, questionnaire was applied to participants. Knowledge level of participants in Pap smear test were evaluated over 28 points.

Results: The mean age of the participants was 33.0±6.8 years. Of physicians, 132 (67.0%) reported that they had no previous Pap smear test examination, whereas 65 (33.0%) reported they had. Of physicians with previous Pap smear test examination, 16 (24.6%) had pap smear regularly, and 49 (75.4%) did not. The study statement of "Pap smear test should be started 3 years after the first coitus at the latest" was responded correctly by 25.4% of participants, and the statement of "Pap smear test should be repeated up to 70 years of age" was responded correctly by 10.7% of participants.

Conclusion: Our study indicated that female physicians had insufficient level of knowledge in Pap smear test.

Key words: Female physician, pap smear test, cervical cancer.

Öz

Amaç: Pap smear test, dökülen servikal hücrelerin toplanıp incelenmesi esasına dayanan sitolojik bir tarama testidir. Bu çalışmada kadın doktorların Pap smear test konusundaki bilgi tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Amaç: Bu çalışmaya Kahramanmaraş şehrindeki 197 kadın doktor dahil edildi. Katılımcıların bilgilendirilmiş onamları alındıktan sonra anket uygulandı. Katılımcıların Pap smear test konusunda bilgi düzeyleri 28 puan üzerinden değerlendirildi.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 33.0±6.8 idi. Doktorların 132'si (%67.0) daha önce Pap smear test yaptırmadığını, 65'i (%33.0) ise Pap smear test yaptığını ifade etti. Daha önce Pap smear test yaptıran hekimlerin 16'sı (%24.6) düzenli Pap smear test yaptığını, 49'u (%75.4) ise düzenli yaptırmadığını belirtti. Çalışmamızda "Pap smear test yaptırmaya ilk koitustan en geç 3 yıl sonra başlanmalıdır" önermesine katılımcıların %25.4'ü, "Pap smear test 70 yaşına kadar tekrarlanır" önermesine ise %10.7'si, doğru yanıt verdi.

Sonuç: Çalışmamızda kadın doktorların çoğunluğunun Pap smear testi konusundaki bilgilerinin eksik olduğu bulunmuştur. Ayrıca hekimlerin Pap smear testi yapma davranışının düşük oranda olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Kadın doktor, pap smear test, serviks kanseri.

GİRİŞ

Kanser, hastalık yükü, öldürücülüğü ve görülme sıklığında artma eğilimi ile tüm dünya da önemli bir

halk sağlığı sorunudur¹. Serviks kanseri dünya genelinde; kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser türü olup, kanserin neden olduğu kadın ölümlerinde de dördüncü sırada yer almaktadır².

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Oğuz Işık, Kumlu İlçe Devlet Hastanesi, Hatay, Turkey, E-mail: oguzisik01@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 18.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.01.2016

Kadın kanserleri, Avrupa Birliği ülkelerinde ölüm nedenlerinin %26'sını oluşturmaktadır¹. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı 2015 verilerine göre serviks kanseri tüm kadın kanserleri içerisinde 10. sırada yer almaktadır³. Servikal kanserin gelişmiş ülkelerde, az gelişmiş ülkelere göre daha az gözüktüğü ifade edilmektedir⁴.

Son yıllarda kanser tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen erken tanının, kanser mortalite ve morbiditesi üzerindeki etkisi devam etmektedir. Kanserlere bağlı ölümlerin azaltılması açısından, tarama testlerinin en temel noktayı oluşturduğu belirtilmektedir^{5,6}. 1943'te Papanicolaou ve Trout tarafından geliştirilen Papanicolaou test (Pap test), serviksten dökülen hücreler mikroskop altında incelenir ve bu hücrelerde kanseri düşündürecek belirtilerin olup olmadığına bakılır. Bu test serviksın preinvasiv hastalıklarının tanınmasını sağlama ilkesine dayanmaktadır^{7,8}. Pap smear test sensitivitesi yüksek, yanlış pozitiflik oranı düşük, basit ve non-invasiv, düşük maliyetli bir tarama yöntemidir^{9,10}.

Son 50 yılda gelişmiş ülkelerde rutin olarak Pap smear test uygulanması sonucunda invaziv servikal kanser oranlarının düştüğü belirtilmektedir^{11,12}. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 10 yılda bir yapılan Pap smear test taraması ile serviks kanseri insidansının %64 azaltılabileceği belirtilmektedir¹³. Yılda bir yapılacak pap smear testi ile bir kadının serviks kanserinden ölme riskinin 40/10000'den 5/10000'e düştüğü tahmin edilmektedir¹³. Bu çalışmada kadın doktorların Pap smear test konusunda bilgi, tutum ve davranışlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan Helsinki bildirgesine uygun olarak izin alındı. Bu çalışma 05.02.2015-05.06.2015 tarihleri arasında Kahramanmaraş şehrinde yapıldı. Çalışmaya Kahramanmaraş'ta birinci (Aile Sağlığı Merkezleri), ikinci (Devlet Hastaneleri) ve üçüncü basamak (Tıp Fakültesi Hastanesi) sağlık kuruluşunda görev yapan 445 kadın doktor davet edildi. Çalışmada bilgilendirilmiş onam veren 197 (%44.2) kadın doktor yer aldı. Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları çalışmaya davet edilmedi.

Katılımcılara araştırmacılar tarafından hazırlanan anket yüz yüze görüşme yöntemi ile uygulandı. Anketin birinci bölümünde hekimlerin

sosyodemografik ve mesleki verileri sorgulandı. İkinci bölümde Pap smear test konusunda tutum ve davranış özelliklerini ortaya koyabilecek sorular soruldu. Son bölümde ise pap smear konusunda bilgi düzeyini ölçen sorular yer almaktadır. Bu sorular Pap smear test konusunda genel bilgi (18 soru) ve pap smear rapor değerlendirme düzeyini (10 soru) sorgulamaktaydı. Her doğru yanıt bir puan olarak değerlendirildi. Üçlü likert tip ölçekte hazırlanan sorularda doğru önermeler için 'katılıyorum' ifadesi puan (1 puan) alırken, 'katılmıyorum' ve 'fikrim yok' ifadelerine puan (0 puan) verilmedi. Yanlış önermeler için ise 'katılmıyorum' ifadesi puan (1 puan) alırken, 'katılıyorum' ve 'fikrim yok' ifadesine puan (0 puan) verilmedi. Toplam bilgi puanı 28 soru için 28 puan olarak belirlendi.

İstatistiksel analiz

Bu çalışmada, verilerin değerlendirilmesinde SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanıldı. Parametrik olan sürekli değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmada bağımsız gruplarda t testi, parametrik olmayan verilerde iki grup arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U Testi, üç ve üzeri sayıda grup arasındaki farklılığı ortaya koymak için Kruskal-Wallis varyans analizi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma (SS), sayı veya yüzde şeklinde verildi. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Katılımcıların yaş ortalaması 33.0 ± 6.8 (min=23, max=55) idi. Hekimlerin 128'i (%65.0) evli, 69'u (%35.0) bekarı. Hekimlerin 95'i (%48.2) çocuğu olduğunu, 102'si (%51.8) çocuğu olmadığını ifade etti. Katılımcıların 79'u (%40.1) birinci basamakta, 82'si (%41.6) ikinci basamakta, 36'sı (%18.3) üçüncü basamakta çalışmaktaydı (Tablo 1,2).

Katılımcıların 141'i (%71.6) daha önce Pap smear test konusunda eğitim aldığını, 56'sı (%28.4) almadığını belirtmiştir. Katılımcıların 128'si (%65.0) Pap smear test konusunda eğitimini Tıp fakültesinde aldığını belirtmişken, 5'i (%2.5) hizmet içi kursta, 8'i (%4.1) seminer ve konferansta eğitim aldığını belirtmiştir. Katılımcıların 66'sı (%33.5) Pap smear test konusunda bilgi düzeyini yeterli gördüğünü, 131'i (%66.5) ise yeterli görmediğini belirtmiştir (Tablo 2). 132 (%67.0) hekim daha önce pap smear

testi yaptırmadığını, 65 (%33.0) hekim ise yaptırdığını belirtmiştir. Pap smear test yaptırmama nedenine hekimlerin 52'si (%26.4) ihmal ediyorum,

52'si (%26.4) kendimi risk gurubunda görmüyorum, 7'si (%3.6) utanıyorum şeklinde yanıt vermiştir (Tablo 3).

Tablo 1. Katılımcıların sosyodemografik verileri ve bilgi skoru karşılaştırması (n=197)

Özellikler		n (%)	Bilgi Skoru Ortalama±SS	p
Yaş aralığı	23-30	90 (45.7)	15.4±5.7	0.126
	31-40	77 (39.1)	14.5±6.4	
	41-55	30 (15.2)	16.9±5.8	
Medeni durum	Evli	128 (65.0)	15.6±6.1	0.702
	Bekâr	69 (35.0)	15.1±6.0	
Çocuk	Var	95 (48.2)	15.3±6.3	0.786
	Yok	102 (51.8)	15.3±5.8	
Çalıştığı sağlık basamağı	Birinci basamak	79 (40.1)	17.1±4.8	0.003
	İkinci basamak	82 (41.6)	13.5±6.4	
	Üçüncü basamak	36 (18.3)	15.2±6.3	
Hizmet yılı	1-10	133 (67.5)	15.6±5.7	0.400
	11-20	53 (26.9)	14.2±6.8	
	21-30	11 (5.6)	16.7±5.0	
Birinci derece yakınlar da kanser öyküsü var mı?	Evet	43 (21.8)	14.9±6.1	0.616
	Hayır	154 (78.2)	15.4±6.0	

“Pap smear test serviks kanseri için tarama testidir” doğru önermesine hekimlerin 190'i (%96.4), “Pap smear test yaptırmaya ilk koitustan en geç 3 yıl sonra başlanılmalıdır” doğru önermesine hekimlerin 50'si (%25.4) katıldığını belirtmiştir. Hekimlerin 126'sı (%64.0) “Pap smear test bir yıl aralıklarla yapılması gerekir” ifadesini doğru bulduğunu belirtmiştir. “Pap smear test 70 yaşına kadar tekrarlanır” doğru önermesine hekimlerin 21'i (%10.7) katıldığını ifade etmiştir. “Pap smear test ile HPV tanısı konular” yanlış önermesine ise doktorların 45'i (%22.8) katılmadığını ifade etmiştir (Tablo 4).

Çalışmamızdaki doktorların Pap smear test hakkında bilgi skor ortalaması, bekâr doktorlarda 15.1±6.0, evli doktorlarda 15.6±6.1 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında bilgi düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı belirlenmiştir (p=0.702).

Birinci basamakta çalışan hekimlerin bilgi skor ortalaması 17.1±4.8, ikinci basamakta çalışan hekimlerin 13.5±6.4, üçüncü basamakta çalışan hekimlerin ise 15.2±6.3 olarak tespit edilmiştir. Sağlık hizmet sunumu basamakları arası bilgi düzeyi açısından farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p=0.003) (Tablo 1). Pap smear test konusunda bilgi düzeyinizi yeterli gören doktorların bilgi skor ortalaması 17.6±5.2 iken yeterli görmeyen doktorların bilgi skor ortalaması 14.1±6.1 olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında bilgi düzeyi

açısından farkın anlamlı olduğu tespit edilmiştir (p<0.001) (Tablolarda gösterilmemiştir).

Daha önce Pap smear test yaptıran katılımcıların bilgi puanı 16.2±5.7, yaptırmayanların ise 14.8±6.1 idi. Daha önce Pap smear test yaptıran grupla, yaptırmayan grubun bilgi puanı benzer olarak tespit edilmiştir (p=0.156). Birinci derece yakınlarında herhangi bir kanser öyküsü olan katılımcıların 22'si (%51.2) daha önce Pap smear test yaptırdığını, kanser öyküsü olmayanların 43'ü (%27.9) daha önce Pap smear test yaptırdığını ifade etmiştir. Birinci derece yakınlarında herhangi bir kanser öyküsü olmasıyla, Pap smear test yapırma arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur (p=0.004) (Tablolarda gösterilmemiştir).

Çalışmamızda kendisini serviks kanseri risk gurubunda gören 39 doktordan 15'i (%38.5) Pap smear test yaptırdığını belirtmiştir. Hekimlerin 23-30 yaş arasındakilerin 5'i (%5.6), 31-40 yaş arasındakilerin 39'u (%50.6), 41-55 yaş arasındakilerin 21'i (%70.0) Pap smear test yaptırmıştır. Yaş aralığı ile pap smear yapırma oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (p<0.0001). Şimdiye kadar jinekolojik muayene olmuş 106 doktorun 65'i (%61.3) daha önce Pap smear test yaptırdığını, 41'i (%38.7) hiç yaptırmadığını belirtmiştir (Tablolarda gösterilmemiştir).

Tablo 2. Katılımcıların tutum özellikleri (n=197)

Parametre	Değişken	n (%)
Pap smear test konusunda eğitim aldınız mı?	Evet	141 (71.6)
	Hayır	56 (28.4)
Pap smear test konusunda eğitimi nereden aldınız?	Tıp fakültesi	128 (65.0)
	Hizmet içi kurs	5 (2.5)
	Seminer-konferans	8 (4.1)
Pap smear test konusunda bilgi düzeyinizi yeterli görüyor musunuz?	Evet	66 (33.5)
	Hayır	131 (66.5)
Pap smear test konusunda eğitim almak ister misiniz?	Evet	94 (47.7)
	Hayır	103 (52.3)
Kendinizi serviks kanseri risk grubunda görüyor musunuz?	Evet	39 (19.8)
	Hayır	113 (57.4)
	Fikrim yok	45 (22.8)
Pap smear test yaptırmak istiyor musunuz?	Evet	92 (46.7)
	Hayır	105 (53.3)
	Fikrim yok	18 (9.1)

Tablo 3. Katılımcıların davranış özellikleri (n=197)

Değişken	Parametre	n (%)
Şimdiye kadar kaç defa jinekolojik muayene yaptırdınız?	Hiç yaptırmadım	91 (46.2)
	Yaptırdım	106 (53.8)
Şimdiye kadar kaç defa Pap smear test yaptırdınız?	Hiç yaptırmadım	132 (67.0)
	Yaptırdım	65 (33.0)
Pap smear test yaptırıyorsanız düzenli yaptırıyor musunuz?	Evet	16 (8.1)
	Hayır	49 (24.9)
Pap smear test yaptırmama nedeniniz nedir?	İhmal ediyorum	52 (26.4)
	Kendimi risk gurubunda görmüyorum	52 (26.4)
	Bakire olmak	11 (5.6)
	Diğer	8 (4.1)
	Utaniyorum	7 (3.6)
	Sonuçtan korkuyorum	2 (1.0)
Daha önce Pap smear örneği aldınız mı?	Evet	115 (58.4)
	Hayır	82 (41.6)

TARTIŞMA

Toplum tabanlı çalışmalarda Pap smear testi yaptırma oranları; İspanya'da %6914, Kore'de %7415, Amerika Birleşik Devletleri'nde %9916, olarak bulunmuştur. Türkiye'de farklı grup ve farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda ise bu oran %12-51 aralığında bulunmuştur¹⁷⁻²¹. Literatürde sağlık çalışanları arasında yapılan çalışmalarda Pap smear test yaptırma oranı; Nijerya'da %9.022, Uganda'da %1323 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda hemşirelerin %23.7-49.6 aralığında Pap smear test yaptırdığı belirlenmiştir²⁴⁻²⁶.

Çalışmamızda, hekimlerin %33'ü Pap smear test yaptırdığını ifade etmiştir. Çalışmamızda Pap smear test yaptırma oranı gelişmiş ülkelere göre düşük oranda iken Türkiye'de yapılan çalışmalarla benzer oranda bulunmuştur. Bu durum Pap smear test yaptırma durumuna, ülkenin gelişmişlik düzeyinin önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca çalışmamız ve ülkemizde sağlık çalışanlarında yapılan çalışmalarda Pap smear test yaptırma oranının düşük olması önemli bir bulgudur. Sağlık hizmet sunumunda böylesine önemli bir grubun Pap smear test yaptırma gibi önemli bir sağlık davranışını yerine getirmemesi ilginç bir bulgudur.

Tablo 4. Katılımcıların Pap smear bilgi düzeyini ölçen soruların yanıtlama durumları

İfadeler	Katılıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Fikrim yok n (%)
Pap smear test serviks kanseri için tarama testidir (D)	190 (96.4)	3 (1.5)	4 (2.0)
Pap smear test serviks kanseri için tanı testidir (Y)	40 (20.3)	130 (66.0)	27 (13.7)
Pap smear test yaptırmaya cinsel yaşam başlayınca başlanılmalıdır (D)	111 (56.3)	86 (43.7)	0 (00.0)
Pap smear test yaptırmaya ilk koitustan en geç 3 yıl sonra başlanılmalıdır (D)	50 (25.4)	147 (74.6)	0 (00.0)
Pap smear test 70 yaşına kadar tekrarlanır (D)	21 (10.7)	176 (89.3)	0 (00.0)
Pap smear test son 10 yıldır anormal sonuç gelmeyinceye kadar tekrarlanır (D)	76 (38.6)	121 (61.4)	0 (00.0)
Pap smear test 1 yıl aralıklarla yapılmalıdır (D)	126 (64.0)	52 (26.4)	19 (9.6)
Pap smear test postpartum dönemde de yapılmalıdır (D)	143 (72.6)	20 (10.2)	34 (17.3)
Pap smear test ile HPV tanısı konulur (Y)	132 (67.0)	45 (22.8)	20 (10.2)
Kullanılan ilaçlar PAP smear testini etkiler (D)	71 (36.0)	69 (35.0)	57 (28.9)
Kondülomlu hastaya Pap smear test yaptırım (D)	101 (51.3)	39 (19.8)	57 (28.9)
Pap smear alırken koitus zamanı önemli değildir (Y)	41 (20.8)	105 (53.3)	51 (25.9)
Pap smear test sonucu koitustan etkilenir o nedenle en az 24 saat geçmiş olması gerekir (Y)	73 (37.1)	53 (26.9)	71 (36.0)
Pap smear test sonucu koitustan etkilenir o nedenle en az 48 saat geçmiş olması gerekir (D)	42 (21.3)	69 (35.0)	86 (43.7)
Menstürasyon Pap smear almaya engel değildir (Y)	34 (17.3)	110 (55.8)	53 (26.9)
Pap smear test menstürasyondan sonra yapılmalıdır (D)	95 (48.2)	47 (23.9)	55 (27.9)
Pap smear almak için en uygun zaman siklusun 10-18. günleri arasındır (D)	70 (35.5)	30 (15.2)	97 (49.2)
Pap smear almak için en uygun zaman siklusun 18. gününden sonraki zamandır (Y)	23 (11.7)	64 (32.5)	110 (55.8)

D= Doğru, Y= Yanlış

Tablo 5. Katılımcıların Pap smear raporu değerlendirme bilgi düzeyini ölçen soruları yanıtlama durumları

İfadeler	Katılıyorum n (%)	Katılmıyorum n (%)	Fikrim yok n (%)
Sonucu ASC-US çıkan hastaya smear tekrar yapılır (D)	114 (57.9)	28 (14.2)	55 (27.9)
Sonucu ASC-US çıkan hasta smear takibine alınır (D)	122 (61.9)	18 (9.1)	57 (28.9)
Sonucu ASC-US çıkan hastaya hemen kolposkopi yapılır (D)	30 (15.2)	94 (47.7)	73 (37.1)
Sonucu ASC-H çıkan hastaya hemen kolposkopi yapılır (D)	129 (65.5)	13 (6.6)	55 (27.9)
Sonucu LSİL çıkan hastaya hemen kolposkopi yapılır (D)	66 (33.5)	54 (27.4)	77 (39.1)
Sonucu LSİL çıkan hastaya biyopsi yapılır (D)	63 (32.0)	50 (25.4)	84 (42.6)
Sonucu HSİL çıkan hastaya hemen kolposkopi yapılır (D)	100 (50.8)	28 (14.2)	69 (35.0)
Sonucu HSİL çıkan hastaya biyopsi yapılır (D)	119 (60.4)	12 (6.1)	66 (33.5)
Sonucu AGC çıkan hastaya hemen kolposkopi yapılır (D)	74 (37.6)	31 (15.7)	92 (46.7)
Sonucu AGC çıkan 35 yaş üstü hastalarda endometrial örneklemede alınır (D)	117 (59.4)	7 (3.6)	73 (37.1)

D= Doğru, Y= Yanlış

Çalışmamızda kadın doktorların Pap smear test yaptırmaya oranı %70 ile en sık 41-55 yaş arasında olduğu belirlenmiştir. Kalyoncu ve arkadaşlarının çalışmasında 35 yaş üstünde, Nguyen ve arkadaşlarının çalışmasında 40 yaş üstünde, Pap smear test yaptırmaya oranının yükseldiği saptanmıştır^{27,28}. En sık orta yaş grubunda olan kadınların, Pap smear test yaptırdığı literatürde ve

çalışmamızda ortaya konulmuştur. Pap smear test gibi önemli bir koruyucu faktörün genç yaş grubunda düzenli olması gerekmesine rağmen, bu davranışın orta yaş grubunda daha yaygın olması sağlık davranışı zayıflığını ortaya koymaktadır.

Kalyoncu ve arkadaşları yaptıkları araştırmada Pap smear testi konusunda temel bilgi kaynağının %82

ile sağlık personeli olduğunu belirlemişlerdir²⁷. Gichangi ve arkadaşları Kenya'da yaptıkları bir araştırmada ise Pap smear testi konusunda kadınların %82'sinin sağlık personelinden bilgi aldıklarını saptamışlardır²⁹. Bu durumda, özellikle kadınlar tarafından kadın sağlığı konusunda referans alınabilecek olan kadın doktorların, kendi ülkelerine göre yüksek fakat gelişmiş ülkelere göre düşük oranda Pap smear test yaptırması, rol model durumlarını sorgulamaktadır.

Çalışmamızda Pap smear test konusunda bilgi düzeyini yeterli gören doktorların %37.9'u, yeterli görmeyen doktorların ise %30.5'i Pap smear test yaptırdığını belirtmiştir. Ayrıca daha önce Pap smear test yaptıran grupla, yaptırmayan grubun bilgi puanı benzer bulunmuştur. Akyüz ve arkadaşlarının¹⁷, Behbakht ve arkadaşlarının³⁰, Açıköz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kadınların serviks kanseri konusundaki bilgi düzeyi ile Pap smear test yaptırma arasında olumlu yönde korelasyon olduğu tespit edilmiştir³¹

Bizim çalışmamızda ise Pap smear testi yaptırma ile Pap smear test konusunda bilgi düzeyini yeterli görme ve bilgi düzeyi arasında anlamlı ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu durum çalışmanın yapıldığı grubun ihmalkâr davranış özelliğinden kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda katılımcıların %47.7'sinin Pap smear test konusunda eğitim almak istediği tespit edilmiştir, düşük bir oran olması sebebiyle düşündürücü bir bulgu olarak saptanmıştır. Çalışmamıza katılan doktorların, Pap smear test yaptırmak isteyenlerin %42.4'ü Pap smear test yaptırdığını belirtmiştir. Doktorların Pap smear test konusunda eğitim almak istemesiyle Pap smear test yaptırması arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur fakat oranın düşük olması, bize; Pap smear test yaptırmama nedeni olarak bilgi eksikliği yada ihmali düşündürmektedir.

Çalışmamızda birinci derece yakınına kanser öyküsü olan bireylerin %51.2'si, kanser öyküsü olmayan bireylerin %27.9'u daha önce Pap smear test yaptırdığını ifade etmişti. Birinci derece yakınlarında kanser öyküsü olanların daha yüksek oranda Pap smear testi yaptırdığı belirlenmiştir. Bu durum ailesel ve kültürel değer yargı ve tutumların bireyin davranışı üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda Pap smear test yaptırmayanların buna sebep olarak %26.4'ü ihmal ettiğini, %26.4'ü kendini risk gurubunda görmediğini, %3.6'ı ise utandığını ileri sürmüştür. Yaren ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada hemşirelerin %87.2'si serviks kanseri açısından yüksek riske sahip olmadıklarına inandıklarını belirtmiştir²⁵. Atar Güler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Pap smear testi yaptırmamaya en büyük gerekçe %87.0 oranla "ihmal" dır. Serviks kanserinin kısa sürede klinik belirti vermemesinin bir sonucu olarak, kadınların erken evrede, kendini risk gurubunda görmemelerinden kaynaklı yanlış bir algıya kapıldıkları, kendilerini sağlıklı hissettikleri belirlenmiştir³². Bizim çalışmamızda "ihmal" ve "kendimi risk gurubunda görmüyorum" cevabı literatürden daha düşük oranda tespit edilmiştir. Türkiye'den Akyüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kendilerini serviks kanseri için risk gurubunda görenlerin tamamının Pap smear testi yaptırdığı¹⁷, dünyada ise yine kendilerini serviks kanseri için risk gurubunda gören kadınların daha yüksek oranda Pap smear testi yaptırdıkları belirlenmiştir^{27-29,33}. Kadın olmanın en büyük risk faktörü olduğu serviks kanserinde, çalışmamızdaki doktorların %67.0'sinin Pap smear test yaptırmaması, Pap smear test yaptıranların da %24.6'sının düzenli yaptırması önemli bir bulgudur.

Çalışmamızda birinci basamakta çalışan hekimlerin, Pap smear test konusunda bilgi puan ortalaması, ikinci ve üçüncü basamakta çalışan hekimlerden anlamlı seviyede yüksekti. Bu durum birinci basamak sağlık hizmet sunumunda kadın sağlığına yönelik hizmetler veriliyorken, ikinci ve üçüncü basamak sağlık hizmet sunumu yapan hekimlerin daha spesifik olarak branşlarına yönelik hizmet vermesinin etkisi olduğundan kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda birinci derece yakınlarında kanser öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında bilgi düzeyi açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Türkiye'de serviks kanseri üzerine yapılmış bir araştırmada kadınların ailesinde kanser öyküsü olmasının bilgi puanlarını etkilemediği belirlenmiştir³⁴. Çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda "Pap smear test yaptırmaya ilk koitustan en geç 3 yıl sonra başlanmalıdır" doğru önermesine katılımcıların %25.4'ü, "Pap smear test 70 yaşına kadar tekrarlanır" doğru önermesine ise %10.7'si, "Pap smear test son 10 yıldır anormal sonuç gelmeyinceye kadar tekrarlanır" doğru önermesine %38.6'sı, "Pap smear test sonucu koitustan etkilenir o nedenle en az 48 saat geçmiş olması gerekir" doğru önermesine %21.3'ü katılıyor diyerek düşük oranlarda doğru

cevaplamışlardır. “Pap smear test ile HPV tanısı konular” yanlış önermesini katılımcıların %67’si onaylamıştır. American Cancer Society (ACS); kadınların ilk seksüel deneyimden en geç 3 yıl sonra veya seksüel aktif olsun ya da olmasın 21 yaşına geldiklerinde, 30 yaş ve üzerinde her yıl, üç yıl negatif sonuç çıkması durumunda 3 yılda bir Pap smear testi yaptırmalarını, 70 yaş üzerinde ve son 10 yılda anormal pap test sonucu olmayan, üç veya daha fazla normal Pap smear test sonucu olan kadınların servikal kanser tarama programından çıkarılmalarını önermektedir³⁵. American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) ise hayatı boyunca herhangi bir dönemde veya halen seksüel aktif olan ya da 21 yaşına gelmiş tüm kadınların yıllık pelvik muayene ve Pap smear test yaptırmalarını, 30 yaş üzerinde ve 3 yıl ardışık yıllık pelvik muayene ve Pap smear test normal sonucu olan kadınların daha uzun aralıklarla kontrol edilebileceğini bildirmiştir^{14,36,37}. Pap smear test uygulaması konusunda standardizasyonu 2000 yılında ortaya koyan American Society of Cytopathology (ASC) kriterlerinde Pap smear test için örnek alınmadan önceki 48 saat içinde cinsel ilişki olmaması gerektiği belirtmiştir^{36,38}. Pap smear test bir tarama yöntemidir, kesin tanı için immünolojik veya nükleik asit tanı yöntemleri kullanılmaktadır³⁹.

Çalışmamızda kadın doktorların Pap smear test hakkındaki bilgi, tutum ve davranış eksikliklerinin olduğu ortaya konulmuştur. Kadın doktorların Pap smear test yaptırma oranlarının düşük olması, sağlık hizmet sunumu içerisindeki yeri düşünüldüğünde dikkat çekici bir bulguydu. Serviks kanseri taramasında son derece önemli olan Pap smear test hakkında sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi koruyucu ve geliştirici sağlık politikaları açısından büyük öneme sahiptir

KAYNAKLAR

1. Ülger S. Avrupa Birliği ülkeleri ile Türkiye’de kadına ve kadın sağlığına genel bir bakış. Ankara Üniversitesi Avrupa Topluluğu Araştırma ve Uygulama Merkezi (ATAUM) Temel Eğitim 28. Dönem. DSÖ Türkiye İrtibat Ofisi - WHO Turkey Liaison Office. 2001.
2. International Agency for Research of Cancer. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (Erişim Tarihi:Aralık 2015).
3. Türkiye Kanser İstatistikleri. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/Turkiye_Kanser_istatistikleri.pdf (Erişim Tarihi: Ağustos 2015).
4. Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia, *Obstet Gynecol*. 1990;75:141-6.
5. Topuz E, Aydın A, Dinçer M. Meme Kanseri. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2003.
6. Taşkın L. Üreme Sistemleri Kanseri. Doğum Ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 4. Baskı. Ankara, Sistem Matbaacılık, 2000.
7. Ball C, Madden JE. Update on cervical cancer screening: current diagnostic and evidence based management protocols. *Postgrad Med*. 2003;113:59-64.
8. Taşkın L. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı. Ankara, Sistem Ofset Matbaacılık, 2007.
9. Turhal S N, Pekin T, Pekin S. Serviks kanseri etyolojisine yönelik standart ve gelecek vadede tarama yaklaşımları. *T Klin Jinekoloj Obst*. 1999;9:215-20.
10. Atasü T, Aydın K. Jinekolojik Onkoloji. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1999.
11. Waxman AG. Guidelines for cervical cancer screening, history and scientific rationale. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48:77-97.
12. Saraiya UB. Preventable but not prevented: the reality of cervical cancer. *J Obstet Gynecol Res*. 2003;29:351-9.
13. Soler ME, Gaffikin L, Blumenthal PD. Cervical cancer screening in developing countries. *Prim Care Update Ob Gyns*. 2000;7:118-23.
14. Byrd TL, Peterson SK, Chavez R, Heckert A. Cervical cancer screening beliefs among young Hispanic women. *Prev Med*. 2004;38:192-7.
15. Juon HS, Seung-Lee C, Klassen AC. Predictors of regular Pap smears among Korean-American women. *Prev Med* 2003;37:585-92.
16. BE, Woloshin S, Schwartz LM. Screening for cervical cancer: will women accept less? *Am J Med*. 2005;118:151-8.
17. Akyüz A, Güvenç G, Yavan T, Çetintürk A, Kök G. Kadınların Pap smear yaptırma durumları ile bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2006;48:25-9.
18. Esin MN, Bulduk S, Ardic A. Beliefs about cervical cancer screening among Turkish married women. *J Cancer Educ*. 2011;26:510-5.
19. Özmen D. Developing a scale to examine attitudes toward early diagnosis of cervical cancer by using health belief model as a theoretical framework. (Doctorate dissertation). İzmir, Ege University Health Science Institution, 2004.
20. Yücel U. Evaluating the effectiveness of training given to women concerning the risk factors of and prevention from the cervical cancer (Master thesis). İzmir, Ege University Health Science Institution, 2006.
21. Bal MD. Kadınların pap smear testi yaptırma durumlarının sağlık inanç modeli ölçeği ile değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2014;4:133-8.
22. Udige GO. Knowledge, attitude and practice of

- cervical cancer screening (Pap smear) among female nurses in Nnewi, South Eastern Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2006;9:40-3.
23. Mutyaba T, Mmiro FA, Weiderpass E. Knowledge, attitudes and practices on cervical cancer screening among the medical workers of Mulago Hospital, Uganda. *BMC Med Educ.* 2006;6:13.
 24. Özdemir Ö, Bilgili N. Bir eğitim hastanesinde çalışan hemşirelerin meme ve serviks kanserlerinin erken tanısındaki bilgi ve uygulamaları. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* 2010;9:605-12.
 25. Yaren A, Özkılınç G, Güler A, Öztop I. Awareness of breast and cervical cancer risk factors and screening behaviors among nurses in rural region of Turkey. *Eur J Cancer Care.* 2008;17:278-84.
 26. Güngör MY, Güngör L, Açık Y, Oguzöncül F. Elazığ Devlet Hastanesi'nde görev yapan evli, hamile olmayan hemşire, ebe ve bayan sağlık teknisyenlerinde pap smear taraması. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2001;15:471-6.
 27. Kalyoncu C, Işıklı B, Özalp S, Küçük N. Osmangazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuranların Pap smear hakkında bilgi, tutum ve davranışları. *Sağlık ve Toplum.* 2003;13:60-6.
 28. Nguyen T, McPhee SJ, Nguyen T, Tram L, Mock J. Predictor of cervical pap smear screening awareness, intention, and receipt among Vietnamese-American women. *Am J Prev Med.* 2002;23:207-14.
 29. Gichangi P, Estambale B, Bwayo J, Rogo K, Ojwang S, Opiyo A et al. Knowledge and practice about cervical cancer and pap smear testing among patients at Ketyatta National Hospital, Nairobi, Kenya. *Int J Gynaecol Cancer.* 2003;13:827-33.
 30. Behbakht K, Lynch A, Teal S, Degeest K, Massad S. Social and cultural barriers to papanicolaou test screening in an urban population. *Obstet Gynecol.* 2004;1355-61.
 31. Açıkgöz A, Çehreli R, Ellidokuz H. Kadınların kanser konusunda bilgi ve tutumları ile erken tanı yöntemlerine yönelik davranışları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2011;25:145-54.
 32. Hewitt M, Devesa SS, Breen N. Cervical cancer screening among us women: analyses of the 2000 national health interview survey. *Prev Med.* 2004;39:270-78.
 33. Wellensiek N, Moodley M, Moodley J, Nkwanya N. Knowledge of cervical cancer screening and use of cervical screening facilities among women from various socioeconomic backgrounds in Durban, Kwazulu Natal, South Africa. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:376-82.
 34. Yücel Ü. Kadınlara serviks kanserine ilişkin risk faktörleri ve korunma konusunda verilen eğitimin etkinliğin değerlendirilmesi (Master tezi). İzmir, Ege Üniversitesi, 2006.
 35. Cervical Cancer Prevention and Early Detection. <http://www.cancer.org/cancer/cervicalcancer/moreinformation/cervicalcancerpreventionandearlydetection/cervical-cancer-prevention-and-early-detection-cervical-cancer-screening-guidelines> (Erişim Tarihi Aralık 2015).
 36. Ozan H. Pap smear ne zaman, nasıl, kimden. Uzmanlık sonrası eğitim ve güncel gelişmeler. *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi.* 2005;2:35-40.
 37. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. <http://www.acog.org/> (Erişim Tarihi: Aralık 2015).
 38. American Society of Cytopathology. <http://www.cytopathology.org/pap-test-hpv-frequently-asked-questions/> (Erişim Tarihi: Aralık 2015).
 39. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:1-17



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Subfertil erkeklerde vücut-kitle indeksi değeri ile sperm parametreleri ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of relationship between body-mass index and spermiogram parameters in subfertile males

Pınar Solmaz Hasdemir¹, Melek Bulut Kamal², Esat Çalık¹, Hasan Tayfun Özçakır^{1,2}

¹Celal Bayar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Manisa, Turkey

²Celal Bayar Üniversitesi İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezi, Manisa, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):299-303.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to evaluate the relationship between body-mass index and spermiogram parameters in subfertile male partners in male partner of the infertile couples.

Material and Methods: The study was conducted in Infertility Research and Treatment Center of a University Hospital. Hospital records of male partner of 102 infertile couple was considered and patients who had factors possibly had a negative effect on the results of the sperm analysis as chemical agent exposure and systemic disease were excluded, and a total of 94 patients included in the study after this evaluation. These 94 patients were divided in two groups (body-mass index ≤ 25 and body-mass index > 25) and results of the sperm analysis were compared between two groups as primary out-come of the study. These 94 patients were divided in two groups (body-mass index ≤ 30 and body-mass index > 30) and results of the sperm analysis were compared as secondary out-come of the study.

Results: The mean age (\pm standart deviation) of the 94 cases included in the study was 34.44 ± 5.58 . Distribution of the basal demographic characteristics of the cases according to the body-mass index were similar. Results of the statistical analysis based on the cut-off values of overweight (> 25) and obese (> 30) were similar in terms of volum, likefaction, total sperm count and total motile sperm count.

Conclusion: There was no relationship between body-mass index and sperm parameters calculating by conventional sperm analysis.

Key words: Infertility, body-mass index, obese, overweight, sperm analysis.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı infertilite yakınması ile hastaneye başvuran erkek eşlerde vücut-kitle indeksi değerleri ile sperm parametreleri arasında ilişki olup olmadığının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: İnfertilite yakınması ile bir Üniversite Hastanesi İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezine başvuran toplam 102 erkeğe ait hasta dosyası incelenmiş, kimyasal maruziyeti, sistemik hastalık mevcudiyeti gibi çalışma sonucunu etkileyebilecek özellikte olan olgular dışlandıktan sonra, toplam 94 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Söz konusu olguların dosyalarındaki boy, kilo ölçümüne göre vücut-kitle indeksleri hesaplanmış, spermiyogram analiz sonuçları kaydedilmiştir. Çalışmanın birincil amacı olarak, olgular vücut-kitle indeksi değeri ≤ 25 (normal) ve > 25 (aşırı kilolu) olmak üzere iki gruba ayrılarak gruplar arası sperm parametreleri karşılaştırıldı. İkincil amaç olarak ise, olgular vücut-kitle indeksi değeri ≤ 30 ve > 30 (obez) olmak üzere iki gruba ayrılarak gruplar arası sperm parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen toplam 94 olgunun yaş ortalaması 34.44 ± 5.58 (ortalama \pm standart sapma) şeklinde idi. Olguların bazal demografik verilerinin vücut-kitle indeksine göre dağılımı homojendir. Vücut-kitle indeksi değerine göre aşırı kiloluluk (> 25) ve obezite (> 30) sınırları olarak kabul edilerek yapılan her iki analiz sonucunda gruplar arasında volüm, likefaksiyon, total sperm sayısı ve total motil sperm sayısı yönlerinden anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Sonuç: Vücut-kitle indeksi değeri ile konvansiyonel spermiyogram ile değerlendirilen sperm parametreleri arasında bağlantı bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Aşırı kilolu, infertilite, obez, spermiyogram, vücut-kitle indeksi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Solmaz Hasdemir, Celal Bayar Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Manisa, Turkey, E-mail: solmaziyildiz@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 08.12.2015 Kabul tarihi/Accepted: 16.01.2016

GİRİŞ

Subfertilite, dünya genelinde çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir sağlık sorunudur¹. Günümüzde özellikle ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) olmak üzere yardımcı üreme teknikleri (YÜT), erkeğe ait subfertilite sorununu by-pass etmeye yardımcı olmaktadır. Ancak bu durum, mevcut sorunların etiolojisinin aydınlatılması ve nedene yönelik tedavi şeklinde olmamaktadır.

Obezite, özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere üreme çağındaki kadın ve erkeklerin ortak sorunudur². Obezitenin kadınlarda adet düzensizliği, ovulatuvar sorunlar ve bunların neticesinde de fertilitede azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir². Obez kadınlarda ayrıca infertilite tedavisi sırasında da yüksek doz gonadotropin ile indüksiyon ihtiyacı, düşük gebelik oranları ve artmış düşük oranları gibi sorunlarla da karşılaşılabilir³. Ancak, subfertilite olgularının %25-30'unu erkeklerin oluşturmasına rağmen, erkeklerde vücut-kitle indeksi (VKİ) ile spermogram sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar son yıllara kadar yetersiz kalmıştır⁴. 2010 yılında yayınlanan bir meta-analize göre sperm parametreleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirtilmiş olsa da⁵, 2013 yılına ait daha kapsamlı bir literatür derlemesi, artmış VKİ'nin, oligospermi ve azospermi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir⁶.

Bu çalışmanın amacı, ülkemiz subfertil erkeklerinde VKİ değeri ile sperm parametreleri arasında ilişki bulunup, bulunmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma retrospektif bir arşiv tarama çalışmasıdır. Celal Bayar Üniversitesi İnfertilite Araştırma ve Uygulama Merkezinde 1 Ocak 2015- 1 Temmuz 2015 tarihleri arasında infertilite tedavi programına infertilite yakınması ile başvurmuş çiftlerin erkek eşlerinden, sperm örneği vermiş olan toplam 102 olgunun hastane dosyaları başlangıçta çalışma için ayrılmıştır. Çalışmaya dahil edilme kriterleri olan primer infertilite, daha önce infertilite tedavisi (IUI ve/veya IVF) görmemiş olmak, ilk vizitte spermogram tahlili yapılması olarak belirlenmiştir.

Mesleki veya sağlık sebebi ile kimyasal madde veya yüksek ısı maruziyeti olan olgular ile sperm testi sonuçlarını direkt olarak etkileyebilecek bilinen bir hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

Spermogramın yapıldığı tarih öncesi 3 aylık süre içinde 5 olgu kimyasal madde, 3 olgu da yüksek ısı maruziyeti mevcudiyeti nedeniyle çalışma dışı bırakıldıktan sonra, toplam 94 olgu çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların dosyalarındaki boy, kilo ölçümüne göre VKİ'leri hesaplanmış, spermogram analiz sonuçları kaydedilmiştir. Merkezimiz rutini olarak, dosyalardaki kilo ve boy ölçümleri, hasta sperm örneğini vereceği gün sabah saatinde dosya doldurulduktan sonra merkezimize ait aynı sağlık çalışanı tarafından ve aynı cihazla yapılmaktadır. Sonrasında olgulardan sperm örneği vermesi istenmektedir (3-4 günlük cinsel perhiz sonrası).

Sperm analizleri, konvansiyonel olarak yapılmış ve Dünya Sağlık Örgütü yönergelerine göre değerlendirilmiştir. Buna göre, Macle Chamber kamera ile sperm sayımı yapılmış, incelenen tüm spermogramlarda volüm, lifaksiyon, viskozite, sperm sayısı, motilite, progresif motilite, peroksidaz pozitif lökosit varlığı ve Kruger morfolojisi bakılmıştır.

Hesaplanmış VKİ değerlerine göre olgular birincil olarak aşırı kilolu (VKİ >25) ve normal (VKİ ≤25) olarak iki gruba ayrılmış ve her iki grup olgulara ait sperm parametreleri karşılaştırılmıştır. İkincil olarak da obez (VKİ >30) ve obez olmayan (VKİ ≤30) olgular olarak iki gruba ayrılarak gruplar arası sperm parametreleri karşılaştırılmıştır.

Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Retrospektif bir dosya tarama çalışması olması nedeniyle olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır, ancak merkezimizin rutini olarak her hastanın dosyasında bilgilerinin bilimsel amaçlı kullanılabilmesine dair onamı mevcuttur.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS-21 (SPSS, Chicago, IL) istatistik programına yüklenerek analiz edilmiştir. İstatistik karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sayısal verilerin analizi Student's t-testi ile, kategorik verilerin değerlendirmesi ise ki-kare testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan veriler için ise Mann-Whitney U testi yapılmış, örneklem boyutu küçük olan olgularda Fisher's exact test kullanılmıştır. P-değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 94 olgunun yaş ortalaması 34.44 ± 5.58 (ortalama \pm standart sapma) şeklinde idi. Olguların bazal demografik verilerinin VKİ' ne göre dağılımı homojendir (Tablo 1). VKİ ≤ 25 ve > 25 olan olgulara ait sperm parametreleri arası ilişki Tablo-2' de verilmiştir. Buna göre VKİ aşırı kilolu olan ve olmayan olgularda sperm

parametreleri açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır.

Karşılaştırmalar VKİ eşik değeri 30 kabul edilerek tekrar yapıldığında, toplam 75 olgunun VKİ değerinin ≤ 30 olduğu, 19 olgunun da VKİ değerinin > 30 olduğu, gruplar arasında volüm ($p=0.620$), likefaksiyon ($p=0.834$), total sperm sayısı ($p=0.637$) ve total motil sperm sayısı ($p=0.559$) yönlerinden anlamlı fark olmadığı bulunmuştur.

Tablo1- Olguların bazal demografik verilerinin vücut-kitle indeksine göre dağılımı

	VKİ (≤ 25) (n=31)	VKİ (> 25) (n=63)	p-değeri
Yaş	34.19 ± 4.66	34.57 ± 6.02	0.760*
Evlilik süresi	7.35 ± 4.81	7.45 ± 5.06	0.931*
Varikosel varlığı	%32.3	%17.5	0.121 [†]

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler '%' olarak verilmiştir.

VKİ: vücut-kitle indeksi, *student t-testi, [†]chi-square

Tablo 2- Vücut-kitle indeksi normal ve normalin üstünde olan olguların sperm parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	VKİ (≤ 25) (n=31)	VKİ (> 25) (n=63)	p-değeri
Volüm	2.93 ± 1.60	2.93 ± 1.66	0.980*
Likefaksiyon	18.71 ± 9.65	21.42 ± 13.95	0.274*
Viskozite	%6.5	%12.7	0.488 [†]
Sperm sayısı	38.51 ± 29.96	30.35 ± 23.35	0.151*
Toplam sperm sayısı	97.27 ± 75.65	91.39 ± 89.04	0.753*
Motilite	41.00 ± 17.83	44.03 ± 17.04	0.428*
Progresif motilite	36.22 ± 16.84	38.61 ± 17.20	0.525*
TMSS	43.85 ± 40.17	39.78 ± 41.86	0.655*
PPlök	3.54 ± 5.71	1.87 ± 2.89	0.132*
Sperm sayısı	18.76 ± 18.79	18.43 ± 18.15	0.935*
Normal sperm	1.96 ± 1.13	2.16 ± 1.36	0.521*
Baş anomalisi	85.29 ± 28.65	74.46 ± 38.44	0.129*
Boyun anomalisi	2.90 ± 1.65	3.25 ± 1.04	0.390*
Kuyruk anomalisi	2.26 ± 1.52	2.58 ± 1.77	0.505*

Sayısal veriler ortalama \pm standart sapma, kategorik veriler '%' olarak verilmiştir.

VKİ: vücut-kitle indeksi, TMSS: total motil sperm sayısı, PPlök: peroksidaz pozitif lökosit, *student t-testi, [†]fisher's exact test

TARTIŞMA

Erkeklerde artmış kilo ve obezitenin endokrin bozukluklara yol açtığı, ve buna bağlı olarak üreme kapasitesinin etkilenebildiği bilinmektedir⁷. Ancak VKİ'nin semen kalitesi üzerine etkisine dair yapılmış çalışmaların sonuçları net değildir. Danimarka'da 612 infertil çift üzerinde yapılan bir çalışmada, erkek eşlerin VKİ'nin konvansiyonel semen parametreleri üzerine olan etkisi değerlendirilmiş ve sperm konsantrasyonu, total sperm sayısı, seminal volüm ve motilite ile VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Ayrıca artmış VKİ'nin, YÜT üzerine de olumsuz etkisi olmadığı bildirilmiştir⁷. Hayvan (kemirgen)

modellerinde, diyet kaynaklı erkek obezitesinin sperm motilite ve sayısını azalttığı, epididimal sperm transit zamanını uzattığı, normal morfolojideki sperm oranını azalttığı bildirilmiştir^{8,9}. Ancak bir kemirgen çalışmasında, 16 hafta boyunca yağdan zengin beslenen kemirgenlerde sperm motilitesinin etkilendiği bildirilmiştir¹⁰.

İnsanlarda da konu hakkındaki yayınların sonuçları çelişkilidir. Örneğin, 35 yayının değerlendirildiği bir metaanalize göre, yalnızca 13 olguda ileri doğru sperm motilitesinin azaldığı, 29 yayından yalnızca dokuzunda normal morfolojideki sperm sayısının azaldığı bildirilmiştir¹¹. Bunun sebebi, muhtemelen

sigara- alkol içiciliği, yaşam tarzı, metabolik sendrom varlığı gibi birçok faktörün de sperm parametrelerindeki etkilenmede rolü olmasından kaynaklanmaktadır. Yakın zamanda yapılmış 21 çalışmanın sonuçlarını değerlendiren bir sistematik derlemede, aşırı kilo ve obezitenin oligozoospermi (düşük sperm sayısı) ve azoospermi (sperm yokluğu) ile ilişkili olduğu bildirilmiştir⁶. Bu sonuçlar, daha önce yapılmış 5 çalışmayı değerlendiren ve böyle bir bağlantı saptanmadığını bildiren diğer bir sistematik derlemenin sonuçları ile uyumlu değildir⁵. Bu da önceki derlemedeki yayın sayısının azlığı ile ilgili olabilir. Çalışmamızda sigara, alkol içiciliği, kimyasal maruziyeti gibi sperm parametrelerini etkileyebilecek değişkenlere göre grupları homojenize etmemize rağmen, Mac Donald AA ve arkadaşlarına benzer olarak konvansiyonel sperm parametreleri ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Abnormal VKİ'nin sperm konsantrasyon veya total sperm sayısında azalmaya yol açtığı, sperm motilitesinde azalma ve morfolojik anomalilerin oranında artışa neden olduğu bildirilmiştir^{4,12}. Ancak diğer bazı çalışmalarda bu ilişkinin varlığı doğrulanamamıştır¹³⁻¹⁵. Bu durumun sebebi, konvansiyonel sperm değerlendirme parametrelerinin yetersiz oluşu olabilir.

Yüksek VKİ, sperm kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu gibi sperm fonksiyonlarındaki bozukluklar ile ilgili olarak YÜT sonuçlarına olumsuz etki ediyor olabilir^{16,17}. İntramembranöz kolesterol artışına sekonder sperm membran defektleri ortaya çıkacağı varsayımı ile ilgili olarak, zona pellusida'ya sperm giriş kapasitesinin değerlendirilmesi de bu yöntemlerden biridir. Ancak Sermondade N ve arkadaşlarının 306 olgu üzerinde yapmış oldukları analize göre, VKİ'nin gerek konvansiyonel sperm parametreleri, gerekse sperm-zona pellusida bağlanma yeteneği üzerine etkisi olmadığını bildirmişlerdir¹⁵.

Reproduktif dönemdeki 852 normal, sağlıklı erkeğin sperm parametrelerinin VKİ'ne göre değerlendirildiği kesitsel bir çalışmaya göre, sperm konsantrasyonu, motilitesi ve total sperm sayısının VKİ'leri normalden fazla ve obez olan olgularda VKİ normal olan olgulara göre daha az olduğu, buna karşılık sperm morfolojisinin gruplar arasında benzer olduğu bildirilmiştir¹⁸. Obezite ve VKİ artışı, son yıllarda dünya ile benzer şekilde ülkemizde de artan bir sağlık sorunu haline almıştır. VKİ'nin sperm parametreleri üzerine olan etkisi netlik kazanmamış olduğundan, ülkemizdeki mevcut

ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ancak mevcut çalışma sonuçlarına göre, normale göre artmış VKİ olan veya obezitesi bulunan çalışma gruplarında VKİ normal olan olgularla benzer sperm sayı, konsantrasyon, motilite ve morfolojik yapıda olduğu saptanmıştır. Çalışma retrospektif bir çalışmadır. Her ne kadar merkez disiplini gereği dosyalardaki bilgiler titizlikle ve düzenli kaydedilmiş olsa dahi, grupların randomize edildiği prospektif bir çalışma olmaması ve gruplardaki olgu sayılarının göreceli olarak düşük oluşu, çalışmaya ait kısıtlılıklardır.

Sonuç olarak, VKİ'nin konvansiyonel sperm parametreleri üzerine belirgin etkisi bulunmamaktadır. VKİ'nin fertilitite ve üremeye yardımcı teknikler üzerindeki etkisinin değerlendirildiği geniş olgu sayılı ulusal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Taylor A. ABC of subfertility: extent of the problem. *Br Med J.* 2003;327:434-36.
2. Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14:482-7.
3. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13:433-44.
4. Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, Parks A, Carrell DT, Meikle AW. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril.* 2008;90:2222-5.
5. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16:293-311.
6. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2013;19:221-31.
7. Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian J Androl.* 2014;16:749-54.
8. Fernandez CD, Bellentani FF, Fernandes GS, Perobelli JE, Favareto AP, Nascimento AF et al. Diet-induced obesity in rats leads to a decrease in sperm motility. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:32.
9. Duale N, Steffensen IL, Andersen J, Brevik A, Brunborg G, Lindeman B. Impaired sperm chromatin integrity in obese mice. *Andrology.* 2014;2:234-43.

10. Palmer NO, Fullston T, Mitchell M, Setchell BP, Lane M. SIRT6 in mouse spermatogenesis is modulated by diet-induced obesity. *Reprod Fertil Dev.* 2011;23:929-39.
11. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian J Androl.* 2015;17:450-8.
12. Paasch U, Grunewald S, Kratzsch J, Glander HJ. Obesity and age affect male fertility potential. *Fertil Steril.* 2010;94:2898-901.
13. Aggerholm AS, Thulstrup AM, Toft G, Ramlau-Hansen CH, Bonde JP. Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile. *Fertil Steril.* 2008;90:619-26.
14. Duits FH, van Wely M, van der Veen F, Gianotten J. Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertil Steril.* 2010;94:1356-9.
15. Sermondade N, Dupont C, Faure C, Boubaya M, Cédric-Durnerin I, Chavatte-Palmer P, et al. Body mass index is not associated with sperm-zona pellucida binding ability in subfertile males. *Asian J Androl.* 2013;15:626-9.
16. Liu DY, Baker HW. High frequency of defective sperm-zona pellucida interaction in oligozoospermic infertile men. *Hum Reprod.* 2004;19:228-33.
17. Oehninger S, Mahony M, Ozgur K, Kolm P, Kruger T, Franken D. Clinical significance of human sperm-zona pellucida binding. *Fertil Steril.* 1997;67:1121-7.
18. Sekhvat L, Moein MR. The effect of male body mass index on sperm parameters. *Aging Male.* 2010;13:155-8.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1h-pirazol türevi bazı bileşiklerin benzodiazepin reseptörleri aracılıklı anksiyolitik-benzeri etkileri

Benzodiazepine receptors mediated anxiolytic-like effects of some 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1h-pyrazole derivatives

Özgür Devrim Can¹, Nazlı Turan¹, Feyza Alyu¹

¹Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):304-315.

Abstract

Purpose: Pyrazole is a heterocycle structure characterized by a five-membered ring of three carbon and two adjacent nitrogen atoms. Numerous compounds including pyrazole nucleus have been reported to possess wide diverse of pharmacological activities related to central nervous system. Based on this knowledge, in the present study, we planned to examine probable anxiolytic-like effects of eighteen 1,5-diaryl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivative test compounds (2a-s) which previously synthesized by our research group.

Material and Methods: Anxiolytic activity potential of the test compounds (100 mg/kg, i.p) was evaluated in mice using hole-board and plus-maze tests. An antagonism study was conducted with flumazenil (3 mg / kg, ip), a GABA-benzodiazepine receptor blocker, in order to investigate mechanism of the anxiolytic-like activities.

Results: In the hole-board tests, compounds 2g, 2h, 2k and 2s significantly increased total number of the head-dipping behavior and number of the explored holes. In the plus-maze tests, the same compounds increased the time spent in the open arms and the number of entries into the open arms. These findings indicated that these four compounds have anxiolytic-like effects. Reference drug diazepam (1 mg/kg, i.p) also showed its anxiolytic activity in both of the tests, as expected.

Conclusion: Benzodiazepine receptors mediated the anxiolytic-like effects of 2g, 2h, 2k and 2s coded 1,3,5-triaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivative compounds.

Key words: Anxiolytic, 4,5-dihydro-1H-pyrazole, flumazenil, hole-board test, elevated plus-maze tests

Öz

Amaç: Pirazol, üç karbon atomundan ve yan yana iki azot atomundan oluşan beş üyeli heterosiklik bir halka sistemidir. Literatürde pirazol çekirdeği taşıyan kimyasal bileşiklerin santral sinir sistemi üzerinde önemli bir etkinlik potansiyeli olduğuna ilişkin çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür. Bu bilgiden hareketle, bu çalışmada, araştırma grubumuz tarafından sentezlenmiş olan onsekiz adet 1,5-diaril-3- [4- (metilsülfonil) fenil] -4,5-dihidro-1H-pirazol türevi bileşiğin (2a-s) olası anksiyolitik-benzeri aktiviteleri yönünden araştırılması planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Test bileşiklerinin (100 mg/kg, ip) anksiyolitik aktivite potansiyelleri, farelerde, delikli tahta ve yükseltilmiş artı-labirent testleri ile değerlendirilmiştir. Anksiyolitik-benzeri etkinliğe aracılık eden mekanizmaları araştırmak üzere GABA-A benzodiazepin reseptör blokörü flumazenil (3 mg/kg, i.p) ile antagonizma çalışması yapılmıştır.

Bulgular: Serideki 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşikler, farelerin delikli tahta testlerinde ölçülen toplam baş daldırma ve keşfedilen delik sayılarını anlamlı olarak artırmıştır. Aynı bileşikler, yükseltilmiş artı-labirent testi uygulanan farelerin hem açık kola giriş sayılarını hem de açık kolda kalma sürelerini anlamlı biçimde artırmıştır. Bu bulgular, söz konusu dört bileşiğin anksiyolitik-benzeri etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur. Diğer yandan, referans ilaç olarak kullanılan diazepam (1 mg / kg, ip) da hem delikli tahta hem de yükseltilmiş artı-labirent testlerinde beklenen anksiyolitik aktiviteyi göstermiştir. **Sonuç:** 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin anksiyolitik-benzeri etkilerine benzodiazepin reseptörleri aracılık etmektedir.

Anahtar kelimeler: anksiyolitik, 4,5-dihidro-1H-pirazol, delikli tahta testi, flumazenil, yükseltilmiş artı labirent testi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Özgür Devrim Can, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Turkey E-mail adres: ozgurdt@anadolu.edu.tr
Geliş tarihi/Received: 20.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 29.12.2015

GİRİŞ

Pirazol üç karbon atomundan ve yan yana iki azot atomundan oluşan beş-üyel heterosiklik bir halka sistemidir. Literatürde bu heterosiklik yapıyı taşıyan kimyasal bileşiklerin çeşitli farmakolojik aktiviteler gösterdiğine ilişkin çok sayıda çalışmaya rastlamak mümkündür.

4,5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin terapötik etki potansiyellerini değerlendirmek üzere yapılan literatür taramalarında, bu bileşiklerin özellikle kemoterapötik¹⁻⁴, antinosiseptif⁵⁻¹⁰, anti-inflamatuar^{5,9,11-13} ve antipiretik^{9,14} etkinlik yönünden kayda değer bir aktivite profilleri olduğu dikkati çekmektedir. 4,5-dihidro-1H-pirazol türevi bileşiklerin anti-inflamatuar, antinosiseptif ve antipiretik etkinliklerini ortaya koyan önceki çalışmalar, bu halka sistemini taşıyan kimyasal bileşiklerin non-steroidal anti-inflamatuar (NSAI) ilaçlara benzer bir farmakolojik etki potansiyeline sahip olabileceğine işaret etmiştir. Nitekim klinikte kullanılan metamizol ve nifenazon gibi bazı NSAI ilaçların kimyasal yapılarında pirazol halkasını taşıdığı bilinmektedir^{15,16}.

4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri ile ilgili olarak dikkat çeken diğer bir aktivite alanı ise santral sinir sistemidir. Bu yapıya sahip bileşiklerin santral sinir sistemine geçerek önemli farmakolojik aktiviteler gösterdikleri çok kez rapor edilmiştir. Bunlardan en dikkat çekici olanlar söz konusu bileşiklerin antidepresan¹⁷⁻²⁴, antikonvülzan^{22,25-27}, nöroprotektif²⁸⁻³⁰ ve anksiyolitik^{18,20} etkilerinin bildirildiği çalışmalardır. Bazı 4,5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin antinosiseptif etkilerini de santral mekanizmalar ile ilişkilendiren çalışmalara rastlamak mümkündür^{6,8,10,31}. Söz konusu türevlerin antinosiseptif etkilerine periakvaduktal gri'de on/off hücre ateşlemesinde azalma³², opioid mekanizmaların stimülasyonu^{6-8,32}, spinal serotonerjik reseptörlerin ve $\alpha 2$ adrenoseptörlerin aktivasyonu³¹ gibi çeşitli santral mekanizmaların aracılık ettiği gösterilmiştir.

4,5-dihidro-1H-pirazol türevi bileşiklerin santral sinir sistemi ile de ilişkili olabilen yaygın farmakolojik etki potansiyellerinden hareketle araştırma grubumuz tarafından 18 adet 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin olası antidepresan aktiviteleri²⁴ ve

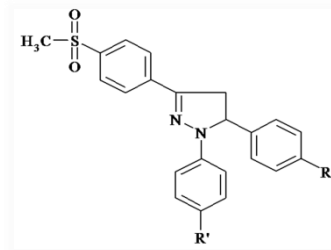
antinosiseptif etki potansiyelleri³³ araştırılmıştır. Antidepresan-benzeri aktivite, modifiye zorlu yüzdürme ve kuyruktan asma testleri kullanılarak değerlendirilmiş ve serideki bileşiklerden 2a, 2h, 2j, 2k, 2l, 2m ve 2n kodlu olanların anlamlı ölçüde antidepresan-benzeri etkiye sahip olduğu görülmüştür²⁴. Test bileşiklerinin olası antinosiseptif etkinlikleri ise sıcak plaka, kuyruk sıkıştırma ve asetik asid ile indüklenen kıvrınma testi ile değerlendirilmiş ve aynı seriden 2c, 2e, 2g, 2h, 2j, 2l, 2m kodlu bileşiklerin anlamlı düzeyde akut antinosiseptif etkinlik gösterdikleri belirlenmiştir³³.

Bu çalışmada ise söz konusu test bileşiklerinin anksiyolitik-benzeri etkinlik açısından taranması planlanmıştır. Ayrıca, GABAA/benzodiazepin reseptör antagonisti flumazenil ile antagonizma çalışmaları yapılarak, söz konusu farmakolojik etkiye aracılık eden mekanizmalara ilişkin bir yaklaşım da sağlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bileşiklerin sentezi

1,5-diaril-3-[4-(metilsulfonyl)fenil]-4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri (2a-s), 3-(4-süstitüte fenil)-1-[4-(metilsulfonyl)fenil]-2-propen-1-on'ların sıcak asetik asitte fenilhidrazin hidroklorid türevleri ile muamele edilmesi sonucunda sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, 1H-NMR, 13C-NMR ve kütle spektrometrisi verileri ve elemental analiz ile aydınlatılmıştır.



Şekil 1. Test maddelerinin genel kimyasal yapısı

Test edilen bileşiklerin sentez protokolü ve ilgili spektral verileri çalışma grubumuz tarafından önceden rapor edilmiştir 24. Test bileşiklerinin genel kimyasal yapısı Şekil 1'de ve her bir test bileşiğinin süstitüte edildiği gruplar ise Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. 4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test maddelerinin süstitüe edildiği gruplar

Bileşik	Moleküler Formül	R	R'
2a	C22H18ClFN2O2S	F	Cl
2b	C22H18F2N2O2S	F	F
2c	C22H18BrFN2O2S	F	Br
2d	C23H21FN2O3S	F	OMe
2e	C23H21FN2O2S	F	Me
2f	C23H21ClN2O3S	Cl	OMe
2g	C22H18ClFN2O2S	Cl	F
2h	C23H21ClN2O2S	Cl	Me
2i	C22H18BrClN2O2S	Cl	Br
2j	C22H18Cl2N2O2S	Cl	Cl
2k	C23H21BrN2O3S	Br	OMe
2l	C22H18BrFN2O2S	Br	F
2m	C23H21BrN2O2S	Br	Me
2n	C22H18Br2N2O2S	Br	Br
2o	C22H18BrClN2O2S	Br	Cl
2p	C22H19BrN2O2S	Br	H
2r	C22H19ClN2O2S	Cl	H
2s	C22H19FN2O2S	F	H

Deney hayvanları

Deneyler için, 30-35 g ağırlığında, erişkin Balb/c erkek fareler kullanılmıştır. Deney hayvanları 24±10C sıcaklıktaki, 12 saat karanlık 12 saat aydınlık döngüsüne sahip odalarda barındırılmıştır. Deney süresince sıcaklık, ses ve aydınlatma koşulları sabit tutulmuştur.

Deney hayvanları, ortama alışmaları ve uyum sağlamaları amacıyla deneye başlanmadan en az 48 saat önce laboratuvara getirilmiştir. Bu çalışmanın deneysel protokolü Anadolu Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Karar tarihi: 4.3.2015; karar no: 2015-11).

Test maddelerinin uygulanması

Test bileşikleri (100 mg/kg) çiçek yağı içerisinde çözülmüş ve intraperitoneal (i.p) yolla uygulanmıştır²⁴. Kontrol grubunda bulunan hayvanlara da aynı hacimde (0,1 mL) çözücü (çiçek yağı) enjekte edilmiştir. Test bileşiklerinin dozları, laboratuvarımızda 4,5-dihidro-1H-pirazol türevi çeşitli bileşikler ile daha önce yapılmış olan çalışmalar doğrultusunda seçilmiştir.

Referans anksiyolitik ilaç olarak kullanılan diazepam ise serum fizyolojik içinde çözülmüş ve 1 mg/kg dozda i.p yolla uygulanmıştır. Anksiyeteyi değerlendirmekte kullanılan testler, uygulanmalardan 30 dakika sonra başlatılmıştır.

Davranış deneyleri

Delikli tahta deneyleri

Farelerin keşif davranışları, delikli tahta cihazı (Ugo Basile, no. 6650, Varese, İtalya) ile değerlendirilmiştir³⁴⁻³⁷. Delikli tahta cihazı, 16 adet 3 cm çaplı eşdeğer delik içeren 40×40 cm²'lik gri pleksiglas bir panelden oluşmuştur. Cihaz yerden 15 cm yüksekte konumlandırılmıştır. Uygulamalardan 30'ar dakika sonra, hayvanlar tek tek, sırtı gözlemciye dönük biçimde cihazın merkezine konulmuş ve cihazın üzerindeki delikleri keşfetmek üzere serbest bırakılmıştır. Farelerin cihaza konulmasından itibaren, tahta üzerindeki 16 delikten kaç tanesini keşfettiği (keşfedilen delik sayısı) ve bu deliklere kafasını kaç kez daldırdığı (toplam baş daldırma) 5 dakikalık süre boyunca kaydedilmiştir.

Yükseltilmiş artı şekilli labirent deneyleri

Farelerin anksiyete şiddetleri, yükseltilmiş artı şekilli labirent deneyleri (Ugo Basile, no. 40143, Varese, İtalya) ile değerlendirilmiştir³⁸. Bu çalışmada kullanılan yükseltilmiş artı şekilli düzenek iki açık (35 cm x 5 cm), iki kapalı koldan (35 cm x 5 cm x 15 cm) ve bunların birleştiği merkez bölgeden oluşan, yerden 60 cm yukarıda konumlanmış olan artı şeklinde bir labirenttir. Beş dakikalık ölçüm süresi boyunca, farelerin açık ve kapalı kollara giriş sayıları ve bu kollarda geçirdiği süreler kaydedilmiştir. Hayvanların açık kola giriş sayısının, her iki kola

toplam giriş sayısına oranının yüzdesi (%AKGS) ve açık kolda geçirdikleri sürenin, her iki kolda kaldıkları toplam süreye oranının yüzdesi (%AKKS), anksiyete şiddetlerinin belirlenmesi için ölçüt olarak kabul edilmiştir³⁹.

Antagonizma çalışmaları

Test edilen bileşiklerden anksiyolitik-benzeri aktivite gösterenler tespit edildikten sonra, söz konusu etkinin mekanizmasına ilişkin bir yaklaşım sağlamak amacıyla benzodiazepin reseptör blokörü flumazenil (Flu) kullanılarak antagonizma çalışması yapılmıştır. Bu amaçla serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlanan Flu, bileşiklerin enjeksiyonlarından 15'er dakika önce 3 mg/kg dozda i.p olarak uygulanmıştır. Daha sonra yukarıda tarif edilen deney protokolü aynen tekrar edilmiştir⁴⁰.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için Graphpad Prism ver. 4.03 paket programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve ardından Tukey HSD çoklu karşılaştırma testleri uygulanarak değerlendirilmiştir. Grafiklerin çizimleri için, Graphpad Prism ver. 4.03 programından

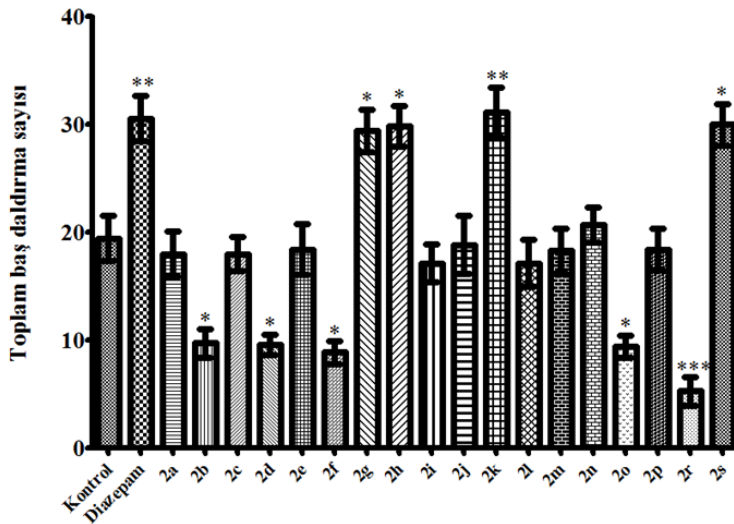
yararlanılmıştır. Sonuçlar, ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Delikli tahta deneyleri

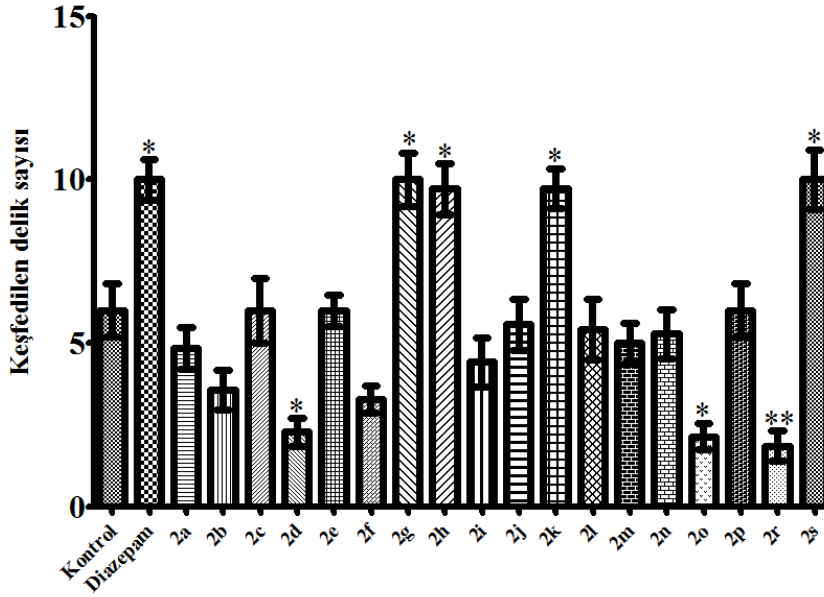
1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test bileşiklerinin (100 mg/kg) ve referans ilaç diazepam'ın (1 mg/kg) farelerin delikli tahta testine ölçülen toplam baş daldırma sayıları üzerine etkileri Şekil 2'de [$F(19.140) = 18.07, P < 0.001$], keşfedilen delik sayısı üzerine etkileri ise Şekil 3'de [$F(19.120) = 14.94, P < 0.001$] gösterilmiştir.

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Tukey HSD testi sonuçları, diazepam'ın ($p < 0.01$) ve 2g ($p < 0.05$), 2h ($p < 0.05$), 2k ($p < 0.01$) ve 2s ($p < 0.05$) kodlu test bileşiklerinin delikli tahta cihazında ölçülen toplam baş daldırma sayılarını kontrol grubunun toplam baş daldırma sayısına göre anlamlı ölçüde artırdığını ortaya koymuştur. Benzer biçimde, gerek diazepam ($p < 0.05$) ve gerekse 2g ($p < 0.05$), 2h ($p < 0.05$), 2k ($p < 0.05$) ve 2s ($p < 0.05$) kodlu test bileşiklerinin uygulanması farelerin keşfettikleri delik sayısında anlamlı bir artışa neden olmuştur.



Şekil 2. Diazepamın (1 mg/kg) ve 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test maddelerinin (100 mg/kg), farelerin delikli tahta testine ölçülen toplam baş daldırma sayıları üzerine etkileri.

Kontrolle göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$. Tek yönlü varyans analizi, takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$.



Şekil 3. Diazepamın (1 mg/kg) ve 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test maddelerinin (100 mg/kg), farelerin delikli tahta testine “keşfettikleri delik sayısı” üzerine etkileri.

Kontrolle göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$.

Yükseltilmiş artı şekilli labirent deneyleri

1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test bileşiklerinin (100 mg/kg) ve referans ilaç diazepam'ın (1 mg/kg) farelerin yükseltilmiş labirent testine ölçülen %AKGS parametreleri üzerine etkileri Şekil 4'de [$F(19,140) = 11.12, P < 0.001$] ve %AKKS parametreleri üzerine etkileri ise Şekil 5'de [$F(19,140) = 14.16, P < 0.001$] gösterilmiştir.

Çoklu karşılaştırma için uygulanan Tukey HSD testi sonuçları, diazepam'ın ($p < 0.01$) ve 2g ($p < 0.05$), 2h ($p < 0.05$), 2k ($p < 0.05$) ve 2s ($p < 0.05$) kodlu test bileşiklerinin farelerin yükseltilmiş labirent testine ölçülen %AKGS parametrelerini kontrol grubunun %AKGS parametrelerine göre anlamlı ölçüde artırdığını ortaya koymuştur. Benzer biçimde, gerek diazepam ($p < 0.05$) ve gerekse 2g ($p < 0.05$), 2h ($p < 0.01$), 2k ($p < 0.05$) ve 2s ($p < 0.05$) kodlu test bileşiklerinin uygulanması farelerin %AKKS parametrelerinde de anlamlı bir artışa neden olmuştur.

Gerek delikli tahta gerekse yükseltilmiş labirent testlerine etkili bulunan 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu

bileşikler, farelerin kapalı kola giriş sıklığında kontrol değerlerine göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır (Şekil 6).

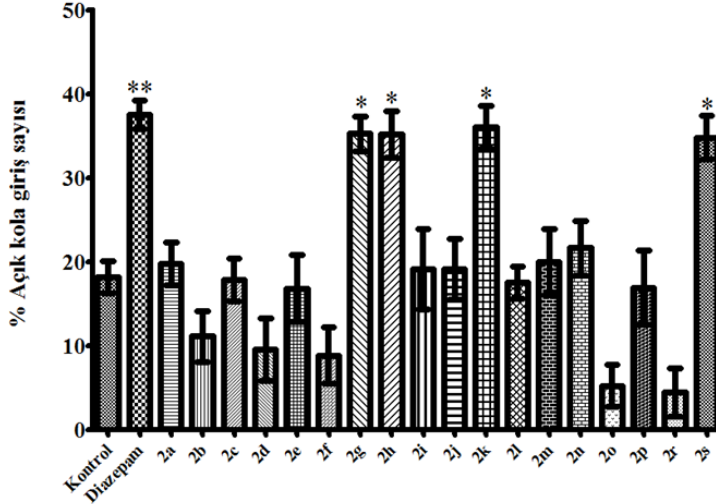
Antagonizma çalışmalarının sonuçları

Flumazenil (3 mg/kg) ön-uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen “toplam baş daldırma sayısı” parametresi üzerine etkisi Şekil 7'de [$F(10,66) = 9.14, P < 0.001$]; “keşfedilen delik sayısı” üzerine etkisi ise Şekil 8'de gösterilmiştir [$F(10,66) = 14.78, P < 0.001$].

Flumazenil ön-uygulaması gerek diazepam'ın, gerekse, 2g, 2h, 2k, ve 2s kodlu bileşiklerin, toplam baş daldırma sayısını artırıcı etkilerini ortadan kaldırmıştır (diazepam için $p < 0.05$; 2g için $p < 0.05$; 2h için $p < 0.01$; 2k için $p < 0.01$; 2s için $p < 0.01$) (Şekil 7). Flumazenil ile yapılan antagonizma çalışması sonucunda, toplam baş daldırma sayılarına benzer şekilde, farelerin keşfettikleri delik sayılarında da 2g, 2h, 2k, 2s kodlu bileşikler ve diazepam ile indüklenen artış ortadan kalkmıştır (2g için $p < 0.001$; 2h için $p < 0.001$; 2k için $p < 0.001$; 2s için $p < 0.001$; diazepam için $p < 0.001$) (Şekil 8).

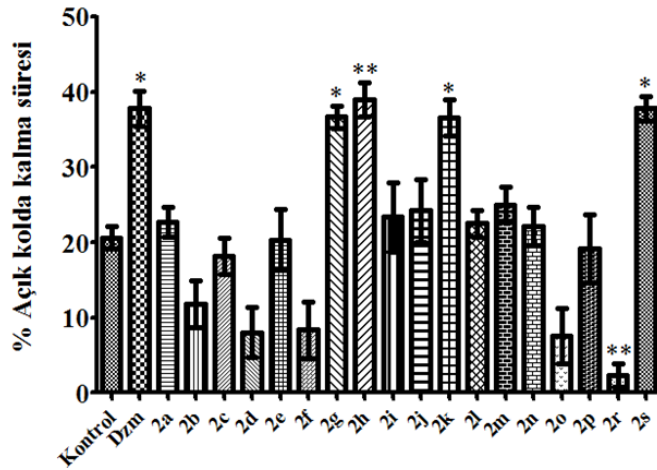
Flumazenil (3 mg/kg) ön-uygulamasının yükseltmiş labirent testinde ölçülen %AKGS parametresi üzerine etkileri Şekil 9'de [$F(10,66) = 14.83, P <$

0.001]; %AKKS üzerine etkileri ise Şekil 10'da gösterilmiştir [$F(10,66) = 11.26, P < 0.001$].



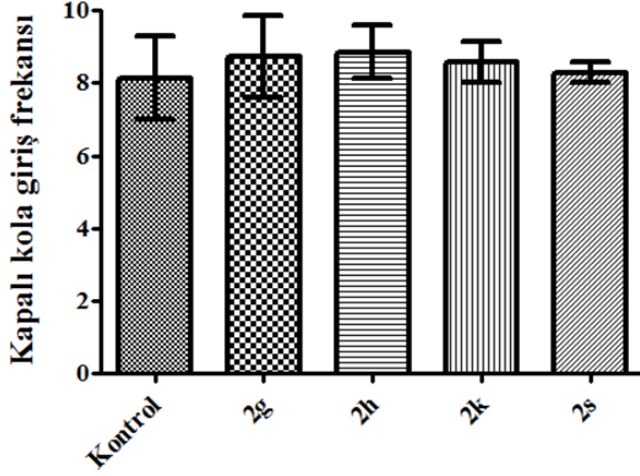
Şekil 4. Diazepam'ın (1 mg/kg) ve 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test maddelerinin (100 mg/kg), yükseltmiş labirent testi uygulanan farelerdeki "açık kola giriş sayısının yüzdesi" üzerine etkileri.

Kontrole Göre Anlamlı Farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$



Şekil 5. Diazepam'ın (1 mg/kg) ve 1,3,5-triaril-4,5-dihidro-1H-pirazol türevi test maddelerinin (100 mg/kg), yükseltmiş labirent testi uygulanan farelerdeki "açık kolda kalma süresinin yüzdesi" üzerine etkileri.

Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$

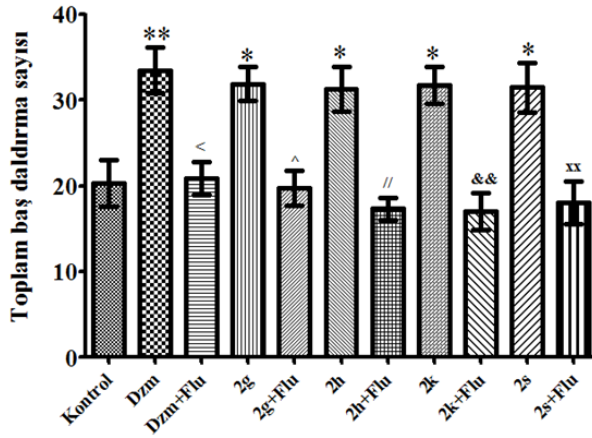


Şekil 6. 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin (100 mg/kg), yükseltilmiş labirent testi uygulanan farelerdeki “kapalı kola giriş frekansı” üzerine etkileri.

Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, n=7.

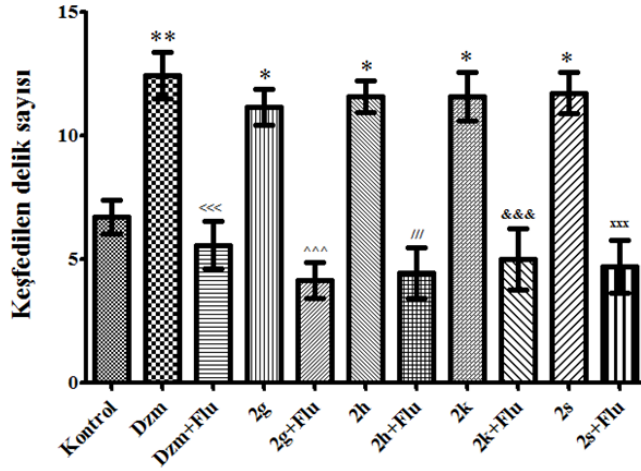
Flumazenil ön-uygulaması, gerek diazepam'ın, gerekse 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu test bileşiklerinin, farelerin %AKGS parametresini artırıcı etkilerini ortadan kaldırmıştır (diazepam için $p<0.001$; 2g için $p<0.001$; 2h için $p<0.01$; 2k için $p<0.01$; 2s için $p<0.001$) (Şekil 9). Flumazenil ile yapılan antagonizma çalışması, toplam baş daldırma

sayılarına benzer şekilde, farelerin %AKKS parametreleri de 2g, 2h, 2k, 2s kodlu bileşikler ve diazepam ile indüklenen artışı da ortadan kaldırmıştır (2g için $p<0.05$; 2h için $p<0.01$; 2k için $p<0.05$; 2s için $p<0.001$; diazepam için $p<0.001$) (Şekil 10).



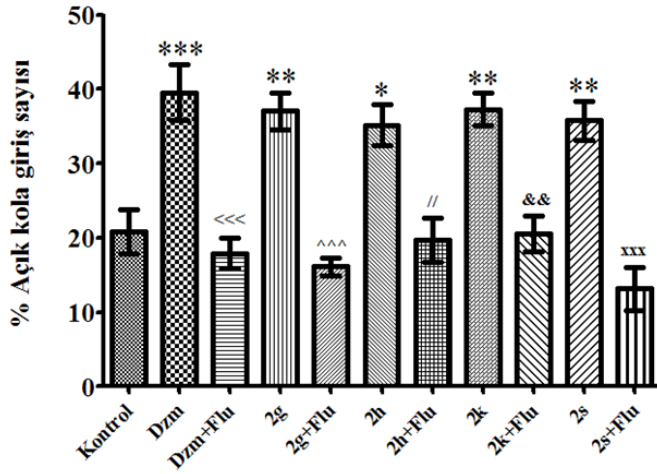
Şekil 7. Flumazenil (3 mg/kg) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen “toplam baş daldırma sayısı” parametresi üzerine etkisi.

Kontrolle göre anlamlı farklılık * $p<0,05$, ** $p<0,01$; Dzm grubuna göre anlamlı farklılık < $p<0,05$; 2g grubuna göre anlamlı farklılık ^ $p<0,05$; 2h grubuna göre anlamlı farklılık // $p<0,01$; 2k grubuna göre anlamlı farklılık && $p<0,01$; 2s grubuna göre anlamlı farklılık x $p<0,01$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, n=7.



Şekil 8. Flumazenil (3 mg/kg) ön uygulamasının delikli tahta testinde ölçülen “toplam baş daldırma sayısı” parametresi üzerine etkisi.

Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Dzm grubuna göre anlamlı farklılık <<< $p < 0,001$; 2g grubuna göre anlamlı farklılık ^^ $p < 0,001$; 2h grubuna göre anlamlı farklılık /// $p < 0,001$; 2k grubuna göre anlamlı farklılık &&& $p < 0,001$; 2s grubuna göre anlamlı farklılık xxx $p < 0,001$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$.



Şekil 9. Flumazenil (3 mg/kg) ön uygulamasının yükseltilmiş labirent testinde ölçülen “açık kola giriş sayısının yüzdesi” parametresi üzerine etkisi.

Kontrole göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$; Dzm grubuna göre anlamlı farklılık <<< $p < 0,001$; 2g grubuna göre anlamlı farklılık ^^ $p < 0,001$; 2h grubuna göre anlamlı farklılık /// $p < 0,01$; 2k grubuna göre anlamlı farklılık && $p < 0,01$; 2s grubuna göre anlamlı farklılık xxx $p < 0,001$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$.

TARTIŞMA

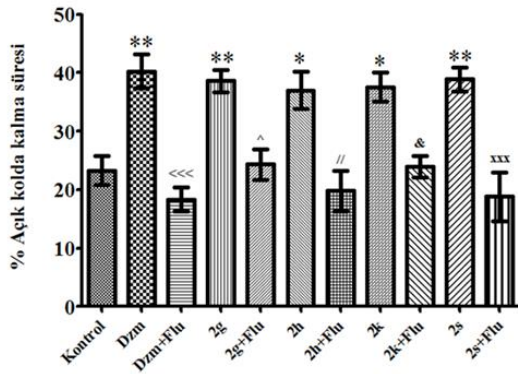
Bu çalışmada 4,5-dihidro-1H-pirazol türevi bazı bileşiklerin potansiyel anksiyolitik-benzeri etkileri delikli tahta ve yükseltilmiş artı-labirent testleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Kemirgenlerin

emosyonel durumunu değerlendirmeye ilişkin sık kullanılan bir yöntem³⁴ olan delikli tahta testinde, deney hayvanının test süresi boyunca düzenek üzerinde bulunan 16 adet deliğe “toplam kaç kez baş daldırdığı” ve bu süre boyunca eşdeğer özellikteki bu

deliklerden “kaç tanesini keşfedebildiği” gibi bazı parametreler değerlendirilmektedir³⁴⁻³⁶.

Bu çalışmada test edilen türevler içerisinde 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin, delikli tahta testinde ölçülen toplam baş daldırma (Şekil 2) ve keşfedilen delik (Şekil 3) sayılarını, kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde artırdığı gözlenmiştir. Bu bulgular akut olarak uygulanan bu dört 4,5-dihidro-1H-pirazol türevinin, hayvanların keşif davranışlarını artırdığına, diğer bir ifadeyle anksiyolitik-benzeri etki gösterdiğine işaret etmektedir.

Bu çalışmada, deney hayvanlarının anksiyete davranışlarının değerlendirilmesi için kullanılan diğer bir yöntem ise yükseltilmiş artı-labirent testidir. Bu test, kemirgenlerin yerden yüksek pozisyonda konumlanmış artı şekilli düzeneğin dar, açık ve yüksek olan kolundan kaçınmaları ve doğal eğilimleri gereği karanlık ve kapalı kolu tercih etmelerine esasına dayanmaktadır. Anksiyolitik ilaçların/bileşiklerin, anksiyoselektif özellikli bu testte %AKGS ve %AKKS parametrelerini anlamlı olarak artırdığı; anksiyojenik bileşiklerin ise söz konusu parametreleri azalttığı bilinmektedir⁴¹.



Şekil 10. Flumazenil (3 mg/kg) ön uygulamasının yükseltilmiş labirent testinde ölçülen “açık kolda kalma süresinin yüzdesi” parametresi üzerine etkisi.

Kontrolle göre anlamlı farklılık * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; Dzm grubuna göre anlamlı farklılık <<< $p < 0,001$; 2g grubuna göre anlamlı farklılık ^ $p < 0,05$; 2h grubuna göre anlamlı farklılık // $p < 0,01$; 2k grubuna göre anlamlı farklılık & $p < 0,05$; 2s grubuna göre anlamlı farklılık xxx $p < 0,001$. Tek yönlü varyans analizini takiben çoklu karşılaştırma için Tukey HSD testi uygulanmıştır, $n=7$.

Bu çalışmada yükseltilmiş artı-labirent testinde elde edilen veriler, test edilen 4,5-dihidro-1H-pirazol türevleri arasında 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin hem % AKGS (Şekil 4) ve hem de % AKKS (Şekil 5) değerlerini kontrol değerlerine göre anlamlı biçimde artırdığını ortaya koymuştur. Söz konusu dört bileşiğin anksiyolitik-benzeri etkinlik gösterdiğine işaret eden bu bulgular delikli tahta testinden elde edilen sonuçları da destekler özelliindedir. Referans ilaç olarak kullanılan diazepam (1 mg/kg) da hem yükseltilmiş artı-labirent hem de delikli tahta testlerinde beklenen anksiyolitik etkisini göstermiştir (Şekil 2-5).

Diğer yandan, anksiyolitik-benzeri etkinlik gösteren bu dört bileşiğin, farelerin kapalı kola giriş sıklığında kontrol değerlerine göre anlamlı bir değişikliğe neden olmamış olması (Şekil 6), gözlenen anksiyolitik-benzeri etkiye nörosedatif etki ya da motor aktivite bozukluğu gibi non-spesifik

faktörlerin karışmadığına ilişkin bir işaret olarak kabul edilebilir³⁷. Nitekim anksiyolitik-benzeri etki gösteren bu dört bileşiğin, farelerin lokomotor aktivite²⁴ ya da motor koordinasyon³³ değerlerini, kontrol gruplarına göre anlamlı biçimde değiştirmedeği tarafımızdan daha önce de rapor edilmiştir.

Anksiyete davranışlarının düzenlenmesinde GABA-A benzodiazepin reseptörü Cl- kanalı kompleksinin önemli rol oynadığı bilinmektedir⁴². Nitekim, klinikte kullanılan anksiyolitik ilaçların büyük bölümü, bu kompleks üzerine agonistik etki gösteren maddelerdir¹⁶. Bu bilgiden hareketle, bu çalışmada 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin anksiyolitik-benzeri etkilerine benzodiazepin reseptörlerinin olası katılımını araştırmak üzere, Flu ile antagonizma çalışmaları yapılmıştır. Flu (3 mg/kg) ön-uygulamaları, hem delikli tahta (Şekil 7 ve 8) hem de yükseltilmiş labirent (Şekil 9 ve 10) testlerinde, 2g,

2h, 2k ve 2s kodlu bileşikler ile indüklenen anksiyolitik-benzeri etkiyi tamamen ortadan kaldırmıştır. Bu bulgular, söz konusu bileşiklerin anksiyolitik-benzeri etkilerine santral benzodiazepin reseptörlerinin aracılık ettiğini ortaya koymuştur.

Bu çalışma, 4,5-dihidro-1H-pirazol türevlerinin farmakolojik etkilerine GABA(A)/benzodiazepin reseptör kompleksinin katılabileceğine işaret eden ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Diğer yandan 2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin etki mekanizmalarının tam olarak aydınlatılabilmesi için, bu bileşikler ile indüklenen anksiyolitik-benzeri etkiye aracılık etmesi olasılığı olan diğer mekanizmalara (serotonerjik, noradrenerjik, glutamaterjik, adenozerjik vs) ilişkin ek çalışmalara gereksinim duyulduğu açıktır.

Bu çalışmada anksiyolitik-benzeri etkinlikleri ortaya konulan türevlerden, 2k'nın antidepresan-benzeri; 2g'nin antinosiseptif ve 2h'nın da hem antinosiseptif hem de antidepresan-benzeri etkinliğe sahip olduğuna ilişkin önceki bilgiler^{24,33} göz önünde bulundurulduğunda, adı geçen bileşiklerin etki mekanizmalarının çok yönlü olduğu sonucuna varılabilir. Bu durum, ilaç geliştirme sürecinde polifarmasiden kaçınmaya yardımcı olabilecek ajanların keşfi açısından değerlidir.

2g, 2h, 2k ve 2s kodlu bileşiklerin, uygulamayı takip eden 48 saat içerisinde herhangi bir ölüme neden olmaması ve ataksi, paralizi, konvülsiyon ya da diyare gibi istenmeyen yan etkileri indüklememiş olması bileşiklerin güvenliliğine dair ön-ışaretler olarak kabul edilebilir. Diğer yandan, kayda değer ölçüde anksiyolitik-benzeri etkinlik gösteren bileşiklerin kronik toksisite açısından araştırılmasının yararlı olacağı açıktır.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yazarları, test edilen 18 adet 4,5-dihidro-1H-pirazol türevinin teminindeki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Ahmet Öztürk'e, Prof. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı'ya, Prof. Dr. Turan-Zitouni'ye ve Doç. Dr. Mehlika Dilek Altıntop'a teşekkürlerini sunar.

KAYNAKLAR

1. Goodell JR, Puig-Basagoiti F, Forshey BM, Shi PY, Ferguson DM. Identification of compounds with anti-West Nile virus activity. *J Med Chem.* 2006;49:2127-37.
2. Liu JJ, Sun J, Fang YB, Yang YA, Jiao RH, Zhu HL. Synthesis, and antibacterial activity of novel 4,5-

3. Oliveira S, Pizzuti L, Quina F, Flores A, Lund R, Lencina C et al. Anti-candida, anti-enzyme activity and cytotoxicity of 3,5-diaryl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboximidamides. *Molecules.* 2014;19:5806-20.
4. Zhao MY, Yin Y, Yu XW, Sangani CB, Wang SF, Lu AM et al. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR study of novel 4,5-dihydro-1H-pyrazole thiazole derivatives as BRAF(V⁶⁰⁰E) inhibitors. *Bioorg Med Chem.* 2015;23:46-54.
5. Amir M, Kumar H, Khan SA. Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazoline derivatives as new anti-inflammatory and analgesic agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2008;18:918-22.
6. Milano J, Oliveira SM, Rossato MF, Sauzem PD, Machado P, Beck P et al. Antinociceptive effect of novel trihalomethyl-substituted pyrazoline methyl esters in formalin and hot-plate tests in mice. *Eur J Pharmacol.* 2008;581:86-96.
7. Milano J, Rossato MF, Oliveira SM, Drewes C, Machado P, Beck P et al. Antinociceptive action of 4-methyl-5-trifluoromethyl-5-hydroxy-4,5-dihydro-1H-pyrazole methyl ester in models of inflammatory pain in mice. *Life Sci.* 2008;83:739-46.
8. Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Ozdemir A, Can O, Chevallet P. Synthesis and antinociceptive activities of some pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem.* 2009;44:2606-10.
9. Khode S, Maddi V, Aragade P, Palkar M, Ronad PK, Mamledesai S et al. Synthesis and pharmacological evaluation of a novel series of 5-(substituted)aryl-3-(3-coumarinyl)-1-phenyl-2-pyrazolines as novel anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur J Med Chem.* 2009;44:1682-8.
10. Demir Özkay U, Can OD, Kaplancıklı ZA. Antinociceptive activities of some triazole and pyrazoline moieties-bearing compounds. *Med Chem Res.* 2012;21:1056-61.
11. Bandgar BP, Adsul LK, Chavan HV, Jalde SS, Shringare SN, Shaikh R et al. Synthesis, biological evaluation, and docking studies of 3-(substituted)-aryl-5-(9-methyl-3-carbazole)-1H-2-pyrazolines as potent anti-inflammatory and antioxidant agents. *Bioorg Med Chem Lett.* 2012;22:5839-44.
12. Bano S, Javed K, Ahmad S, Rathish IG, Singh S, Alam MS. Synthesis and biological evaluation of some new 2-pyrazolines bearing benzene sulfonamide moiety as potential anti-inflammatory and anti-cancer agents. *Eur J Med Chem.* 2011;46:5763-8.
13. Rathish IG, Javed K, Ahmad S, Bano S, Alam MS, Pillai KK et al. Synthesis and antiinflammatory activity of some new 1,3,5-trisubstituted pyrazolines bearing benzene sulfonamide. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19:255-8.

14. Pasin JS, Ferreira AP, Saraiva AL, Ratzlaff V, Andrighetto R, Machado P et al. Antipyretic and antioxidant activities of 5-trifluoromethyl-4,5-dihydro-1H-pyrazoles in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43:1193-202.
15. Buschmann H, Christoph T, Friderichs E, Maul C, Sundermann, B. *Analgesics: From Chemistry and Pharmacology to Clinical Application*, Weinheim: Published by Wiley-VCH, 2002.
16. Rx Media Pharma®. *İnterAktif İlaç Bilgi Kaynağı*, 2015.
17. Can OD, Ozkay UD, Kaplancıklı ZA., Ozturk Y. Effects of some 1,3,5-trisubstitued-2-pyrazoline derivatives on depression and anxiety parameters of mice. *Arch Pharm Res.* 2009;32:1293-9.
18. Gökhan-Kelekçi N, Koyunoğlu S, Yabanoğlu S, Yelekçi K, Ozgen O, Uçar G et al. New pyrazoline bearing 4(3H)-quinazolinone inhibitors of monoamine oxidase: synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. *Bioorg Med Chem.* 2009;17:675-89.
19. Kaplancıklı ZA, Ozdemir A, Turan-Zitouni G, Altıntop MD, Can OD. New pyrazoline derivatives and their antidepressant activity. *Eur J Med Chem.* 2010;45:4383-7.
20. Koç GŞ, Tan OU, Uçar G, Yıldırım E, Erol K, Palaska E., Synthesis and monoamine oxidase inhibitory activities of some 3-(4-fluorophenyl)-5-aryl-n-substituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole-1-carbothioamide derivatives. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64:591-8.
21. Mathew B, Suresh J, Anbazhagan S, Dev S. Molecular docking studies of some novel antidepressant 5-substituted phenyl-3-(thiophen-2-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazole-1-carboxamides against monoamine oxidase isoforms. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2015 (in press).
22. Özdemir Z, Kandilci HB, Gümüşel B, Çalış U, Bilgin AA. Synthesis and studies on antidepressant and anticonvulsant activities of some 3-(2-furyl)-pyrazoline derivatives. *Eur J Med Chem.* 2007;42:373-9.
23. Palaska E, Aytemir M, Uzbay IT, Erol D. Synthesis and antidepressant activities of some 3,5-diphenyl-2-pyrazolines. *Eur J Med Chem.* 2001;36:539-43.
24. Özdemir A, Altıntop MD, Kaplancıklı ZA, Can ÖD, Demir Özkay Ü, Turan-Zitouni G. Synthesis and evaluation of new 1,5-diaryl-3-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives as potential antidepressant agents. *Molecules.* 2015;20:2668-84.
25. Aboul-Enein MN, El-Azzouny AA, Attia MI, Maklad YA, Amin KM, Abdel-Rehim M et al. Design and synthesis of novel stiripentol analogues as potential anticonvulsants. *Eur J Med Chem.* 2012;47:360-9.
26. Güniz Küçükgül S, Rollas S, Erdeniz H, Kiraz M, Cevdet Ekinci A, Vidin A. Synthesis, characterization and pharmacological properties of some 4-arylhydrazono-2-pyrazoline-5-one derivatives obtained from heterocyclic amines. *Eur J Med Chem.* 2000;35:761-71.
27. Singh SP, Chaudhari A, Barthwal JP, Parmar SS. Anticonvulsant activity and selective inhibition of nicotinamide adenine dinucleotide-dependent oxidations by 1,3,5-trisubstituted pyrazolines. *J Pharm Sci.* 1974;63:1948-50.
28. Nakagawa T., Ozawa T., Shige K., Yamamoto R., Minami M., Satoh M. Inhibition of morphine tolerance and dependence by MS-153, a glutamate transporter activator. *Eur J Pharmacol.* 2001;419:39-45.
29. Shimada F, Shiga Y, Morikawa M, Kawazura H, Morikawa O, Matsuoka T et al. The neuroprotective agent MS-153 stimulates glutamate uptake. *Eur J Pharmacol.* 1999;336:263-70.
30. Yamashita H, Okumura K, Lizuka H, Ohto N. Process for producing 1-acyl-2-pyrazolines for treatment of cerebral edema. *Eur Pat Appl EP* 322,691. C.A. 112 1990; 98520.
31. Godoy MC, Figuera MR, Souza FR, Flores AE, Rubin MA, Oliveira MR et al. Alpha 2-adrenoceptors and 5-HT receptors mediate the antinociceptive effect of new pyrazolines, but not of dipyrone. *Eur J Pharmacol.* 2004;496:93-7.
32. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain.* 1994;57:197-205.
33. Can ÖD, Alyu F, Turan N, Özdemir A. Antinociceptive activities of some 4,5-dihydro-1H-pyrazole derivatives: involvement of central and peripheral pathways. *Lett Drug Des Discov* 2016 (in press).
34. File SE, Pellow S. The effects of triazolobenzodiazepines in two animal tests of anxiety and in the holeboard. *British J Pharmacol* 1985;86:729-35.
35. Can OD, Ozkay UD, Oztürk N, Oztürk Y. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm Biol.* 2010;48:924-31.
36. Can OD, Demir Özkay, Ü. Effects of Hypericum montbretti extract on the central nervous system and involvement of GABA (A)/benzodiazepine receptors in its pharmacological activity. *Phytother Res.* 2012;26:1695-700.
37. Takeda H, Tsuji M, Matsumiya T. Changes in head-dipping behavior in the hole-board test reflect the anxiogenic and/or anxiolytic state in mice. *Eur J Pharmacol.* 1998;350:21-9.
38. Can OD, Demir Özkay U, Kıyan HT, Demirci B. Psychopharmacological profile of Chamomile (*Matricaria recutita* L.) essential oil in mice. *Phytomedicine.* 2012;19:306-10.
39. Peng WH, Hsieh MT, Lee YS, Lin YC, Liao J. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse

- models of anxiety. *J Ethnopharmacol.* 2000;72:435-41.
40. Rejón-Orantes J del C, González-Esquinca AR, de la Mora MP, Roldan Roldan G, Cortes D. Annomontine, an alkaloid isolated from *Annona purpurea*, has anxiolytic-like effects in the elevated plus-maze. *Planta Med.* 2011;77:322-7.
41. Sampath C, Holbik M, Krenn L, Butterweck V. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus-maze in mice. *Phytother Res.* 2011;25:789-95.
42. Salzman C, Miyawaki EK, le Bars P, Kerrihard TN. Neurobiologic basis of anxiety and its treatment. *Harv Rev Psychiatry.* 1993;1:197-206.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Evaluation of epidermal growth factor receptor in odontogenic tumors and rare soft tissue tumors by immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization methods

Yumuşak dokunun nadir görülen tümörlerinde ve odontojenik tümörlerde immünohistokimyasal yöntem ve floresan in situ hibridizasyonla epidermal growth faktör reseptör varlığının gösterilmesi

Kıvılcım Eren Erdoğan¹, Mehmet Ali Deveci², Gülfiliz Gönlüşen¹, Aysun Uğuz¹, Melek Ergin¹, Özge Dinigüzel¹, Serdar Özbarlas²

¹Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pathology, ²Orthopedic Surgery, Adana, Turkey;

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):316-325.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to investigate the role of epidermal growth factor receptor (EGFR) in odontogenic tumors and rare soft tissue tumors.

Material and Methods: This study includes 28 cases (11 cases of odontogenic tumors and 17 cases of soft tissue tumors) which were diagnosed at Cukurova University Medical Faculty, Department of Pathology between 2002 and 2010. They were evaluated for immunohistochemical staining of EGFR and the presence of genetic abnormality by FISH method.

Results: Eleven cases were positively stained by immunohistochemistry. Eight cases had genetic abnormality of EGFR gene by FISH method. Nine of eleven odontogenic tumors (81,8%) showed overexpression of EGFR by immunohistochemical method or FISH method.

Conclusion: Our findings highlight that EGFR plays an important role in chordoma pathogenesis in soft tissue tumors. In addition to odontogenic tumors; two cases of vascular neoplasia, composite and retiform hemangioendothelioma, exhibited EGFR gene amplification. Interestingly, there is no available data about EGFR gene status in these tumors. EGFR can be used for diagnostic purposes. Also, it is a target for anti-EGFR therapy. Therefore, EGFR gene status is a valuable marker for therapeutic management.

Key words: Odontogenic tumor, Soft tissue tumor, EGFR, Immunohistochemistry, FISH.

Öz

Amaç: Bu çalışmada amaç, çeşitli odontojenik tümörler ve nadir görülen yumuşak doku tümörlerinde epidermal growth faktör reseptörün (EGFR) rolünü ortaya koyabilmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2002-2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış onbir odontojenik tümör olgusu ve onyediy nadir görülen yumuşak doku tümörü olgusu olmak üzere toplam 28 olgu incelenmiştir. Bu olgularda immünohistokimyasal olarak EGFR boyanması ve FISH yöntemi ile genetik anormallik araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda tüm olgulara immünohistokimyasal olarak uygulanan EGFR ile onbir olgu pozitif boyanmıştır. FISH yöntemi ile ise sekiz olguda genetik anormallik saptanmıştır. Odontojenik tümör olgularımızın dokuzunda (%81,8) immünohistokimyasal yöntemle ya da FISH metodu ile EGFR overekspresyonunun saptanmıştır.

Sonuç: Yumuşak doku tümörlerinde ise kordoma patogeneğinde EGFR'nin önemi bulgularımızla tekrar vurgulanmış olup, daha önce EGFR varlığı gösterilmemiş olan odontojenik tümörler ile retiform ve kompozit hemanjoendoteloma grubu tümörlerde de EGFR'nin rolü olduğu ileri sürülebilir. EGFR tanıl amaçlı kullanılabilceği gibi, anti-EGFR ilaçların hedefini teşkil ettiğinden, hastaların tedavi yönetiminde de oldukça değerlidir.

Anahtar kelimeler: Odontojenik tümör, Yumuşak doku tümörü, EGFR, FISH, İmmünohistokimya.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Kıvılcım Eren Erdoğan, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Adana, Turkey. E-mail: kivilcimerenates@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 28.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.01.2016

INTRODUCTION

Odontogenic tumors and tumor-like lesions represent a heterogeneous group ranging from hamartomatous lesions to malign neoplasms. These lesions which are observed considerably rarely originate from epithelial, ectomesenchymal and/or mesenchymal tissues which try to form teeth. Malignant mesenchymal tumors are observed with a rate of 1% among all malignant tumors in humans¹. These tumors are important, since they are life threatening and prognosis and treatment is different for different subtypes, though they occur rarely. The Epidermal Growth Factor Receptor (HER1/EGFR) is a cell membrane receptor and its intrinsic protein has tyrosine kinase activity. EGFR is a member of erbB receptor family. In presence of Epidermal Growth Factor (EGF) or Transforming Growth Factor- α (TGF- α) ligands and with tyrosine kinase activation, HER1/EGFR combines with the other members of this family in such a way as to form hetero or homodimers. Thus, the receptor initiates a signal pathway which also involves RAS and mitogen activated protein kinase (MAPK). This pathway enables the cellular cycle to switch from G1 to S phase by affecting the nuclear proteins including cyclin D1^{2,3}.

Currently, the correlation of EGFR amplification with aggressive biological behavior and poor prognosis is well defined⁴. As a result of this, use of anti-EGFR antibodies affecting the signal pathway targeting EGFR ("targeted cancer treatment") is applied in treatment of different cancer types. However, EGFR has not been investigated in rare tumors of soft tissue and in a large portion of odontogenic tumors and therefore anti-EGFR modalities have not been tried in treatment.

The aim of this study was to investigate the state of EGFR which is a proto-oncogene in the above-mentioned tumor groups using both immunohistochemistry and FISH method and contribute to the pathogenesis, prognosis and treatment in these cases.

MATERIAL AND METHOD

Study Population

Twenty eight subjects who were diagnosed in Çukurova University, Medical Faculty, Department of Pathology between 2002 and 2010 were selected

for the study. 11 of these subjects had odontogenic tumor and the distribution was as follows: 1 odontogenic fibroma, 2 adenomatoid odontogenic tumors, 1 calcified epithelial odontogenic tumor, 1 compound odontoma, 1 ameloblastic fibroodontoma, 5 ameloblastomas. 17 had rare soft tissue tumor and the distribution was as follows: 4 chordomas, 2 epitheloid hemangioendotheliomas (HE), 1 composite HE; 1 retiform HE, 1 spindle cell hemangioma, 1 glomus tumor, 4 clear cell sarcomas, 3 low grade fibromyxoid sarcomas (LGFMS). The paraffin-embedded blocks and slides were taken out of the archives, reviewed and the most appropriate blocks were selected for immunohistochemistry and FISH methods. EGFR was studied in all subjects using the immunohistochemistry method and FISH method.

Immunohistochemistry

Four micron sections from the blocks selected for application of EGFR primary antibody with immunohistochemistry method were taken to polylysine slides (PLL). They were treated with dry and heat air for dehydration. They were kept at 0°C for 5 minutes for adhesion of the tissues. Afterwards, they were treated with dry and heat air again, kept in warm xylene in 56°C incubator for deparaffinization process for 10 minutes and kept in

Three consecutive xylene sets for one minute each. They were kept in 3 distilled water sets for one minute each to remove ethanol. The sections were washed with distilled water after being kept in 3% H₂O₂ solution for 5 minutes to suppress the activity of endogenous peroxidase in the tissue. The sections were placed in a reserved plastic chalet which contained citrate (pH 6) and were applied microwave process for 20 minutes at a moderate level. They were let to cool in a reserved way for 45 minutes. Afterwards, they were washed with distilled water and three separate phosphate buffer solutions (PBS) and EGFR antibody was dropped on the tissues. Following 60-minute incubation, the sections were washed in 3 separate PBS solutions and were kept for 20 minutes after Biotinylated Link Universal was dropped on top. Following washing with PBS again, 2-3 drops of streptavidin peroxidase solution were dropped and kept for 20 minutes. After the sections were washed with PBS again, they were kept in AEC chromogene for 10 minutes to enable visualization of staining. After staining with PBS opposite staining with haemotoxyline was

performed for 5 minutes. Subsequently, the sections were washed with tap water and closed with water-based material.

Membraneous EGFR was considered specific and scoring was made in two ways⁵:

1. According to the percentage of staining of the tumor cells;
 - No staining
 - Staining of less than 10% of the tumor cells
 - Staining of 10-50% of the tumor cells
 - Staining of more than 50% of the tumor cells
2. According to the intensity of membraneous staining in a single tumor cell;
 - No staining: negative
 - Weak, focal membraneous staining: (+)
 - Strong staining which does not fully surround the membrane: (++)
 - Strong and complete staining: (+++)

FISH Method

The sections prepared for the FISH method were kept in incubator at 56°C for one night. On the next day, 15 cc distilled water and 150 microliter 1 mole HCL were added in a separate slide box for each 5 slides and placed in a beaker filled with water. This beaker was put in an incubator with a temperature of 37°C. The water bath was adjusted to 80°C and deparaffinization prewashing solution was placed in a heat-proof reserved chalet. The slides which were taken out of the incubator were kept in three separate chalets containing xylene for 10 minutes each. The slides were dried at room temperature. The dried slides were kept in the deparaffinization prewashing solution for 30 minutes. At the end of the 30-minute period, the slides were rinsed with distilled water for 10-15 seconds. Just before the slides were placed in the slide box, the enzyme reactive diluted with 150 microliter distilled water was added into the mixture of distilled water and 1 mole HCL inside the slide box which was previously kept in incubator at 37°C. The slides were kept in enzyme study solution in the slide box in the incubator with a temperature of 37°C for 15 minutes. At the end of the 15-minute period, the slides were rinsed with distilled water which was at room temperature for 10-15 seconds. The slides were kept in 2XSSC solution at room temperature for three minutes for two times consecutively. The slides which were processed with 70%, 85% and 100% alcohol series for three minutes each were

directed. After the deparaffinization stage was completed, the denaturation and probing procedure was started. In evaluation of the cases, all areas with tumor were reviewed and were evaluated as stated in the literature⁶.

- High-level amplification: presence of 10 or more signals
- Polysomy: presence of more than two matched signals in more than 50% of the tumor cells
- Low-level amplification: presence of 3-10 signals in more than 50% of the tumor cells without polysomy
- Minimal aberration: presence of 3-10 signals in less than 50% of the tumor cells
- Disomy: presence of dual signal in 80% of the tumor cells

This Project with protocol number TF2009LTP59 was approved by the Research Ethics Committee of Çukurova University Medical Faculty with the decision number 3 made at the 7th meeting on 04.14.2011.

Statistical Analysis

SPSS 16.0 for Windows program was used to evaluate the subjects. The categorical measurements were summarized as figures and percentages and the numerical measurements were summarized as mean and standard deviation.

RESULTS

Fifteen (53.6%) of the subjects included in the study were male and 13 (46.4%) were female. The age range was between 6 and 82 years old. The mean age was 43.2 and the median age was 44.5. EGFR was positive in 9 of 11 odontogenic tumor cases and negative in 2 by immunohistochemically. The odontogenic fibroma had more than 50% tumor cells were EGFR (+++) positively stained. One of adenomatoid odontogenic tumor had EGFR (++) staining more than 50% of the tumor cells and the other adenomatoid odontogenic tumor had 10-50% of the tumor cells of EGFR (++) staining. More than 50% of the tumor cells were stained with EGFR (++) in calcified epithelial odontogenic tumor. Ameloblastic fibroodontoma had EGFR (+++) staining in more than 50% of the tumor cells, EGFR (++) staining in more than 50% of the tumor cells were found in three of 5 patients with ameloblastoma and cytoplasmic staining was found

in less than 10% of the tumor cells in one, whereas the other patients with ameloblastoma and compound odontoma were negative. Among 17 soft tissue tumor cases, EGFR (++) staining was found in more than 50% of the tumor cells in 2 of 4 chordomas, whereas the other two patients with chordoma, all 6 patients with vascular neoplasia, all 4 patients with clear cell sarcoma and all three patients with LGFMS were EGFR negative.

Among 20 patients in whom an adequate result was obtained with the FISH method, 6 patients showed

low-level amplification. Three cases were chordomas (Figure 1, Figure 2), One of these was ameloblastoma (Figure 3, Figure 4), one was retiform HE and one was composite HE. Minimal aberration was found in two patients including one patient with odontogenic fibroma and one patient with ameloblastoma. Disomy was present in 12 patients. Two of these patients had adenomatoid odontogenic tumor, one had calcified odontogenic tumor, one had chordoma, one had epitheloid HE, one had glomus tumor, two had LGFMS and four had clear cell sarcoma (Table 1).

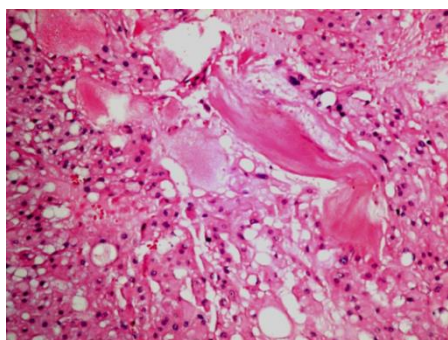


Figure 1a (H&E, X100): Pleomorphic atypical cells with markedly vacuolated cytoplasm, Chordoma

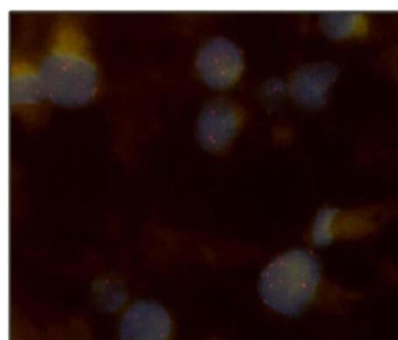


Figure 1b. Amplification in chordoma

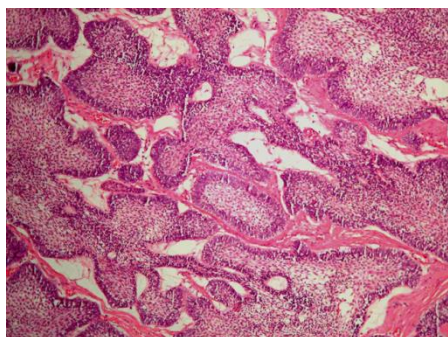


Figure 2a (H&E, X100): Peripheral palisading columnar basal cells with hyperchromatic nuclei, ameloblastoma

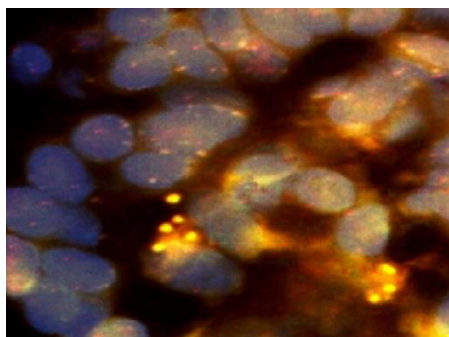


Figure 2b. Amplification in ameloblastoma

Evaluation could not be performed in 8 of 28 patients because of various causes. The tissue was shed in one patient with ameloblastoma and in one patient with epitheloid HE. Signal could not be detected in one patient with compound odontoma, two patients with ameloblastoma, one patient with ameloblastic fibroodontoma, one patient with spindle cell hemangioma and one patient with LGFMS. Low-level amplification was found in three of 11 patients who had EGFR positivity with

immunohistochemical method. Minimal aberration was found in two patients, disomy was found in three patients, signal could not be detected in two patients and evaluation could not be made in one patient, since the tissue was shed. Among 17 patients in whom the immunohistochemical method showed a negative result, low-level amplification was found in three, disomy was found in nine and evaluation could not be made in four, since the tissue was shed (Table 2)

Table 1. Tumor type and FISH results

Tumor type	FISH					
	Disomy	Minimal aberration	Low-level amplification	Polysomy	No Signal	Shed
Odontogenic fibroma		1				
Adenomatoid odontogenic tumor	2					
Calcifying epithelial odontogenic tumor	1					
Compound odontoma					1	
Ameloblastoma		1	1		2	1
Ameloblastic fibroodontoma					1	
Spindle cell hemangioma					1	
Epitheloid HE	1					1
Glomus tumor	1					
Retiform HE			1			
Composite HE			1			
Clear cell sarcoma	4					
LGFMT	2				1	

Table 2. .EGFR IHC (intensity) and FISH results

IHC	FISH				
	Disomy	Minimal Aberration	Low-level amplification	No Signal	Shed
Negative	9	0	3	4	1
(+)	0	0	0	0	1
(++)	3	1	3	1	0
(+++)	0	1	0	1	0

DISCUSSION

EGFR has an important role in development of normal tissue and progression of human neoplasms as other growth factors and receptors. One of the first studies related with EGFR was the study of Davies et al. which showed the localization on chromosome 7. Veale et al. immunohistochemically showed EGFR positivity in non-small cell carcinomas of the lung⁸. EGFR has also been investigated in breast cancer, malign gliomas, salivary gland tumors, gastric carcinomas and bladder tumors⁹⁻¹³. In the literature, EGFR has also been investigated in non-neoplastic/benign lesions. Normal kidney and neoplastic renal tissue, meningiomas, normal epithelium of the cervix and cervical intraepithelial neoplasias, severe dysplasias of the vocal cord, malignant lesions of the thyroid gland, toxic goitre lesions, benign and malignant lesions of the breast, normal superficial epithelium of the ovary, ovarian inclusion cysts and ovary tumors originating from the superficial epithelium have also been investigated in terms of EGFR¹⁴⁻²¹.

Shresta et al. investigated EGFR expression in odontogenic cysts and tumors and found positivity in odontogenic cysts similar to the cellular membrane in the normal epithelium²². Odontogenic tumors did not show expression. In one study conducted by Vered et al., it was reported that EGFR was a receptor which normally had a role in the development of oral mucosa and odontogenesis²³. Clark et al. evaluated expression of p 53, Ki 67 and EGFR before and after excision in odontogenic keratocysts which have a typical characteristic of demonstrating recurrence²⁴. In this study, increased EGFR expression was found in 13 of 16 patients before excision and increased to 15 after excision. This was interpreted as tendency of odontogenic keratocysts to EGFR-related proliferation.

In our study, there was 11 patients with odontogenic tumors and 9 of these patients had a positive stained EGFR by immunohistochemical method. Three of four patients with ameloblastoma whom showed EGFR (++) cytoplasmic staining in more than 50% of the tumor cells and one had EGFR (+)

cytoplasmic staining in less than 20% of the tumor cells. Low amplification was found in one of five patients with ameloblastoma with the FISH method and minimal aberration was found in one. Both patients showed EGFR (++) staining immunohistochemically.

EGFR expression has been demonstrated in ameloblastomas in some studies²³⁻²⁸. Among epithelial odontogenic tumors, ameloblastoma is the one which shows strong EGFR expression²⁹. It is known that ameloblastomas are radioresistant tumors. Therefore, ameloblastomas which show local aggressive behavior are appropriate candidates for anti-EGFR treatment. The preparation phase is very important in determining EGFR expression with immunohistochemical method in ameloblastomas. In our study, one patient with ameloblastoma lacked EGFR staining and no signal could be detected with the FISH method. In one patient with ameloblastoma who was referred from an external center for consultation, EGFR (++) staining immunohistochemically in more than 50% of the tumor cells and no signal was detected with the FISH method. The preparation phase is a multi-step process and a change in one of these steps may lead to lack of immunohistochemical response and/or lack of response with the molecular method^{25,27,28}.

In the study of Oliveira et al. and in some other studies, the response of the cell to the proliferation stimulus increased in cases where EGFR was localized only in the cellular membrane, whereas a slower response occurred in cases where EGFR was localized only in the cytoplasm (internalized and inactive)³⁰⁻³³. In our study, (+) cytoplasmic staining was found in less than 10% of the tumor cells in one patient with ameloblastoma. In this patient, no recurrence occurred in 9 years. Recurrence was observed in two years in two patients with ameloblastoma who had (++) membranous staining with EGFR. Based on all these cases, it was concluded that EGFR constituted a very significant step in the pathogenesis in development of odontogenic tumors.

One of the limitations of this study is the odontogenic tumors are highly variable, there are examples from the all 3 WHO benign tumor groups, consequently, the small number of individual cases are not comparable. Further studies are needed for specific subtypes of odontogenic tumors.

EGFR has been studied in soft tissue tumors as well as in many studies and many tumor groups. Yang et al. investigated EGFR overexpression in a heterogeneous group of sarcomas³⁴. Swisher et al. reported that EGFR was intensified especially in the sarcomatous areas in uterine sarcomas and adenosarcomas³⁵. EGFR overexpression has also been found in synovial sarcoma in different studies^{36,37}.

In the present study, EGFR was found to be positive with immunohistochemical method in two patients with chordoma among 17 cases of soft tissue tumor. 15 patients were negative. Low-level amplification was found with the FISH method in these two chordomas and in another chordoma who was immunohistochemically negative. The remaining patient with chordoma had disomy with FISH. In recent years, many studies showing EGFR expression have been conducted in relation with chordomas^{5,6,38-43}. Based on the findings and previous studies, it was concluded that immunohistochemistry alone was not a good marker in demonstrating mutation or copy number^{44,45}. In our study, EGFR overexpression was found by immunohistochemistry and/or FISH method in three of four patients with chordoma. One patient with chordoma was found to be EGFR negative immunohistochemically and disomy by FISH. The role of EGFR in the pathogenesis was emphasized with the findings of our patients with chordoma as stated in the literature.

In our study, there were four patients with clear cell sarcoma and these patients were found to be EGFR negative immunohistochemically and disomy by FISH. In some studies in which mRNA expression profile analysis was made in clear cell sarcoma, erbB3 overexpression was found⁴⁶⁻⁴⁸. In another study, increased erbB3 expression was found in clear cell sarcoma of 8 soft tissues and overexpression was not found in any of them⁴⁹. In the study presented, it can be predicted that EGFR does not play a role in the pathogenesis of clear cell sarcoma with the findings obtained in accordance with the literature.

The composite HE and retiform HE were EGFR negative immunohistochemically and had low-level amplification by FISH in this study. There is no such example in the literature. Our study had a small sample size. Thus, the importance of EGFR in the pathogenesis and treatment in these two tumor groups should be investigated in larger series.

One of limitations of our study is a non-optimal tissue processing for molecular testing. For instance, there were 8 patients three of whom were found to be positive EGFR staining by immunohistochemically and five of them lack EGFR. FISH material was not sufficient in these 8 patients. In two of them, the tissue was shed. One of these patients had ameloblastoma and the sample belonged to 2002 and was exposed to decalcification process. The other patient had epitheloid HE. Signal could not be obtained in the remaining 6 patients. Immunohistochemical EGFR positivity was present with varying rates in two of these patients. In the literature, there are many studies investigating the FISH technique and its limitations. In some of these studies, 1p and 19q probes of different trademarks were evaluated comparatively with PCR and FISH in patients with glioma and it was noted that weak signal was obtained with some probes⁵⁰⁻⁵⁴.

The main disadvantage of the FISH method is nuclear cessation artifacts and hybridization defect⁵⁵. Sufficient number of cells should be evaluated manually to obtain a statistically significant result. Therefore, it takes considerable time to evaluate and report this method. Aneuploidy and polyploidy signal counting may be confusing^{55,56}.

The FISH technique has three basic phases. Although fixation which is the first phase changes by the material to be used, some of the cases in our study were constituted of paraffine tissues fixed with formaldehyde exposed to decalcification process. Presence of FISH signal in tissues embedded in paraffine is evaluated with much more difficulty compared to conventional cytogenetic materials⁵⁷. The main problems include unsuccessful hybridization, resulting weak binding of probe, excessive probe need, background staining, autofluorescence and dividing in the nucleus⁵⁸⁻⁶¹.

It has been found that the findings obtained by immunohistochemical method and FISH method do not necessarily overlap. Although there are studies in the literature showing that the FISH method is specific than the immunohistochemical method, trouble in any phase in the preparation period or in the tissue follow-up period makes it difficult to make a healthy evaluation, since this method (FISH) has sensitive steps. Therefore, the tissue to be studied genetically should be prepared under optimal conditions.

It has been demonstrated that targeted therapies inhibiting EGFR-mediated pathways may also be beneficial in some soft tissue sarcomas⁶²⁻⁶⁵. However, large-scale, multi-center studies should be conducted to develop treatment modalities which would provide clinically significant benefit, since soft tissue sarcomas are observed rarely.

REFERENCES

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1996;46:3-4.
2. Dibb NJ, Dilworth SM, Mol CD. Switching on kinases oncogenic activation of BRAF and the PDGFR family. *Nat Rev Cancer.* 2004;4:718-27.
3. Hubbard SR, Till JH. Protein tyrosine kinase structure and function. *Annu Rev Biochem.* 2000;69:373-98.
4. Fischer OM, Hart S, Gschwind A, Ullrich A. EGFR signal transactivation in cancer cells. *Biochem Soc Trans.* 2003;31:1203-8.
5. Weinberger PM, Yu Z, Kowalski D, Joe J, Manger P, Psyrrri A et al. Differential expression of epidermal growth factor receptor, c-Met, and HER2/neu in chordoma compared with 17 other malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:707-11.
6. Dobashi Y, Takei N, Suzuki S, Yoneyama H, Hanawa M, Ooi A. Aberration of epidermal growth factor receptor expression in bone and soft tissue tumors: protein overexpression, gene amplification and activation of downstream molecules. *Mod Pathol.* 2004;17:1497-1505.
7. Davies RL, Grosse VA, Kucherlapati R, Bothwell M. Genetic analysis of epidermal growth factor action: assignment of human epidermal growth factor receptor gene to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980;77:4188-92.
8. Veale D, Ashcroft T, Marsh C, Gibson GJ, Harris AL. Epidermal growth factor receptors in non small cell lung cancer. *Br J Cancer.* 1987;55:513-6.
9. Sainsbury JR, Farndon JR, Needham GK, Malcolm AJ, Harris AL. Epidermal growth factor receptor status as predictor of early recurrence of and death from breast cancer. *Lancet.* 1987;1:1398-402.
10. Wong AJ, Bigner SH, Bigner DD, Kinzler KW, Hamilton SR, Vogelstein B. Increased expression of the epidermal growth factor receptor gene in malignant gliomas is invariably associated with gene amplification. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84:6899-6903.
11. Yamada K, Iwai K, Okada Y, Mori M. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor in salivary gland tumors. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;415:523-31.
12. Sugiyama K, Yonemura Y, Miyazaki I. Immunohistochemical study of epidermal growth

- factor and epidermal growth factor receptor in gastric carcinoma. *Cancer*. 1989;63:1557-61.
13. Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL. The epidermal growth factor receptor and prognosis of bladder cancer. *Cancer*. 1990;65:1619-25.
 14. Sargent ER, Gomella LG, Beldegrun A, Linehan WM, Kasid A. Epidermal growth factor receptor gene expression in normal human kidney and renal cell carcinoma. *J Urol*. 1989;142:1364-8.
 15. Shiruba RA, Eng LF, Vogel H, Lee YL, Horoupian DS, Ulrich H. Epidermal growth factor receptor in meningiomas is expressed predominantly on endothelial cells. *Cancer*. 1988;62:2139-44.
 16. Horsfall DJ, Goldsmith KG, Ricciardelli C, Skinner JM, Tilley WD, Marshall VR. Steroid hormone and epidermal growth factor receptors in meningiomas. *Aust N Z J Surg*. 1989;59:881-8.
 17. Mittal K, Pearson J, Demopoulos R. Patterns of mRNA for epidermal growth factor receptor and keratin B-2 in normal cervical epithelium and in cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol*. 1990;38:224-9.
 18. Miyaguchi M, Olofsson J, Hellquist HB. Immunohistochemical study of epidermal growth factor receptor in severe dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords. *Acta Otolaryngol*. 1991;111:149-52.
 19. Di Carlo A, Mariano A, Pisano G, Parmeggiani U, Beguinot L, Macchia V. Epidermal growth factor receptor and thyrotropin response in human thyroid tissues. *J Endocrinol Invest*. 1990;13:293-9.
 20. Tauchi K, Hori S, Itoh H, Osamura RY, Tokuda Y, Tajima T. Immunohistochemical studies on oncogene products (cerbB2, EGFR, c-myc) and estrogen receptor in benign and malignant breast lesions. With special reference to their prognostic significance in carcinoma. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1989;416:65-73.
 21. Wang DP, Konishi I, Koshiyama M, Nanbu Y, Iwai T, Nonogaki H et al. Immunohistochemical localization of cerbB2 protein and epidermal growth factor receptor in normal surface epithelium, surface inclusion cysts and common epithelial tumours of the ovary. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1992;421:393-400.
 22. Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H, Takagi H, Mori M. Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med*. 1992;21:314-7.
 23. Vered M, Shohat I, Buchner A. Epidermal growth factor receptor expression in ameloblastoma. *Oral Oncology*. 2003;138-143.
 24. Clark P, Peter M, Bastian HL, Krogdahl A. Expression of p53, Ki 67 and EGFR in odontogenic keratocysts before and after decompression. *J Oral Pathol Med*. 2006;35:568-72.
 25. Shrestha P, Yamada K, Higashiyama H, Takagi H, Mori M. Epidermal growth factor receptor in odontogenic cysts and tumors. *J Oral Pathol Med*. 1992; 21:314-7.
 26. Li T-J, Browne RM, Matthews JB. Expression of epidermal growth factor receptors by odontogenic jaw cysts. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1993;423:137-44.
 27. Ueno S, Miyagawa T, Kaji R, Mushimoto K, Shirasu R. Immunohistochemical investigation of epidermal growth factor receptor expression in ameloblastomas. *J Pathol*. 1994;173:33-8.
 28. Nouri AME, Cannell H, Ong'uti M, Tezabwala BU, Oliver RTD. The possible relevance of the expression of MHC antigens and of EGF receptor in aggressive oral tumours. *Int J Oncol*. 1997;10:1217-22.
 29. Neville BW, Damm DD, Allen CM. Odontogenic cysts and tumors. In: Gnepp DR, editor. *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*. New York: Saunders, 2001:622-33.
 30. Oliveira MG, Lauxen IS, Chaves ACM, Rados PV, Filho MSA. Odontogenic epithelium: Immunolabeling of Ki 67, EGFR and Survivin in pericoronal follicles, dentigerous cysts and keratocystic odontogenic tumors. *Head and Neck Pathol*. 2011;5:1-7.
 31. Damjanov I, Mildner B, Knowles BB. Immunohistochemical localization of the epidermal growth factor receptor in normal human tissues. *Lab Invest*. 1986;55:588-92.
 32. Gulkesen KH, Kilicarslan B, Altunbas HA, Karpuzoglu G. EGFR and p53 expression and proliferative activity in parathyroid adenomas: an immunohistochemical study. *APMIS*. 2001;109:870-4.
 33. Muzio L, Pannone G, Leonardi R, Staibano S, Mignogna M, De Rosa G. Survivin, a potential early predictor of tumor progression in the oral mucosa. *J Dent Res*. 2003;82:923-8.
 34. Yang JL, Hannan MT, Russell PJ, Crowe PJ. Expression of HER1/EGFR protein in human soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:466-68.
 35. Swisher EM, Gown AM, Skelly M, Ek M, Tamimi HK, Cain JM et al. The expression of epidermal growth factor receptor, HER2/Neu, p53 and Ki 67 antigen in uterine malignant mixed mesodermal tumors and adenosarcoma. *Gynecol Oncol*. 1996;60:81-8.
 36. Thomas DG, Giordano TJ, Sanders D, Biermann S, Sondak VK, Trent JC et al. Expression of receptor tyrosine kinases epidermal growth factor receptor and HER2/neu in synovial sarcoma. *Cancer*. 2005;103:830-8.
 37. Tawbi H, Thomas D, Lucas DR, Biermann JS, Schuetze SM, Hart AL et al. Epidermal growth factor receptor expression and mutational analysis in

- synovial sarcomas and malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist*. 2008;13:459-66.
38. Dobashi Y, Suzuki S, Sugawara H, Ooi A. Involvement of epidermal growth factor receptor and downstream molecules in bone and soft tissue tumors. *Hum Pathol*. 2007;38:914-25.
 39. Fasig JH, Dupont WD, LaFleur BJ, Olson SJ, Cates JMM. Immunohistochemical analysis of receptor tyrosine kinase signal transduction activity in chordoma. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34:95-104.
 40. Shalaby A, Presneau N, Ye H, Halai D, Berisha F, Idowu B et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol*. 2011;223:336-46.
 41. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:643-55.
 42. Martin V, Mazzucchelli L, Frattini M. An overview of the epidermal growth factor receptor fluorescence in situ hybridisation challenge in tumour pathology. *J Clin Pathol*. 2009;62:314-24.
 43. Varela-Garcia M, Diebold J, Eberhard DA, Geenen K, Hirschmann A, Kockx M et al. EGFR fluorescence in situ hybridisation assay: guidelines for application on non-small-cell lung cancer. *J Clin Pathol*. 2009;62:970-77.
 44. Dobashi Y, Suzuki S, Sato E, Hamada Y, Yanagawa T, Ooi A. EGFR dependent and independent activation of Akt/mTOR cascade in bone and soft tissue tumors. *Mod Pathol*. 2009;22:1328-40.
 45. Pinter F, Papay J, Almasi A, Sapi Z, Szabo E, Kanya M et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diagn*. 2008;10:160-8.
 46. Schaefer KL, Brachwitz K, Wai DH, Braun Y, Diallo R, Korsching E et al. Expression profiling of t(12;22) positive clear cell sarcoma of soft tissue cell lines reveals characteristic up-regulation of potential new marker genes including ERBB3. *Cancer Res*. 2004;64:3395-3405.
 47. Segal NH, Pavlidis P, Noble WS, Antonescu CR, Viale A, Wesley UV et al. Classification of clear cell sarcoma as a subtype of melanoma by genomic profiling. *J Clin Oncol*. 2003;21:1775-81.
 48. Schaefer KL, Wai DH, Poremba C, Korsching E, Van Valen F, Ozaki T et al. Characterization of malignant melanoma of soft parts cell line GG-62 by expression analysis using DNA microarrays. *Virchows Arch*. 2002;440:476-84.
 49. Schaefer KL, Brachwitz K, Braun Y, Diallo R, Wai DH, Zahn S et al. Constitutive activation of neuregulin/ERBB3 signaling pathway in clear cell sarcoma of soft tissue. *Neoplasia*. 2006;8:613-22.
 50. Katayama R, Huelsmeyer MK, Marr AK, Kurzman ID, Thamm DH, Vail DM. Imatinib mesylate inhibits platelet-derived growth factor activity and increases chemosensitivity in feline vaccine-associated sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2004;54:25-33.
 51. Tamborini E, Banadiman L, Greco A, Gronchi A, Riva C, Bertulli R et al. Expression of ligand-activated KIT and platelet-derived growth factor receptor beta tyrosine kinase receptors in synovial sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:938-43.
 52. Beech D, Pollock RE, Tsan R, Radinsky R. Epidermal growth factor receptor and insulin-like growth factor-I receptor expression and function in human soft tissue sarcoma cells. *Int J Oncol*. 1998;12:329-36.
 53. Beham AW, Schaefer IM, Schüler P, Cameron S, Ghadimi BM. Gastrointestinal stromal tumors. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27:689-700.
 54. Kersting C, Packeisen J, Leidinger B, Brandt B, Wasielewski R, Winkelmann W et al. Pitfalls in immunohistochemical assessment of EGFR expression in soft tissue sarcomas. *J Clin Pathol*. 2006;59:585-90.
 55. Jha P, Sarkar C, Pathak P, Sharma MC, Kale SS, Gupta D et al. Detection of allelic status of 1p and 19q by microsatellite-based PCR versus FISH: limitations and advantages in application to patient management. *Diagn Mol Pathol*. 2011;20:40-7.
 56. Smith JS, Alderete B, Minn Y, Borell TJ, Perry A, Mohapatra G et al. Localization of common deletion regions on 1p and 19q in human gliomas and their association with histological subtype. *Oncogene*. 1999;18:4144-52.
 57. Scheie D, Andresen PA, Cvancarova M, Bø AS, Helseth E, Skullerud K et al. Fluorescence in situ hybridization (FISH) on touch preparations: a reliable method for detecting loss of heterozygosity at 1p and 19q in oligodendroglial tumors. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:828-37.
 58. Perry A, Fuller CE, Banerjee R, Brat DJ, Scheithauer BW. Ancillary FISH analysis for 1p and 19q status: preliminary observations in 287 gliomas and oligodendroglioma mimics. *Front Biosci*. 2003;8:1-9.
 59. Kouwenhoven MC, Gorlia T, Kros JM, Ibdaih A, Brandes AA, Bromberg JE et al. Molecular analysis of anaplastic oligodendroglial tumors in a prospective randomized study: a report from EORTC study 26951. *Neuro Oncol*. 2009;11:737-46.
 60. Fuller CE, Perry A. Fluorescence in situ hybridization (FISH) in diagnostic and investigative neuropathology. *Brain Pathol*. 2002;12:67-86.
 61. Yip S, Iafrate AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:1-15.

62. Schurter MJ, LeBrun DP, Harrison KJ. Improved technique for fluorescence in situ hybridisation analysis of isolated nuclei from archival, B5 or formalin fixed, paraffin wax embedded tissue. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 2002;55:121-4.
63. Qian J, Bostwick DG, Takahashi S, Borell TJ, Brown JA, Lieber MM et al. Comparison of fluorescence in situ hybridization analysis of isolated nuclei and routine histological sections from paraffin embedded prostatic adenocarcinoma specimens. *Am J Pathol.* 1996;149:1193-9.
64. Hyytinen E, Visakorpi T, Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Isola JJ. Improved technique for analysis of formalin-fixed, paraffin-embedded tumours by fluorescence in situ hybridization. *Cytometry.* 1994;16:93-9
65. DiFrancesco LM, Murthy SK, Luides J, Demetrick DJ. Laser-capture microdissection-guided fluorescence in situ hybridization and flow cytometric cell cycle analysis of purified nuclei from paraffin sections. *Mod Pathol.* 2000;13:705-11.



ARAŞTIRMA/ RESEARCH

Analysis of ophthalmic emergencies

Göz acillerinin analizi

Müge Gülen¹, Mehmet Oğuzhan Ay², Selen Acehan³, Haldun Akoğlu⁴, Ferhat İçme⁵,
Nalan Kozacı⁶, Mustafa Sencer Seğmen⁷, Salim Satar¹

¹Adana Numune Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Adana, Turkey

²Çorum Hitit University, Department of Emergency Medicine, Çorum, Turkey

³Mersin State Hospital, Department of Emergency Medicine, Mersin, Turkey

⁴Marmara University, Pendik Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey

⁵Ankara Atatürk Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Ankara, Turkey

⁶Antalya Education and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Antalya, Turkey

⁷Kahramanmaraş State Hospital, Department of Emergency Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):326-332.

Abstract

Purpose: The aim of this study was to determine the admission complaints, demographic characteristics, etiology, diagnosis, and outcome of patients who admitted to emergency department with eye-related complaints.

Material and Methods: All patients, over the age of 18, who admitted to emergency department with eye-related complaints between June 2011 and May 2012, were included prospectively in this study. Demographic characteristics, etiology, admission complaints, diagnosis, and outcome of the patients in the emergency department were evaluated with statistical analysis.

Results: At the time of the study, a total of 201427 adult patients admitted to our emergency department and 3256 (1.6%) were included in the study. 77.5% of the patients (2524) were males. The most frequent diagnosis was trauma (30.3%) in female gender, whereas it was superficial foreign bodies (46.2%) in male gender. The most common cause of trauma was home accidents (57.4%) in females, whereas it was work accidents (73%) in males. Of patients admitted due to vision loss (0.46%), it was identified that these patients were older and visual loss is more dependent on non-traumatic ophthalmic emergencies.

Conclusions: The majority of cases of ophthalmic emergencies are work accidents in young active workingmen patients group. The most common complaints of patients are trauma and superficial foreign bodies. Vision loss depends mostly on non-traumatic ophthalmic emergencies seen in the elderly.

Key words: Emergency, eye, vision loss

Öz

Amaç: Acil servise göz ile ilgili şikayetlerle başvuran hastalarda başvuru şikayetleri, demografik özellikler, etyoloji, tanı ve hastaların sonuçlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2011 ve Mayıs 2012 tarihleri arasında acil servise göz ile ilgili şikayetlerle başvuran 18 yaş üstü tüm hastalar bu çalışmaya prospektif olarak dahil edildi. Demografik özellikler, etyoloji, başvuru şikayetleri, tanı ve hastaların sonuçlarını istatistiksel analizlerle hesaplandı.

Bulgular: Çalışmanın yapıldığı zamanda acil servise toplamda 201427 erişkin hasta kabul edildi ve 3256'sı (% 1.6) çalışmaya dahil edildi. Hastaların % 77.5' i (2524) erkekti. Kadın cinsiyette en sık görülen tanı travma (% 30.3), erkek cinsiyette ise yüzeysel yabancı cisim (%46.2) idi. Kadınlarda en sık travma nedeni ev kazaları (%57.4) iken, erkeklerde iş kazaları (%73) idi. Görme kaybı ile başvuran hastaların (% 0.46) daha yaşlı olduğu ve görme kaybının daha çok travma dışı göz acilleri ile ilgili olduğu tespit edildi.

Sonuç: Göz acillerinin en büyük kısmı, genç aktif çalışan hasta grubundaki iş kazalarıdır. En sık rastlanan hasta şikayeti travma ve yüzeysel yabancı cisimdir. Görme kaybı sıklıkla yaşlı hastalarda ve travmatik olmayan göz acilleri nedeniyle görülür.

Anahtar kelimeler: Acil, göz, görme kaybı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Müge Gülen, Adana Numune Training and Research Hospital, Department of Emergency Medicine, Adana, Turkey E-mail: muge-gulen@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 18.12.2015 Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2015

INTRODUCTION

Ophthalmic emergencies, a major cause of visual impairment, account 1-6 % of emergency department visits all over the world. While trauma being the most common cause of emergency department admissions, it is followed by infection of eye and adnexal structures and chronic diseases of the eye^{1,2}. Individuals exposed to motor vehicle accidents, game playing children, workers in industry and construction, and elderly individuals are often exposed to eye trauma. These traumas affect a person's visual acuity and quality of life. Besides, they lead to a decrease in productivity by causing loss of labor force, and serious treatment costs in economic terms^{3,4}.

According to estimates by World Health Organization, 55 million eye injuries occur every year all over the world causing loss of labor force more than one business day⁵. Approximately 1.3% of all patients are hospitalized and 0.9% will result in blindness. Patients usually admit to emergency department with complaints of trauma, acute episodes of chronic eye diseases such as glaucoma and complicated cataract, eye infections, sudden vision loss^{5,6}.

Informations about the frequency of emergency department admissions of eye related diseases and the role of emergency department care in eye related diseases are limited⁷. Most of the eye-related studies in emergency departments are focused on ocular injuries, clinical findings and applied treatment methods⁸. Studies regarding etiology of ophthalmic emergencies and demographic data of cases are insufficient⁷. Determination of the etiology of ophthalmic emergencies is important in terms of revealing people at risk and taking protective and preventive measures.

In this study, it was aimed to determine the admission complaints, demographic characteristics, etiology, diagnosis and outcome of patients who admitted to emergency department with complaints of eye-related symptoms.

MATERIALS AND METHODS

Study design and setting

All cases over 18 years from both genders who admitted to emergency department of our hospital between 1 June 2011 and 31 May 2012 with eye-

related complaints were planned to be included prospectively in this study and the study was initiated following Adana Numune Training and Research Hospital Ethics Committee approval. Patients who do not consent to the study were excluded from the study. Despite the frequent eye injuries, the cases under 18 years have excluded from the study, because adult and child emergency departments are independent and separated from each other in our country.

Selection of participants and methods

Eye exams of patients who were included in the study were firstly conducted by emergency medicine residents, and then patients were consulted to experienced ophthalmologist in ophthalmology department of our hospital. During this examination, standard study data registration form was filled out by physician in charge of patient care. Patients were evaluated regarding age, gender, occupation (worker, artisan, farmer, housewife, civil servant, student, retired), admission complaints (redness, burning, stinging, discharge, swelling, trauma, vision loss, eye floaters, double vision, pain), side of problematic eye (right, left, both), time interval between onset of complaints and hospital admission, visual acuity on admission, diagnosis made in emergency room, type of trauma if the reason for admission was trauma (penetrating, blunt, superficial foreign body, chemical, thermal), trauma reason (game injury, work accident, home accident, traffic accident, farming accident, assault, firearm injury, sporting activities), trauma diagnosis (corneal perforation, corneal erosion, hyphema, lens injury, subconjunctival hemorrhage, eyelid edema and ecchymosis, conjunctival laceration).

Outcome status in emergency department (discharged, hospitalized, died, referred), place of hospitalization (department of ophthalmology or other), surgical status (presence or absence), whether there is organ loss or not, number of days of hospitalization and outcome status in hospitalized department (discharged, transferred, died) were investigated.

Statistical analysis

SPSS v.20 package program was used for statistical analysis of the obtained data. Comparison of groups with and without pathology in terms of continuous variables was performed with Student's t-test. Fisher's exact test was used to compare categorical

variables. Type 1 error in 95% confidence intervals (CI) at $p < 0.05$ level was considered statistically significant in the evaluation of differences between the groups.

RESULTS

At the time of the study, a total of 201427 patients admitted to our emergency department and 3256 patients who admitted with an ophthalmic complaint (1.6%) were included in the study. 45 patients were excluded from this study because of incomplete data. Of the patients included in our study, 2524 (77.5%) were male and 732 (22.5%) were female. The average age of male patients was 35.63 ± 11.78 years, while the average age of female patients was 41.08 ± 17.09 years, and mean age of all patients was 36.85 ± 13 years.

When time of admission to emergency department and its relationship with trauma was evaluated, it was detected that 66.7% of trauma patients had admitted within the first 6 hours, and 30.6% of non-trauma patients within the first 6 hours and 45.7% in 6-24 hours range. It was determined that trauma patients had admitted to emergency department significantly earlier ($p < 0.0001$).

The most common admission complaint was redness (49.3%), pain (24.7%), trauma (19.9%), stinging sensation (18.9%), burning (16.9%) in women, whereas in men, stinging sensation (60%), redness (49.4%), burning (17.4%), pain (14.5%), trauma (13.9%), respectively. The most frequent diagnosis of female patients were trauma (30.3%), conjunctivitis (22.8%), corneal foreign bodies (8.5%), hordeolum/chalazion (5.1%) and subconjunctival hemorrhage (4.4%), respectively. The most frequent diagnoses of male patients were corneal foreign bodies (46.2%), trauma (28.5%), conjunctivitis (13.3%), corneal erosion (3.4%) and subconjunctival hemorrhage (1.5%), respectively. Diagnosis of the patients according to the gender are shown in Table 1. Traumatic injury was detected in 43.7% of female patients and 79.2% of male patients ($p < 0.0001$). Likely to have traumatic injuries in men was 4.91 times higher than in women (odds ratio = 4.91). Statistically significant differences regarding admission complaints were detected in patients with traumatic eye disease compared to patients with non-traumatic eye disease. 45.7% of trauma patients and 58.5% of

non-trauma patients had redness in the eyes ($p < 0.0001$). 59.1% of trauma patients and 30.2% of non-trauma patients had stinging sensation in the eyes ($p < 0.0001$). 12.3% of trauma patients and 27.9% of non-trauma patients had pain in the eyes ($p < 0.0001$).

The most common diagnoses of female patients due to trauma were corneal erosion (63.6%), eyelid edema and ecchymosis (15.33%), subconjunctival hemorrhage (8.81%) and conjunctival laceration (6.13%), respectively. Whereas the most common diagnoses of male patients due to trauma were corneal erosion (71.71%), eyelid edema and ecchymosis (9.24%), subconjunctival hemorrhage (5.9%) and hyphema (3.12%), respectively (Table 2).

There was statistically significantly difference between gender of trauma patients regarding type and cause of trauma ($p < 0.0001$). In female patients, the most common type of trauma was blunt trauma (35.9%), whereas in males, it was superficial foreign body (58.4%). Diagnosis of trauma according to the gender of the patients are shown in Table 2. In female patients, the most common cause of trauma was home accidents (57.4%), whereas in males, it was work accidents (73%) ($p < 0.0001$). Of the trauma patients, 70% had physically active working career such as workers, artisans, and farmers; whereas 63.7% of non-trauma patients consisted of housewives, retired or desk job workers ($p < 0.000$).

When patients' visual acuity were evaluated; 86.5% of women were counting fingers from 5 meters, 2.3% from 4 meters, 3.7% from 3 meters, 3% from 2 meters, 2.6% from 1 meter. Visual acuity of 0.4% of patients was at the level of light perception only and 1.5% could only see hand movements. On admission, there were no female patients with complete vision loss. 95.6% of male patients were counting fingers from 5 meters, 1.5% from 4 meters, 0.9% from 3 meters, 0.5% from 2 meters, 0.4% from 1 meter. Visual acuity of 0.3% of patients was at the level of light perception only. 0.5% of patients were able to see hand movements, while 0.46% of patients had complete vision loss (Table 3). Vision loss was identified in 15 (0.46%) of a total of 3256 cases. It was detected that 4.8% of females and 0.9% of males had admitted with the complaint of vision loss ($p < 0.0001$). Possibility of admission of females with complaints of visual loss was 5.71 times higher than males (odds ratio = 5.71).

Table 1. Diagnosis of the patients according to the gender.

Diagnosis	Female	Male	Total	p value
Corneal foreign body	62 (8.47%)	1167 (46.24%)	1229 (37.7%)	<0.0001
Trauma	222 (30.33%)	720 (28.53%)	942 (28.9%)	0.6655
Conjunctivitis	167 (22.81%)	336 (13.31%)	503 (15.4%)	0.0099
Corneal erosion	27 (3.69%)	85 (3.37%)	112 (3.4%)	0.5989
Subconjunctival hemorrhage	32 (4.37%)	37 (1.47%)	69 (2.1%)	0.9972
Hordeolum / Chalazion	37 (5.05%)	17 (0.67%)	54 (1.7%)	0.9873
Glaucoma	36 (4.92%)	17 (0.67%)	53 (1.6%)	0.9883
Keratitis / Chemosis	22 (3.01%)	29 (1.15%)	51 (1.6%)	0.5849
Cataract	24 (3.28%)	10 (0.40%)	34 (1.0%)	0.4685
Dry eye	10 (1.37%)	13 (0.52%)	23 (0.7%)	0.0429
Retinal diseases	8 (1.09%)	8 (0.32%)	16 (0.5%)	0.005
Blepharitis	3 (0.41%)	12 (0.48%)	15 (0.5%)	<0.0001
Pterygium / Pinguecula	9 (1.23%)	5 (0.20%)	14 (0.4%)	0.0048
Dakriosistitis	10 (1.37%)	3 (0.12%)	13 (0.4%)	0.0027
Complication of systemic diseases	10 (1.37%)	2 (0.08%)	12 (0.4%)	0.0005
Ocular pain	5 (0.68%)	6 (0.2%)	11 (0.3%)	<0.0001
Episcleritis	6 (0.82%)	4 (0.16%)	10 (0.3%)	<0.0001
Uveitis	1 (0.14%)	6 (0.24%)	7 (0.2%)	<0.0001
Sudden loss of vision	5 (0.68%)	0 (0.00%)	5 (0.2%)	n/a
Cellulite	3 (0.41%)	1 (0.04%)	4 (0.1%)	<0.0001
Peripheral facial paralysis	0 (0.00%)	4 (0.16%)	4 (0.1%)	n/a
Vitreous diseases	1 (0.14%)	1 (0.04%)	2 (0.1%)	<0.0001
Regular eye examination	16 (2.19%)	27 (1.07%)	43 (1.3%)	0.3124
Other	16 (2.19%)	14 (0.55%)	30 (0.9%)	0.2436

Table 2. Diagnosis of trauma according to the gender of the patients

Diagnosis of Trauma	Female	Male	Total	p value
Corneal perforation and laceration	4 (1.53%)	23 (2.56%)	27 (0.8%)	0.1004
Corneal erosion	166 (63.60%)	644 (71.71%)	810 (24.9%)	0.0525
Hyphema	3 (1.15%)	28 (3.12%)	31 (1%)	0.1076
Lens damage	4 (1.53%)	5 (0.56%)	9 (0.3%)	0.0012
Subconjunctival hemorrhage	23 (8.81%)	53 (5.90%)	76 (2.3%)	0.9737
Eyelid edema and ecchymosis	40 (15.33%)	83 (9.24%)	123 (3.7%)	0.4855
Conjunctival laceration	16 (6.13%)	21 (2.34%)	37 (1.1%)	0.7914
Other (orbital fractures, extra ocular muscle loss or injuries, vitreoretinal problems, etc.)	5 (1.92%)	41 (4.57%)	46 (1.5%)	0.3715

Table 3. Visual acuity assessment of patients according to their gender.

Gender	Visual acuity								Total
	CF 5 m	CF 4 m	CF 3 m	CF 2 m	CF 1 m	SHM	LP	CVL	
Female (n, %)	633 (86.5%)	17 (2.3%)	27 (3.7%)	22 (3.0%)	19 (2.6%)	11 (1.5%)	3 (0.4%)	0 (0.0%)	732 (100%)
Male (n, %)	2414 (95.6%)	38 (1.5%)	22 (0.9%)	12 (0.5%)	11 (0.4%)	12 (0.5%)	7 (0.3%)	8 (0.3%)	2524 (100%)

m: meter; CF: Counting fingers; SHM: Seeing only hand movements; LP: Light perception; CVL: Complete vision loss

When the relationship between vision loss and age was assessed, it was found that patients with complaint of vision loss (51.91 ± 19.43 years) were average 15.33 older than patients with no complaint of vision loss (36.59 ± 7.13 years) ($p < 0.0001$). When the relationship between vision loss and trauma was assessed, it was found that there was vision loss in 0.4% of trauma patients and 5.1% of non-trauma patients ($p < 0.0001$).

It was found that 95.2% were discharged from the emergency department, 4% were hospitalized and 0.8% were referred when the outcome of all patients was examined. Surgical treatment was performed to 68 of 131 hospitalized patients. Of patients who underwent surgery, 26.4% (18) were female and 73.6% (50) were male. Surgery rate was 2 times more in trauma patients.

DISCUSSION

Ophthalmic emergencies are conditions that can affect the visual system and lead to permanent loss of visual function if left untreated. They should be detected by physicians and immediately treated and referred to an ophthalmologist if necessary⁹.

Although eyeballs are quite well preserved anatomically and physiologically within the bone cavity supplemented with fat and connective tissue, the risk of eye injuries are quite common. Despite the eyes form only 0.52% of frontal surface of the body, eye trauma constitutes approximately 10% of all bodily injury. Despite the advances in methods of diagnosis and treatment, trauma and other ophthalmic emergencies may result decreased vision or even blindness. Even no vision loss develops; current problem may cause pain and discomfort, and can lead to loss of labor, care and treatment charges. Therefore, the determination of the etiology of ophthalmic emergencies is of great importance in terms of revealing people at risk, taking protective and preventive measures^{1,5,10}.

Eye-related complaints constitute 1-6% of all emergency room visits in the world¹. In our study, in a similar manner, it was found that patients who presented with complaints related to the eye constitute 1.6% of all emergency department visits. The majority of patients were male (77.5%) similarly as in other conducted studies^{1,2} this can be related to males working in more risky jobs, making more activities such as fighting and tough sports, being more active in social life and being more frequently

exposed to trauma.

In our study, it was determined that the right eye was statistically more affected in both sexes. In the literature, this issue has been evaluated only in terms of the trauma and there is no study on which eye non-traumatic ophthalmic emergencies affect more. Joseph and colleagues also reported that the right eye is more frequently affected. Right eye being more injured is based on the idea that people work with more with the right hand and so that the right is more open to trauma¹¹.

The most common complaint was redness (49.3%) in females and stinging sensation in the eyes (60%) in males. The most common diagnose in male patients included in the study was trauma, whereas it was corneal foreign bodies in female patients. In other studies it has been reported that patients were most commonly diagnosed with traumatic ophthalmologic emergencies^{3,12}. Whatever the severity, first admission department of ocular trauma is often emergency departments. Therefore, trauma is amongst the most common causes in both genders. When other common complaints are examined, non-urgent cases, such as superficial corneal foreign bodies and conjunctivitis, are found to admit to the emergency department instead of ophthalmology outpatient clinic.

In a study by Nash et al. in America, it was reported that patients admit to the emergency department most frequently with ocular injuries as ophthalmic emergencies⁸. In another study by Chipalle and his colleagues, it was found that nearly half of the patients admitted to the ophthalmology outpatient clinic was due to eye trauma¹³. In a similar manner, in 43.7% of women and 79.2% of men traumatic injury was detected in our study. Men having higher rates of trauma may be due to admissions being more related to work injuries and men working more at heavy works. The most common diagnosis of female patients admitted with complaints related eye trauma was corneal erosion, whereas it was corneal foreign bodies in male patients. In a study by Ozdemir and his colleagues on ocular trauma, most common diagnoses were corneal perforation (29.40 %) and corneal epithelial erosion (21.69 %) ¹⁴. In our study, while corneal foreign bodies and corneal erosion were the most common trauma diagnoses, perforating eye injuries were seldom seen in both genders. It was detected that trauma patients had admitted to emergency department significantly earlier when time of admission to emergency

department and its relationship with trauma was evaluated. It was found that 66.7% of trauma patients had admitted to emergency department within the first 6 hours. Of patients without traumatic injuries, only 30.6% had admitted to emergency department within the first 6 hours after the start of complaints. In a study in Ghana, different from our study rates, it was observed that only 32.2% of cases admitted to hospital at an average of 24 hours after the trauma and 21% after a week¹⁵. As the study was conducted in a western, rural and poor Africa region, admission time being later compared to our data can be explained by our hospital being in the city center and the city's relatively greater sophistication.

We found that 70% of patients had physically active working career such as workers, artisans, and farmers when occupational groups of trauma cases were evaluated. It is thought that the majority of these patients have more often exposure to trauma due to not taking adequate protective measures (safety goggles, protective shield, mask) when working.

The most common cause of trauma in females was home accidents (57.4%), whereas it was work accidents (73%) in males. In developing countries, most injuries occur in the workplace^{10,16}. Work-related eye injury¹⁴ was found to be 38.9% in Taiwan¹⁷, 32.8% in Greece¹⁸, 19.6% in Scotland¹⁹ and 14.3% in America²⁰. Work accidents being most frequent cause of admission in males can be attributed to 70% of patients being a member of physically active working career such as workers, artisans, farmers and not taking adequately necessary safety measures for the employees' life despite our region being a developing region in terms of business, industry and agriculture.

The most common type of trauma in females was blunt trauma (35.9%), whereas it was superficial foreign body (58.4%) in males. There are falls, traffic accidents and assault in the etiology of blunt trauma in women. Superficial foreign bodies, one of the most common complaints of emergency visits are a common problem in young men. Foreign bodies especially consisting of small metal particles were the most common form of corneal foreign bodies. Patel and colleagues reported that 52% of intraocular foreign bodies that occur during hammering and chipping operations often at work have magnetic properties and that these cases constitute 26.7% of all penetrating eye injury cases²¹.

It must be explained to every treated patient that it is necessary to use protective goggles, mask and shield in order to prevent eye injuries in the workplace and complications such as vision loss due to these bodies may develop in case these protective measures are not taken.

According to our study, 0.4% of female and 0.3% of male patients had visual acuity at the level of light perception only. In a study published by Ngo in Singapore on ocular traumas, it was found that 94 % of cases have a visual acuity over 6/12. It was reported that 4% portion with low level of visual acuity was composed of patients admitted with serious injuries such as penetrating laceration or intraocular foreign body¹⁴. In our study, trauma was found to be the leading cause for a decrease in visual acuity, besides effects of chronic systemic diseases (hypertension, diabetes mellitus, atherosclerotic vascular disease) on eye and eye diseases causing chronic visual loss (glaucoma, cataracts, retinal disease, keratitis, uveitis) were found to cause a decrease in visual acuity. In our study, complete vision loss was detected in 0.46% of patients. It was detected that 4.8% of female and 0.9% of male patients had admitted with the complaint of vision loss ($p < 0.0001$). Possibility of admission of females with complaints of visual loss was 5.71 times higher than males.

It was found that 95.2% were discharged from the emergency department and 4% were hospitalized when the outcome of all patients was examined. Surgical treatment was performed to 52% of hospitalized patients. Surgery rate was 2 times more in trauma patients. Similarly in the U.S., it has been reported that 3% of patients admitted with eye complaints require hospitalization⁸.

Ophthalmic emergencies constitute 1.6% of all emergency admissions. Number of admitted male patients is about 3.4 times more than the number of female patients. In both genders, young, productive group of patients are most commonly affected. The most common causes for admission of patients are trauma and superficial foreign bodies. Vision loss is seen more in the elderly and due to non-traumatic ophthalmic emergencies.

As a large portion of the admitted cases is discharged, this shows that non-urgent cases cause an important workload by admitting to the emergency department. Society must be informed about ophthalmic emergencies that may cause vision

loss. Necessary and sufficient protective measures should be encouraged and checked regarding eye health of workers.

REFERENCES

- Jafari AK, Bozorgui S, Shahverdi N, Ameri A, Akbari MR, Salmasian H. Different causes of referral to ophthalmology emergency room. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5:16-22.
- Skegro I, Kordić R, Kuzman T, Perić S, Kutija MB, Jandroković S et al. Ocular related emergencies in Zagreb University Hospital Centre-ten month analysis. *Coll Antropol*. 2013;37:141-3.
- Cheung CA, Rogers-Martel M, Golas L, Chepurny A, Martel JB, Martel JR. Hospital-based ocular emergencies: epidemiology, treatment, and visual outcomes. *Am J Emerg Med*. 2014;32:221-4.
- Scruggs D, Scruggs R, Stukenborg G, Netland PA, Calland JF. Ocular injuries in trauma patients: an analysis of 28,340 trauma admissions in the 2003-2007 National Trauma Data Bank National Sample Program. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73:1308-12.
- Négrel AD, Thylefors B. The global impact of eye injuries. *Ophthalmic Epidemiol*. 1998;5:143-69.
- MacEwen CJ. Ocular injuries. *J R Coll Surg Edinb*. 1999;44:317-23.
- Verma L, Arora R, Tewari HK, Khosla PK. Eye casualty department. *J R Soc Med*. 1994;87:217-18.
- Nash EA, Margo CE. Patterns of emergency department visits for disorders of the eye and ocular adnexa. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:1222-6.
- Khare GD, Symons RC, Do DV. Common ophthalmic emergencies. *Int J Clin Pract*. 2008;62:1776-84.
- Serinken M, Turkcuer I, Cetin EN, Yilmaz A, Elicabuk H, Karcioğlu O. Causes and characteristics of work-related eye injuries in western Turkey. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:497-501.
- Joseph E, Zak R, Smith S, Best WR, Gamelli RL, Dries DJ. Predictors of blinding or serious eye injury in blunt trauma. *J Trauma*. 1992;33:19-24.
- Alotaibi AG, Osman EA, Allam KH, Abdel-Rahim AM, Abu-Amero KK. One month outcome of ocular related emergencies in a tertiary hospital in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2011;32:1256-60.
- Chiapella AP, Rosenthal AR. One year in an eye casualty clinic. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:865-70.
- Ngo CS, Leo SW. Industrial accident-related ocular emergencies in a tertiary hospital in Singapore. *Singapore Med J*. 2008;49:280-5.
- Gyasi M, Amoaku W, Adjuik M. Epidemiology of hospitalized ocular injuries in the upper East region of Ghana. *Ghana Med J*. 2007;41:171-5.
- Krishnaiah S, Nirmalan PK, Shamanna BR, Srinivas M, Rao GN, Thomas R. Ocular trauma in a rural population of southern India: the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1159-64.
- Ho CK, Yen YL, Chang CH, Chiang HC, Shen YY, Chang PY. Epidemiologic study on work-related eye injuries in Kaohsiung, Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci*. 2007;23:463-9.
- Mela EK, Dvorak GJ, Mantzouranis GA, et al. Ocular trauma in a Greek population: review of 899 cases resulting in hospitalization. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005;12:185-90.
- Desai P, MacEwen CJ, Baines P, Minassian DC. Epidemiology and implications of ocular trauma admitted to hospital in Scotland. *J Epidemiol Community Health*. 1996;50:436-41.
- Baker RS, Wilson MR, Flowers CW Jr, Lee DA, Wheeler NC. Demographic factors in a population-based survey of hospitalized, work-related, ocular injury. *Am J Ophthalmol*. 1996;122:213-9.
- Patel BC, Morgan LH. Work-related penetrating eye injuries. *Acta Ophthalmol. (Copenh)* 1991;69:377-81.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Hematolojik parametrelerin küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda prognoz üzerine etkileri

Effects on prognosis of hematologic parameters in patient with small cell lung cancer

Nigar Dirican¹, Ceyda Anar², Şule Atalay¹, Önder Öztürk¹, H.Ahmet Bircan¹, Münire Çakır¹, Ahmet Akkaya¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta/Turkey

²Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir/Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):333-341.

Abstract

Purpose: The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) are prognostic factors for various types of cancer. In this study, we assessed the association of NLR and PLR with the prognosis of small-cell lung cancer (SCLC) in patients who received the standard treatment.

Material and Methods: We retrospectively reviewed patients who were diagnosed with SCLC and treated with the standard chemotherapy at Suleyman Demirel University Chest Diseases and Dr. Suat Seren Chest Diseases and Thoracic Surgery.

Results: In total, 136 patients were evaluated. Patients' clinic characteristics and hematologic tests data at initial diagnosis were collected. The univariate analysis of all SCLC patients indicated that favorable prognostic factors were gender, disease stage, the number of metastatic sites, good performance status and received treatment according to the stage. Moreover, univariate analysis showed that low lymphocyte count (<1590) and high neutrophil-lymphocyte ratio (≥ 3.7) predicted poor prognosis in SCLC. Median overall survival (OS) was worse in the high-NLR group. In the multivariate analysis, NLR, stage, the number of metastatic sites, karnofsky performance status (KPS), received treatment were independent prognostic factors for OS.

Conclusion: This study demonstrated that the NLR could help to predict poor prognosis in SCLC patients before treatment. Larger prospective studies are required to confirm these findings.

Key words: small cell lung cancer, neutrophil to lymphocyte ratio, prognosis

Öz

Amaç: Nötrofil / lenfosit oranı (NLO) ve trombosit / lenfosit oranı (PLO) kanserin birçok türü için prognostik faktördür. Bu çalışmada, standart tedavi verilen küçük hücreli akciğer kanserli (KHAK) hastalarda prognoz ile NLR ve PLR arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Süleyman Demirel Üniversitesi Göğüs Hastalıkları ve Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi' de KHAK tanısı alan ve standart kemoterapi verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 136 hasta değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki klinik özellikleri ve hematolojik verileri toplandı. KHAK'li hastalarda tek değişkenli analiz ile cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, Karnofsky performans skalası (KPS), evresine göre tedavi alması iyi prognostik faktör olarak gösterildi. Dahası, KHAK' de tek değişkenli analiz, düşük lenfosit sayısı (<1590) ve yüksek nötrofil lenfosit oranının (≥ 3.7) kötü prognozu predikte ettiğini gösterdi. Yüksek NLO grubunda ortalama genel sağkalım (OS) daha kötüydü. Çok değişkenli analizde, NLR, metastaz alan sayısı, KPS, tedavi alması genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Buna karşılık tanı sırasında PLO ile genel sağkalım arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışma NLO' nun, tedavi öncesi KHAK hastalarında kötü prognoz tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini göstermiştir. Bu bulguları doğrulamak için büyük prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: küçük hücreli akciğer kanseri, nötrofil/lenfosit oranı, prognoz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nigar Dirican, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Isparta, Turkey. E-mail: nigardirican@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 18.12.2015 Kabul tarihi/Accepted: 09.01.2016

GİRİŞ

Akciğer kanseri tüm dünyada en sık görülen kanserdir ve hem erkekler hem de kadınlarda kansere bağlı ölümlerin başta gelen nedenleri arasındadır. Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK) tüm akciğer kanserlerinin % 10-15' ini oluşturur¹. Hızlı büyüme, erken metastaz ve yaygın hastalık yapma, başlangıçta kemoterapi-radyoterapiye iyi yanıt verme gibi klinik özelliklere sahiptir. Sınırlı evre hastaların % 80'i ve yaygın evre hastaların hepsinde başlangıç tedavilere yanıt vermesine rağmen prognozu kötüdür². Ortanca sağkalım sınırlı evre evre hastalıkta 24 aydan, yaygın evre hastalıkta mevcut tedaviler ile 12 aydan daha kısadır³.

KHAK'li hastalarda tedavi öncesi bakılan bazı parametrelerin prognostik önemi retrospektif çalışmalarla değerlendirilmiştir. Sağkalım üzerine en önemli belirleyicilerden birinin tümör evresi olduğu gösterilmiştir⁴. Cinsiyet, yaş, kilo kaybı da prognozu belirleyen diğer faktörlerdir^{5,6}. Ayrıca, tedavi öncesi bakılan laktat dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (ALP), albümin, karsinoembriyjenik antijen gibi bazı laboratuvar parametrelerinin prognozda önemli olduğu bulunmuştur^{6,7}.

İnflamasyon, tümör gelişimi ve ilerlemesinde kritik bir role sahiptir. Ayrıca anjiyogenez, metastaz ve tedaviye yanıtta da önemli olduğu bilinmektedir⁸. Nötrofiller, T ve B lenfositler ve trombositlerin, tümör inflamasyon ve immünolojisinde önemli bir rol oynadıkları öne sürülmüştür⁹. Bu bilgiler ışığında, çeşitli solid tümörlerde kan sayımında sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olarak trombositler, nötrofiller, lenfositler, NLO, PLO ve ortalama trombosit volümü (MPV) gibi belirteçler değerlendirilmiştir. Nötrofil, lenfopeni ve trombositöz maligniteler ile ilişkili bulunmuştur¹⁰⁻¹³. Yapılan çalışmalarda, tümör hücreleri tarafından salgılanan hematopoetik sitokinlerin nötrofil sayısında artışa neden olduğu gösterilmiştir¹⁴. Ayrıca lenfositlerin tümör gelişiminin önlenmesinde büyük bir rol oynadığı saptanmıştır¹⁵.

Nötrofillerden salgılanan nitrik oksit (NO), reaktif oksijen radikalleri de T-hücre yanıtını baskılamaktadır¹⁶. NLO, kanser ve inflamatuvar hastalıklarda prognostik ve prediktif değeri olan maliyeti düşük inflamatuvar bir belirteçdir. Yüksek NLO değerinin bugün için akciğer kanserinin de dahil olduğu birçok kanserde prognostik değeri olduğu gösterilmiştir¹⁷⁻¹⁸. Trombositlerin de kanser

ilerlemesinde önemli ve çok yönlü rolleri vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiogenezi artırarak tümör büyümesine katkıda bulunurlar ve böylece kanser ilerlemesinde önemli oldukları düşünülmektedir¹⁹. Trombositöz ve yüksek PLO değerinin birçok kanserde kötü prognozla ilişkisi olabileceği saptanmıştır^{20,21}.

KHAK'de birçok prognostik faktör tanımlanmış olmakla beraber bireysel farklılıklar bulunmaktadır. Bu nedenle bireysel olarak değerlendirilecek yeni prognostik faktörlere ihtiyaç bulunmaktadır. İnflamatuvar ve hematolojik parametrelerin hastalığın prognozuna etkisi hakkında bildiklerimiz sınırlıdır. Bu çalışmanın amacı, standart tedavi alan KHAK'li hastalarda tedavi öncesi bakılan hematolojik parametreler ile diğer klinik faktörlerin prognostik önemini değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Bölümü ve İzmir Dr.Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Onkoloji Polikliniğine Ocak 2009 ile Aralık 2014 tarihleri arasından başvuran KHAK tanısı almış 136 hastanın verileri geriye dönük olarak tarandı. Histolojik olarak tanısı doğrulanmış hastalar çalışmaya alındı.

Hematolojik ve böbrek hastalığı, kalp yetmezliği, başka organ malignitesi, bağ dokusu hastalığı, kanama diyatezi, akut-kronik infeksiyon tablosu, son 2 ay içinde kan transfüzyon hikayesi, tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk olanlar, akut ve kronik enfeksiyon tablosu bulunanlar, steroid tedavisi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Hasta popülasyonunun 132'sini (%97.1) erkek ve 4'ünü (%2.9) kadın oluşturmaktaydı. Ortanca yaş 63 (aralık 39-84) saptandı. Evreleme Natioanl Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberine göre yapılmıştır.

Hematolojik parametreler

Periferik tam kan sayımları impedance temelli ölçüm yöntemi (CELL-DYN 3700, ABBOTT, USA) kullanılarak yapıldı. Tanı anında hematolojik parametrelerden, tam kan sayımındaki lökosit, nötrofil, lenfosit, trombosit, hemoglobin ve MPV değerleri kaydedildi. Ayrıca nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranı (PLO) hesaplandı.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Özellikler	n (%)
Ortanca Yaş	63
Cinsiyet	
Erkek	114 (83.9)
Kadın	22 (16.1)
Evre*	
Sınırlı	42 (30.9)
Yaygın	94 (67.6)
Metastaz	
Akciğer	23 (16.9)
Kemik	42 (30.9)
Beyin	21 (15.4)
Karaciğer	41 (20.1)
Böbrek üstü bezi	26 (19.1)
Plevra Metastazi	3 (2.2)
Tedaviler	
Kemoterapi	105 (77.2)
Kemoradyoterapi	21 (15.4)

* National Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberi version1.2016'ya göre yapılmıştır.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. P- değerinin 0,05'in altında bulunan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi. PET-BT SUVmax değerlerinin, hematolojik parametrelerinin, PLO ve NLO'nun sağ kalımı öngörmede cut-off değeri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analizi kullanılarak saptandı. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde, önceki tek değişkenli analizde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler geriye doğru (backward) seçim yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı.NLO değerine göre sağ kalım arasındaki fark Log Rank testi kullanılarak saptandı. Düşük ve yüksek NLO grupları ile klinik özellikler arasındaki ilişki Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Tanı anındaki hematolojik parametreler

Çalışma grubundaki genel hasta özellikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Tanı anındaki hematolojik parametreler tablo 2'de gösterilmiştir. Ölüm gerçekleşmesi temel alınarak ROC curve analizine göre hematolojik parametrelerin cut-off değerleri hesaplandı (Tablo 2).

Tablo 2. Tanı anında kaydedilen hematolojik parametreler

	Ortanca	Aralık	Ortalama	Cut-off
Lökosit (/mm ³)	9250	3200-21200	9649	9750
Nötrofil (/mm ³)	6500	1500-19900	6906	6550
Lenfosit (/mm ³)	1800	100-4200	1845	1590
Trombosit (/mm ³)	289000	960000-876000	308919	352000
MPV (fl)	7.6	5.9-11.8	7.6	7.3
Hemoglobin (g/dl)	13.7	8.2-18.8	13.5	14.1
NLO	3.64	0.54-28.4	4.71	3.7
PLO	154.3	37.6-500	226.8	142

MPV; ortalama trombosit volümü, NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; trombosit/lenfosit oranı

Klinik özellikler ve hematolojik parametrelerin prognostik önemi

Hastalarımızın ortanca genel sağkalımı 9 ay (% 95 güven aralığı; 7.7-10.2) saptandı. Klinik özelliklere göre tek değişkenli analiz yöntemi kullanılarak sağ kalımla ilişkisine bakıldı. Cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, KPD, evresine göre tedavi alanların sağkalımla ilişkili olduğu saptandı (Tablo 3).

Her bir hematolojik parametre için belirlenen cutoff değerlerine göre hastalar düşük ve yüksek grup olmak üzere ikiye ayrıldı. Bu gruplara göre tek değişkenli analiz yöntemi ile sağkalımla ilişkileri belirlendi. Bu analiz sonucunda düşük lenfosit sayısının ve yüksek NLO'nun sağ kalımı kötüleştirildiği saptandı (tablo 4). Buna göre düşük

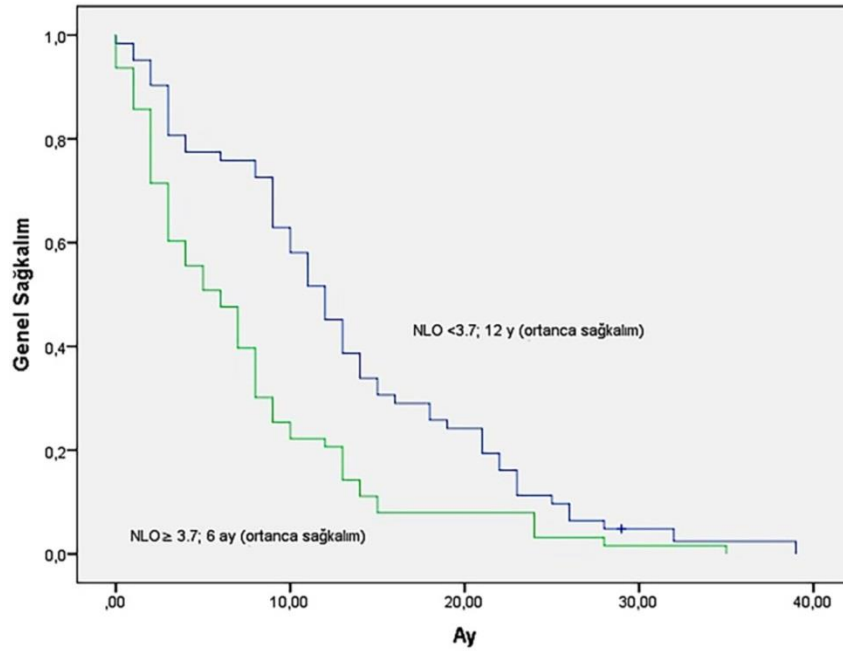
NLO'na (<3.7) sahip hastaların ortanca genel sağkalım 12 ay saptanırken yüksek NLO' na (≥ 3.7) sahip hastaların ortanca sağkalım süresi 6 ay saptandı (Log rank; $P < 0,001$, Şekil 1). PLO'nun sağkalım üzerine etkisi saptanmadı.

Tek değişkenli analiz sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı olan hematolojik ve klinik parametrelerin, çok değişkenli analiz yöntemi ile sağkalımı öngörmedeki etkisine bakıldı. Bu analiz sonucuna göre NLO, hastalık evresi, metastaz alan sayısı, KPS, kemoterapi ve kemoradyoterapi tedavisi genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olarak bulundu (tablo 5). Yüksek ve düşük NLO' na sahip grupların klinik özellikler ile ilişkisi incelendiğinde ileri yaş ve yaygın evre hastaların yüksek NLO ile ilişkili olduğu saptandı (sırasıyla; $P=0.027$, $P=0.025$). Ayrıca cinsiyet, metastaz alan sayısı ve KPS ile NLO arasında ilişki saptanmadı. (Tablo 6).

Tablo 3. Klinik parametrelerin genel sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analiz sonuçları

	Hasta Sayısı	Ortanca Sağkalım Ay (%95 Güven Aralığı)	P
Cinsiyet			0.026
Erkek	114	8 (6.5-9.4)	
Kadın	22	14 (7.5-20.4)	
Yaş			0.311
<65	73	9 (7.2-10.7)	
≥ 65	63	8 (6.3-9.6)	
Evre*			<0.001
Sınırlı	42	13 (10.5-15.4)	
Yaygın	94	7 (5.4-8.5)	
Metastaz Alan Sayısı			0.01
< 2	40	9 (7.3-10.6)	
≥ 2	54	4 (1.3-6.6)	
Karnofsky Performans Durumu			<0.001
<80	36	2 (1.2 -2.7)	
≥ 80	100	11 (8.6-13.3)	
SUV max			0.490
<11.3	24	8 (2.2-13.7)	
≥ 11.3	27	8 (5.9-10.0)	
Kemoterapi			<0.001
Var	105	11.0 (8.62-13.3)	
Yok	31	2 (1.22-2.77)	
Kemoradyoterapi (sınırlı hastalık için)			<0.001
Var	21	24 (20.3-27.6)	
Yok	21	8 (6.5-9.4)	

*National Comprehensive Cancer Network (NCCN) onkolojideki klinik pratik rehberi version1.2016'ya göre yapılmıştır. SUVmax; maksimum standart uptake değeri. $P < 0,05$: istatistiksel olarak anlamlı.



Şekil 1. Düşük ve yüksek NLO değerine sahip hastaların Kaplan-Meier eğrisi

Tablo 4. Hematolojik parametrelerin cutoff değerlerine göre genel sağ kalım üzerine etkilerinin tek değişkenli analiz sonuçları

	Hasta sayısı	Ortanca Sağkalım Ay (%95 Güven Aralığı)	P
Lökosit (mm ³)			
<9750	75	9 (6.8-11.1)	0.253
≥9750	61	8 (5.4-10.5)	
Nötrofil (mm ³)			
<6550	71	9 (6.6-11.3)	0.086
≥6550	65	7 (4.1-9.8)	
Lenfosit (mm ³)			
<1590	58	5 (2.1-7.8)	0.001
≥1590	78	11 (8.9-13.0)	
Trombosit (mm ³)			
<352000	97	12 (9.1-14.8)	0.115
≥352000	39	8 (6.3-9.6)	
MPV (fl)			
<7.3	50	9 (6.5-11.4)	0.281
≥7.3	86	8 (6.4-9.5)	
Hemoglobin (gr/dl)			
<14.1	80	8 (5.8-10.1)	0.286
≥14.1	56	9 (6.9-11.05)	
NLO			
<3.7	67	12 (10.08-13.9)	<0.001
≥3.7	69	6 (3.6-8.3)	
PLO			
<142	60	9 (6.6-11.3)	0.145
≥142	76	8 (5.9-10.06)	

NLO; nötrofil/lenfosit oranı, PLO; trombosit/lenfosit oranı. P<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5. Genel sağkalıma etki eden parametrelerin çok değişkenli analiz sonucu

Değişken	Risk Katsayısı	%95 Güven Aralığı	P
NLO ≥3.7 - <3.7	1.99	1.2 - 3.1	0.03
Evre Yaygın - Sınırlı	3.15	1.6 - 6.8	0.02
Karnofsky Performans Skalası <80 - ≥80	3.32	2.5.-7.5	<0.001
Kemoterapi Yok - Var	3.48	2.61-7.52	<0.001
Kemoradyoterapi Yok - Var	3.96	2.58.-9.52	<0.001

NLO; Nötrofil/lenfosit oranı

Tablo 6. Küçük Hücreli Akciğer Kanseri hastalarındaki NLO ve klinik özellikler arasındaki ilişki

	Düşük NLO Hasta sayısı; N (%)	Yüksek NLO Hasta sayısı; N (%)	P
Cinsiyet			
Erkek	63 (50.4)	62 (49.6)	
Kadın	7 (63.6)	4 (36.4)	0.533
Yaş			
<65	45 (60)	30 (40)	
≥65	25 (41)	36 (59)	0.027
Klinik Evre			
Sınırlı	28 (66.7)	14 (33.3)	
Yaygın	41 (44.6)	51 (55.4)	0.025
Metastaz Alan Sayısı			
<2	19 (47.5)	21 (52.5)	
≥2	21 (41.2)	30 (58.8)	0.546
Karnofsky Performans Durumu			
<80	12 (38.7)	19 (61.3)	
≥80	58 (55.2)	47 (44.8)	0.106

P<0.05: istatistiksel olarak anlamlı

TARTIŞMA

Bu çalışmada KHAK'lı hastalarda tanı anındaki klinik özellikler ve hematolojik parametrelerin prognoz üzerine etkisi değerlendirildi. Cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS'nin tek değişkenli analizde sağkalımla ilişkili olduğu saptanırken aynı analizde düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLO (≥3,7)'nin ortanca sağ kalımı kötüleştirdiği (sırasıyla; 12 ay, 6 ay, p<0,001) bulundu.

Bu değişkenler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde ise yüksek NLO, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS'nin genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı. Ayrıca yüksek NLO'nuna sahip hastaların ileri yaş ve yaygın

evre hastalıkla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. KHAK agresif seyretmesi, yaygın hastalık yapma ve erken nüks eğilimi nedeniyle tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın yaygınlığı ve performans durumu prognozu belirleyen en önemli göstergeler olarak kabul edilmiştir²².

Retrospektif KHAK'lı 919 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada iyi performans durumu, <70 yaş ve sınırlı hastalık iyi prognostik özellikler olarak bulunmuştur²³. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde cinsiyet, hastalık evresi, metastaz alan sayısı ve KPS sağkalımla ilişkili olduğu saptandı. Önceki çalışmalarla uyumlu olarak hastalığın evresine göre kemoterapi ve kemoradyoterapi alanlarda sağkalım anlamlı olarak daha iyi olduğu görüldü^{23,24}.

Kronik inflamasyonun, kanserin başlaması ve progresyonuna katkıda bulunduğu birçok çalışma ile kanıtlanmıştır^{9,25}. İnflamasyon hücre proliferasyonunda artış ve DNA hasarlanması yaparak kanser gelişimine neden olmaktadır. Birtakım sitokinlerin salınımını, nötrofil sayısını artışı ve lenfosit sayısında azalmaya yol açmaktadır. Ayrıca inflamasyona neden olan bu sitokinlerin tümör proliferasyonu, anjiogenez ve metastaz gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Lenfositler tümör hücre proliferasyon ve migrasyonunu inhibe ederek ve sitotoksik hücre ölümünü indükleyerek tümör savunmasında önemli bir role sahiptir²⁶. Lenfositopeni bazı kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur²⁷. Aksine, nötrofillerin fazla sayıda olması lenfositlerin veya NK hücrelerin sitolitik aktivitesini etkileyerek tümör büyümesine katkıda bulunmaktadır²⁸.

VEGF'nün aracılık ettiği anjiogenez tümörün büyümesi, nüksü ve metastaz yapmasına katkıda bulunmaktadır²⁹. Yüksek NLO'na sahip kanserli hastalarda sirkülasyondaki nötrofiller tarafından daha fazla VEGF salgılanır, ek olarak nötrofiller VEGF'nün biyoaktivitesini artırır³⁰. Yüksek NLO immun cevapta dengesizliğe ve anti-tümör mekanizmasının bozulmasına neden olmaktadır²⁹⁻³¹. Bu nedenle kötü prognozla ilişkili enflamasyon belirtici olarak düşünülmektedir. Trombositoz, VEGF yoluyla anjiogenez arttırarak tümör büyümesine katkıda bulunur. Trombosit sayısında artış olması da farklı malignitelerde olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir²⁰. Trombosit/lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamatuvar yanıtın göstergesi olan ve artışı malignitelerde kötü prognoz göstergesi olan diğer bir parametredir³¹.

NLO ve PLO klinik açıdan yararlı, kolayca ölçülebilir ve tekrarlanabilir parametrelerdir. İleri ya da sınırlı kanserlerde yüksek NLO ve PLO oranının, genel sağkalımı ve hastalısız yaşam süresini kötü etkilediği gösterilmiştir^{10,12,32}. KHAK'li 187 hastanın değerlendirildiği çalışmada yüksek NLO'nun (≥ 4) genel sağkalımı kötü etkilediği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada NLO, bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuş, PLO'nun ise sağkalımla ilişkisi saptanmamıştır³³.

Dokuzyüz otuz sekiz hastanın değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yaygın evre olanlarda NLO, sınırlı hastalıkta da PLO önemli prognostik risk faktörü olarak bulunmuştur³⁴. Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tek değişkenli analiz ile NLO ve PLO ile

genel sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmış, bununla birlikte çok değişkenli analizde bağımsız prognostik faktör olarak bulunmamıştır²³.

Çalışmamızda düşük lenfosit sayısı ve yüksek NLO'nun ($\geq 3,7$) ortanca sağkalımı kötüleştirdiği, çok değişkenli analiz ile NLO'nun genel sağkalıma etki eden bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Trombosit sayısı, hemoglobin, MCV ve MPV gibi diğer hematolojik belirteçler, sınırlı sayıda çalışmada sağkalım ile ilişkili bulunmuştur^{13,35}. Hong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hemoglobin, MPV ve trombosit sayısının bizim çalışmamıza benzer şekilde prognoz arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır²⁷.

Sonuç olarak, KHAK'li hastalarda tanı anındaki NLO değeri prognozu yansıtan, kolay ulaşılan, ucuz ve tekrarlanabilen bir parametredir. Doğrulamak için daha büyük prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol.* 2006;24:4539-44.
2. Dowell JE. Small cell lung cancer: are we making progress? *Am J Med Sci.* 2010;339:68-76.
3. National Cancer Institute at National Institutes of Health. Small cell lung cancer Treatment for health professionals 2015; PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-2015 Jan 23.
4. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors of small cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18:445-60.
5. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000;89:523-33.
6. Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, Kaasa S, Hatlevoll R, Aamdal S. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. *Lung Cancer.* 2003;39:303-13.
7. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol.* 1990;8:1563-74.
8. Mantovani A. Cancer: inflaming metastasis. *Nature.* 2009;1(457):36-7.

9. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-70.
10. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;22:350.
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2014;20:6212-22.
12. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg. Oncol*. 2014;23:31-9.
13. Qu X, Zhang T, Ma H, Sui P. & Du J. Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Future Oncol*. 2014;10:2149-59.
14. Lee Y, Kim SH, Han JY, Kim HT, Yun T, Lee JS. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2012;138:2009-16.
15. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137-48.
16. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res*. 2004;10:4895-900.
17. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer? *Int J Clin Oncol*. 2015;20:70-81.
18. Cedres S, Torrejon D, Martinez A, Martinez P, Navarro A, Zamora E et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012;14:864-9.
19. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost* 2011;9:237-49.
20. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M. Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg*. 2005;189:278-82.
21. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17:216-22.
22. Li J, Dai CH, Chen P, Wu JN, Bao QL, Qiu H et al. Survival and prognostic factors in small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2010;27:73-81.
23. Hong X, Cui B, Wang M, Yang Z, Wang L, Xu Q. Systemic immune-inflammation index, based on platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio, is useful for predicting prognosis in small cell lung cancer. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236:297-304.
24. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, Negoro S, Sugiura T, Yokoyama A. Japan Clinical Oncology Group Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346:85-91.
25. Shiels MS, Engels EA, Shi J, Landi MT, Albanes D, Chatterjee N et al. Genetic variation in innate immunity and inflammation pathways associated with lung cancer risk. *Cancer*. 2012;118:5630-36.
26. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Ballkwill F. Cancer related inflammation. *Nature*. 2008;454:436-44.
27. Fogar P, Sperti C, Basso D, Sanzari MC, Greco E et al. Decreased total lymphocyte counts in pancreatic cancer: an index of adverse outcome. *Pancreas*. 2006;32:22-28.
28. Pillay J, Kamp VM, van Hoffen E, Visser T, Tak T, Lammers JW et al. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1. *J Clin Invest*. 2012;122:327-36.
29. Lee WS, Park YL, Kim N, Oh HH, Son DJ, Kim MY, et al. Myeloid cell leukemia-1 is associated with tumor progression by inhibiting apoptosis and enhancing angiogenesis in colorectal cancer. *Am J Cancer Res*. 2015;5:101-13.
30. Li X, Han Z, Cheng Z, Yu J, Liu S, Yu X et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a predictor of recurrence following thermal ablation for recurrent hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *PLoS One*. 2014;9:e110546.
31. Pinato DJ, Mauri FA, Ramakrishnan R, Wahab I, Lloyd T, Sharma R. Inflammation-based prognostic indices in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol*. 2012;7:587-94.
32. Pinato DJ, Stavraka C, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, Seckl MJ et al. An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PLoS One*. 2014;9:e83279.
33. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim SH, Kang JH et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014;111:452-60.
34. Xie D, Marks R, Zhang M, Jiang G, Jatoi A, Garces YI et al. Predict overall survival for patients with small-cell lung cancer incorporating pretreatment peripheral blood markers. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1213-20.

35. Dellapasqua S, Bagnardi V, Bertolini F, Sandri MT, Pastrello D, Canello G et al. Increased mean corpuscular volume of red blood cells predicts response to metronomic capecitabine and cyclophosphamide in combination with bevacizumab. *Breast*. 2012;21:309-13.



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Kronik hepatit C enfeksiyonunda tedavi yaklaşımı

Treatment approach in chronic hepatitis C infection

Süheyla Kömür¹, Ferit Kuşçu¹, Aşlıhan Ulu¹, Ayşe Seza İnal¹, Behice Kurtaran¹, Yeşim Taşova¹, Hasan S.Z. Aksu¹

¹Çukurova Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):342-346.

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate retrospectively the results of treatment of patients with chronic hepatitis C in our clinic.

Material and Methods: We evaluated the treatment results of 109 patients who treated with the diagnosis of chronic hepatitis C between the years of 2003-2015 in our clinic.

Results: The 52.3% of the patients were male, the mean age was 52.3, mean ALT value 58.3 IU/ml and average HCV-RNA levels was $3,7 \times 10^6$ IU/ml. Previous treatment history in 47 patients (43%) was available. Eighty-one patients (74.3%) received treatment of pegylated interferon and ribavirin and 28 patients (25.7%) received combination of pegylated interferon, ribavirin and telaprevir. Early virologic response were obtained in 99 (90.8%) of 109 patients. Sustained virologic response was more higher in patients who achieved early virologic response. Sustained virologic response in group of PegIFN/R was %74.1 and in group of PegIFN/R/T was 76.9%. At least one of complaints as rash, itching, taste disorder and anorectal pain were observed in PegIFN/R/T group. All patients had anemia as the most common hematologic side-effect. Depressive symptoms were observed in 19% of patients.

Conclusion: With available treatment options in our country, patients who can not be achieved to SVR rates are available. There is a need for new antiviral drugs that used in the world for the patients infected with genotype 1 who had unsuccessful treatment.

Key words: Chronic hepatitis C, genotype 1, Sustained virological response

Öz

Amaç: Kliniğimizde kronik hepatit C nedeni ile izlenen hastaların tedavi sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2003-2015 yılları arasında kronik hepatit C tanısı ile tedavi gören 109 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %52.3'ü erkek, ortalama yaş 52.3, ortalama ALT değeri 58.3 IU/ml ve ortalama HCV-RNA düzeyi $3,7 \times 10^6$ IU/ml idi. Hastaların 47'sinde (%43) önceden tedavi öyküsü mevcuttu. Seksen bir hasta (%74,3) pegileinterferon ve ribavirin (PegIFN/R), 28 (%25.7) hasta ise pegileinterferon, ribavirin ve telaprevir (PegIFN/R/T) kombinasyonu aldı. Erken virolojik yanıt 109 hastanın 99'unda (%90.8) alındı. Erken virolojik yanıt alınan hastalarda erken virolojik yanıt alınmayan hastalara göre kalıcı viral yanıt anlamlı oranda yüksekti. Kalıcı viral yanıt PegIFN/R alanlarda %74.1 ve PegIFN/R/T alanlarda ise %76.9 idi. PegIFN/R/T alan tüm hastalarda döküntü, kaşıntı, tat bozukluğu ve anorektal ağrı yakınmalarından en az biri görüldü. Tüm hastalarda anemi en sık görülen hematolojik yan etkiydi. Hastaların %19'unda depresif yakınmalar izlendi.

Sonuç: Ülkemizdeki tedavi seçenekleri ile kalıcı viral yanıt elde edilemeyen hastalar mevcuttur. Tedavi edemediğimiz genotip 1 ile enfekte hastalar için dünyada kullanılmakta olan ve başarılı sonuçlar veren yeni antivirallere ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Kronik hepatit C, genotip 1, kalıcı virolojik yanıt

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, kronik karaciğer hastalığının tüm dünyada en yaygın

nedenidir¹. Dünya genelinde yaklaşık 160 milyon HCV ile enfekte hasta olduğu bilinmektedir. Son iki dekada kronik hepatit C (KHC) tedavisinde baş döndürücü gelişmeler yaşanmıştır. 2011'e kadar

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süheyla Kömür, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: skomur@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 23.01.2016 Kabul tarihi/Accepted: 05.03.2016

pegileinterferon ve ribavirin standart tedaviyi oluşturmaktayken 2011 yılında direkt etkili antiviral ajanlar onay almıştır. 2014 yılında ise HCV tedavisinde yeni ajanlar ardarda çıkmış, 2014 yılında interferonsuz rejimler Avrupa ülkelerinde kullanılmaya başlamıştır².

Ülkemizde 2 yıl önce kullanıma giren telaprevir ve boseprevir klasik tedaviden fayda görmemiş hastalarda ümit ışığı olmuştur³. Son yıllarda ortaya çıkan interferonsuz seçenekler ülkemizde henüz kullanımda değildir. Bu yazıda kliniğimizde 2003 yılından bu yana tedavi edilen KHC hastalarının tedavilerinin irdelenmesi ve yeni tedavileri bekleyen hastaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

2003-2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda KHC tanısı ile tedavi edilen hastaların tedavi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya tedavi protokolü boyunca takipte olan ve tedavi bittikten sonra en az bir yıl kontrolleri yapılan non-sirotik 109 erişkin genotip 1 KHC hastası dahil edildi. Hasta bilgilerine poliklinik dosyalarından ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, AST,ALT, HCV-RNA, karaciğer biyopsi sonucu, tedavi süreleri, tedavide kullandığı ilaçlar ve yan etkiler kaydedildi. Hastalar tedavi yanıtına göre sınıflandırıldı. Tedavi yanıtını değerlendirirken aşağıdaki tanımlamalar kullanıldı⁴;

Hızlı virolojik yanıt: Tedavinin 4. haftasında HCV RNA'nın negatifleşmesidir.

Erken virolojik yanıt (EVY): Tedavinin 12. haftasında HCV RNA düzeyinde en az iki logaritmalık azalma olması veya HCV RNA'nın kaybolmasıdır.

Kalıcı virolojik yanıt (KVY): Hem tedavi bitiminde hem de tedaviden sonraki 24 haftalık izlem sonunda HCV RNA'nın negatif olmasıdır.

Relaps (nüks): Tedavi sonunda virolojik yanıt alınıp, tedavi kesildikten sonra HCV RNA'nın yeniden pozitifleşmesidir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Chicago IL, USA) ile yapıldı. Kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, yerine göre, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, sayı ve yüzdelik dilim olarak verildi. Gruplar arasındaki

karşılaştırmalar, parametrik test varsayımlarının karşılandığı durumlarda Student t-test ile yapılırken; varsayımların karşılanmadığı durumlarda Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ya da Fishertesti kullanıldı. İstatistiksel önem düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 57'si (%52.3) erkek toplam 109 hasta dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve tedavi öncesi laboratuvar değerleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Karaciğer biyopsisi 60 (%55) hastaya yapıldı. Medyan karaciğer fibrozis skoru 2 (1-6), medyan histolojik aktivite indeksi (HAİ) 9 (3-15) idi.

Hastalar aldıkları tedavi rejimlerine göre gruplandırıldı. Seksen bir hasta (%74.3) PegIFN/R, 28 (%25.7) hasta ise PegIFN/R/T kombinasyonu aldı. Tablo 2'de verilen tedaviler ve tedavi yanıtları gösterilmiştir. KVY açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HVY 78 hastada bakıldı. HVY elde edilen 28 hastanın 23'ünde (%82) KVY vardı. Ancak HVY elde edilemeyen 50 hastanın da 38'inde (%76) KVY saptandı. HVY ile KVY arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.89$). EVY elde edilen 98 hastanın 79'unda (%80.6) KVY alındı. EVY elde edilenlerde KVY oranı anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,0001$).

KVY elde edilen ve elde edilemeyen hastalar yaş, ALT, AST, HCV-RNA, fibrozis, HAİ açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3). Ortalama platelet sayısı KVY elde edilen grupta istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,011$).

Hastaların 47'sinde (%43) önceden tedavi öyküsü mevcuttu. PegIFN/R/T alan hastaların hepsi, PegIFN/R alan hastaların 19(%23.4)'u önceden tedavi görmüştü. Tedavi deneyimli 44 hastadan 30 (%68.2)'unda KVY var iken önceden tedavi almayan 62 hastadan 50'sinde (%80.6) KVY vardı. Tedavi deneyimli hastalarda KVY oranı daha düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,142$). Hastalardaki yan etkiler kaydedildi. PegIFN/R alan grupta her hastada en az bir yan etki gözlenmişti. Bu gruptaki yan etkiler tablo 4'te gösterilmiştir. PegIFN/R/T alan grupta ise kaşıntı, döküntü ve anorektal ağrı en sık yakınmalardı. Tüm hastalar beraber

değerlendirildiğinde anemi %65, trombositopeni %19'unda depresif semptomlar izlendi. %35 ve lökopeni %34 oranında görüldü. Hastaların

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri

	Hasta (n=109)
Yaş*	52.3±11.7 (19-78)
Cinsiyet (E/K)	57/52
AST (IU/L)	50±27.9
ALT (IU/L)	58.3±37.3
HCV-RNA (IU/ml)	3,7x10 ⁶ ±1.2x10 ⁷ (3x10 ³ -1,2x10 ⁹)

*Ortalama ± SS, Ortanca(Alt Değer-Üst Değer (AD-UD)) olarak gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların tedavi rejimleri ve tedavi yanıtları

Tedavi rejimi	n (%)	HVY* (+) n (%)	EVY (+) n (%)	KVY (+) n (%)
Pegileinterferon alfa+ribavirin	81 (74.4)	3 (6)	73 (90.1)	60 (74.1)
Pegileinterferon alfa+ribavirin +telaprevir	28 (25.6)	27 (96.4)	26 (92.9)	20 (76.9)
Toplam	109	30 (38.5)	99 (90.8)	80 (73)

*Hızlı yanıt veren 78 hastada bakıldı

Tablo 3. Kalıcı yanıt vermeyi (KVY) etkileyen faktörler

	KVY OLAN	KVY OLMAYAN	p
Yaş (Ort±SD)	51.1±11.5	55.5±10.7	0.89
AST (Ort±SD)	50.2±28.2	48.7±22.9	0.814
ALT (Ort±SD)	58.7±40.1	57.0±26.0	0.836
Fibrozis (Medyan,min-max)	2(1-4)	2(1-6)	0.260
HAI (Ort±SD)	8.7±2.3	9.8±2.5	0.110
Platelet (Ort±SD)	224416±72507	179809±50021	0.011
HCV RNA (Ort±SD)	2654539±3840239	7215692±2417149	0.104

Tablo 4. Pegileinterferon-ribavirin alan hastalardaki yakınmalar

Yakınmalar	n (%)
Halsizlik	72 (88)
İştahsızlık	63 (78)
Kilo kaybı	61 (75)
Miyalji	47 (58)
Uykusuzluk	39 (48)
Artralji	37 (46)
Saç dökülmesi	35 (43)
Ateş	33 (41)
Baş ağrısı	29 (36)

TARTIŞMA

KHC enfeksiyonu tedavisinde 1990'lı yılların başından itibaren önemli ilerlemeler olmuştur. IFN- α monoterapileri ile başarı oranı %5-15 iken, PegIFN/R kombinasyonlarının kullanımıyla bu oran %40'lara ulaşmıştır^{5,6}. PegIFN/R tedavisinin uygulanmaya başlanması sonrasında, KHC'de antiviral tedavinin etkinliği artmış olsa da mevcut

tedavilere yanıt alınamaması hala yaygın olarak karşılaşılan bir durumdur. Hadziyannis ve arkadaşlarının çalışmasında, 48 hafta PEG-IFN- α 2a ve ribavirin uygulanan genotip 1'li hastalarda tedavi sonu yanıt oranları %69 iken, KVY oranları % 52 olarak saptanmıştır⁷. Fried ve arkadaşlarının çalışmasında ise yine aynı tedaviyi alan genotip 1 hastalarda tedavi sonu yanıt %69, KVY %56 saptanmıştır⁸. PegIFN/R kombinasyonu KVY Manns'ın çalışmasında %42, Sjögren'in çalışmasında

ise %44 olarak bulunmuştur^{9,10}. Daha pek çok çalışmaya bakıldığında genotip 1 ile enfekte hastalarda KVV oranlarının % 45-55 arasında değiştiği görülmektedir. KHC hastalarında ülkemizde PegIFN/R ile KVV %41,2 ile %64,4 arasında değişmektedir^{11,12}. Çalışmamıza alınan hastaların tümü genotip 1 ile enfekteydi. KVV oranı PegIFN/R ile %74,1, PegIFN/R/T ile %76,9 olarak bulundu. Hastalarımızdaki KVV oranı literatürdeki çalışmalara kıyasla daha yüksek olmasına rağmen, hasta sayımızın az olması diğer çalışmalarla karşılaştırmayı engelleyen önemli bir sınırlamadır. Ayrıca sirozlu hasta olmaması ve otoimmün hastalığı veya koenfeksiyonu olan hastaların dışlanması, tedaviye uyumu tam olan hastaların çalışmaya alınmasının da yüksek KVV oranına sebep olabileceği düşünüldü.

Bir takım faktörlerin tedavi yanıtını etkilediği gösterilmiştir. Bunlar arasında viral faktörler (özellikle genotip ve viral yük), bazı genetik konak faktörleri (cinsiyet, HLA tipi, sitokin polimorfizmleri) ve yaş, siroz varlığı, ırk, yüksek serum ferritin düzeyleri, obezite gibi diğer faktörler yer almaktadır^{8,9,13}. HCV genotiplerinin, antiviral tedaviye yanıtta ana belirleyici faktörlerden olduğu bilinmektedir. Bilindiği gibi genotip 1 ile enfekte olanlar, tedavisi en zor hasta grubunu oluştururlar. Çalışmamızdaki tüm hastalar genotip 1 ile enfekteydi. KVV alınan ve alınmayan hastalar arasında yaş, AST-ALT değeri, fibrozis, HAI ve ortalama HCV-RNA düzeyi açısından fark saptanmadı. KVV alınan hastalarda ortalama trombosit sayısı anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,011$). Düşük trombosit sayısının KVV'ı olumsuz etkilediğini bildiren çeşitli çalışmalar mevcuttur^{11,14}.

KHC tedavisinde HVY ve EVY, KVV'ı olumlu etkileyen faktörlerdendir. Romero-Gomez'in yaptığı 1550 KHC hastasını içeren metaanalizde ALT yüksekliği, düşük HCV-RNA seviyeleri, 40 yaşından küçük olmak ve siroz olmaması HVY ve EVY'ı belirleyici faktörler olarak bulunmuştur¹⁵. Viral kinetik çalışmalarında; EVY'ın olduğu vakalarda KVV gelişiminin gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu, özellikle EVY alınmayan vakalarda KVV gelişiminin çok düşük olduğu gösterilmiştir. PEG-IFN- α 2a ve ribavirin kombinasyonu ile EVY alınan hastaların %65'inde KVV elde edilirken, EVY oluşmayanların %97'sinde KVV elde edilememiştir¹⁶. Benzer sonuçlar PEG-IFN- α 2b ve ribavirin uygulanan hastalarda da görülmüş, EVY

alınanların %72'sinde KVV elde edilirken, EVY görülmeyen hiçbir hastada KVV oluşmamıştır¹⁷. Çalışmamızda HVY ile KVV arasında anlamlı ilişki saptanmazken EVY elde edilen hastalarda ise KVV oranı istatistiksel anlamlı olarak daha anlamlı yüksekti ($p=0.0001$). Çalışmamızda literatürdeki çalışmalara benzer şekilde EVY'ın KVV için öngörü sağlayan önemli bir faktör olduğu görüldü.

KHC tedavisinde kullanılan interferon ve ribavirin bağı yan etkiler gözardı edilemeyecek önemli bir unsurdur. Grip benzeri klinikten psikiyatrik bozukluklara kadar ulaşan bu istenmeyen yan etki yelpazesi içinde özellikle hematolojik yan etkiler sık olarak karşımıza çıkmaktadır. Hematolojik yan etkiler interferona bağı kemik iliği baskılanması sonucunda nötrojeni, trombositopeni ve ribavirinin eritrosit üzerine direkt toksik etkisi sonucunda anemi gelişimi ile ortaya çıkar. Telaprevirin de anemiyi artırdığı bilinmektedir. Tedavi sürecinde aneminin % 20-25, nötrojeninin kullanılan interferon seçimine bağı değişme göstererek % 18-20 ve trombositopeninin % 3-6 oranında görüldüğü bildirilmiştir^{6,7,8}. Çalışmamızda tüm hastalar beraber değerlendirildiğinde anemi %65, trombositopeni %35 ve lökopeni %34 oranında görüldü. PegIFN/R alan hastalarda literatüre benzer şekilde halsizlik, iştahsızlık ve miyalji, kilo kaybı en sık yakınmalardı. PegIFN/R/T kombinasyonunun etkinliği standart tedaviye göre daha iyi olsa da, daha fazla yan etki ile karşılaşılmaktadır¹². Bizim hastalarımızda da kaşıntı, döküntü ve anorektal yakınma PegIFN/R/T kombinasyonunda en sık görülen yan etkilerdi. Aygen ve arkadaşlarının PegIFN/R/T alan hastalardan oluşan çalışmasında da yorgunluk, kaşıntı ve döküntü en sık bildirilen yan etkilerdi³. Gökteş ve arkadaşları telaprevir içeren tedavide en sık görülen yan etkileri cilt döküntüsü, kaşıntı, bulantı ve anorektal semptomlar olarak bildirmişlerdir¹⁸.

KHC tedavisinde esnasında görülebilen nöropsikiyatrik yan etkiler de hematolojik yan etkiler gibi tedavi başarısını olumsuz etkilemektedir. Bu etkilerin başında majör depresyon, intihar girişimi ve psikoz gelmektedir. İnterferon tedavisinin uyanklık durumunda azalma, hareketlerde yavaşlama, hafıza bozukluğu, yüksek dozlarda deliryum gelişimine neden olabileceği bilinmektedir¹⁹. Hastalarımızın %19'unda tedavi esnasında depresif yakınmalar görülmüştü ancak hafif bir klinik tablo olduğundan dolayı tedaviyi kesmeyi gerektirecek bir durum gözlenmedi. Bu hastalar daha yakın takip edildi. İpek

ve arkadaşları KHC hastalarında yakın takip ile tedaviye uyumun artırılıp yan etkileri kontrol etmenin kolaylaşacağını bildirmişlerdir²⁰.

Günümüzde KHC'de tedavi deneyimsiz, deneyimli ve sirozlu hastalar için oldukça başarılı sonuçlar veren birçok farklı ilaç kombinasyonu mevcuttur²¹. Ancak bu ilaçların ülkemizde henüz geri ödeme almaması özellikle tedavi deneyimli hastalarda zaman kaybına yol açmaktadır. Sonuç olarak ülkemizde geri ödemesi olan KHC tedavi seçenekleri dört hastadan birinde başarısızlıkla sonuçlanmaktadır ve ciddi yan etkilere sahiptir. Tedavisi güç genotip 1 ile enfekte hastalarda dünyada yaygın olarak kullanılmakta olan, yüz güldürücü sonuçları kanıtlanan yeni antivirallere ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17:107-15.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol.* 2015;63:199-236.
3. Aygen B, Yıldız O, Akhan S, Çelen MK, Ural O, Koruk S et al. Retreatment of chronic hepatitis C infection with telaprevir: preliminary results in turkey. *Balkan Med J.* 2015;32:266-72.
4. Ghany MC, Strader DB, Thomas DL, Seef LB. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2009;49:1335-74.
5. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-72.
6. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Schiffman MC, Gordon SC, Hoefs JC et al. A randomized, double-blind trial pegylated interferon alfa-2a to interferon alfa-2b as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2001;34:395-403.
7. Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P et al. Peginterferon-alfa 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marines G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
9. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment for chronic hepatitis C. a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
10. McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1 infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2002;123:1061-9.
11. Akıncı E, Kayaaslan BÜ, Başbuğ A, Eren SS, Öngürü P, Bodur H. Genotip 1b kronik hepatit c hastalarında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi.* 2013;19:80-4.
12. Ersöz G. Hepatit C tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2010;3:96-10.
13. Elefsiniotis IS, Pavlidis C, Ketikoglou I, Koutsounas S, Scarmeas N, Pantazis KD et al. Patient's age modifies the impact of the proposed predictors of sustained virological response in chronic hepatitis C patients treated with PEG-interferon plus ribavirin. *Eur J Int Med.* 2008;19:266-270.
14. Özden K, Özkurt Z, Erol S, Parlak M. Peg-IFN ve ribavirin tedavisi alan kronik hepatit C hastalarında kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörler. XI. Ulusal Viral Hepatit Kongresi, 12-15 Nisan 2012: Antalya. Kongre Kitabı, s:191.
15. Romero-Gomez M, Del Mar Vitoria M, Andrade RJ, Salmeron J, Diago M, Fernandez -Rodriguez CM et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* 2005;128:636-41.
16. Fried MW, Shiffman ML, Reddy R, Smith C, Marines G, Goncales FL et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
17. Davis GL, Won JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis c. *Hepatology.* 2003;38:645-52.
18. Gökteş S, Mor G, Mıstık R, Kazak E, Kebapçı N, Heper Y et al. Bir üniversite hastanesinde kronik hepatit C'de telaprevir ve boceprevir içeren üçlü tedavi deneyimi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fak Dergisi.* 2015;41:47-52.
19. Sünbül M. Kronik Hepatit tedavisinde kullanılan antiviraller. *Viral Hepatit 2005 (Eds F Tabak, İ Balık, E Tekeli):181-98. İstanbul, Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005.*
20. İpek S, Karabulut L, Kaya B, Acar A, Uğurluküşi B, Yoğun Y. Genotip 1 ile enfekte kronik hepatit C'li hastalarda tedaviye uyum, sık hasta takibi ve ilaç yan etkileriyle mücadelenin kalıcı viral yanıt üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi. *Akad Gastroenterol Derg* 2007;6:110-4.
21. Hepatit C Tedavi Kılavuzu 2015. http://www.vhsd.org/files/file/HCV-Tedavi_C4%6B1lavuzu-30Temmuz-2015_A.pdf. (Accessed at 2.2.2016)



Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
Cukurova Medical Journal



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Factors associated with delayed vascular maturation in infants with retinopathy of prematurity not requiring treatment

Tedavi gerektirmeyen prematüre retinopatili yenidoğanlarda gecikmiş retina damar matürasyonu ile ilişkili faktörler

Ebru Esen¹, Selçuk Sızmaç¹, Hacer Yapıcıoğlu², Ferda Özlü², Kemal Yar¹, İlker Ünal³, Nihal Demircan¹

¹Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology, ²Department of Pediatrics, Division of Neonatology, ³Department of Biostatistics, Adana, Turkey.

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):347-353.

Abstract

Purpose: The aim of this study is to determine risk factors associated with delayed regression of retinopathy of prematurity and prolonged vascular completion in patients not requiring treatment.

Material and Methods: Patients with acute retinopathy of prematurity not requiring treatment were grouped as control and delayed vascularization groups, on condition that retinal vascularization had completed before postconceptional age of 50 weeks or not. Patients with retinopathy of prematurity requiring treatment constituted treatment group. A total of 17 possible risk factors that may affect the time course of retinal vascularization in patients with acute retinopathy of prematurity were evaluated.

Results: Multivariate regression analysis showed that low Apgar score at fifth minute and blood transfusion were associated with an increased risk of delayed vascularization when compared with controls. Low gestational age and presence of patent ductus arteriosus were risk factors for retinopathy of prematurity that require treatment when compared with delayed vascularization group.

Conclusion: Low Apgar score and blood transfusion might be predictive factors for prolonged retinal vascularization in patients with retinopathy of prematurity not requiring treatment. Having a higher gestational age and absence of patent ductus arteriosus, appeared as reducing the risk of progressing to serious disease requiring treatment for an infant with retinopathy of prematurity that undergo regression slowly.

Key words: retinopathy of prematurity, prolonged regression, delayed retinal vascular maturation.

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı tedavi gerektirmeyen prematüre retinopatili olan hastalarda, retinopatinin gerilemesinde gecikme ve retina damar matürasyonunda uzama ile ilişkili olabilecek risk faktörlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Tedavi gerektirmeyen prematüre retinopatili hastalar, retina damarlanmasının 50. postkonsepsiyonel haftadan önce tamamlanmış olup olmamasına göre kontrol ve gecikmiş matürasyon grubu olarak ikiye ayrıldı. Tedavi gerektiren prematüre retinopatili hastalar ise tedavi grubunu oluşturdu. Prematüre retinopatili hastalarında retinanın damarlanma sürecini etkileyebilecek 17 olası risk faktörü gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Çoklu regresyon analizinde, 5. dakikadaki düşük Apgar skoru ve kan transfüzyonu öyküsü kontrol grubu kıyaslandığında gecikmiş matürasyon ile ilişkili bulundu. Gecikmiş matürasyonlu hastalar tedavi gerektiren prematüre retinopatili bebeklerle kıyaslandığında ise, düşük doğum haftası ve patent duktus arteriosus varlığı, tedavi gerektiren prematüre retinopatili gelişmesi ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Tedavi gerektirmeyen prematüre retinopatili hastalarında 5. dakikadaki Apgar skorunun düşük olması ve kan transfüzyonu öyküsü, retina damarlanmasının uzun sürede tamamlanacağını habercisi olabilir. Doğum haftasının yüksek olması ve patent duktus arteriosus bulunmaması ise prematüre retinopatili yavaş gerileyen infantlarda tedavi gerekecek evrelere ilerleme riskinin düşük olacağı konusunda fikir verebilir.

Anahtar kelimeler: prematüre retinopatili, uzamış gerileme, gecikmiş retina damar matürasyonu.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Esen, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Adana, Turkey. E-mail: ebrublg@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 17.02.2016 Kabul tarihi/Accepted: 03.03.2016

INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP), one of the leading causes of preventable childhood blindness, is a proliferative retinal vascular disease affecting low birth weight premature infants. The leading fact in the pathogenesis of the disease is the completion of retinal vascularization of a preterm infant in a relatively hyperoxic environment rather than hypoxic conditions of the uterine cavity. Fortunately, it is observed that in patients with acute ROP, clinical findings often show spontaneous regression and retinal vascularization completes uneventfully with favourable outcome in the majority of cases¹. However, some infants develop advanced stages of retinopathy that require treatment. Our current knowledge is not enough to reveal in which infants pathological process will occur. But some factors that determine the patients under risk have been reported with clinical experiences, low birth weight and small gestational age being the main and most common risk factors of all.

Duration of spontaneous resolution and completion of normal retinal vasculature varies among patients with ROP not requiring treatment. For some infants it may take only several weeks, however regression and full vascularization may be prolonged in a number of patients. Extensive studies have been conducted regarding the natural history of ROP and potential predictive factors associated with the severity of the disease, on the other hand little is known about the patients that undergo regression very slowly but never progress to serious disease requiring treatment^{1,6}. In this study we aimed to evaluate systemic and ocular factors that may affect the duration of regression of ROP and completion of vascularization in patients with acute ROP not requiring treatment. Secondary goal of the study was to investigate the prognostic features of the infants with prolonged maturation that could be delineated from the patients requiring treatment.

MATERIAL AND METHODS

This retrospective study included inborn preterm infants with birth weight ≤ 2000 g or gestational age ≤ 34 weeks, who had been examined for ROP screening between March 2012 and March 2014 in a tertiary referral hospital. Initial fundus examination was performed at postnatal age of 4 weeks. Follow up examinations were performed on the basis of

retinal findings as suggested in the guideline⁷. The ROP status of each infant was classified according to the International Classification of ROP including stage, zone, and extent of disease, and presence of plus disease⁸. Laser treatment was considered for the patients with pretreshold disease as recommended by the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group⁹. Patients with stage 4 and 5 ROP were referred for vitreoretinal surgery.

The stage of ROP was defined as the highest stage recorded in a given zone during fundus examinations. Complete regression of acute ROP findings and full retinal vascularization that reach ora serrata for 360° was defined as completion of vascularization. Patients with acute ROP not requiring treatment were grouped as control subjects on condition that retinal vascularization had completed before postconceptional age of 50 weeks, and delayed vascularization subjects with either any finding of ROP or avascular retina still existing after postconceptional age of 50 weeks. To constitute control group, 20 patients were selected randomly among infants that vascularization completed before the postconceptional age of 50 weeks. Patients with ROP requiring treatment constituted treatment group. One eye of each patient with more advanced stage of ROP was designated for analysis. One infant from each multiple gestations was included in the study as well. Infants who died or lost to follow-up before the termination of fundus examinations were not include in the study.

Medical records were analyzed to obtain data on demographic, perinatal, postnatal and ocular factors. Demographic and perinatal factors included birth weight, gestational age at delivery, gender, antenatal steroid medication, multiple gestation, Apgar scores in the first and fifth minutes. Postnatal factors were use of surfactant, intubation, mechanical ventilation duration, total respiratory support duration (mechanical ventilation, nasal continuous positive airway pressure, headbox), blood transfusion, sepsis, intracranial hemorrhage and patent ductus arteriosus (PDA). Ocular factors included stage and zone of ROP.

To investigate possible associations that may affect the course of retinal vascularization in patients with acute ROP findings, designated variables were compared between control, delayed vascularization and treatment groups. The study protocol was in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS 19.0 statistical software package (IBM SPSS Statistics). Categorical variables were expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables were summarized as mean and standard deviation. Chi-square test was used to compare categorical variables between the groups. For non-normal distributed data, Kruskal Wallis test was used to compare the groups. Bonferroni adjusted Mann Whitney U test was used for multiple comparisons of the groups.

Logistic regression analysis was performed to determine significant predictors for delayed vascularization group versus control and treatment groups. In univariate analysis, variables significant at the $P < 0.1$ level were entered in logistic regression analysis. The statistical level of significance for all tests was considered to be 0.05.

RESULTS

Medical records of a total of 388 inborn infants who were examined for ROP were analyzed. Of the 218 infants with ROP, 197 (90.37 %) did not require

treatment, however 21 (9.63%) developed advanced stages of ROP requiring treatment. Among 197 patients with ROP not requiring treatment, in 20 (10.15%) of them retinal vascularization did not complete until the postconceptional age of 50 weeks. In the control group retinal vascular completion was observed at the mean postconceptional age of 43.35 ± 1.98 (range 40-47) weeks. In the delayed vascularization group, the mean of the postconceptional age that the follow-up examinations terminated was 55.2 ± 5.42 (range 53-75) weeks.

Table 1, shows the demographic and perinatal characteristics of each group. No significant differences were observed between control and delayed vascularization groups with regard to birth weight and gestational age, however Apgar scores at the first and fifth minutes were lower in patients with delayed vascularization ($p=0.041$ and $p=0.003$ respectively).

When we compared treatment group with delayed vascularization group, gestational age was lower in patients with ROP requiring treatment ($p < 0.001$), but birth weight was not. Gender, antenatal steroid administration and multiple gestation were not found to be correlated with any of the groups.

Table 1. Demographic and perinatal characteristics of control subjects, delayed vascularization and treatment groups.

	Control group (n=20)	Delayed vascularization group (n=20)	Treatment group (n=21)	p value
Birth weight (g)	1365.25 ± 327.52	1165.25 ± 351.53	939.25 ± 251.07	0.001 ^b
Gestational age (week)	30.25 ± 1.68	28.90 ± 2.36	26.85 ± 1.57	$<0.001^{b,c}$
Gender, male	11 (55.0)	12 (60.0)	10 (47.62)	0.817
Antenatal steroid	15 (75.0)	14 (70.0)	19 (90.48)	0.112
Multiple gestation	6 (30.0)	5 (25.0)	6 (28.57)	0.921
Apgar score at 1 st min.	6.2 ± 1.8	4.8 ± 1.4	4.7 ± 1.7	0.012 ^{a,b}
Apgar score at 5 th min.	8.3 ± 0.8	7.3 ± 0.9	7.25 ± 1.0	0.001 ^{a,b}

Data are given as mean \pm standard deviation or n (%), a: $p < 0.05$ for control versus delayed vascularization group, b: $p < 0.05$ for control versus treatment group, c: for delayed vascularization versus treatment group, min: minute.

Table 2 shows the postnatal characteristics of each group. When compared with controls, use of surfactant and blood transfusion were found to be risk factors for delayed vascularization ($p < 0.05$ for both) but there were no significant difference regarding intubation, mechanical ventilation duration, total respiratory support duration, presence of sepsis, intracranial hemorrhage and patent ductus arteriosus between these two groups. When compared with delayed vascularization group,

duration of intubation was longer ($p=0.022$) and PDA was a risk factor ($p < 0.05$) for treatment group. These two groups did not have significant difference regarding other postnatal systemic factors. Table 3 shows the ocular features of each group. Stage of ROP was more advanced in delayed vascularization group than control subjects ($p < 0.05$) while the zone was not a risk factor for delayed maturation. Both advanced stage and posterior zone were found as ocular risk factors for treatment group when

compared with delayed vascularization group ($p < 0.05$ for both).

Multivariate logistic regression analysis showed that Apgar score at fifth minute ($p = 0.041$) and blood transfusion ($p = 0.047$) are risk factors for patients

with delayed vascularization when compared with controls (Table 4). Low gestational age ($p = 0.032$) and presence of PDA ($p = 0.013$) were risk factors for ROP that require treatment when compared with delayed vascularization group (Table 5).

Table 2. Postnatal characteristics of control subjects, delayed vascularization and treatment groups.

	Control group (<i>n</i> =20)	Delayed vascularization group (<i>n</i> =20)	Treatment group (<i>n</i> =21)	p value
Intubation	9 (45.0)	12 (60.0)	17 (80.95)	0.030 ^b
Intubation duration (day)	5.56±5.05	11±18.45	20.4±9.89	0.002 ^{b,c}
Total respiratory support duration (day)	7.82±6.88	20.80±20.36	33.75±19.08	<0.001 ^b
Use of surfactant	5 (25.0)	15 (75.0)	18 (85.71)	<0.001 ^{a,b}
Blood transfusion	3 (15.0)	13 (65.0)	18 (85.71)	<0.001 ^{a,b}
Intracranial hemorrhage	3 (15.0)	9 (45.0)	12 (57.14)	0.013 ^b
Patent ductus arteriosus	5 (25.0)	5 (25.0)	16 (76.2)	0.001 ^{b,c}
Sepsis	6 (30.0)	13 (65.0)	12 (57.14)	0.057

Data are given as mean ± standard deviation or *n* (%), a: $p < 0.05$ for control versus delayed vascularization group, b: $p < 0.05$ for control versus treatment group, c: for delayed vascularization versus treatment group.

Table 3. Ocular characteristics of control subjects, delayed vascularization and treatment groups.

	Control group (<i>n</i> =20)	Delayed vascularization group (<i>n</i> =20)	Treatment group (<i>n</i> =21)	p value
Stage of ROP				
1	16 (80.0)	4 (20.0)	0 (0.0)	<0.001 ^{a,b,c}
2	4 (20.0)	13 (65.0)	2 (9.52)	
3	0 (0.0)	3 (15.0)	19 (90.48)	
Zone of ROP				
I	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (9.52)	<0.001 ^{b,c}
II	2 (10.0)	5 (25.0)	17 (80.95)	
III	18 (90.0)	15 (75.0)	2 (9.52)	

Data are given as *n* (%), a: $p < 0.05$ for control versus delayed vascularization group, b: $p < 0.05$ for control versus treatment group, c: for delayed vascularization versus treatment group.

Table 4. Multivariate analysis showing the relationship of independent variables with the risk of delayed vascularization when compared with control subjects in infants with ROP not requiring treatment.

Parameter	OR	95% CI	p value
Apgar score at fifth min.	0.224	0.053-0.941	0.041
Blood transfusion	10.086	1.035-98.338	0.047

OR: odds ratio, CI: confidence interval, min: minute.

Table 5. Multivariate analysis showing the relationship of independent variables with the risk of ROP requiring treatment when compared with delayed vascularization group.

Parameter	OR	95% CI	p value
Gestational age	0.621	0.401-0.960	0.032
Patent ductus arteriosus	7.170	1.512-34.006	0.013

OR: odds ratio, CI: confidence interval.

DISCUSSION

Spontaneous regression is the most favorable and desired outcome in the clinical course of acute ROP in premature infants. Fortunately, this is achieved by the majority of patients who are screened for ROP¹⁰⁻¹². This process is defined as the downgrading of ROP stages and growth of retinal vasculature into a more peripheral zone observed during serial fundus examinations¹². Vascularization reaching the ora serrata in all quadrants, providing normal capillary perfusion of the most peripheral retina, can be described as full vascularization.

It is not often possible to document the exact time of full retinal vascularization because intervals between follow-up examinations might be extended after the onset of involution. Besides, retinal examinations can be terminated by the clinician when the vascularization reaches zone III in a patient without zone I or II disease⁷. Hence investigators have preferred to document the time of onset of involution or duration of ROP^{10,12-14}. However, it is also challenging to determine the precise time of the onset and termination of involution. In our clinical practice, we usually perform confirmatory examinations until we ensure that vascularization had completed uneventfully and record the information to the medical records for each patient, especially considering medico-legal problems. Regular and complete follow-ups enabled us to conduct a study regarding whether the vascularization had completed before the postconceptional age of 50 weeks or not.

Repka et al¹⁰ reported that involution of ROP began before 44 weeks of postmenstrual age in 90% of patients, with a peak between 36 and 40 weeks. In a recent study by Ni et al¹² about natural involution of acute ROP not requiring treatment, it was reported that involution generally began between postmenstrual ages of 36.5 and 44.4 weeks (5%-95%). The authors also found that completion of involution was generally between 39.0 and 75.0 weeks (5%-95%). All these results show a significant variance in duration of regression and vascular completion among preterm infants. Likewise, we consider that there is a remarkable number of patients revealing an unusually prolonged maturation. Eliason et al¹³ reported some cases that acute ROP persisted until 50 to 59 weeks of postconceptional age. In our study 10.15% of the patients with ROP not requiring treatment, still

revealed either acute ROP findings or avascular retina, even after the postconceptional age of 50 weeks. In all these patients, retinal vascularization completed uneventfully until 53 to 75 weeks of postconceptional age.

There are numerous studies that have been conducted regarding risk factors for the development and severity of the disease^{3-6,15-17}. However, there is currently little information about factors associated with delayed regression and vascular completion in patients with acute ROP not requiring treatment. Ni et al¹² found that continuous positive airway pressure, active stage 3 disease and anemia were significant risk factors associated with delayed involution of ROP. They also demonstrated that involution finished earlier in zone III and milder disease. In another study by Eliason et al¹³ Hispanic patients were reported to have longer duration of ROP when compared with non-Hispanic patients.

The present study demonstrated that Apgar score is lower in delayed vascularization group when compared with controls. The use of surfactant was more frequent in patients with delayed vascularization. So it can be postulated that status of the patient at birth may be predictive for the time course of retinal vascularization in a premature infant.

Blood transfusion is known as an independent risk factor for both development of ROP and its severity¹⁷⁻²². Our study demonstrated that duration of ROP and vascular completion was affected unfavorably by blood transfusions. Previously, it was reported that damaging effects of transfusions on the immature retina are mediated not only by increasing oxygen delivery, but also by an increase in free iron and oxygen radicals^{21,22}. Thus we believe that the same mechanism can be considered to be responsible for the delay in involution of ROP and vascular maturation.

We found that spontaneous regression of ROP and vascular maturation time was independent of the zone of the disease. Although it was previously reported that involution of ROP finished earlier in zone III disease, our study demonstrated that in eyes with posteriorly located ROP, advancement of retinal blood vessels could be achieved as early as anterior disease¹². However full vascularization was found to be prolonged in patients with more advanced stage than milder disease.

In our study, birth weight and gestational age were found to have no significant affect on vascularization time in patients not requiring treatment. Therefore, prolonged regression and vascular completion might also be expected in relatively mature patients as well as patients with lower birth weight and gestational age.

Patients with delayed vascularization were exposed to mechanical ventilation for shorter time than treatment requiring patients. This situation may be a considerable indicator to emphasize the importance of minimum possible duration of intubation for a premature infant. Also having a higher gestational age significantly reduced the risk of progression of the disease to treatment requiring stages. So it has emerged once again that one of the most valuable factors for a premature not to develop treatment requiring ROP is the maturity at the delivery. Presence of PDA is found as another factor for a premature infant that increases the risk of developing treatment requiring ROP, as reported previously²³. Premature infants with PDA were even reported to have a higher risk for progression of ROP despite laser treatment²⁴.

The major shortcoming of our study is the small number of the patients. Delayed vascularization in acute ROP not requiring treatment is not a frequent situation. In the period of two years, among 338 infants screened for ROP, there were only 20 cases who had been in such a course. More definite results may be obtained by evaluating larger number of patients.

In conclusion, in this study we aimed to draw attention to the patients with acute ROP that undergo regression very slowly but never progress to treatment requiring stages. Our findings might help to clarify factors that affect the course of retinal vascularization. Determining which conditions cause a delay in vascularization and which prevent progression might also enlighten etiopathogenesis of the disease. The prediction concerning the duration of regression and vascular completion might also help the clinicians to schedule an individualized follow-up program.

REFERENCES

1. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: natural history ROP: ocular outcome at 5(1/2) years in premature infants with birth weights less than 1251 g. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:595-9.
2. Austeng D, Källen KB, Hellström A, Tornqvist K, Holmström GE. Natural history of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol.* 2010;128:1289-94.
3. Seiberth V, Linderkamp O. Risk factors in retinopathy of prematurity. a multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica.* 2000;214:131-5.
4. Hardy RJ, Palmer EA, Dobson V, Summers CG, Phelps DL, Quinn GE et al. Risk analysis of prethreshold retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1697-701.
5. Rao KA, Purkayastha J, Hazarika M, Chaitra R, Adith KM. Analysis of prenatal and postnatal risk factors of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:640-4.
6. van Sorge AJ, Termote JU, Kerkhoff FT, van Rijn LJ, Simonsz HJ, Peer PG et al. Nationwide inventory of risk factors for retinopathy of prematurity in the Netherlands. *J Pediatr.* 2014;164:494-8.
7. Fierson WM; American Academy of Pediatrics Section on Ophthalmology; American Academy of Ophthalmology; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus; American Association of Certified Orthoptists. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2013;131:189-95.
8. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991-9.
9. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1684-94.
10. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:645-9.
11. The natural ocular outcome of premature birth and retinopathy. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Status at 1 year. *Arch Ophthalmol.* 1994;112:903-12.
12. Ni YQ, Huang X, Xue K, Yu J, Ruan L, Shan HD et al. Natural involution of acute retinopathy of prematurity not requiring treatment: factors associated with the time course of involution. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3165-70.
13. Eliason KJ, Dane Osborn J, Amsel E, Richards SC. Incidence, progression, and duration of retinopathy of prematurity in Hispanic and white non-Hispanic infants. *J AAPOS.* 2007;11:447-51.
14. Ju RH, Zhang JQ, Ke XY, Lu XH, Liang LF, Wang

- WJ. Spontaneous regression of retinopathy of prematurity: incidence and predictive factors. *Int J Ophthalmol.* 2013;6:475-80.
15. Port AD, Chan RV, Ostmo S, Choi D, Chiang MF. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1669-77.
 16. Shin DH, Kong M, Kim SJ, Ham DI, Kang SW, Chang YS et al. Risk factors and rate of progression for zone I versus zone II type 1 retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2014;18:124-8.
 17. Küçükçeliloğlu M, Mutlu FM, Sarıcı SU, Ceylan OM, Altınsoy HI, Kılıç S et al. Frequency, risk factors and outcomes of retinopathy of prematurity in a tertiary care hospital in Turkey. *Turk J Pediatr.* 2013;55:467-74.
 18. Giannantonio C, Papacci P, Cota F, Vento G, Tesfagabir MG, Purcaro V et al. Analysis of risk factors for progression to treatment-requiring ROP in a single neonatal intensive care unit: is the exposure time relevant? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:471-7.
 19. Cooke RW, Clark D, Hickey-Dwyer M, Weindling AM. The apparent role of blood transfusions in the development of retinopathy of prematurity. *Eur J Pediatr.* 1993;152:833-6.
 20. Christensen RD, Ilstrup SJ, Hartnett ME. Retinopathy of prematurity and transfusion practice. *Transfusion.* 2014;54:960-1.
 21. Dani C, Reali MF, Bertini G, Martelli E, Pezzati M, Rubaltelli FF. The role of blood transfusions and iron intake on retinopathy of prematurity. *Early Hum Dev.* 2001;62:57-63.
 22. Akkoyunlu I, Oto S, Yılmaz G, Gurakan B, Tarcan A, Anuk D et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS.* 2006;10:449-53.
 23. Tsui I, Ebani E, Rosenberg JB, Lin J, Angert RM, Mian U. Patent ductus arteriosus and indomethacin treatment as independent risk factors for plus disease in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2013;50:88-92.
 24. Bourla DH, Gonzales CR, Valijan S, Yu F, Mango CW, Schwartz SD. Association of systemic risk factors with the progression of laser-treated retinopathy of prematurity to retinal detachment. *Retina.* 2008;28:58-64.



DERLEME/REVIEW

Evolving strategy in treatment of infantile hemangiomas: from steroids to propranolol

İnfanfil hemanjiyomlarda steroidlerden propranolole gelişen tedavi stratejisi

Serhan Küpeli

Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology, Adana, Turkey.

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):354-359.

Abstract

Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of the early childhood. Increased incidence of infantile hemangiomas can be attributed to widespread use of assisted reproductive technologies. Majority of hemangiomas in infantile age group resolve spontaneously and only a small proportion of the cases with infantile hemangiomas requires treatment. GLUT-ONE acronym (Giant infantile hemangiomas, Liver and/or other visceral organ involvement, Ulcerated or bleeding infantile hemangiomas, Threatening of life, Organ dysfunctioning infantile hemangiomas, Non-localized infantile hemangiomas, Esthetic/cosmetic compromise) can help clinicians for the rapid decision of treatment. Corticosteroids have long been the mainstay treatment for hemangiomatous lesions but after the description of antiproliferative effect of propranolol on severe infantile hemangiomas in 2008, propranolol has been the preferred choice of treatment in many centers. Future studies should be directed to answer the questions regarding the optimal duration of propranolol treatment to overcome recurrences and clinical and histopathological characteristics of infantile hemangiomas that failed treatment with propranolol.

Key words: Infantile hemangiomas, steroids, propranolol, treatment indications, glut-one

Öz

İnfanfil hemanjiyomlar erken çocukluk döneminde en sık görülen damarsal tümörlerdir. İnanfil hemanjiyomların insidansında görülen artıştan yardımcı üreme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması da sorumlu tutulmaktadır. Çoğu infanfil dönemde kendiliğinden gerilese de infanfil hemanjiyomların küçük bir kısmı tedavi gerektirmektedir. Bu derlemede sunulan GLUT-ONE akrostişi (dev infanfil hemanjiyomlar, karaciğer ve/veya iç organları tutan infanfil hemanjiyomlar, ülserle veya kanamalı infanfil hemanjiyomlar, yaşamı tehdit eden infanfil hemanjiyomlar, organ disfonksiyonuna neden olan infanfil hemanjiyomlar, lokalize olmayan infanfil hemanjiyomlar, estetik/kozmetik bozukluğa neden olan infanfil hemanjiyomlar) klinisyenlere tedavi endikasyonları konusunda yardımcı olabilecektir. Kortikosteroidler uzunca bir süreden beri tedavinin ana unsuru olsalar da 2008 yılında propranololün antiproliferatif etkisi tanımlandıktan sonra birçok merkezde propranolol infanfil hemanjiyomların tedavisinde ilk tercih edilen ilaç olmuştur. Gelecekteki çalışmalar tedavi sonrasında rekürrensleri önlemek adına uygulanması gereken süre ve propranolol tedavisine yantısız infanfil hemanjiyomların histopatolojik özellikleri gibi konulara odaklanmalıdır.

Anahtar kelimeler: İnanfil hemanjiyomlar, steroidler, propranolol, tedavi endikasyonları, glut-one

INTRODUCTION

The impressive discovery of efficacy of propranolol in treatment of infantile hemangiomas (IH) represent an effective, inexpensive, readily available and safe therapeutic innovation for most of the cases with IH. In many centers propranolol has become the first line treatment option in treatment of IH¹⁻⁵. Large-scale phase III clinical trials are

needed to determine optimal dosing for propranolol and long-term safety profiles. Optimal duration of treatment and treatment failure in some cases with propranolol remain as two major problems to be resolved. Future studies should be directed to answer the questions regarding the optimal duration of propranolol treatment to overcome recurrences and clinical and histopathological characteristics of IH that failed treatment with propranolol. GLUT-

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Serhan Kupeli, Çukurova University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology and Pediatric Bone Marrow Transplantation Unit, Adana, Turkey. E-mail: serkupeli@yahoo.com or serhankupeli@cu.edu.tr

Geliş tarihi/Received: 14.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 12.11.2015

ONE acronym (Giant IH, Liver and/or other visceral organ involvement, Ulcerated or bleeding IH, Threatening of life, Organ dysfunctioning IH, Non-localized IH, Esthetic/cosmetic compromise) can assist clinicians to remember the indications for treatment as IH are GLUT-1 positive vascular tumors. The aim of this review is to describe the development in medical treatment of IH, to emphasize indications of treatment and to call the clinicians' attention to revolutionary role of propranolol.

INFANTILE HEMANGIOMAS

Infantile hemangiomas (IH) are the most common vascular tumors of the early childhood with an incidence rate of 1.1%-2.6% among full-term neonates¹. These benign endothelial tumors can

present in a large spectrum; from superficial hemangiomas to life threatening laryngeal hemangiomas or giant lesions in visceral organs. The place of IH among other vascular anomalies can be seen in Table 1². They are classified as glucose transporter-one (GLUT-1) positive vascular tumors. Widespread use of assisted reproductive technologies can be proposed to be responsible from increased incidence of IH.

Proposed risk factors for development of IH are summarized in Table 2³. In infantile period, small percent of the lesions can cause organ dysfunction such as defects in vision, auditory disturbances, difficulty in feeding depending on the localization and esthetic-cosmetic compromise especially in head and neck region. Most of the patients with IH however, present with non-symptomatic superficial lesions.

Table 1. Classification of vascular tumors and malformations

Vascular tumors	Vascular malformations
Infantile hemangiomas	Capillary malformation
Congenital hemangiomas	Venous malformation
Tufted angioma	Lymphatic malformation
Kaposiform hemangioendothelioma	Arterial malformation
Spindle cell hemangioendothelioma	Arteriovenous malformation
Other, rare hemangioendotheliomas	Combined malformations
Dermatologic acquired vascular tumors	

Morphologically, superficial, deep and mixed types can be differentiated. According to their distribution IH may either originate from a central focus as in the case of localized hemangiomas, or they can involve a broad anatomic region or significant portion of a developmental segment. The latter type of IH are named as segmental hemangiomas from embryological point of view^{4,5}. On the other hand, multifocal hemangiomas are composed of ≥ 5 non-contiguous lesions and frequently associated with lesions in visceral organs. Indeterminate type of IH show characteristics of at least two different types of hemangiomas.

Hemangiomas localized in head and neck region occasionally can be a component of PHACES syndrome, especially if accompanying abnormalities in posterior fossa, heart, aorta, eye and sternum exist⁶. Suspected cases must be investigated by a multidisciplinary approach including examination by an ophthalmologist, radiologist, cardiologist and neurologist. Kasabach-Merritt syndrome, a

consumptive coagulopathy characterized by severe thrombocytopenia and hypofibrinogenemia can be encountered rarely in case of large hemangiomatous lesions. The mortality rate from hemorrhagic complications may be as high as 30%⁷.

Table 2. Risk factors for infantile hemangiomas

Caucasian origin
Advanced maternal age
In-vitro fertilization
Multiple pregnancies
Prematurity
Low-birth weight
Female sex

Natural course of IH includes the following steps; they are frequently very small or even invisible at birth, show rapid growth during the first 6 months of life and growing may continue until 12 months in some instances, and exhibit a gradual regression after 1 year of age to 7-10 years. Spontaneous regression of IH are reported especially after 18 months of age⁸. Thus, majority of hemangiomas in

infantile age group resolve spontaneously and only a small proportion of the cases with IH requires treatment.

INDICATIONS FOR TREATMENT

Because the majority of the patients (80-90%) with IH present with superficial or non-organ dysfunctioning lesions, the indications for treatment

should be noted by clinicians⁹. Generally accepted indications of treatment for IH are summarized as GLUT-ONE acronym in Table 3. GLUT-ONE acronym can help clinicians for the rapid decision of treatment. For the remaining cases the main tasks for the practitioners should be informing the family about the natural course and close follow-up with physical examination, sequential photographs or radiologic images of the lesion.

Table 3. GLUT-ONE acronym depicting indications of treatment

Giant IH (with a potential of hematological or cardiac complications)
Liver and/or other visceral organ involvement (risk of Kasabach-Merritt syndrome)
Ulcerated or bleeding IH (neck, anal-genital-perineal zone, joints)
Threatening of life (laryngeal, upper airway lesions)
Organ dysfunctioning IH <ul style="list-style-type: none"> • Nasal obstruction (nose) • Orbital or visual dysfunction (orbita) • Auditory disturbance (ear) • Upper gastrointestinal difficulty (lip, mouth) • Musculoskeletal difficulty (neck, shoulder, joints)
Non-localized IH (segmental, multifocal or systemic involvement)
Esthetic/cosmetic compromise (facial lesions)

STEROIDS

The efficacy of systemic corticosteroids for the treatment of IH was first reported in 1967¹⁰. Subsequently, oral or intravenous methylprednisolone (MPZ), and prednisone have become the mainstay treatment for hemangiomatous lesions in infants. Researchers have found that corticosteroids cause a pharmacologic ligation of tumoral vessels by increasing vascular sensitivity to circulating vascular agents and the transcription of interleukin-6, a pro-angiogenic cytokine, is significantly lowered by corticosteroids^{11,12}.

In cases with IH and Kasabach-Merritt syndrome resistant to conventional steroid treatment, high-dose MPZ (30-100 mg/kg/day starting dose) have been shown to be effective^{13,14}. However, the use of systemic corticosteroids is limited due to the potential for numerous side effects, including growth delay, cushingoid appearance, behavioral changes, irritability, gastrointestinal disturbance, hypertension, adrenal insufficiency, and compromised immunity¹⁵. Intralesional corticosteroid injections, especially in patients with focal periocular hemangiomas, can be considered an alternative to systemic corticosteroid treatment. In

selected cases with superficial IH good response with topical use of corticosteroids have been demonstrated¹⁶.

INTERFERON

Interferon (IF) α -2a and α -2b have become therapeutic options for IH due to their anti-angiogenic and antineoplastic properties, especially in cases that corticosteroids failed. Ezekowitz et al. reported that 90% of their cases with life-threatening hemangiomas exhibited marked regression after receiving IF α -2a subcutaneously¹⁷. However, neurologic disturbances, such as spastic diplegia and motor development impairment, and other potential side effects such as fever, malaise, neutropenia, anemia, increase in liver transaminases, anorexia, weight loss, confusion, and insomnia limit the widespread use of IF¹⁵. Another limitation of IF is its high cost, as compared to other therapeutic options, especially in developing countries with limited financial resources.

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

After the discovery of high tubulin content and increased angiogenic activity in endothelial cells vincristin has been popular in treatment of IH.

Vincristin, a mitotic spindle poison, was demonstrated to be effective especially in management of steroid-resistant, life threatening kaposiform hemangioendothelioma¹⁸. Peripheral and autonomic neurotoxicity are among the side effects of vincristin. Another chemotherapeutic drug employed in treatment of IH is an alkylating agent, cyclophosphamide. It exerts its effect via blocking or decreasing the proliferation of new capillaries and good responses have been reported in treatment of steroid-resistant and life-threatening hepatic IH^{19,20}. Although cyclophosphamide has serious side effects potentially, such as hemorrhagic cystitis, infertility and secondary neoplasms, lower doses and short duration of therapy can avoid serious toxicity.

IMIQUIMOD

Imiquimod, an immune-response modifier has been shown to be effective in resolving IH by inducing local production of cytokines which are efficient in regression of vascular lesions such as interferon α , interleukin-6 and tumor necrosis factor²¹. Like other topical agents, imiquimod is effective mostly in superficial IH and erythema and skin crusting are the frequently seen side effects.

SIROLIMUS

As an inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway the use of sirolimus provided benefit in treatment of IH. It targets the self-renewal and vascular differentiation potential in patient-derived hemangioma stem cells. Sirolimus appears to be effective and safe in patients with life-threatening vascular anomalies and represents an important tool in treatment of complicated vascular malformations and lymphatic malformations²².

PROPRANOLOL

Antiproliferative effect of propranolol on severe IH was first described in 2008 in a group of patients²³. Nowadays, propranolol is the preferred choice of treatment for the IH requiring intervention. Rapid stabilization and involution of the problematic lesions with propranolol have made it the gold standard for the treatment of many ulcerated or function-impairing IH. Oral propranolol has been reported to be better than steroids in context of efficacy and less side effects were reported in a few study comparing propranolol and steroids^{24,25}.

Mechanisms of Effect

Obviously, the underlying mechanisms of effect of propranolol in IH have not been completely understood. Recent investigations have proposed a variety of mechanisms about the action of propranolol. Among them, pericyte-mediated vasoconstriction, inhibition of the neovascularization and catecholamine-induced angiogenesis, induction of apoptosis in endothelial cells and inhibition of the renin-angiotensin system are included²⁶.

Pretreatment requirements

Children with bronchial asthma, arrhythmias, cardiac failure, hypotension, hypoglycemia and allergic to propranolol should not be treated with this β -blocking agent. In Table 4, pretreatment requirements for propranolol are summarized. Thyroid function tests are recommended in children with large cutaneous or hepatic IH, since increased levels of iodothyronine deiodinase in those lesions can cause hypothyroidism²⁷.

Although pretreatment ECG was demonstrated to have a limited value for patients with an unremarkable cardiovascular history, normal heart rate and blood pressure in a recent cohort study, a baseline ECG is generally suggested²⁸. Similarly, ECHO is not an obligation but can be used to exclude structural or functional heart disease²⁹.

Side effects

Propranolol is a nonselective β -adrenergic antagonist and blocks both β_1 - and β_2 -adrenergic receptors competitively. Bradycardia, bronchoconstriction, hypotension, hyperkalemia and reduced physiological response to hypoglycemia are expected side effects of propranolol and cardiac assessment and monitorization of serum electrolytes and blood glucose levels are recommended before and during the therapy³⁰.

Local Administration

Oral administration of propranolol although effective, is also associated with systemic unwanted effects mentioned above. Treatment with local administration may provide efficacy with lower incidence of side effects. In a recent meta-analysis, authors have assessed the treatment results of IH with locally administered β -blockers and they have

found clinically significant response rate of 80% with topical administration of propranolol and timolol³¹. Although topical β -blockers are efficient in treatment of superficial IH, lower efficacy in mixed and deep IH limits their widespread use.

Table 4. Requirements before propranolol treatment

▪ Blood pressure
▪ Pulse rate
▪ Glucose
▪ Electrolytes \pm Thyroid function tests
▪ Chest X-ray
▪ Electrocardiogram \pm Echocardiography

Duration

Optimal duration of treatment remains a problem due to risk of recurrence after the cessation of propranolol before the age of spontaneous regression, which is generally accepted as 18 months (8). Administration of propranolol at least until the age of 1 year is recommended to avoid relapses³². However, some authors suggest that propranolol can be used in all stages of IH and report good clinical improvement even beyond proliferative phase^{33,34}.

Treatment Failure

Treatment failure with propranolol is reported in a small proportion of patients with IH. One of the probable reasons for poorer response or failure is advanced patient age beyond the proliferative phase of IH like 2 patients in our previous series³⁵. In a recent study, the authors have reported treatment failure in focal facial lesions twice as frequently as other types of IH but no histopathological reason has been identified to explain the failure³⁶.

CONCLUSION

The impressive discovery of efficacy of propranolol in treatment of IH represent an effective, inexpensive, readily available and safe therapeutic innovation for most of the cases with IH. In many centers propranolol has become the first line treatment option in treatment of IH. Large-scale phase III clinical trials are needed to determine optimal dosing for propranolol and long-term safety profiles. Optimal duration of treatment and treatment failure in some cases with propranolol remain as two major problems to be resolved. Future studies should be directed to answer the

questions regarding the optimal duration of propranolol treatment to overcome recurrences and clinical and histopathological characteristics of IH that failed treatment with propranolol. GLUT-ONE acronym can assist clinicians to remember the indications for treatment as IH are GLUT-1 positive vascular tumors.

REFERENCES

1. Nguyen J, Fay A. Pharmacologic therapy for periocular infantile hemangiomas: a review of the literature. *Semin Ophthalmol.* 2009;24:178-84.
2. Nozaki T, Matsusako M, Mimura H, Osuga K, Matsui M, Eto H et al. Imaging of vascular tumors with an emphasis on ISSVA classification. *Jpn J Radiol.* 2013;31:775-85.
3. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168-73.
4. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: New clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics.* 2006;117:698-703.
5. Küpeli S, Cimen D, Küpeli BY. Successful treatment with propranolol in a patient with a segmental hemangioma: a case report. *Turk J Haematol.* 2012;29:170-3.
6. Gnarra M, Solman L, Harper JI, Syed SB. Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental haemangioma in PHACES syndrome. *Br J Dermatol.* 2015;99:1132-6.
7. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, Carcao M, Fangusaro J, Kelly ME et al. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59:934-8.
8. Leboulanger N, Fayoux P, Teissier N, Cox A, Van Den Abbeele T, Carrabin L et al. Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma: A preliminary retrospective study of French experience. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:1254-7.
9. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131:128-40.
10. Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg.* 1967;39:76-83.
11. Zweifach BW, Shorr E, Black MM. The influence of the adrenal cortex on behavior of terminal vascular bed. *Ann N Y Acad Sci.* 1953;56:626-33.
12. Hasan Q, Tan ST, Xu B, Davis PF. Effects of five commonly used glucocorticoids on haemangioma in vitro. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2003;30:140-4.

13. Küpeli S, Cimen D, Yağcı Küpeli B. Megadose methylprednisolone (MDMP) for hemangiomas. *Turk J Haematol.* 2012;29:437.
14. Ozsoylu S, Irken G, Gürgey A. High dose intravenous methylprednisolone for Kasabach-Merritt syndrome. *Eur J Pediatr.* 1989;148:403-5.
15. Aulakh R, Singh S. Strategies for minimizing corticosteroid toxicity: a review. *Indian J Pediatr.* 2008;75:1067-73.
16. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:281-6.
17. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 1992;326:1456-63.
18. Yoon HS, Lee JH, Moon HN, Seo JJ, Im HJ, Goo HW. Successful treatment of retroperitoneal infantile hemangioendothelioma with Kasabach-Merritt syndrome using steroid, alpha-interferon, and vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:952-4.
19. Vlahovic A, Simic R, Djokic D, Ceran C. Diffuse neonatal hemangiomas treatment with cyclophosphamide: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31:858-60.
20. Fukushima H, Kudo T, Fukushima T, Takahashi-Igari M, Shiigai M et al. An infant with life-threatening hemangioma successfully treated with low-dose cyclophosphamide. *Pediatr Int.* 2011;53:1073-5.
21. Craiglow BG, Antaya RJ. Management of infantile hemangiomas : current and potential pharmacotherapeutic approaches. *Paediatr Drugs.* 2013;15:133-8.
22. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57:1018-24.
23. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Täieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649-51.
24. Bertrand J, McCuaig C, Dubois J, Hatami A, Ondrejchak S, Powell J. Propranolol versus prednisone in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective comparative study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:649-54.
25. Malik MA, Menon P, Rao KL, Samujh R. Effect of propranolol vs prednisolone vs propranolol with prednisolone in the management of infantile hemangioma: a randomized controlled study. *J Pediatr Surg.* 2013;48:2453-9.
26. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2015;172:24-32.
27. Konrad D, Ellis G, Perlman K. Spontaneous regression of severe acquired infantile hypothyroidism associated with multiple liver hemangiomas. *Pediatrics.* 2003;112:1424-6.
28. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, de Graaf M, Sliker MG, Pasmans SG et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas? A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:465-72.
29. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7:75-85.
30. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2002;38:298-304.
31. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, Yang EY, Thaller SR. Local Administration of β -Blockers for Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Plast Surg.* 2015;74:256-62.
32. Fuchsmann C, Quintal MC, Giguere C, Ayari-Khalfallah S, Guibaud L, Powell J et al. Propranolol as first-line treatment of head and neck hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137:471-8.
33. Hermans DJ, Bauland CG, Zweegers J, van Beynum IM, van der Vleuten CJ. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: Indications, safety and future directions. *Br J Dermatol.* 2013;168:837-43.
34. Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: Dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:640-4.
35. Küpeli S. Use of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29:293-8.
36. Phillips RJ, Lokmic Z, Crock CM, Penington A. Infantile haemangiomas that failed treatment with propranolol: clinical and histopathological features. *J Paediatr Child Health.* 2014;50:619-25



DERLEME/REVIEW

DSM-5'te obsesif kompulsif bozukluk

Obsessive compulsive disorder in DSM-5

Esra Porgalı Zayman

Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Elazığ, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):360-362.

Abstract

There have been some changes of obsessive compulsive disorder in DSM-5 in terms of its classification and description. First of all, it has been suggested that the disorder should be out of a lower cap of the anxiety disorders and with DSM-5 a new heading has become an issue like obsessive compulsive disorder and related disorders. The ones that suggest the obsessive compulsive spectrum disorders fundamentally assume that the obsessive compulsive disorder and the disorders defined as related with the obsessive compulsive disorder come from the same etiologic origin unlike the other anxiety disorders. The purpose of this compilation is to mention on how obsessive compulsive disorder has been defined all along the history and what kind of conceptual changes it went through until DSM-5.

Key words: DSM-5, obsessive compulsive disorder, brief historical account

Öz

Obsesif kompulsif bozukluğun DSM-5'te yeniden sınıflandırılmasında ve tanımlanmasında değişiklikler meydana gelmiştir. İlk olarak hastalığın anksiyete bozukluklarının bir alt başlığı olmaktan çıkarılması önerilmiş ve DSM-5'le beraber obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili bozukluklar şeklinde yeni bir başlık gündeme gelmiştir. Obsesif kompulsif spektrum bozukluklarını önerenler esasen obsesif kompulsif bozukluk ve ilişkili olarak tanımlanan hastalıkların diğer anksiyete bozukluklarından farklı olarak aynı etyolojik kökenden geldiğini varsaymaktadır. Bu derlemenin amacı obsesif kompulsif bozukluğun tarihten bu yana nasıl tanımlandığı ve DSM-5'e kadar ne gibi kavramsal değişimlerden geçtiğine değinmektir.

Anahtar kelimeler: DSM-5, obsesif kompulsif bozukluk, tarihçe.

GİRİŞ

Obsesyonlar istenmeden akla gelen, kişiyi rahatsız eden, bireyin iradesi ile uzaklaştıramadığı, inatçı biçimde tekrarlayan, benliğe yabancı (ego-distonik) düşünceler, dürtüler ya da hayallerdir. Kompulsyonlar ise haz amacı olmayan, çoğu zaman obsesyonların yarattığı kaygıyı azaltmayı amaçlayan ya da korkulan sonuçları engellemek için yapılan davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir¹.

Tipik obsesyonlar arasında bulaşma, kendine ya da başkasına zarar verme düşünceleri, cinsel-dini içerikli obsesyonlar, simetri-sayma-sıralama obsesyonları, biriktirme-istifleme obsesyonları sayılabilir. Obsesyonlar çoğu zaman hastanın düşünce/değer sistemi ile çelişen özellikler taşır. Örneğin çocuğunu

seven birinin ona zarar vereceğinden korkması ya da dindar birinin aklına tanrıya küfür etme isteğinin gelmesi gibi². Kompulsyonlar, ritüeller olarak bilinir ve tekrar tekrar yapılan görünür davranışları ya da dışardan fark edilmeyen zihinsel eylemleri kapsar. Hastaların çoğunda hem obsesyon hem de kompulsyon bir arada bulunur. Yalnızca obsesyonlarla gittiği düşünülen hastalar incelendiğinde, çoğunda obsesyonlarının yarattığı anksiyeteden kurtulmak için yaptıkları zihinsel eylemlerin bulunduğu görülmüştür³.

KAVRAMSAL GELİŞİMİ

Obsesif-kompulsif belirtilerin varlığı insanlık tarihi kadar eskidir. Çok eski din kitaplarında buna işaret eden davranış örnekleri bulunmaktadır. Dinsel ve

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Esra Porgalı Zayman, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, 23100, Elazığ/Turkey, Email:esra_porgali@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 12.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.12.2015

büyüsel törenlerin kaynağında büyük oranda obsesif-kompulsif nevrozda benzer savunma düzeneklerinin işlediği düşünülmektedir⁴. Edebiyat eserlerinde de Shakespeare'in Lady Machbeth karakterinde tanımladığı gibi obsesif-kompulsif belirtilere rastlanmaktadır. Machbeth kocasını öldürdükten sonra duyduğu suçluluk duygularını sürekli ellerini yıkayarak gidermeye çalışmakta, ellerinin pis olduğu düşüncesini kafasından atamamaktadır^{5,6}.

Tıp literatüründe obsesyonlar ilk olarak 1838 yılında Esquirol tarafından "Mental Hastalıklar" adlı yapıtında incelenmiş ve mental durumu normal kişilerin istemsiz, önlenemez ve dürtüsel aktivitesi olarak tanımlanmıştır. Belirtileri bir çeşit "dürtü monomanisi" olarak tanımlaması OKB için yeni bir çığır açmıştır². 1866 yılında Morel, farklı bir açılım getirmiş ve bozukluğu otonom sinir sisteminin karmaşık bir görünümü olarak açıklamaya çalışmıştır. "Delire Emotif" olarak adlandırdığı bu durumu psikozdan çok nevroz kavramı içinde değerlendirmiş ve klasik kullanımı dışında ilk defa içgörünün olduğu bir durum için kullanmıştır². Daha sonraları Carl Frederich Westphal de obsesyonun hastanın iradesi dışında ortaya çıkan düşünceler olduğunu söylemiştir. 1900'lü yılların başında Pierre. Janet klinik tabloyu takıntılı, saplantılı düşünceler (obsesyon), tepkiler-ataklar (kompulsiyon) ve fobiler üçlüsü olarak "psikastenî" yani ruhsal zayıflık çerçevesi içinde ele almıştır^{3,7}.

Freud ise obsesif kompulsif nevrozu fobik nevrozdan ayrı olarak ele almış ve obsesyonların agresif ve cinsel dürtülerden kaynaklandığını belirtmiştir. Bu dürtülerin yarattığı anksiyetenin gerileme ve karşıt tepki kurma gibi savunma mekanizmaları ile giderilmeye çalışıldığını ileri sürmüştür^{4,8}. Daha sonraları Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (American Psychiatric Association, APA) 1952 de yayınlamış olduğu Ruh Hastalıkları I.Tanı ve İstatistik Kılavuzunda (DSM- I) Obsesif-Kompulsif Reaksiyon; 1968'de DSM II'de Obsesif-Kompulsif Nevroz ve 1978'de DSM- III'de Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB) olarak söz edilmiştir^{5,9}.

DSM-IV-TR'de ise OKB, anksiyete bozuklukları içerisinde yer almaktadır¹⁰. Obsesyonlarla anksiyetenin ortaya çıkması, kompulsiyonlarla anksiyetenin giderilmeye çalışılması bu sınıflamayı doğrulamaktadır. Ancak 2013 Mayıs ayında yayımlanan DSM-5'te OKB, anksiyete bozuklukları adı altında sınıflandırılmaktan çıkarılmış ve yeni bir başlık olan "obsesif-kompulsif bozukluk ve ilişkili

bozukluklar" başlığı altında sınıflandırılmıştır.

DSM-5'e göre OKB Tanı Kriterleri¹¹:

A. Obsesyonlar, kompulsiyonlar ya da her ikisinin birlikte varlığı:

Obsesyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

- 1) Bu bozukluk sırasında kimi zaman zorla ve istenmeden gelen ve çoğu kişide anksiyete ya da sıkıntıya neden olan, yineleyici ve sürekli düşünceler, dürtüler ya da düşlemler.
- 2) Kişi bu düşünceleri, dürtüleri ya da düşlemlerine önem vermemeye ya da bunları baskılamaya çalışır ya da başka bir düşünce ya da eylemle etkisizleştirmeye çalışır.

Kompulsiyonlar aşağıdakilerden (1) ve (2) ile tanımlanır:

- 1) Kişinin, obsesyona bir tepki olarak ya da katı bir biçimde uygulaması gereken kurallara göre yapmaktan kendini alıkoymadığı yineleyici davranışlar (örn. el yıkama, düzene koyma, kontrol etme) ya da zihinsel eylemler (örn. dua etme, sayı sayma, bir takım sözcükleri sessiz bir biçimde söyleyip durma)
- 2) Davranışlar ya da zihinsel eylemler, sıkıntıdan kurtulmaya ya da var olan sıkıntıyı azaltmaya ya da korku yaratan olay ya da durumdan korunmaya yöneliktir; ancak bu davranışlar ya da zihinsel eylemler ya etkisizleştirilmesi ya da korunulması tasarlanan şeylerle gerçekçi bir biçimde ilişkili değildir ya da açıkça çok aşırı bir düzeydedir.

B. Obsesyon ya da kompulsiyonlar belirgin bir sıkıntıya neden olur, zamanın boşa harcanmasına yol açar (günde 1 saatten daha fazla zaman alırlar) ya da kişinin olağan günlük işlerini, mesleki (ya da eğitimle ilgili) işlevselliğini ya da olağan toplumsal etkinliklerini ya da ilişkilerini önemli ölçüde bozar.

C. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kötüye kullanılabilen bir ilaç ya da tedavide kullanılan bir ilaç) ya da genel tıbbi durumun doğrudan fizyolojik etkilerine bağlı değildir.

D. Başka bir eksen 1 bozukluğu varsa, obsesyon ya da kompulsiyonların içeriği bununla sınırlı değildir (örn. bir yeme bozukluğunun olması durumunda yemek konusu üzerinde düşünüp durma; trikotillomaninin olması durumunda saç çekme üzerinde durma; vücut dismorfik bozukluğunun olması durumunda dış görünümle aşırı ilgilenme; bir madde kullanım bozukluğunun olması durumunda ilaçlar üzerinde düşünüp durma; hipokondriyazisin olması durumunda ciddi bir hastalığı olduğu biçiminde düşünüp durma; bir parafilinin olması

durumunda cinsel dürtüler ya da fanteziler üzerinde düşünüp durma ya da majör depresif bozukluk olması durumunda suçluluk üzerine gevş getirilmesine düşünme).

Varsa belirtiniz:

İç görüşü iyi: Kişi inanışlarının gerçek olmadığını farkındadır.

İç görüşü kötü: Kişi inanışlarının olasılıkla gerçek olduğunu düşünür.

İç görüşü yok/sanısal inanışlar: Kişi inanışlarının gerçek olduğuna kesin olarak inanmaktadır.

Varsa belirtiniz:

Tikle ilişkili: Kişinin o sırada ya da geçmişte bir tik bozukluğu öyküsü vardır.

DSM-5'te OKB'nin artık anksiyete bozuklukları adı altında sınıflandırılmamasının yanı sıra "uygunsuz" terimi yerine "istemeyen" terimi kullanılmakta ve bununla değişik kültürler açısından ego distonik niteliğin daha iyi tanımlanması arzu edilmektedir. Ayrıca obsesyonların anksiyete ve stres yaratıcı özelliğini ifade ederken "çoğu kişide" sözcüğü eklenmiş, bu durumun çoğu zaman görülsede herkes için aynı olmayabileceği düşünülmüştür. "Aşırı" ya da "mantıksız" gibi ifadelerin tanımı güç olduğundan bunların yer aldığı DSM-IV B ölçütü kaldırılmıştır¹². Obsesyonların bazı hastalarda sanrısal özellik kazanabileceği düşünülerek sanrılı tipin DSM'nin psikotik bozukluk bölümünden çıkarılması ve OKB için düşük içgörülü şeklindeki ek tanımlayıcının daha geniş bir belirti yelpazesini kapsamı düşünülümüştür: iyi içgörü, kötü içgörü, sanrısalılık gibi. Tik ile ilgili bir ek tanımlayıcı daha getirilmesi yine DSM-5'te yapılan değişiklikler arasındadır¹².

SONUÇ

Tarihsel gelişimden günümüze kadar obsesif kompulsif bozukluk tanımının yaptığı yolculuk, hastalığın diğer psikopatolojilerden ayrı ele alınması

gereken klinik bir antite olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, OKB'un anksiyete bozuklukları ile bir arada değerlendirilmemesi, saf ve homojen gruplar oluşturulması etyolojisinin aydınlatılması açısından daha doğru sonuçlar elde etmemizi sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Steketee GS. Treatment of Obsessive Compulsive Disorder. New York, The Guilford Pres. 1993:224.
2. Öztürk MO. Ruh Sağlığı ve Bozuklukları. 10. Basım, Ankara, 2004:61.
3. Akgün N. Obsesyonel Nevroz, Saplantı-Zorlantı Bozukluğu. Ankara, Nobel Tıp Kitapevi. 1989.
4. Freud S. Collected Papers Vol. III. Basic Books, New York. 1959.
5. Bayraktar E. Obsesif kompulsif bozukluk. Psikiyatri Dünyası. 1997;1:25-32.
6. Rasmussen SA, Eisen JL. Clinical features and phenomenology of obsessive compulsive disorder. Psychiatr Ann. 1989;19:67-73.
7. Okasha A, Saad A, Khalil AH. Phenomenology of obsessive compulsive disorder: a transcultural study. Compr Psychiatry. 1994;35:191-7.
8. Rasmussen SA, Eisen JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry. 1990;51:10-3.
9. Karno M, Golding J, Sorenson S. The epidemiology of obsessive compulsive disorder in five U.S. communities. Arch Gen Psychiatry. 1988;45:1094-9.
10. American Psikiyatri Birliği. Psikiyatride Hastalıkların Tanımlanması ve Sınıflandırılması El Kitabı, yeniden gözden geçirilmiş dördüncü baskı (DSM-IV-TR). (çeviri ed. E Köroğlu) Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2000.
11. American Psikiyatri Birliği. Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal Elkitabı, Beşinci Baskı (DSM-5), Tanı Ölçütleri Başvuru elkitabı'ndan (çeviri ed. E Köroğlu) Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 2013.
12. Şar V. DSM-5 taslak tanı ölçütlerine genel bir bakış: "batı cephesinde yeni bir şey yok" mu? Klinik Psikiyatri Dergisi. 2010;13:196-208



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Varfarin kullanan hastada olanzapin tedavisinin INR üzerine etkisi

Effect of olanzapine treatment on INR of a patient receiving warfarin therapy

Derya Arslan¹, Taha Can Tuman¹, Uğur Çakır¹

¹Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Bolu, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):363-366.

Abstract

Olanzapine is an atypical antipsychotic drug, commonly used in the management of psychotic symptoms in patients with schizophrenia and bipolar affective disorder. Deep venous thrombosis is a manifestation of venous thromboembolism. It is very well known that use of antipsychotic drugs increase the risk of thrombosis in a patient with schizophrenia. It has been reported in many studies the effects of olanzapine on thrombosis but there isn't any report about the effect of olanzapine on international normalized ratio (INR). in the medical literature. In this paper, a patient with schizophrenia and also family history of deep venous thrombosis who emerged deep venous thrombosis after being started on olanzapine treatment and effect of olanzapine treatment on INR has been reported.

Key words: Olanzapine, INR, thrombosis

Öz

Olanzapin psikotik belirtilerin tedavisinde kullanılan, psikotik bozuklukların ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde başarılı, etki gücü yüksek (potent) bir ikinci kuşak antipsikotiktir. Derin ven trombozu bir venöz tromboemboli kliniği olup, antipsikotik tedavi alan hastalarda tromboz riskinin arttığı bilinmektedir. Olanzapin tedavisinin venöz tromboz üzerine olan etkileri raporlanmış olmasına rağmen, literatürde olanzapin tedavisinin "international normalized ratio" (INR) üzerine etkileri hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Bu olgu bildiriminde derin ven trombozu aile öyküsü olup, olanzapin tedavisi altında derin ven trombozu atağı geçiren ve antikoagülan tedavisi alan şizofreni tanılı bir hastada olanzapinin INR üzerine etkilerinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Olanzapin, INR, tromboz

GİRİŞ

Olanzapin psikotik belirtilerin tedavisinde kullanılan, psikotik bozuklukların ve duygudurum bozukluklarının tedavisinde başarılı, etki gücü yüksek (potent) bir ikinci kuşak antipsikotiktir¹. Yan etkiler açısından değerlendirildiğinde, tipik antipsikotiklere göre olanzapin ile daha az ekstrapiramidal sendrom (EPS) ve tardif diskinezi gelişme riski olmakla birlikte, diğer antipsikotiklere göre daha fazla kilo alımı, glukoz intoleransı ve metabolik sorunlar ortaya çıkmaktadır¹.

Venöz tromboz hareketsizlik, cerrahi girişim, malignite, obezite ve hiperkoagülabilité durumları ile ilişkili ve pulmoner emboli gibi ciddi sonuçları olan, önlenemez bir klinik durumdur². Antipsikotik ilaçlarla tedavi gören hastalarda tromboz riskinin

arttığı bilinmektedir³. "International Normalized Ratio" (INR) venöz tromboz oluşumunu önlemeye yönelik kullanılan antikoagülan tedavi etkinliğinin izlenmesi amacıyla kullanılan standardize edilmiş bir parametredir. Tromboz riskinin değerlendirilmesi için kullanılan başlıca parametre olan, protrombin zamanının (PT), kullanılan koagülometre cihazı ve test reaktifleri ile farklı sonuçlar verebilmesi ve laboratuvarlar arasında farklı sonuçlar elde edilmesinin sonucu olarak böyle bir standardizasyona ihtiyaç duyulmuştur⁴.

Daha önce yapılan birçok çalışmada⁵⁻⁷, olanzapin tedavisinin venöz tromboz üzerine olan etkileri bildirilmiş olmasına rağmen, literatürde olanzapin tedavisinin INR üzerine etkileri hakkında bir çalışma bulunmamaktadır. Bu olgu bildiriminde derin ven trombozu (DVT) aile öyküsü olup, olanzapin

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Derya Arslan, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Bolu, Turkey, E-mail: dryarsane@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 09.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 15.09.2015

tedavisi altında DVT atağı geçiren ve antikoagülan tedavisi alan şizofreni tanılı bir hastada olanzapinin INR üzerine etkilerinin ele alınması amaçlanmıştır.

OLGU

46 yaşında, sokaklarda yaşayan (evsiz), özbakımı oldukça kötü olan, kendi kendine konuşan ve hiçkimse ile iletişime geçmeyen ve sorulan sorulara perseveratif yanıtlar veren erkek hasta kolluk kuvvetleri tarafından psikiyatri acile getirilmiş. Bulunarak getirildiği yerde yaşayan insanlardan; 20 yıl önce şizofreni tanısı aldığı, öncesinde annesiyle birlikte yaşadığı, annesini 2 yıl önce kaybettiği, sonrasında sokaklarda yaşamaya başladığı öğrenilmiş. Uzun süredir hiçbir tedavi kullanmayan hastanın psikiyatri kliniğine yatışı yapılmış. Tedavisine olanzapin 10 mg/gün dozunda başlanarak, on gün içerisinde 30 mg/güne çıkmış. Hastanın bu süre içerisinde saldırgan bir davranışı olmamış, tespite alınması veya mevcut tedavi dışında tedavi uygulanması gerekmemiş. DVT aile öyküsüne sahip, vücut kitle endeksi 21 hesaplanan; anhedoni, iç çekilme, sosyal izolasyon, yeme içme reddi gibi negatif psikotik belirtilerinin ön planda olduğu hasta, olanzapin tedavisinin onuncu gününde DVT atağı geçirmiş.

Kalp Damar Cerrahisi bölümüne konsülte edilen ancak olanzapin tedavisi hakkında konsültan hekime bilgi verilmeyen hastanın tedavisine, varfarin 5 mg/gün eklenip, 4.5 L/gün sıvı alımı önerilmiş. Konsültan hekimin önerilerine ek olarak hastanın antipsikotik tedavisine, olanzapin 30 mg/gün dozunda devam edilmiş.

DVT atağından bir hafta sonra bakılan INR değeri 1.67; on beş gün sonra bakılan INR değeri ise 0.97 olarak saptanmış. DVT atağından sonra varfarin 5 mg/gün dozunda antikoagülan tedavi almasına rağmen, INR değerlerinde beklenen yükselme olmaması nedeniyle, Kalp Damar Cerrahisi ve Psikiyatri bölümlerinin bulunduğu bir üst merkez olan hastanemize sevk edildi.

Psikiyatri kliniğine yatışı yapılan hastanın o sırada INR değeri 0.97 ve pozitif ve negatif semptomları değerlendirme ölçeği (PANSS) puanı 112 belirlendi. Çalışılan rutin biyokimya, hemogram, mikrobiyoloji tetkiklerinde koagülasyon dışındaki bütün parametreler normal sınırlardaydı. Hastanın olanzapin tedavisi bir hafta içerisinde azaltılıp kesilerek, azaltılmaya başlandığı ilk günden itibaren yerine amisülpirid 200 mg/gün dozunda başlandı ve

400 mg/gün dozuna çıkıldı. Mevcut antikoagülan tedavisine devam edildi. Bir hafta sonra bakılan INR değeri 3,69'du. Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümüne konsülte edilen hastanın varfarin tedavisi bir gün 5 mg; bir gün 2,5 mg dozunda yeniden düzenlendi. Antipsikotik tedavisi amisülpirid 400 mg/gün dozunda bir ay devam edilen hastanın psikotik belirtilerinin şiddeti azaldı (PANSS 68) ve takiplerinde herhangi bir sorunla karşılaşılmadı.

TARTIŞMA

Venöz tromboz ve pulmoner emboli, psikiyatrik bozukluğu olan hastalarda hareket azlığı ve tedavide kullanılan antipsikotikler gibi birçok etkenin neden olabileceği bir klinik durumdur. Antipsikotik tedavinin etkilerinden bağımsız olarak psikiyatri hastalarında katatoni, psikotik bozuklukta görülen negatif belirtilerden olan hareket azlığı gibi değişkenler de venöz tromboembolizme yatkınlığı artırmaktadır⁸.

Fiziksel kısıtlama kan dolaşımını etkileyerek, DVT riskini artırmakta ve fiziksel kısıtlamaya alınan hastaya sedatize edici etkisinden yararlanmak üzere verilen antipsikotiklerle mevcut risk daha da artmaktadır⁹. Bizim vakamızda hastaya sedatize eden bir antipsikotik "olanzapin" başlanmış ancak fiziksel kısıtlama yapılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, profilaktik olarak fraksiyone olmayan heparin kullanan psikiyatrik hastalarda bile fiziksel kısıtlama ile DVT riskinde %11,6 artış olduğu ve fiziksel kısıtlama süresinin uzaması, aşırı sedasyon ve fiziksel hastalıklar nedeniyle son 90 gün içerisinde hastane yatışının olması ve düşük doz antipsikotik kullanımının DVT riskinde belirgin bir artış ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır¹⁰. Bizim vakamızda da hastane yatışının onuncu gününde DVT atağı gelişmiştir.

Tipik antipsikotikler ve venöz tromboembolizm arasındaki ilişki konusundaki ilk hipotez 1950'lerde fenotiazinlerin tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra ortaya atılmıştır¹¹. Tipik antipsikotikler ile tedavi gören 60 yaş altı ve DVT için başlıca risk faktörü taşımayanlarda bile yıllar içerisinde DVT riski 7 kat artmaktadır². Atipik antipsikotik ilaçların 5-HT₂ antagonizması yoluyla platelet agregasyonunu arttırmaları, sedasyon, obezite, uyusukluk, hiperprolaktinemi gibi uzun dönem yan etkileri DVT patogeneğinde rol oynamaktadır^{12,13}.

Geriye dönük 115000 kişinin klinik kayıtlarının incelendiği bir vaka kontrol çalışmasında; geçmişte herhangi bir zaman diliminde 24 ay boyunca antipsikotik tedavi alan kişilerde DVT riskinin %32 oranında arttığı, son 3 ay boyunca antipsikotiklerden herhangi biri ile tedavi almış olan kişilerde bu risk artışının %56 olduğu ve son 3 ay içerisinde antipsikotik tedavinin yeni başladığı kişilerde ise DVT risk artışının %97 olduğu saptanmıştır¹⁴. Bizim vakamızda da hasta uzun zamandır antipsikotik tedavisi almamakta olup, hastaneye yatışı ile birlikte antipsikotik tedaviye başlanmıştır.

Son zamanlarda yapılan araştırmalardan biri olan ve lojistik regresyon analizi ile 1125 Japon hastanın otopsi kayıtlarının incelendiği çalışmada masif pulmoneremboli ile risperidon tedavisi arasındaki ilişki raporlanmıştır¹⁵. Olanzapin tedavisi ile DVT geliştiği düşünülen üç vakada ileri yaş ve ek tıbbi hastalıklarda DVT riskini artıran ek faktörlerdi⁵. 27 yaşında olanzapin ile pulmoneremboli gelişen vakada yüksek doz olanzapin alımı sorumlu tutulmuştur¹⁶. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalarda davranış bozuklukları nedeniyle tedavisine antipsikotik ilaçların eklendiği demans hastalarında da DVT riski ve mortalitenin önemli ölçüde arttığı raporlanmıştır^{17,18}.

Antipsikotik tedavilerin tamamı, kişide mevcut olan diğer risk faktörleri ile birleşince DVT riskini değişik oranlarda artırmaktadır. Bu risk literatürde olanzapin, klozapin gibi hiperlipidemi, glukoz toleransında bozulma, kilo alımı ve diğer metabolik yan etkilerin daha fazla görüldüğü antipsikotiklerle tedavi gören hastalarda bir miktar daha artış göstermektedir. 5-HT₂ reseptör afinitesinin yüksek olduğu antipsikotik tedaviyle VTE gelişen hastalar için amisülpirid tedavisinin daha iyi bir seçim olduğu öne sürülse de, VTE risk faktörlerinin olduğu hastalarda antipsikotik seçimi hala tartışmalı bir konudur¹⁹. DVT için diğer risk faktörlerinin de mevcut olduğu hastalarda, antipsikotik tedavi başlanırken bu ajanlardan kaçınmak ve daha az metabolik yan etkisi olan antipsikotik ajanları kullanmak daha iyi bir tercih gibi görünmektedir. Bizim vakamızda da DVT aile öyküsü olan ve terapötik dozda olanzapin tedavisi alan hastada DVT atağı geliştikten sonra başlanan antikoagülan tedaviye (varfarin 5 mg/gün) rağmen, INR değerinde yükselme olmamıştır. Olanzapin, amisülpirid ile değiştirildikten sonra, antikoagülan tedavinin etkinliği kliniğe yansımış ve bir hafta içerisinde INR beklenen değerlere ulaşmıştır.

Antipsikotik tedavi seçiminde hastanın DVT için mevcut diğer risk faktörleri göz önünde bulundurulmalı, buna göre en uygun antipsikotik ajan ile en az sedatize edici dozlarda tedavi uygulanmalı ve DVT için diğer risk faktörlerinin yüksek olduğu hastalarda mümkün olduğunca uzun süreli fiziksel kısıtlamalardan kaçınılmalıdır. Aynı zamanda antikoagülan tedaviye rağmen INR değerlerinde düşme olmayan hastalarda DVT riskini artıran diğer faktörlerle birlikte olanzapin kullanım öyküsü de değerlendirilmelidir. Böylece psikiyatri hastalarında DVT ve pulmoner emboli gibi sebepler önlenerek mortalite oranları azaltılarak, hastaların yaşam kalitelerinin artırılması amaçlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Stahl SM. Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi 3. Baskı (Çev. IT Uzbay):327-450. İstanbul, İstanbul Tıp Kitapevi, 2012.
2. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis, *Ann Intern Med.*1996;125:1-7
3. Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first time idiopathic venous thromboembolism: a case control study. *Lancet.* 2000;356:1219-23.
4. Poller L. International normalized ratios (INR): the first 20 years. *J Thromb Haemost.* 2004;2:849-60.
5. Liperoti R, Pedone C, Lapane KL, Mor V, Bernabei R, Gambassi G. Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents. *Arch Intern Med.* 2005;165:2677-82.
6. Hagg S, Tattling P, Spigset O. Olanzapine and venous thromboembolism. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003;18:299-300.
7. Waage IM, Gedde-Dahl. A Pulmonary embolism possibly associated with olanzapine treatment. *BMJ.* 2003;327-84.
8. Morioka H, Nagatomo I, Yamada K, Horikiri Y, Okamura H, Takigawa M. Deep venous thrombosis of the leg due to psychiatric stupor. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1997;51:323-6.
9. Borrás L, Eytan A, De Timary P, Constant EL, Huguélet P, Hermans C. Pulmonary thromboembolism associated with olanzapine and risperidone. *J EmergMed.* 2008;35:159-61.
10. Ishida T, Katagiri T, Uchida H, Takeuchi H, Sakurai H, Watanabe K et al. Incidence of deep vein thrombosis in restrained psychiatric patients. *Psychosomatics.* 2014;55:69-75.
11. Sangiorgio P, Sarlato C. Physical restraint in general hospital psychiatric units in the metropolitan area of Rome. *IJMH.* 2008;37:3-17.

12. Koga M, Nakayama K. Body weight gain induced by a newer antipsychotic agent. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;112:75–6.
13. Hummer M, Huber J. Hyperprolactinemia and antipsychotic therapy in schizophrenia. *Curr Med Res.* 2004;20:189–97.
14. Parker C, Coupland C, Hippisley-Cox J. Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: nested case-control study. *BMJ.* 2010;21:341:c4245.
15. Hamanaka S, Kamijo Y NT, Kurihara K, Tanaka K, Soma K, Miyaoka H. Massive pulmonary thromboembolism demonstrated at necropsy in Japanese psychiatric patients treated with neuroleptics including atypical antipsychotics. *Circ J.* 2004;68:850–52.
16. Maempel JFZ, Darmanin G, Naeem K, Patel M. Olanzapine and pulmonary embolism, a rare association: a case report. *Cases Journal.* 2010;3:36.
17. Gill SS, Bronskill SE, Normand S-L, Anderson GM, Sykora K, Lam K et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med.* 2007;146:775-86.
18. Rochon PA, Normand S-L, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo Met al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med.* 2008;168:1090-6.
19. Dickson BC, Pollanen MS. Fatal thromboembolic disease: a risk in physically restrained psychiatric patients. *J Forensic Leg Med.* 2009;16:284–6.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Magnetic resonance imaging findings of ekstraskeletal mezenkimal kondrosarkoma of wrist: a case report

El bileğinde ekstraskeletal mezenkimal kondrosarkomun manyetik rezonans görüntüleme bulguları: olgu sunumu

Aysin Pourbagher¹, Hülya Aslan¹, Nebil Bal¹

¹Baskent University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):367-371.

Abstract

Ekstraskeletal mesenchymal chondrosarcomas (EMC) are high grade malignant tumors that rarely involves wrist. Published reports about them are mostly based on conventional radiography, tomography and conventional magnetic resonance imaging (MRI) findings. We did not recognize any report of dynamic-contrast enhanced MRI so far. Herein, we present dynamic contrast enhanced and Diffusion Weighted MRI findings of a case with ekstraskeletal mesenchymal chondrosarcoma of the wrist. In conclusion, EMC might show peripheral enhancement at early arterial phase and restricted diffusion on MRI. The knowledge of the imaging spectrum of the EMC might help us suggesting the diagnosis.

Key words: Ekstraskeletal mesenchymal chondrosarcoma; dynamic contrast enhanced, MRI.

Öz

Ekstraskeletal mezenkimal kondrosarkomlar (EMK) el bileğini nadiren tutan yüksek gradeli malign tümörlerdir. Literatürde bildirilen yayınlarda çoğunlukla direk grafi, bilgisayarlı tomografi ve konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları esas alınmıştır. Şimdiye kadar literatürde dinamik kontrastlı MRG bulgularını bildiren yayın bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda EMK' un dinamik kontrastlı ve difüzyon ağırlıklı MRG bulgularını sunduk. Sonuç olarak EMK MRG'de erken arteriyel fazda periferik kontrastlanma ve difüzyon kısıtlaması gösterebilir. EMK'nın görüntüleme bulgularının bilinmesi tanının akla gelmesinde önemlidir.

Anahtar kelimeler: Ekstraskeletal mezenkimal kondrosarkom; dinamik kontrastlı MRG

INTRODUCTION

Ekstraskeletal chondrosarcomas are rare tumors counting 2% of all soft-tissue sarcomas ¹. Myxoid and mesenchymal chondrosarcomas are the histologic subtypes. Ekstraskeletal mesenchymal chondrosarcomas (EMC) are rare than myxoid subtype and commonly involve head and neck ¹. If it involves the extremities, it affects particularly thigh ¹. Wrist is a rare location for EMC. EMC has two peaks. First peak is in 3rd decade, commonly involving head and neck. Second peak is in the 5th decade and it occurs most frequently in the thigh ².

Published reports about EMC are mostly based on conventional radiography, tomography and conventional magnetic resonance imaging (MRI)

findings. The largest studies evaluating imaging features of EMC were reported by Hashimoto et al in 10 patients and Shapero et al in 7 patients ^{3,4}. To the best of our knowledge we did not recognize any report of MRI with dynamic contrast-enhanced MRI so far.

CASE

A-53-year old man presenting with painful swelling of the right wrist was admitted to our hospital 3 years ago. He had been operated for Kienbock's disease six months before the administration. Physical examination revealed a soft-tissue swelling on the volar surface of the right wrist. Then we performed X-Ray, conventional, dynamic enhanced

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hülya Aslan, Baskent University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Adana, Turkey. E-mail: hul_yaaslan@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 26.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 24.10.2015

and diffusion weighted MRI. The mass did not contain calcification on X-Ray (Fig. 1). T1 and T2 weighted MRI revealed a well defined, lobulated mass within the carpal tunnel, arising from the distal forearm, extending to the carpometacarpal joint, measuring 2.5x3.4x5.7 cm (Figs.2 and 3). On T1 and T2 weighted images the tumor did not cause any change in the adjacent osseous bony cortex and the medulla. On T1 weighted images the lesion was isointense to muscle (Fig. 2). On T2-weighted images the lesion had heterogenous intermediate signal intensity (Fig. 3). The heterogenous signal intensity on T2 weighted images and deep location of the tumor suggested malignancy. There weren't any necrosis in the tumor. The T1-weighted fat-saturated volumetric interpolated gradient echo sequence was obtained for dynamic contrast enhanced MRI. Contrast enhanced images were subtracted from the precontrast scan on the console. Subtracted images depicted peripheral enhancement at early arterial phase (Fig. 4). In the late phase the central portion of the mass did not enhance (Fig.5). Time-signal intensity (TSI) curve showed a steep rise to an early peak followed by slightly washout and it suggested malignancy (Figs. 6A and 6B). Single shot spin echo planar imaging sequence at b values of 0, 500, and 1000 s/mm² were obtained for diffusion-weighted MRI and the apparent diffusion coefficient (ADC) map of the

lesion. The peripheral portions of the mass were hyperintense at all b values and the mass showed low ADC values on ADC maps corresponding with restricted diffusion of the peripheral portions of the mass (Figs.7A and 7B). Mean ADC value was $0.98 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. On diffusion-weighted MRI, the areas showing restricted diffusion corresponded with the enhancing areas on dynamic-contrast enhanced images.

The differential diagnosis of the tumor includes; synovial sarcoma, malignant fibrous histiocytoma which has more recently classified as pleomorphic undifferentiated sarcoma. Extraskkeletal chondrosarcoma and osteosarcoma were less likely in the differential diagnosis because no matrix calcification was found in the mass. Patient underwent gross total resection of the tumor. The specimen demonstrated 2.3x3x6 cm lobulated solid mass including hemorrhage. Microscopically, lesion showed atypical pleomorphic mesenchymal cells with increased mitotic activity, chondroid matrix and necrosis (Figs. 8 and 9). The mass did not contain calcification on X-Ray and histology. Non-calcified chondroid matrix was found on histology. The final diagnosis was a grade 3 EMC. No bony involvement was identified at histological assessment. He received radiotherapy after surgery. After three years of surgery local recurrence was occurred.



Figure 1. On X-Ray the mass did not contain calcification. There were postoperative changes on lunate bone and distal radius due to Kienbock's disease

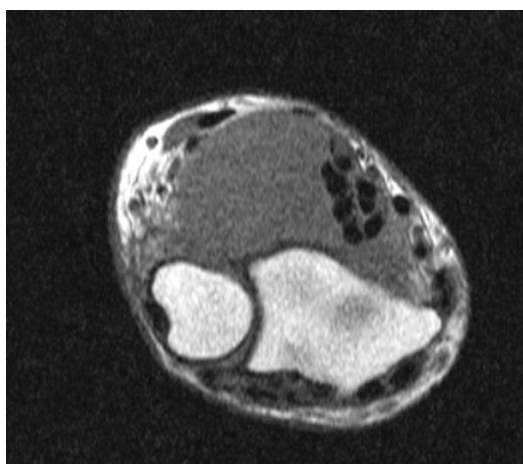


Figure 2 Axial T1-weighted MRI depicts a lobulated mass, isointense to muscle, adjacent to the flexor tendons, within the wrist.

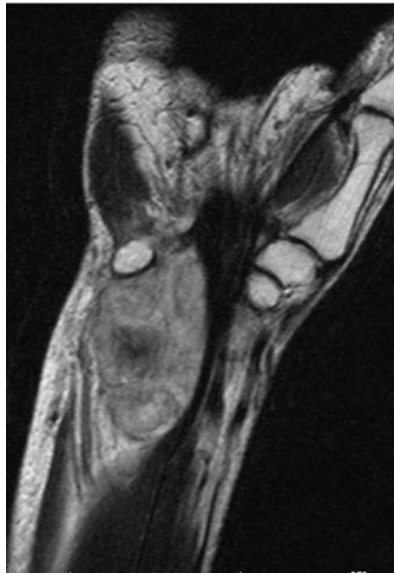


Figure 3. On a coronal T2-weighted MRI, the mass had heterogenous intermediate signal intensity. The low T2 signal intensity area within the central portion of the mass may be due to chondroid matrix with high collagen components

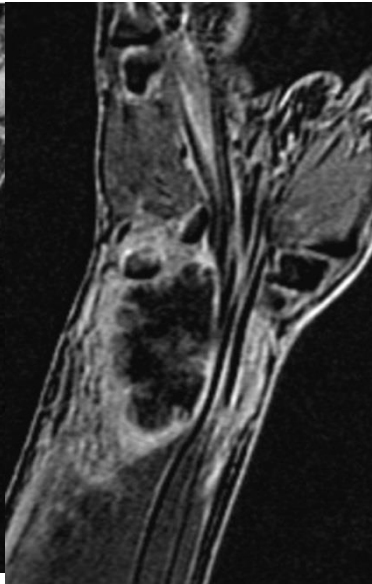


Figure 4. Subtracted images at early arterial phase showed peripheral enhancement pattern of the mass.

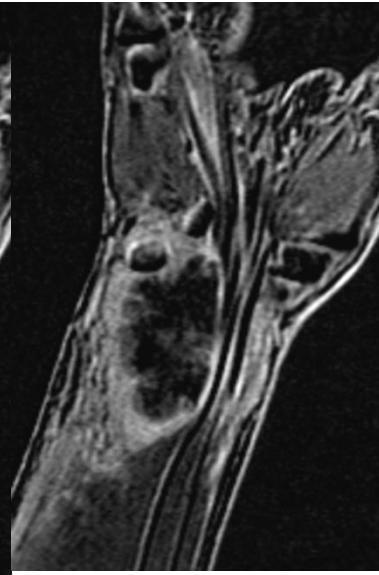
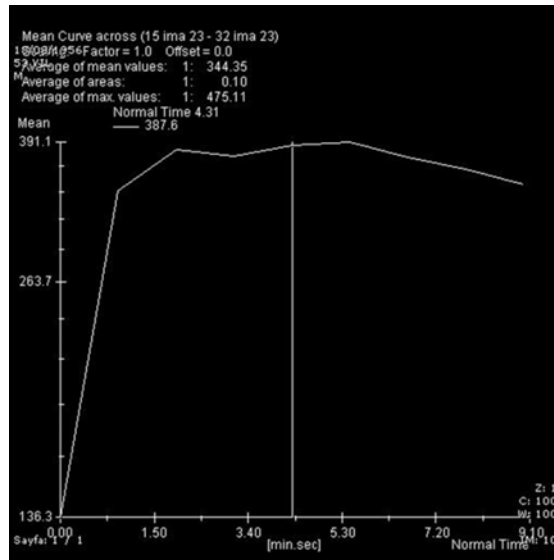
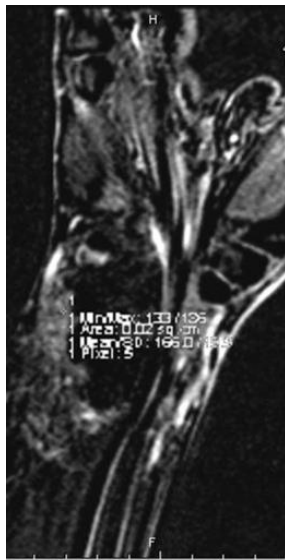
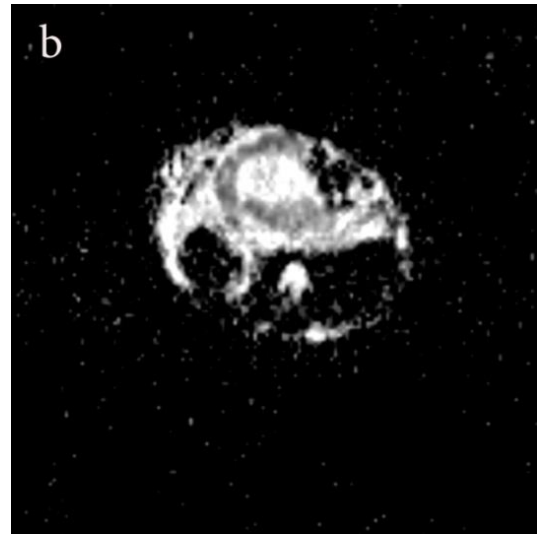
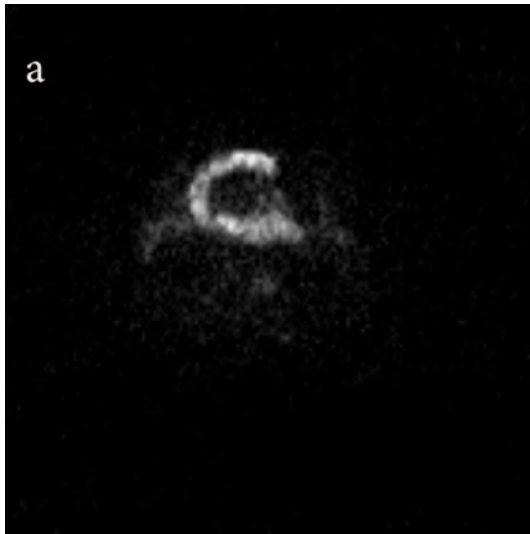


Figure 5. Subtracted images at delayed phase showed no central enhancement pattern



Figures 6A and 6B. Time to signal intensity curve showed a steep rise to an early peak followed by slightly washout.



Figures 7A and 7B. Diffusion weighted images at 1000 b value and ADC maps shows restricted diffusion of the peripheral portions of the mass

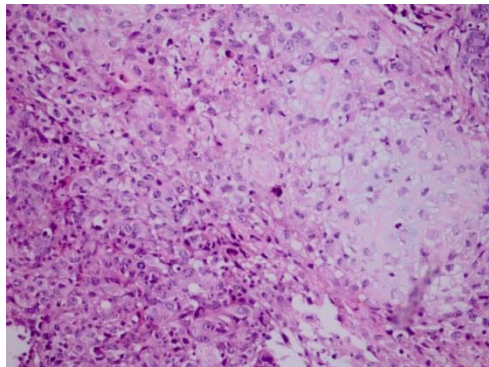


Figure 8. (H&E, X200) grade 3 chondrosarcoma characterized by atypical pleomorphic mesenchymal cells with prominent nucleolus

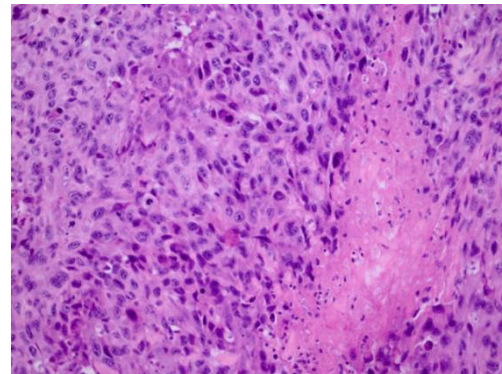


Figure 9. (H&E, X400) High power view reveals increased mitotic activity, pleomorphism and necrosis in the dedifferentiated areas of chondrosarcoma

DISCUSSION

EMC are high grade malignant tumors that most frequently affect head and neck and also thigh¹. Wrist is a very rare site for extraskkeletal mesenchymal chondrosarcomas. X-Ray findings of these lesions are nonspecific soft tissue masses which may include chondroid matrix mineralization¹. Imaging findings of EMC were rarely reported and there weren't any specific findings. EMC shows typically intermediate signal intensity on T2

weighted MR images¹. Some of the cases showed lobulation in the previous reports similar with this case^{3,5,6,7}.

Peripheral enhancement pattern on contrast-enhanced CT images were also described⁴. The gadolinium enhancement pattern of EMC was very rarely reported. Inhomogeneous enhancement pattern and contrast enhancement except low signal intensity areas on T1 weighted MRI were previously described^{3,4}. So far to the best of our knowledge

the dynamic enhancement pattern of EMC have not been reported previously. According to our case early arterial rapid enhancement and wash-out pattern of the mass may suggest a malignant process. The differential diagnosis of the tumor includes; synovial sarcoma and malignant fibrous histiocytoma which has more recently classified as pleomorphic undifferentiated sarcoma. Synovial sarcomas showed typical intermixed areas of low, intermediate and high signal intensity defining as 'triple sign' on T2 weighted images⁸. Our case shows predominantly intermediate signal intensity on T2 weighted images. Pleomorphic undifferentiated sarcoma is more likely in the differential diagnosis with low or intermediate T1 and high T2 signal intensities. Razek et al proposed using a threshold mean ADC value of $1.34 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ to distinguish benign soft tissue neoplasms of extremities from malignant neoplasms⁹. We found a mean ADC value of $0.98 \pm 0.06 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ which is highly suspicious for malignancy.

In conclusion, EMC is a rare soft tissue tumor that can be unusually origin in wrist and might show peripheral enhancement at early arterial phase and restricted diffusion on MRI. The knowledge of the imaging spectrum of the EMC might help us suggesting the diagnosis.

REFERENCES

1. Murphey MD, Walker EA, Wilson AJ, Kransdorf MJ, Temple HT et al. From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23:1245-78.
2. Kransdorf MJ, Meis JM. From the archives of the AFIP: Extraskelatal osseous and cartilaginous tumors of the extremities. *Radiographics*. 1993;13:853-84.
3. Hashimoto N, Ueda T, Joyama S, Araki N, Beppu Y, Tatezaki S et al: Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma: an imaging review of ten new patients. *Skeletal Radiol*. 2005;34:785-92.
4. Shapeero LG, Vanel D, Couanet D, Contesso G, Ackerman LV. Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma. *Radiology*. 1993;186:819-26.
5. Guccion JG, Font RL, Enzinger FM, Zimmerman LE. Extraskelatal mesenchymal chondrosarcoma. *Arch Pathol*. 1973;95:336-40.
6. Salvador AH, Beabout JW, Dahlin DC. Mesenchymal chondrosarcoma: observations on 30 new cases. *Cancer*. 1971;28:605-15.
7. Pringle J, Stoker DJ. Case report 127. *Skeletal Radiol*. 1980;5:263-6.
8. Jones BC, Sundaram M, Kransdorf MJ. Synovial sarcoma: MR imaging findings in 34 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1993;161:827-30.
9. Razek A, Nada N, Ghaniem M, Elkhamary S. Assessment of soft tissue tumours of the extremities with diffusion echoplanar MR imaging. *Radiol Med (Torino)*. 2012;117:96-101.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Subklinik Cushing sendromlu olgu bağlamında adrenal insidentalomalara genel yaklaşım

General approach to adrenal incidentalomas with regards to a case with subclinical Cushing syndrome

Mehtap Evran¹, Murat Sert¹, Tamer Tetiker¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):372-378.

Abstract

Adrenal incidentalomas are masses that are discovered by imaging tests performed for other reasons. Today, in line with the increased use of imaging methods as computerized tomography and magnetic resonance imaging, the prevalence of diagnosis of adrenal incidentaloma has increased. The first stage that must be assessed after diagnosing adrenal incidentaloma is the examination of the mass in terms of hormonal status and malignancy. This evaluation is important for follow-up of the patients and for treatment planning.

Key words: Adrenal incidentalomas, treatment, prognosis

Öz

Adrenal insidentalomalar başka nedenlerle yapılan görüntüleme testleri sırasında saptanan lezyonlardır. Günümüzde abdominal görüntüleme tekniklerinin yaygın olarak kullanılmaya başlanması ile birlikte adrenal insidentaloma tanısının sıklığı artmıştır. Adrenal insidentalomaların değerlendirilmesinde ilk basamak lezyonun hormonal olarak aktif olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olup olmadığıdır. Bu değerlendirme tedavi planlanması ve hastanın takibi için önemlidir.

Anahtar kelimeler: Adrenal kitleler, tedavi, prognosis

GİRİŞ

Adrenal korteks ve medulladan salgılanan hormonların konnektif doku, kemik, kalsiyum metabolizması, büyüme-gelişme, hematopoietik sistem, kardiyovasküler ve renal sistem üzerine etkisi olduğunu bilmekteyiz¹. Tanı yöntemlerindeki gelişmeler ile adrenal korteks ve medulla hastalıklarının değerlendirilmesi kolaylaşmakla birlikte görüntüleme yöntemlerinin kullanımının yaygınlaşması beraberinde bir sorunu daha gündeme getirmiştir. Bu sorun tesadüfen saptanan adrenal kitlelere yaklaşımın nasıl olacaktır².

Adrenal insidentalomalar, sürrenal bezlerle ilişkisi olmayan herhangi bir nedenden dolayı doktora başvuran hastalarda yapılan görüntüleme tetkiklerinde saptanan ve genellikle 1cm'den büyük olan adrenal kitlelerdir³. Adrenal insidentalomalarda kitle natürü ve hormon statusu hakkında ayrıntılı endokrinolojik ve radyolojik değerlendirme şarttır. Bu değerlendirmeler sonucunda cerrahi tedavi veya

periyodik takip kararı alınır^{2,4}. Burada SCS düşünülen bir vakanın bulguları ışığında adrenal insidentalomaların yeniden gözden geçirilmesi planlanmıştır.

OLGU

59 yaşında kadın hasta, yaygın kemik ağrıları, karın ağrısı, tansiyon yüksekliği, ateş basması, el ve ayaklarda şişlik şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde sağ sürrenal glandda 33x23x29 mm çapında düzgün konturlu ve kontrast ile yoğun boyanan kitle saptanmış ve bölümümüze yönlendirilmiş idi. Burada yapılan tetkiklerde serum kortizol 9.8 µg/dl ve ACTH 16.2 pg/mL olmasına rağmen 24 saatlik idrarda kortizol düzeyi 2100 µg saptanması üzerine Cushing sendromu (CS) ön tanısı ile kliniğimize yatırıldı.

Hastanın 20 yıldır hipertansiyon (HT), 12 yıldır tip 2 diyabetes mellitus (DM) öyküsü mevcuttu. Kullandığı ilaçlar ise gliklazid 60 mg, pioglitazon 30

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehtap Evran, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: mehtap.evran@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 15.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.10.2015

mg, metformin 2000 mg, fosinopril 10 mg ve lercanidipin 10 mg şeklideydi. Aile öyküsünde babasında HT ve kalp hastalığı ve kardeşlerinde tip 2 DM olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde TA: 160/80 mmHg, nabız: 74/dk, ritmik, vücut kitle indexi (VKI): 28.7 kg/m², karında beyaz renkli <0.5 cm strialar mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğal bulundu. Biyokimyasal tetkiklerde serum elektrolitleri normal saptandı.

Hastaya klinikte yapılan 1 mg deksametazon supresyon testi (DST) ile kortizol 5.44 µg/dl, ACTH <5 pg/mL bulundu. Hastanın HT ile birlikte ateş basması şikayetine olması üzerine feokromasitoma açısından 24 saatlik idrarda ölçülen katekolamin düzeyleri ile primer hiperaldosteronizm (PHA) açısından ölçülen plazma aldosteron (PA) düzeyi ve plazma renin aktivitesi (PRA) normal bulundu. Hasta, DST sonrası serum kortizolü 1.8 mcg/dl'nin üstünde olup CS kliniği olmadığı için subklinik Cushing sendromu (SCS) olarak değerlendirildi ve periyodik olarak takip edilmesi kararıyla taburcu edildi.

ADRENAL İNSİDENTALOMA PREVALANSI

Yaygınlaşan görüntüleme tetkikleri nedeniyle özellikle 1980'lerden sonra adrenal insidentaloma vakalarının arttığı gözlenmiştir. Günümüzde de bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımının yaygınlaşması ile tanı sıklığı daha da artmaktadır⁵.

Adrenal insidentaloma prevalansı, kullanılan bilginin kaynağına (otopsi serileri veya radyolojik tetkikler) ve seçilen hastaya (genel popülasyon veya özel hasta grupları) göre değişmektedir. 1994 yılı öncesi prevalans otopsi serilerine göre ve görüntüleme

yöntemine (abdomen BT) göre sırasıyla %2.3 ve %0.65 oranında bulunmuştur^{1,6}. Ancak daha ileri ki yıllarda yapılan araştırmalarda prevalans yapılan otopsi veya görüntüleme çalışmalarında ortalama % 6 olarak bildirilmiştir^{5,7}. Adrenal insidentaloma sıklığı yaş ile artış göstermektedir. Otuz yaş altı görülme sıklığı %1 iken, orta yaşlarda %3 ve ileri yaşlarda %10 oranında rastlanmaktadır. Adrenal insidentalomalarda kadınlarda erkeklere göre 1.2-2.5 kat daha fazla görülmektedir^{8,9}.

TANISAL YAKLAŞIM

Günümüzde adrenal insidentalomaların tanı, tedavi ve izlemi konusunda farklı düşünceler mevcuttur^{5,10}. Ayrıca adrenal kitlelerin etyolojisi de patolojik olarak çeşitlilik göstermektedir. Genel olarak adrenal korteksten köken alanlar adenom, nodüler hiperplazi veya karsinom iken adrenal medulladan köken alanlar feokromasitoma, ganglionörma, nöroblastoma şeklindedir. Bunların dışında lipom, myelolipom, neurofibrom, schwannom, hemanjiom, leiomyosarkom, infeksiyonlar, granülomlar, infiltrasyonlar, kistler, psödokistler ve metastazlar da adrenal kitleleri oluşturmaktadır (Tablo 1). Kitlelerin yaklaşık %70-85'i benign ve non fonksiyonel iken, geriye kalan %10-15 ise hormon salgılayan fonksiyonel kitlelerdir¹¹. Fonksiyonel adrenal kitleler içerisinde en sık salgılanan hormon kortizoldür ve CS'na yol açar (% 10-15). Adrenal kitlelerin daha az bir kısmını adrenal medulladan köken alan ve aldosteron salgılayan PHA ile katekolamin salgılayan feokromositoma oluşturmaktadır^{12,13}. Adrenal insidentaloma düşünülen vakalarda yapılması gereken ilk aşama kitlenin hormon olarak aktif olup olmadığı ve özellikle malignensi yönünden değerlendirilmesidir⁴.

Tablo 1. Adrenal insidentaloma nedenleri ve görülme sıklıkları *

Klinik çalışmalara göre (ortalama %)	Cerrahi çalışmalara göre (ortalama %)
Adenom 80	Adenom 55
Non fonksiyone 75	Non fonksiyone 69
Kortizol sekrete eden 12	Kortizol sekrete eden 10
Aldosteron sekrete eden 2.5	Aldosteron sekrete eden 6.0
Feokromositoma 7.0	Feokromositoma 10
Karsinoma 8.0	Karsinoma 11
Metastaz 5.0	Metastaz 7.0
	Kist 5.0
	Ganglionörma 4.0
	Miyelolipom 8.0

*2011 Yılı Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Klavuzu'ndan alıntı yapılmıştır

Tanıda hormonal değerlendirme

Adrenal kitlelerin en sık rastlanan şekli non fonksiyonel adenomlardır (yaklaşık %80). saptanmaktadır¹⁴. Asemptomatik adrenal insidentalomalı hastalarda öncelikli olarak, SCS tanısı için 1 mg DST yapılmalıdır¹⁵. Çünkü adrenal insidentalomalarda en fazla karşılaşılan hormonal bozukluk %5-20 oranıyla SCS'udur¹³. Bu durum, fizik muayene bulgusu olmayan ancak sınırda yüksek kortizol sekresyonu ve adrenalde kitlesi olan hastalar için kullanılan bir terimdir. Subklinik CS'li hastalarda CS'un yaygın belirtilerinin çoğunun olmamasına rağmen devamlı endojen kortizol salgılanmasının bazı klinik yansımaları vardır. Bu hastalarda HT, obezite, dislipidemi, DM, ateroskleroz gibi metabolik durumlar aynı yaş ve cinsiyetteki normal popülasyona göre daha sıktır^{16,17}.

Normal bireylerde suprafizyolojik dozda glukokortikoid verilmesi ile kortizol düzeyleri 5 µg'ın altına düşerken, endojen CS varlığında bu supresyon görülmektedir. 1 mg DST en hassas yöntemdir ve en sık gözlenen biyokimyasal anormal sonucu vermektedir. Bu testin cut off değeri 5µg/dl olarak kabul edildiğinde spesifite %100 sensitivite %58 iken, cut off değeri 1.8 µg/dl olarak kabul edildiğinde spesifite %85-75 sensitivite %72-82 saptanmaktadır^{18 19}. Günümüzde sensitivitesi daha yüksek olduğu için cut off değeri genellikle 1.8 µg/dl olarak kabul edilmektedir. 1 mg DST sonrasında sabah serum kortizol düzeyi 1.8 mcg/dl'nin altında bulunduğu CS ekarte edilmektedir. Sabah serum kortizol düzeyi 1.8 mcg/dl'nin üstünde saptanan hastalara 48 saat 2 mg (4x0.5 mg) DST yapılmalıdır. 48 saat 2 mg DST'in 1 mg DST'ne göre spesifitesi yüksektir ve bu test öncesi yanlış pozitif sonucu önlemek için en az 2 hafta öncesinden alkol alımı kesilmelidir. Test sonrasında ölçülen serum kortizol düzeyinin 1.8 µg/dl altında olması supresyon olarak kabul edilirken, 1.8mcg/dl'nin üstünde olup CS kliniği olmayan hastalar SCS, klinik bulgusu olan hastalar ise CS olarak değerlendirilmektedir¹⁵.

Cushing sendromu (CS) düşünülen hastalarda diğer tanı testleri arasında 24 saatlik idrarda serbest kortizol (UFC) ölçümü, CRH ile 48 saat 2 mg DST, deksametazon-CRH stimülasyon testi, gece yarısı serum kortizolü, uyurken gece yarısı serum kortizolü, uyanırken gece yarısı serum kortizolü ve gece yarısı tükrük kortizolü ölçümleri de yapılabilmektedir. CS'de lokalizasyon belirlemek amacıyla plazma ACTH ölçümü ve yüksek doz DST (HDDST) yapılmaktadır²⁰.

Adrenal insidentalomalı hastaların yaklaşık % 3-10'unda feokromositoma bulunabilir. Feokromasitomaların bir kısmı klinik olarak sessiz ve asemptomatik olabileceğinden bütün adrenal kitlesi olan hastalarda biyokimyasal testlerle feokromasitoma mutlaka ekarte edilmelidir²¹. Feokromasitoma noradrenalin, adrenalin ve dopamin gibi katekolaminlerin artmış üretimi ile karakterize bir nöroendokrin tümördür. Tanısında 24 saatlik idrarda serbest katekolaminlerin veya katekolamin metabolitlerinin (vanilmandelik asit (VMA), serbest veya total metanefrinler) arttığını göstermek önemlidir²². Subklinik feokromositoma şüphesi olan ancak 24 saatlik idrar tetkiklerinde bir bulguya rastlanmayan hastalarda fraksiyone plazma metanefrin düzeylerinin yüksek bulunması tanı için anlamlıdır (sensitivite %98-100, spesifite %85-89)^{17,21,22}.

Adrenal korteksin aldosteron salgılayan tümörleri adrenal insidentalomalının %1.6-3.8'nu oluşturmaktadır. Adrenal kitlesi olan hipertansiyonlu hastalarda PHA araştırılması amacıyla plazma potasyum düzeyi ile PA konsantrasyonu / PRA oranı değerlendirilmelidir. Eğer bu oran ≥ 30 ise ve ayrıca PA konsantrasyonu 0.5 nmol/L (20 ng/dL)'den fazla ise otonom aldosteron üretimi için oldukça anlamlıdır^{23,24}.

Adrojen salgılayan adrenal tümörler oldukça nadir görülen ve benign veya malign olabilen tümörlerdir. Virilizasyon bulguları olan ve adrenal kitlesi olan hastalarda dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) ölçümü adrenal androjen salınımını gösteren en önemli test olarak kabul edilmektedir¹⁷. Normal popülasyonda adrenokortikal karsinom (ACC) insidansı yaklaşık milyonda 0,6-2'dir. Adrenokortikal karsinomun erken evrede tanınması tedavi seçeneklerinin sınırlı olmasından dolayı önemlidir. Birinci ve beşinci dekadlarda pik yapan ACC kadınlarda erkeklerden 2.5 kat daha sık görülmektedir. Adrenokortikal karsinomların %80'i fonksiyoneldir ve bunların yaklaşık %45'i sadece glukokortikoid, %45'i glukokortikoid ve androjenler veya sadece androjenleri salgılamaktadır. İzole mineralokortikoid salınımı %1'in altındadır^{25,26}.

Bilateral adrenal kitleler metastatik hastalık, konjenital adrenal hiperplazi, kortikal adenomlar, lenfoma, enfeksiyon (tüberküloz, mantar gibi), hemoraji, ACTH-bağımlı Cushing, feokromositoma, amiloidozis, adrenal bezin infiltratif hastalıkları ve ACTH-bağımsız bilateral makronodüler adrenal hiperplazi şeklinde olabilmektedir¹⁷.

Tanıda radyolojik değerlendirme

Adrenal kitlelerde tümör boyutunun ve natürünün belirlenmesinde BT en önemli görüntüleme yöntemlerindedir. Çalışmalarda tümör boyutu ile tümörün fonksiyonel olması arasında ilişki olduğuna dair kanıtlar bildirilmiştir. Tümör boyutu arttıkça tümörün daha çok hormon sekrete ettiği (özellikle kortizol) saptanmıştır²⁷.

Bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) saptanan adrenal kitlenin boyutu ve görünümü lezyonun malign veya benign ayırımında yol göstericidir. Adrenal görüntüleme BT'nin sensitivitesi %84, spesifitesi %98; USG'nin sensitivitesi %79, spesifitesi %61; MRG'nin sensitivitesi %78, spesifitesi %87 olarak bildirilmiştir²⁸. Özellikle kitlenin lipit içeriği arttıkça BT'nin attenuasyon katsayısının (Hounsfield Ünitesi; HÜ) azalması bu tetkikteki sensitiviteyi ve spesifiteyi arttırmaktadır. Non-adenomatöz kitlelerde HÜ değeri >10 iken, benign adrenal adenomlar kontrastsız BT'de homojen, düzgün kenarlı ve <10 HÜ değerinde görülürler²⁹.

Manyetik rezonans görüntüleme normal adrenal doku ve adenomlar genellikle T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda düşük sinyal intensitede görülmekte iken, malign lezyonlar ise T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olarak görülmektedir. Manyetik rezonans görüntülemenin sadece feokromasitoma tanısında BT'ye oranla daha fazla bilgi verdiği saptanmıştır^{30,31}. Mevcut kanıtlar, malign olabileceği düşünülen hastalar için PET-BT tetkinin daha üstün olduğunu göstermiştir³².

Klinik çalışmalar adrenal kitleler içinde 4 cm'den küçük lezyonların hemen hemen tamamının benign olduğunu düşündürmektedir¹⁰. Boyutları 4-6 cm arasında olan adrenal kitleler için uygun bir tanısal değerlendirme ortaya konamamıştır. Bu lezyonların hormonal olarak non fonksiyonel olması ve görüntüleme yöntemlerinde benign özellikler göstermesi durumunda takip edilebileceği bildirilmektedir. Ancak ACC'un genellikle >4-6cm, düzensiz sınırlı, heterojen, yer yer kalsifikasyon içeren ve bazı olgularda etraf dokuya invazyonu olan kitle görünümü verdiği de unutulmamalıdır³¹. Boyutları 6 cm'den büyük olan kitlelerin malignite potansiyelinin yüksek olduğu ve erken cerrahi girişim düşünülmesi gerektiği de akıldan çıkarılmamalıdır³³. Çok nadir görülen bir kanser olmasına rağmen ACC'ın kansere bağlı ölümlerin

%0.2'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Genel popülasyonda prevalansı %0.06 iken cerrahi serilerinde bu oranın %3.8-5'e kadar çıktığı ve malignitenin en güçlü prediktif faktörünün kitle boyutu olduğu gösterilmiştir^{17,25}.

Adrenokortikal lezyonları değerlendirmek için yukarıda sayılan yöntemler dışında yaygın olarak kullanılmayan diğer radyolojik yöntemler arasında iyodokolesterol (NP59) ile yapılan sintigrafi ve feokromositoma için I-131 metaiyodobenzilguanidin sintigrafisi sayılabilir.

İnce iğne aspirasyon biyopsisinin yeri

Adrenal insidentaloma saptanan hastalarda ince iğne aspirasyon biyopsisinin (iia) yüksek oranda yanlış negatif sonuçlar vermesi nedeniyle, benign sitolojik tanı geldiğinde malignite tam olarak ekarte edilememektedir¹⁷. Bilinen bir kanser öyküsü olmayan hastada saptanan adrenal insidentalomanın değerlendirilmesinde iia'nin yararı konusunda sınırlı sayıda veri mevcuttur. Ancak primer adrenal tümör ile adrenal metastaz ayırımını yapabilmek için iia'nin faydalı bir yöntem olduğu bildirilmiştir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi endikasyonları arasında, adrenal beze dışarıdan metastaz şüphesi varlığı veya bilinen bir kanserin evrendirilmesi sayılabilmektedir. Özellikle akciğer, meme ve böbrek gibi bilinen bir kanser öyküsü olan, başka metastaz bulgusu olmayan ve aynı zamanda BT'de adrenal bezde yüksek atenuasyon değeri olan (>20 HÜ) heterojen bir kitle saptandığında, tanısal değerlendirme için BT eşliğinde iia yapılabilir. Ancak bu işlemin uygulanacağı olgularda hipertansif krizden korunmak için feokromasitoma mutlaka dışlanmalıdır^{17,34}.

Doğru tanı eksizye edilen kitlenin patolojik incelemesi ile konulmaktadır. Adrenal korteksten köken alan kitlelerin patolojik olarak sınıflandırılmasını kolaylaştırmak ve daha anlaşılır kılmak için Weiss kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre; yüksek nükleer grade, >2 mitoz/50 büyütmede, atipik mitoz, %25 veya daha az şeffaf hücre, diffüz yapı, nekroz, venöz invazyon, sinüzoidal invazyon, kapsül invazyonu kriterlerinin 4'ten fazlasının pozitif olması maligniteyi düşündürmektedir^{25,35}.

CERRAHİ YAKLAŞIM ÖLÇÜTLERİ

Tedavi planını belirlemede önemli olan lezyonun hormonal olarak fonksiyonel olup olmadığı ya da kitlenin benign veya malign olmasıdır. Tek taraflı

adrenal kitlelerde öykü ve fizik muayenede glukokortikoid, mineralokortikoid, seks hormonları veya katekolaminlerin aşırı salgılanmasına bağlı semptom ve bulgular varsa ve bunlar biyokimyasal olarak da doğrulanıyorsa adrenalectomi en uygun tedavi seçeneğidir. Ancak, cerrahinin uygun olmadığı vakalarda medikal tedavilerle hasta takip edilebilmektedir. Örneğin CS'de steroid hormon sentezi inhibitörleri, aldosteron salgılayan bir tümör için aldosteron antagonistleri kullanılabilir^{15,17}.

Biyokimyasal olarak adrenal hormon artışı saptanan ancak klinik bulgu göstermeyen hastalarda tedavi kararının ne olacağı çok açık değildir. Sessiz feokromositomasi olan hastalar hipertansif kriz riski altında olduğundan bu hastalara adrenalectomi önerilmektedir. Hipertansiyonu ve aldosteron artışı olanlarda da adrenalectomi bir seçenektir^{20,21}. Subklinik otonom glukokortikoid hipersekresyonu olan hastalara yaklaşım konusunda belirsizlikler vardır. Hafif glukokortikoid artışı olan hastalarda insülin direnci gibi metabolik problemler gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu metabolik dengesizliklerin hastalar üzerindeki uzun dönem etkileri düşünüldüğünde, bu grup hastalarda adrenalectomi yapılması bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak dikkatli bir takip süreci ile hastaları izlemek de öneriler arasındadır^{4,15,17}.

Fonksiyonel olmayan insidentalomalarda malign ve benign ayırımını yapmak daha sonraki yaklaşım tarzı için yol göstericidir. Göz önünde bulundurulması gereken parametreler lezyon boyutu, görüntüleme karakteristik özellikler ve lezyonun büyüme hızıdır. Görüntüleme malignite riski göstermeyen <4 cm olan adrenal insidentalomalarda rezeksiyon önerilmemektedir³¹. Boyutu <4 cm olan insidentalomaların %2'den daha azında primer ACC görülmekteyken, >6 cm olan lezyonlarda ACC riski %25'e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle, >6 cm olan lezyonları eksize etmek genel kabul görmüş bir yaklaşım şeklidir³⁴. Boyutları 4-6 cm arası olan lezyonlar için yakın takip veya adrenalectomi kabul edilebilir yaklaşımlardır. Bu grupta eğer görüntüleme şüpheli bulgular varsa, lezyonun lipid içeriği azalmışsa, lezyon boyutlarında hızlı bir büyüme saptanmışsa, bu lezyonun adenom olmadığı akla getirilmeli ve adrenalectomi ciddi şekilde değerlendirilmelidir^{4,17,33}.

The National Institutes of Health (NIH) 2002 ve American Association of Endocrine Surgeons (AAES)/American Association for Clinical

Endocrinologists (AACE) 2009 klavuzlarına göre, hormon aktif yani fonksiyonel, >4-6 cm, görüntüleme maligniteyi düşündürülen parametrelerin olması (sınır düzensizliği, heterojenite, hemoraji, santral nekroz ve kalsifikasyon) durumunda cerrahi tedavi uygulanması önerilmektedir^{35,36}.

Bilateral adrenal kitlelerin tedavisi unilateral kitlelerden farklıdır. Subklinik ACTH bağımsız bilateral makronoduler adrenal hiperplazili vakalarda kitle boyutu cerrahi için bir endikasyon oluşturmamaktadır¹⁷.

CERRAHİ YAKLAŞIM

Adrenal kitle rezeksiyonunda açık ya da laparoskopik adrenalectomi kabul edilen yöntemlerdir. Adrenalectomiye bağlı operatif mortalite %2'den azdır. Laparoskopik adrenalectomi sıklıkla uygulanan minimal invaziv cerrahidir⁴. Laparoskopik girişimin göreceli kontrendikasyonları arasında invazif ACC bulunması veya büyük tümör nedeniyle minimal invazif girişimin teknik olarak zor olabileceği durumlar sayılabilir. Gerek transabdominal gerekse retroperitoneal laparoskopik girişimlerin birbirlerine bir üstünlüğü gösterilememiştir. Cerrahi yöntemin seçimine (açık veya laparoskopik) invazif ACC varlığı, teknik konular ve cerrahi ekibin tecrübesi değerlendirilerek karar verilmelidir^{34,35}.

UYGUN TAKİP YAKLAŞIMI

Tümör boyutu değişikliklerini veya hormon aşırı üretimini saptamak için takip programları düzenlenmiştir ve bu doğrultuda öneriler hazırlanmıştır.

Hormonal değerlendirme

Non fonksiyonel adrenal insidentalomalarda zamanla yaklaşık %20 oranında biyokimyasal anormalliklerin geliştiği gösterilmiştir. Ancak <3 cm olan lezyonlarda bu durumun görülmesi pek beklenmemektedir¹⁷. En sık saptanan bozukluk kortizol hipersekresyonudur ve olguların %65-70'inde subklinikdir. Katekolamin aşırı üretimi veya hiperaldosteronizm çok nadir olarak görülür. En güncel yaklaşım, tanı anında ve sonra yılda bir (5 yıl) 1 mg DST, 24 saatlik idrarda katekolaminler veya metabolitlerini incelemektir. Tümörün hiperfonksiyonel hale gelmesi 3-4 yıl sonra

görülebilmekte ve sonrasında plato çizmektedir. NIH klavuzu 4 yıl boyunca yıllık idrar katekolamin ve metabolitlerinin ölçümü ve 1mg DST taramasını önermektedir³⁵.

Radyolojik değerlendirme

Uzun dönem takip çalışmaları, adrenal lezyonların büyük çoğunluğunda boyutların sabit kaldığını, %5-25 oranında artış görüldüğünü ve %3-4 oranında ise azalma olduğunu göstermiştir. Genellikle cerrahi tedavi uygulanmayan <4 cm olan non fonksiyonel kitlesi olan hastalarda görüntüleme benign imajına sahipse, bu konuda yeterli veri olmamasına rağmen, ilk yıl 3-6 aylık aralıklarla izlenmeleri, tümör boyutunda artışı yok ise, yılda bir tekrarlayan taramalar önerilmektedir³⁵. Günümüzde stabil kalan non fonksiyonel kitelerin 5 yıl sonraki takiplerinin nasıl olması gerektiği konusu netlik kazanmamıştır. NIH klavuzu tanı anından itibaren 6-12 ay sonra tekrarlanan BT görüntülemesinde lezyonda büyüme gözlenmemesi durumunda radyolojik takibin sonlandırılabilceğini önerirken³⁵, AACE/AAES klavuzları ise cerrahi kriterleri karşılamayan hastalarda radyolojik değerlendirmeyi 3-6 ay sonra ve 1-2 yıl boyunca yılda bir kez yapılmasını önermektedir³⁶. Ancak <2 cm, uniform, hipointens kortikal nodüllerde, malign hastalık hikayesi olmayanlarda görüntüleme sıklığı daha az olabileceği gibi, şüpheli kitlesi olanlarda görüntüleme sıklığı daha fazla olabilmektedir.

Takiplerde kitle çapında 1 cm'den den daha fazla bir büyüme olması veya hormonal hipersekresyon gelişmesi durumunda cerrahi seçenek devreye girmelidir. Benign bir adrenal kitlenin malign bir kitleye dönüşümü çok nadir bir durumdur^{17, 37, 38}. Yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre yılda 0.8 cm veya %25 boyut artışı gösteren adrenal kitlelerin, daha sonra yapılan cerrahi sonuçlarına göre malign olduğu görülmüştür³⁹. Cerrahi rezeksiyon uygulanan hastaların takip programlarının nasıl olacağı konusunda ise önerilen bir yaklaşım tarzı bulunmamaktadır.

SONUÇ

Adrenal insidentaloma saptanan tüm hastalara hormon fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla düşük doz (1 mg) DST uygulanmalı, 24 saatlik idrarda katekolaminler veya metabolitleri ile plazma serbest metanefrin düzeyleri kontrol edilmelidir. Hipertansiyonu olan ve serum potasyum düzeyi

düşük olan hastalarda PA konsantrasyonu / PRA oranı ölçülmelidir. BT incelemede düşük atenüasyon değeri (<10 HÜ) olan homojen kitle büyük ihtimalle benign adenomdur. Boyutları >6 cm olan tümörler cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Klinik olarak belirgin fonksiyonel adrenokortikal tümörü olan ve biyokimyasal olarak feokromositoma tanısı konan hastalara cerrahi tedavi yapılmalıdır. Subklinik hiperfonksiyone adrenokortikal adenomu olan hastalarda cerrahi girişim veya yakın takip konusu halen tartışmalı bir konudur.

KAYNAKLAR

1. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:273-85.
2. Young WF. Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. a view from Rochester, Minnesota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:159-85.
3. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:998-1003.
4. Erbil Y, Barbaros U. Management of the adrenal incidentalomas. *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics.* 2008;1:10-6.
5. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
6. Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B, Kudlow JE. Serendipitous adrenal masses: prevalence, significance, and management. *Am J Surg.* 1985;149:783-8.
7. Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM. Incidentally discovered adrenal tumors:an institutional perspective. *Surgery.* 1991;110:1014-21.
8. Korobkin M, Lomberdi TJ, Alisen AM, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR et al. Characterization of adrenal masses with chemical shift and gadolinum enhanced MR imaging. *Radiology.* 1995;197:411-8.
9. Tutuncu NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma: report of 33 cases. *J Surg Oncol.* 1999;70:247-50.
10. Young WF, Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
11. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:637-44.
12. Cicala MV, Sartorato P, Mantero F. Incidentally discovered masses in hypertensive patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20:451-66.

13. Funder JW, Carey RM, Fardella C, Gomez-Sanchez CE, Mantero F, Stowasser M et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:3266-81.
14. Allolio B. Adrenal incidentaloma. In *Adrenal Disorders* (Ed AN Margioris):249-61. Totowa, Humana Pres, 2001.
15. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D et al. Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract.* 2009;15:450-3.
16. Reincke M, Nieke J, Krestin GP, Saeger W, Allolio B, Winkelmann W. Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:826-32.
17. Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Çalışma Grubu 2011, Ankara.
18. Valli N, Catargi B, Ronci N, Vergnot V, Leccia F, Ferriere JM et al. Biochemical screening for subclinical cortisol-secreting adenomas amongst adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;144:401-8.
19. Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Overnight dexamethasone suppression of cortisol is associated with radiocholesterol uptake patterns in adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2001;145:223-4.
20. Delibaşı T. Endokrin hastalıkların tanısında hormonal tetkikler ve dinamik testler. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi Endokrinolojide Tanı Testleri Özel Sayısı.* 2010;3:25-39.
21. van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2014;170:109-9.
22. Grouzmann E, Drouard-Troalen L, Baudin E, Plouin PF, Muller B, Grand D et al. . Diagnostic accuracy of free and total metanephrines in plasma and fractionated metanephrines in urine of patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:951-60.
23. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF, A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared to the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
24. Montori VM, Young WF Jr. Use of plasma aldosterone concentration-to-plasma renin activity ratio as a screening test for primary aldosteronism. A systematic review of the literature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;31:619-32.
25. Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Proye C et al. Weiss system revisited a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol.* 2002;26:1612-9.
26. Villar JM, Moreno P, Ortega J, Bollo E, Ramirez CP, Muñoz N et al. Results of adrenal surgery. Data of a Spanish National Survey. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;395:837-43.
27. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Gregianin M, Macri C et al. Incidentally discovered adrenal tumors: endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:55-62.
28. Ilias I, Sahdev A, Reznick RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:587-99.
29. Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization *Radiology.* 2008;249:756-75.
30. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2237-41.
31. Blake MA, Cronin CG, Boland GW. Adrenal imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;194:1450-60.
32. Blake MA, Kalra MK, Maher MM, Sahani DV, Sweeney AT, Mueller PR et al. Pheochromocytoma: an imaging chameleon. *Radiographics* 2004;24:87-99.
33. Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:4106-13.
34. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas- a continuing management dilemma *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:585-98.
35. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). NIH Consens State Sci Statements. 2002;19(2):1-25.
36. AACE/AAES Adrenal Incidentaloma Guidelines. *Endocr Pract.* 2009;15:37.
37. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:69-82.
38. Dunnick NR, Korobkin M, Francis I. Adrenal radiology: distinguishing benign from malignant adrenal masses. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:861-7.
39. Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, Faiman C, Ioachimescu AG, Levin HS et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. *Endocr Pract.* 2010;16:577-87.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Otozomal dominant geçişin görüldüğü ailesel 22q11.2 delesyon sendromu

Familial 22q11.2 deletion syndrome with autosomal dominant inheritance

Bahar Göktürk¹, Mahmut Gökdemir², İsmail Reisli³, Mahmut Selman Yıldırım⁴

¹Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, ²Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Konya, Türkiye
³Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, ⁴Tıbbi Genetik Bölümü, Konya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):379-385.

Abstract

22q11.2 deletion syndrome is the most frequent microdeletion syndrome in humans and caused by hemizygote deletion on only one chromosome. Most of probands have a de novo deletion of 22q11.2, but 8-20% have inherited the 22q11.2 deletion from a parent (autosomal dominant mutation). Genotype-phenotype correlation is weak in this patient group. We aimed to present three members in the same family due to an autosomal dominant inheritance with 22q11.2 deletion and different clinical findings.

Key words: 22q11.2 deletion syndrome, DiGeorge Syndrome, autosomal dominant inheritance

Öz

İnsanlardaki en sık mikrodelesyon sendromu olan 22q11.2 delesyon sendromu sadece bir kromozomun etkilenmesiyle oluşan hemizigot bir delesyon sonucu oluşur. Hastaların çoğunda de novo mutasyon söz konusudur ancak %5-20'sinde ebeveynlerde birisinde etkilenme olabilir (otozomal dominant geçiş). Bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır. Biz de otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu 22q11.2 delesyon sendromu olan ve farklı klinik bulguları olan üç aile bireyini sunmayı hedefledik.

Anahtar kelimeler: 22q11.2 delesyon sendromu, DiGeorge sendromu, otozomal dominant geçiş

GİRİŞ

Daha önce velokardiyofasiyal sendrom (VCFS), DiGeorge sendromu (DGS), CHARGE sendromu (kolobom, kalp anomalisi, koanal atrezi, retardasyon, genital ve kulak anomalisi) gibi bir çok isimle adlandırılmış olan sendromların, günümüzde yapılabilen genetik çalışmalar sayesinde aslında aynı genetik temele sahip olduğu bulunmuş ve '22q11.2 delesyon sendromu (OMIM #188400)', adı altında toplanmıştır¹.

En sık mikrodelesyon sendromu olan 22q11.2 delesyon sendromunun yaklaşık 3000 çocukta bir görüldüğü düşünülmektedir. Gelişimsel olarak bu sendromda, erken embriyo döneminde 3. ve 4. faringeal ceplerin ve nöral krest hücrelerinin gelişim defekti sonucu aortik ark ve dalları, kardiyak çıkış traktusu, timus, paratiroid ve damağın, farinksin ve

yüzün bazı bölümlerini içeren farengal ark sistemi doku ve organlarının oluşumunda problemler oluşur². Bu nedenle hastalarda yüz yapı bozuklukları, konjenital kalp hastalıkları, nöropsikiyatrik problemler, velofarengal yetmezlik bulguları, endokrinolojik hastalıklar ve immün yetmezlik gibi tablolar karşımıza çıkar. Bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır.

Yeni tanı almış olan hastaların çoğunda (>%90) ebeveynler etkilenmemiştir, çünkü bu bir de novo mutasyondur. Hastaların %8-20'sinde otozomal dominant geçiş söz konusudur³. Bu nedenle, hastaların ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi gerekir. Bu olguda otozomal dominant geçişin söz konusu olduğu 22q11.2 delesyon sendromu olan üç aile bireyin sunulması hedeflenmiştir..

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bahar Göktürk, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü, Konya, Turkey. E-mail: gokturkbahar@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 29.09.2015 Kabul tarihi/Accepted: 28.12.2015

OLGU 1

Bir aylık kız hasta morarma, havale geçirme, beslenememe, ateş şikayetleri ile getirildi. Takipsiz gebeliği takiben 34 haftalık 1400 gr evde doğduğu, doğumda problem olmadığı öğrenildi. Vücut ağırlığı 2200 gr (<3p), boy: 47 cm (10-25p), baş çevresi: 46 cm (3-10p), solunum sayısı 68/dk, nabız 150/dk, kan basıncı 70/35 mmHg, oksijen saturasyonu %87, vücut ısısı 37°C idi. Oral moniliazisi, siyanozu, bilateral nadir krepitan ralleri mevcuttu, karaciğer kosta altında 2 cm ele geliyordu. Mikrognati, kısa filtrum, dar palpebral fissür, lökokori, küçük ağız, küçük ve düşük kulak dikkat çekiciydi. Göz muayenesinde bilateral katarakt, glokom ve posterior embriyotokson saptandı. Akciğer grafisinde timüs gölgesi çok küçüktü, bilateral retiküler infiltrasyon tespit edildi.

Takibinde iki kez generalize tonik konvülsiyon geçirdi. Yapılan tetkikler sonucunda; konjenital kalp hastalığı, hipoparatiroidiye bağlı hipokalsemi, hipotiroidizm, lenfopeni, trombositopeni, MPV yüksekliği, hipogammaglobulinemi, T hücre düşüklüğü saptandı (Tablo 1,2). FISH analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. İntravenöz immünglobulin G (IVIG) replasmanı ve uygun antibiyoterapi başlandı. Sekiz aylıkken kalp yetmezliği, sepsis, dissemine intravasküler koagülasyon nedeniyle eksitus oldu. Ailenin izni olmaması nedeniyle hastanın yüz fotoğrafı çekilemedi. Hastanın klinik bilgilerinin yayınlanması için gerekli yazılı onam formu ebeveynlerinden alınmıştır.

OLGU 2

Olgu 1'in 35 yaşındaki babası yüz görünümü ve davranış bozuklukları nedeniyle olası 22q11.2 delesyonu açısından değerlendirildi. Fizik muayenesinde dar palpebral fissürler, küçük ağız, bülböz burun ucu, küçük yuvarlak kulaklar, yüksek damak, yaygın enfekte akneler, tinea pedis, atopik dermatit, blefarit, konjonktivalarda hiperemi, ayak parmaklarında üst üste binme, heterojen tiroid bezi, peltek konuşma dikkat çekiciydi (Resim 1). Göz muayenesinde alerjik konjonktivit, blefarit, konjonktival damarlarda kıvrımlanma artışı, posterior embriyotokson tespit edildi (Tablo 1).

Psikiyatrik değerlendirmede sınır zeka, anksiyeteli duygulanım, yetersiz soyut düşünce, yetersiz içgörü, agresif davranışlar, düzensiz uyku varlığı tespit

edildi. Özgeçmiş sorgulandığında, yürüme yaşının 18 ay, konuşma yaşının 3 yaş olduğu, bazı harfleri tam çıkaramadığı, dişlerinin erken çürüdüğü, çocukluğunda sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği, 15 yaşında astım tanısı aldığı, arada kas kramplarının, el ve ayaklarında uyuşmalarının olduğu, ilk eşinden biri sağlıklı diğeri de sık hastalanan ve mental-motor gelişim basamaklarında gerilik olan iki kızının olduğu, ikinci eşinden bir 22q11.2 delesyonlu kızı (Olgu 1) ve bu eşinin tekrarlayan düşüklüğü, 10 yaşında iken kalpte delik olan bir erkek kardeşinin eksitus olduğu, kız kardeşinin sık hastalandığı, ailesinde psikiyatrik hastalıklar ve kanserin sık olduğu öğrenildi.

Tiroid ultrasonografide tiroid parankiminde heterojenite ve kolloid kist tespit edildi. İmmünolojik değerlendirmede IgM düşüklüğü, CD3+T, Cd4+T ve CD19+B hücrelerin mutlak sayılarında düşüklük, MPV yüksekliği (10fL) saptandı (Tablo 2). FISH analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Hastanın yüz görünümü Resim 1'de mevcuttur. Hastanın klinik bilgilerinin ve fotoğraflarının yayınlanması için gerekli yazılı onam formu ebeveynlerinden alınmıştır.

OLGU 3

Otozomal dominant geçiş düşünüldüğü için Olgu 2'nin diğer eşinden olan 12 yaşındaki kızı da çağrıldı. Miadında 1700 gr ve mor doğduğu, solunum sıkıntısı nedeni ile yatırırlarak takip edildiği, başını 5 ayda tuttuğu, 18 aylıkken yürüdüğü, 4 yaşında konuştuğu, yaklaşık 2 yaşına kadar süren hırıltı, sık kusma ve yutma zorluğunun olduğu, bebeklik döneminde emdiklerinin burnundan geldiği, sık üst ve alt solunum yolu enfeksiyonu geçirdiği ve hastalıklarının çok uzun sürdüğü, sol omzunda sık dislokasyon olduğu, öğrenme güçlüğü, konuşma bozukluğu ve agresif davranışlarının olduğu, süt ve kalıcı dişlerinin çürüdüğü öğrenildi.

Fizik muayenede boy kısalığı [Boy:139 cm (-2,93SD, <3p)], ekzoforya, hipertelorizm, miyopi, temporalde posterior embriyotokson, retinal damarlarda kıvrımlanma artışı, alerjik konjonktivit, sol timpanik membranda perforasyon, yüksek damak, dişlerde düzensizlik ve çok sayıda diş çürüğü, tübüler burun, kepçe kulak, kısa filtrum, peltek konuşma, vajinal kandidiazis, atopik dermatit, sol omuzda hareket kısıtlılığı saptandı (Tablo 1).

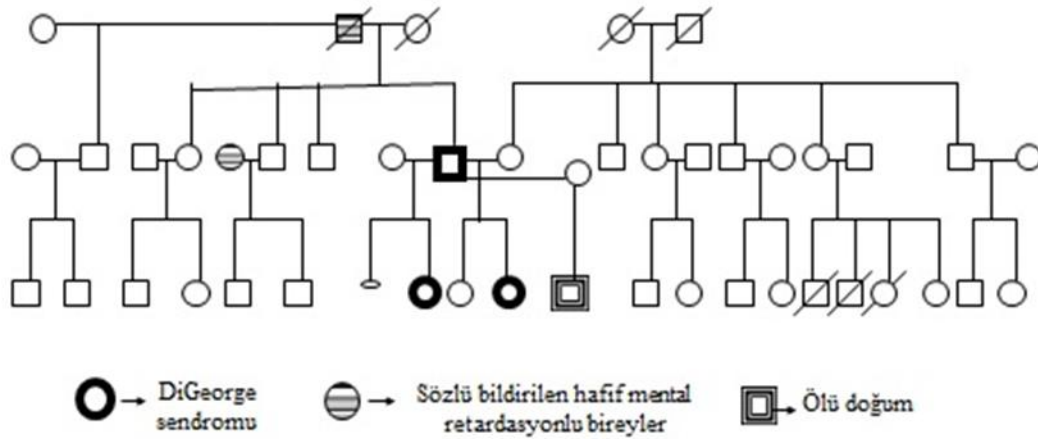
Laboratuvar değerlendirmede CD3+, CD4+, CD8+ T hücre ve IgM düşüklüğü saptandı (Tablo 2). FISH

analizinde 22q11.2 delesyonu tespit edildi. Hastanın yüz görünümü Resim 1'de mevcuttur. Hastanın klinik bilgilerinin ve fotoğraflarının yayınlanması için

gereklili yazılı onam formu alınmıştır. Olgularımızın aile ağacı Resim 2'de gösterilmiştir.



Resim 1: 1a,b: Olgu 2'nin yüz görünümü. Küçük ağız, dar palpebral fissürler, hipertelorizm, geniş burun ve mikrognati dikkat çekici. 2a,b: Olgu 3'ün yüz görünümü. Hipertelorizm, tübüler burun, kısa-düz filtrum, retromikrognati, kepece kulak dikkat çekici



Resim 2. Aile ağacı

Tablo 1. 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarımızın klinik özellikleri

Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
Şikayet başlama yaşı	1 gün	yok	2 gün
Başvuru yaşı	1 ay	35 yaş	11 yaş 8 ay
Tanı yaşı	2 ay	35 yaş	11 yaş 9 ay
Prognoz	8 aylıkken eksitus	Yaşıyor	Yaşıyor
Oral moniliyazis	+	-	-
Mental motor retardasyon/davranış bozukluğu	+/değerlendirilemedi	+/+	+/+
Hipoparatiroidizm	+	-	-
Hipotiroidizm	+	-	-
Konjenital kalp hastalığı	VSD,PA,MAPKA, sağ arkus aorta	-	-
Göz bulgusu	Katarakt, glokom, posterior embriyotokson, küçük göz	Allerjik konjonktivit, blefarit, posterior embriyotokson	Miyopi, ekzoforya, hipertelorizm, posterior embriyotokson, retinal damarlarda kıvrımlanma artışı, allerjik konjonktivit

Tablo 2. 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarımızın laboratuvar özellikleri

Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
ALS (/mm ³)	2000 (↓)	1160 (N)	1640 (N)
Başvuru MPV/fl	9.7	11.2	11.7
Başvuru PLT (mm ³)	179000	183000	152000
IgA (mg/dl)	19 (15-40)	301 (102-163)	109 (109-141)
IgM (mg/dl)	79 (41-92)	28 (114-161)	46 (96-124)
IgG (mg/dl)	630 (384-629)	1220 (1109-1398)	1110 (995-1155)
IgE (IU/L)	85	74	54
IgG altgrupları	Normal	Normal	Normal
CD3+T%	33 (↓)	59 (N)	41 (↓)
CD3+T# (/mm ³)	660 (↓)	979 (↓)	672 (↓)
CD3+ CD4+T%	25 (↓)	30 (N)	24 (↓)
CD3+CD4+T# (/mm ³)	500 (↓)	498 (↓)	393 (↓)
CD3+ CD8T%	7 (↓)	27 (N)	15 (↓)
CD3+CD8+T# (/mm ³)	140 (↓)	448 (N)	246 (↓)
CD16+56+NK%	22	23	37
CD16+56+NK# (/mm ³)	440	381	606
CD19+B%	41 (N)	11 (N)	12 (N)
CD19+B# (/mm ³)	820 (N)	182 (↓)	196 (↓)
LBT (%)	78	80	56
CD25 ekspresyonu	TE	↓	↓
AntiHBs (mg/dl)	TE	+	- (tek doz aşı sonrası +)
İzohemaglutinin titresi	TE	¼ (↓)	¼ (↓)
IVIg	+	-	-

TARTIŞMA

22q11.2 delesyon sendromu, nöral krest gelişim ve migrasyon defektine bağlı olarak gelişen karakteristik yüz görünümü, hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemi, konotrunkal kardiyak, damak ve timus anomalileri gibi oldukça heterojen bulgularla

karakterize olan en sık görülen mikrodelesyon sendromudur. Görülme sıklığı 3000 canlı doğumda bir olarak kabul edilir². Bu sendromda 22. kromozomun uzun kolunda 22q11.2 bölgesinde sadece bir kromozomun etkilenmesiyle oluşan hemizigot bir delesyon sonucu meydana gelir. Birçok olgu sporadik olsa da (de novo), hastaların

%8-20'sinde otozomal dominant geçiş söz konusudur^{3,4}. Bu nedenle, 22q11 delesyonlu hastaların etkilenmiş bir çocuğa sahip olma riski her gebelikte %50'dir. Ekspresyonun hafif olma olasılığından dolayı, 22q11.2 delesyon sendromlu bir hastanın ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması gerekir. Günümüzde konjenital kalp anomalileri olan hastaların sağ kalımı arttığı için hastalar, bizim sunduğumuz ailede olduğu gibi kendi ailelerini oluşturmaktadırlar⁵.

22q11.2 delesyonlu hastalarının yaklaşık %85-90'ı yaklaşık 3 milyon baz çiftinden oluşan tipik delesyon bölgesine (TDB) sahiptir ve bu bölge 40 civarında gen içerir⁶. Olguların %10-12'sinde yaklaşık 1.5 milyon baz çiftinden oluşan içiçe geçmiş delesyon ve az sayıda olguda ise TDB'nin içinde veya dışında bulunan daha küçük delesyonlar bulunur. Halen yanıtı net olmayan soru, delesyon bölgesindeki genlerden hangisinin veya hangilerinin fenotipten sorumlu olduğudur. 22q11.2 delesyon sendromlu hastaların geniş bir intrafamilial ve interfamilial fenotipik variabilite göstermesi sık görülen bir gözlemdir. Buna ek olarak, bu hasta grubundaki genotip-fenotip korelasyonu oldukça zayıftır. Fenotipik olarak benzer olan hastaların 22q11.2 bölgesinde farklı mikrodelesyon taşıdığı; aynı aile içerisindeki bireylerin aynı mikrodelesyon taşımasına rağmen çok farklı fenotipik özellikler gösterebildiği gözlenmiştir. Genotip-fenotip heterojenitesinin nelere bağlı olduğu net olmamakla beraber, genetik değiştiricilerin (genetic modifiers) allelik çeşitliliğin, değişken hastalık penetransının, fetal gelişim sırasında oluşan olayların ve diğer çevresel faktörlerin bunda rol oynadığı düşünülmektedir^{7,8}. Bizim sunduğumuz olgularda da literatürle benzer olarak zayıf bir genotip-fenotip korelasyonu mevcut olup, bir olguda 22q11.2 delesyon sendromu bulgularının hemen tümü ağır bir şekilde saptanırken, diğer olgularda daha hafif ve farklı bulgular gözlemlendi.

22q11.2 delesyon sendromlu hastalar, aynı zamanda brankiyal ark yapılarından köken almayan çeşitli malformasyonlara da sahiptirler. Bizim olgularımızda olduğu gibi gelişimsel gerilik ve psikiyatrik problemler gibi santral sinir sistemi değişiklikleri siktir ve iskelet anomalileri ve renal anomaliler de görülür ki bu özellikleri brankiyal ark gelişim bozuklukları ile açıklamak zordur. Gelişimsel olayların düzenlenmesinde rolü olan T-box ailesinin transkripsiyon faktörünü kodlayan TBX1 geni, gelişmekte olan beyin mezoderminde ve spinal

kolondaki çeşitli yapıları oluşturan sklerotomda eksprese olur; her ne kadar bu kısımlardaki rolü net değilse de, fenotipik özelliklerin meydana çıkmasında etkili olabilir^{9,10}.

22q11.2 delesyon sendromlu hastaların tanı yaşları geniş klinik spektrum ile uyumlu olarak literatürde oldukça değişken olarak bildirilmiştir. Kadın doğum kliniklerinde intrauterin dönemde tanı alan hastalar olduğu gibi¹¹, erişkin dönemde tanı alan olgular da bildirilmiştir¹². Özellikle kardiyo-loji merkezlerinde yapılan çalışmalarda hastaların ağır klinik tablolarından dolayı erken tanı yaşları, nöroloji/psikiyatri kliniklerinde ise geç tanı yaşları bildirilmektedir. Her yaş grubunda kalp hastalıklarının 22q11.2 delesyon sendromu tanısını koyduran en önemli ipucu olduğunu belirtmiştir¹³. Yaşça en büyük olan 35 yaşındaki Olgu 2, 1 aylıkken tanı alan çocuğunun (Olgu 1) tanı alması ve atipik yüz görünümü olması nedeniyle, Olgu 3 ise aile taramasında 11 yaş 9 aylıkken tanı aldı. Tanıda gecikmesi olan olgularımız, 3. basamak sağlık kuruluşları da dahil olmak üzere çeşitli merkezlerde birçok bölüm tarafından değerlendirilmiş hastalardı. Buradan da anlaşılacağı üzere, 22q11.2 delesyon sendromu hekimler arasında yeterince bilinmemekte, yanlış olarak 22q11.2 delesyon sendromunun karakteristik özelliklerinin tümünün bir arada olması gerektiği düşünülmekte, sadece hafif değil ağır klinik bulgusu olan hastalar da atlanabilmektedir. Timik hipoplazili hastalarda erken dönemde başlayan enfeksiyonlar ve hipoparatiroidizme bağlı hipokalsemik konvülsiyonlar, konotrunkal kalp anomalileri hastaların 2 yaş altında tanı almasını kolaylaştıran bulgularken, yüz anormallikleri en az fark edilen bulgulardır. Fasiyal dismorfizm 22q11.2 delesyon sendromunun karakteristik özelliklerindedir ve hastaların yaklaşık %60-100'ünde gösterilmiştir^{5,14}. Ancak genellikle hafif anormallikler şeklindedir ve sıklıkla atlanır. Tanı zamanı ve tanı alan hastaların sayısı, ilgili hekimlerin tecrübe ve farkındalığına ve aynı zamanda fenotipin şiddetine bağlıdır.

Nöropsikiyatrik bulgular 22q11.2 delesyon sendromunun komponentlerindedir¹⁵. Erken motor gelişim basamaklarında gecikme ve kaba motor becerilerde zayıflık vardır¹⁶. Ortalama IQ, normal ile orta derecede gerilik arasında değişmekle beraber yaklaşık olarak 70'tir. Konuşmaya başlama, sosyal dil becerileri gecikir ve fonasyon problemleri görülebilir¹⁷. 22q11.2 delesyonu, şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklar açısından en yüksek risk

faktörlerinden kabul edilir¹⁸. Santral sinir sisteminin anatomik (örn; mikrosefali) ve fonksiyonel bozuklukları (örn; dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, zayıf sosyal iletişim becerileri, dürtüsellik ve utangaçlık) Hastaların %10-30'unda bipolar bozukluk, otistik spektrum bozukluğu veya şizofreni/şizoafektif bozukluk görülür. Yaş ilerledikçe, davranış problemleri ortaya çıkmakta, psikiyatrik hastalıklar genç-erişkin ve erişkin dönemlerde belirlemeye başlamaktadır. Öğrenme güçlüğüne ve davranış problemlerinin 22q11.2 delesyon sendromlu hastalarda bazen tek bulgu olarak karşımıza çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Bizim olgularımızda mental ve motor gelişim basamaklarında gerilik ve psikiyatrik problemler dikkat çekiciydi.

Tipik delesyon bölgesindeki genlerden bir tanesi olan platelet (PLT) GPIb-V-IX'un beta polipeptid subünitesini kodlayan glikoprotein (GP) Ib-beta geni olmasından dolayı bu hasta grubunda tıpkı Bernard Solier Sendromlu hastaların taşıyıcı ebeveynlerinde olduğu gibi hafif düzeyde makrotrombositopeni bulunur. Bu nedenle ortalama MPV ve trombosit sayısı düşüklüklerinden yola çıkarak tanıyı kolaylaştıracak yöntemler aranmaktadır¹⁹. Bizim hastalarımızda da yüksek MPV ve düşük trombosit düzeyleri dikkat çekiciydi.

Sonuç olarak; 22q11.2 delesyon sendromunda tanımlanan tüm bulguların bir arada olması gerekmediği akılda tutulmalı, fasyal dismorfizm ve mental-motor gelişim basamaklarında gecikme olan hastalar gerektiğinde tetkik edilmelidir. Hastaların ebeveynlerinin de delesyon varlığı açısından araştırılması ve aileye genetik danışmanlık verilmesi gerekir. Tanı alan hastaların hayatlarının değişik evrelerinde değişik problemlerle karşılaşacağı bilinmeli, hasta ve ailesine yeterli genetik danışmanlık verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. McDonald-McGinn DM, LaRossa D, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M et al. The 22 q.112 deletion: screening, diagnostic work up, and outcome of results; report of 181 patients. *Genetic Testing* 1997;1:99-108.
2. Goodship J, Cross I, LiLing J, Wren C. A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*. 1998;79:348-51.
3. McDonald-McGinn DM, Kirschner R, Goldmuntz E, Sullivan K, Eicher P, Gerdes M et al. The Philadelphia story: the 22q11.2 deletion: report on 250 patients. *Genet Couns*. 1999;10:11-24.
4. Driscoll DA. Prenatal diagnosis of the 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med*. 2001;3:14-8.
5. Bassett AS, Chow EW, Husted J, Weksberg R, Caluseriu O, Webb GD et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 Deletion Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;138:307-13.
6. Goldmuntz E, Clark BJ, Mitchell LE, Jawad AF, Cuneo BF, Reed L et al. Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:492-8.
7. Liang. Heterozygous loss of platelet glycoprotein (GP) Ib-V-IX variably affects platelet function in velocardiofacial syndrome (VCFs) patients. *Thromb Haemost*. 2007;98:1298-308.
8. Yamagishi H, Srivastava D. Unraveling the genetic and developmental mysteries of 22q11 deletion syndrome. *Trends Mol Med*. 2003;9:383-9.
9. Kobrynski LJ, Sullivan KE. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet*. 2007;370:1443-52.
10. Yagi H, Furutani Y, Hamada H, Sasaki T, Asakawa S, Minoshima S et al. Role of TBX1 in human del22q11.2 syndrome. *Lancet*. 2003;25:1366-73.
11. Göktolga U, Gezginç K, Ceyhan ST, Fidan U, Ergün A, Bahçe M et al. Prenatal diagnosis of DiGeorge syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2008;47:441-2.
12. van den Bosch MA, Wittebol S, van Dijk H, Kramer MH. Hypocalcemic tetany as an early sign of DiGeorge syndrome in an adult woman. *Am J Med*. 2002;112:161-2.
13. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence for the 22q11.2 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89:148-51.
14. Derbent M, Yılmaz Z, Baltacı V, Saygılı A, Varan B, Tokel K. Chromosome 22q11.2 deletion and phenotypic features in 30 patients with conotruncal heart defects. *Am J Med Genet A*. 2003;116A:129-35.
15. Vicari S, Mantovan M, Addona F, Costanzo F, Verucci L, Menghini D. Neuropsychological profile of Italian children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome with and without intellectual disability. *Behav Genet*. 2012;42:287-98.
16. Oskarsdottir S, Belfrage M, Sandstedt E, Viggedal G, Uvebrant P. Disabilities and cognition in children and adolescents with 22q11 deletion syndrome. *Dev Med Child Neuro*. 2005;47:177-84.
17. Moss E.M, Batshaw ML, Solot CB, Gerdes M, McDonald-McGinn DM, Driscoll DA et al. Psychoeducational profile of the 22q11.2 microdeletion: a complex pattern. *J Pediatr*. 1999;134:193-8.
18. Stevens AF, Murphy KC. Behavioral and psychiatric disorder in velo-cardio-facial syndrome. In *Textbook of Velo-Cardio-Facial Syndrome. A Model for*

- Understanding Microdeletion Disorders (Eds KC Murphy, PJ Scambler):135-46. Cambridge, Cambridge University Press, 2005.
19. Gokturk B, Guner SN, Kara R, Kirac M, Keles S, Artac S et al. Would mean platelet volume/platelet count ratio be used as a novel formula to predict 22q11.2 deletion syndrome? Asian Pac J Allergy and Immunol 2016; DOI 10.12932/AP0604.34.2.2016.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Kinesio taping application in a pediatric patient with spinal muscular atrophy

Spinal musküler atrofi bir çocuk hastada kinezyoband uygulanması

Bayram Kelle¹, Didem Arslan Taş², Erkan Kozanoğlu¹

¹Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, ²Department of Internal Medicine Rheumatology, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):386-389.

Abstract

Kinesio taping is one of the elastic bandage methods which has been quite popular in the last 20 years and has been applied in various musculoskeletal conditions. Although the mechanism of action is not clear, many theories have been suggested so far. In this case report, we aimed to present the results of kinesiotope application for back pain of the patient with spinal muscular atrophy which is one of the progressive muscular disorders. It was performed for three times with four days interval. Fascial technique B (Space technique) was applied. Reduce of pain was also observed during the subsequent applications. The application of kinesio taping could be beneficial on reducing the pain in patients with progressive muscle diseases.

Key words: Kinesio taping, spinal muscular atrophy, back pain

Öz

Kinezyoband son 20 yıldır oldukça popüler olan ve çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılan elastik bandajlama metodlarından biridir. Mekanizması tam açık değildir fakat bazı teoriler öne sürülmüştür. Bu olgu sunumunda progresif kas hastalıklarından olan spinal musküler atrofi bir hastada gelişen sırt ağrısına uygulanan kinezyoband sonuçlarını sunmayı amaçladık. Kinezyoband dört gün ara ile üç defa olmak üzere fasyal B tekniğiyle uygulandı. Uygulama sonrası ağrı azalma sağlandı. Kinezyoband uygulaması progresif kas hastalığı olanlarda ağrı azaltılmasında faydalı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kinezyoband, spinal musküler atrofi, sırt ağrısı

INTRODUCTION

Kinesio taping (KT) is one of the elastic bandage methods. It was developed by Dr Kase in the 1980s and became popular all over the world in the following years. This bandage is quite different from the other kinds of conventional banding techniques. It is produced from a special material which allows aeration, it is waterproof but non degradable in water¹.

KT has been theorized to be an effective treatment to restore muscle function and decrease pain. Although the mechanism of action is not clear, there are some suggestions such as: KT application lifts up the skin, enlarges the space between the skin and muscle resulting the reduction of localized

pressure with better circulation and lymphatic drainage^{2,3}. In summary, KT method decreases the pain, swelling and spasm in the muscle⁴.

Although KT research is limited and the results are inconsistent, several studies have supported the efficacy of this treatment technique for the inflammation resulting from acute injuries. It is also enhances the activity, helps proprioception training and post-injury neurological function as well as improves the pain and muscle imbalance.

Here, we present a case of 12-year-old boy with spinal muscular atrophy (SMA) who developed back pain and treated with KT application. To our knowledge, this is the first report consisting the application of KT to the patient with SMA.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Bayram Kelle, Cukurova University, Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Adana, Turkey E-mail: bayramkelle@yahoo.com
Geliş tarihi/Received: 10.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.11.2015

CASE

A twelve year old boy attended to our department with a complaint of back pain which had started nearly ten days. Patient has reported that pain was exacerbating by movement and was getting better at night. He was unable to walk since one year and came in a wheelchair. Medical history reveals that there was no trauma or infection. Patient was on the follow-up of the Pediatric Neurology department with the diagnosis of SMA-Type 3.

On the physical examination; patient seemed to be in good general health. He had a marked thoracolumbar scoliosis. Proximal group muscles of upper extremities (m. biceps brachii, m. deltoideus, m. triceps) were with prominent weakness of 2/5. When palpating the back muscles, marked spasm was present particularly on the left side. Patient was reporting pain by palpation. Scoliosis was present on the thoracolumbar radiographic evaluation. No other pathological finding was present belonging to the bony structure on the physical examination. Routine blood tests revealed normal findings. Level of pain was assessed using the 11- point numeric rating scale. Pain intensity was measured on an 11- point numeric rating scale, where 0= no pain and 10= worst possible pain. Patient's score was found as 8/10 before the treatment .

As a result of these above mentioned findings, patient was supposed to have back pain due to the lumbar paravertebral muscular imbalance which has occurred secondary to scoliosis. Kinesio taping was applied after consulting and informing the patient and his family. It was performed for three times with four days interval. Fascial technique B (Space technique) was applied. Fifteen cm long 4 I bands were used.

Having the lumbar vertebrae flexion to reach the maximum length, the band was stretched to maximum (130-140%), and then the middle part of the band was attached to the site of pain. First band was attached horizontally, the second one placed vertically and the rest two bands were placed diagonally (Fig 1). No other therapy or application including analgesic drugs, lumbosacral supports and physical therapy modalities were performed to the patient. Patient was reported the relief of pain one hour after the first banding. The 11- point numeric rating scale was re-measured and found as 1/10. Patient was also recruited to record the daily scores. Reduce of pain was also observed during the

subsequent applications. Patient was evaluated at 4th, 8th and 12th days.

DISCUSSION

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neurodegenerative disease characterized by the progressive degeneration of alpha motor neurons⁵. It is mostly inherited recessively however, autosomal dominant or X-linked inheritance is also reported⁶. Various types of the disease are present. SMA Type I; (severe type-Werdnig-Hoffman) starts before the age of 6 months, the patient could not be able to sit and generally dies at the age of two years. SMA Type II; (intermediate type) starts at the age of 7-18 months, these patient could be able to sit but can not stand and usually dies before the age of two years. SMA Type III; (mild type-Kugelberg-Welander) starts at the age of 18 months and the patient dies at adulthood. SMA Type IV (adult type) starts at second or third decades of life and death occurs at advanced years⁷. Patients might present with hypotonia, symmetrical proximal weakness, atrophy and absence of deep tendon reflexes⁸. To our knowledge, this is the first report in the literature on kinesio banding method applied for SMA or other progressive muscular diseases. Reduce of pain after one hour of application approves the efficacy of the therapy.

Several hypotheses are suggested on pain reduction after KT method. One of them includes the increase of blood circulation to the application site resulting to the improvement of the muscle and myofascial functions⁹. Another hypothesis consists of the stimulation of cutaneous mechanoreceptors on the application site and subsequent efficacy on range of motion (ROM)¹⁰. But none of these hypotheses could clearly explain the mechanism of action. Possibly, first hypothesis might have been effective in our patient.

Musculoskeletal disorders have been considered as major indication for KT application. Lee et al.¹¹ reported that, they have applied scapular elevation taping to a 22-year-old patient with scapular depression syndrome and after taping, reduction in tenderness has been occurred. They have performed this taping for two months, four days a week and for an average of nine hours each day. In their application localized muscle tenderness was present as in our case however the period and style of application was quite different from the current

case. Taping was performed for three times with four days intervals and the bandage have not been removed during this period of time in our case.

In a case report presented by Garcio-Muro and et al.¹², it has been stated that the tenderness reduced after two applications of KT for myofascial pain in the shoulder region. Castro et al.¹³ has applied KT for chronic low back pain. The KT was over the lumbar spine for one week. Authors concluded KT reduced disability and pain in people with chronic non-specific low back pain. In this study, the number of KT application was different from the present case.

In a study presented by Kaya et al.¹⁴ patients with subacromial impingement syndrome were treated with kinesio tape three times by intervals of 3 days or a daily program of local modalities for 2 weeks. KT has been found to be more effective than the local modalities. But there was not any long term follow up in this study. KT applications also take part for the indications other than musculoskeletal disorders. However these data are limited to several case reports in the literature. Chou et al.¹⁵ have suggested that KT methods could be an alternative for the classical lymphedema therapies for the patients with lymphedema occurred secondary to breast cancer.

Aguilar-Ferrández et al.¹⁶ have applied an KT for mild chronic venous insufficiency. They stated that mixed KT-compression therapy produces a slight improvement in overall health status and may have a placebo effect on venous pain. However, despite these reports, the major indication of KT is still directed to the musculoskeletal system.

There are limited data concerning the use of KT in neurological disorders. The application of KT to both ankles of 15 patients with multiple sclerosis, resulted better standing balance in these group of patients.¹⁷ Da Costa et al.¹⁸ used KT for balance and postural control to four children with hemiplegia. Authors concluded neuromuscular taping has been seemed to be beneficial on dynamic activities, but not on predominantly static activities studied. KT application in this study was used for functional status of these four patients. We used KT in the current case for symptomatic improvement of back pain due to scoliosis.

In conclusion, we suggest that the application of KT could be beneficial on reducing the pain in patients with progressive muscle diseases. Besides, KT could

decrease the harmful effects of multiple drug usage in these group of patients as they are mostly in the childhood period and internal organ involvement usually accompanies to the clinical course of disease. In addition, early KT application could slow down the muscle atrophy and could delay the formation of scoliosis as it is one of the major problems in these group of patients. However, controlled trials are needed to approve these suggestions.

REFERENCES

1. Huang CY, Hsieh TH, Lu SC, Su FC. Effect of the Kinesio tape to muscle activity and vertical jump performance in healthy inactive people. *Biomed Eng Online*. 2011;11:70.
2. Akinbo SR, Ojetunde AM. Comparison of the effect of kinesiotape on pain and joint range of motion in patients with knee joint osteoarthritis and knee sport injury. *Nigerian Medical Practitioner*. 2007;52:65-9.
3. Fu TC, Wong AM, Pei YC, Wu KP, Chou SW, Lin YC. Effect of kinesio taping on muscle strength in athletes – a pilot study. *J Sci Med Sport*. 2008;11:198-201.
4. Chen PL, Hong WH, Lin CH, Chen WC. Biomechanics effects of kinesio taping for persons with patellofemoral pain syndrome during stair climbing. In 4th Kuala Lumpur International Conference on Biomedical Engineering 2008: BIOMED 2008 25–28 June 2008 Kuala Lumpur, Malaysia (Eds NA Abu Osman, F Ibrahim, WAB Wan Abas, HS Abdul Rahman, HN Ting):395-397. Berlin, Springer, 2008.
5. Crawford TO, Pardo CA. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy. *Neurobiol Dis*. 1996;3:97-110.
6. Shafeghati YT, Babamohammadi G, Afrouzan F, Almadani N, Karimi-Nejad R, Najmabadi H. Molecular diagnosis in Iranian patients with spinal muscular atrophy. *Arch Iranian Med*. 2004;7:47-52.
7. Lunn MR, Wang CH. Spinal muscular atrophy. *Lancet*. 2008;371:2120-33.
8. Hausmanowa-Petrusewicz I, Vrbova G. Spinal muscular atrophy: a delayed development hypothesis. *Neuroreport*. 2005;16:657-61.
9. Yoshida A, Kahanov L. The effect of Kinesio taping on lower trunk range of motions. *Res Sports Med*. 2007;15:103-12.
10. Halseth T, McChesney JW, DeBeliso M, Vaughn R, Lien J. The effects of kinesio taping on proprioception at the ankle. *J Sports Sci Med*. 2004;3:1-7.
11. Lee JH, Yoo WG. Effect of scapular elevation taping on scapular depression syndrome: a case report. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2012;25:187-91.
12. Garcia-Muro F, Rodriguez-Fernandez AI, Herrero-de-Lucas A. Treatment of myofascial pain in the

- shoulder with Kinesio taping. A case report. *Man Ther.* 2010;15:292-95.
13. Castro-Sanchez AM, Lara-Palomo IC, Mataran-Penarrocha GA, Fernandez-Sanchez M, Sanchez-Labraca N, Arroyo-Morales M. Kinesio Taping reduces disability and pain slightly in chronic non-specific low back pain: a randomised trial. *J Physiother.* 2012;58:89-95.
 14. Kaya E, Zinnuroglu M, Tugcu I. Kinesio taping compared to physical therapy modalities for the treatment of shoulder impingement syndrome. *Clin Rheumatol.* 2011;30:201-7.
 15. Chou Liao SF, Tang HW. Case report: manual lymphatic drainage and kinesio taping in the secondary malignant breast cancer-related lymphedema in an arm with arteriovenous (a-v) fistula for hemodialysis. *Am J Hosp Palliat Care.* 2013;30:503-6.
 16. Aguilar-Ferrandiz ME, Castro-Sanchez AM, Mataran-Penarrocha GA, Guisado-Barrilao R, Garcia-Rios MC, Moreno-Lorenzo C. A randomized controlled trial of a mixed Kinesio taping-compression technique on venous symptoms, pain, peripheral venous flow, clinical severity and overall health status in postmenopausal women with chronic venous insufficiency. *Clin Rehabil.* 2014;28:69-81.
 17. Cortesi M, Cattaneo D, Jonsdottir J. Effect of kinesio taping on standing balance in subjects with multiple sclerosis: a pilot study. *NeuroRehabilitation.* 2011;28:365-72.
 18. da Costa CS, Rodrigues FS, Leal FM, Rocha NA. Pilot study: Investigating the effects of Kinesio Taping® on functional activities in children with cerebral palsy. *Dev Neurorehabil.* 2008;16:121-8.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Persistan plevral efüzyonu olan infant olgunun talk plörodezis ile tedavisi

Talc pleurodesis in the management of persistent pleural effusion in an infant

Ali Özdemir¹, Dilek Doğruel², Aydın Yücel³, Arman Apı⁴

¹Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, ²Çocuk Göğüs Hastalıkları, ³Çocuk Alerji ve İmmünoloji, ⁴Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Cerrahisi, Mersin, Türkiye

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):390-392.

Abstract

Pleural effusion is excessive fluid that accumulates in the pleural cavity. It predominantly occurs by infectious agents. Other various causes include congestive heart diseases, malignancies, viral diseases, trauma, hypoalbuminemia, connective tissue diseases and chromosomal abnormalities. Treatment strategies should target the responsible cause. Herein, we present a 16-month old male infant with persistent pleural effusion occurring after uncomplicated Morgagni hernia surgery who had no response to antibiotics, parenteral nutritional support and octreotide therapy that was eventually treated by pediatric surgery with talc pleurodesis. No significant adverse effect was observed after administration of talc as a sclerosing agent for pleurodesis. This procedure has been rarely reported at this age group.

Key words: Morgagni hernia, pleural effusion, talc pleurodesis

Öz

Plevral efüzyon, plevral kavitede belirgin sıvı birikmesi olarak tanımlanır. Genellikle enfeksiyöz ajanlarla oluşur. Diğer etmenler arasında konjestif kalp hastalıkları, maligniteler, viral hastalıklar, travma, hypoalbuminemi, bağ doku hastalıkları ve kromozomal hastalıklar sayılabilir. Tedavi sorumlu etmene göre yapılır. Bu yazıda komplike olmayan Morgagni hernisi cerrahisi sonucu persistan plevral efüzyon gelişen 16 aylık erkek olgu sunuldu. Antibiyoterapi, parenteral beslenme desteği ve oktreotid tedavilerine yanıt alınmaması üzerine çocuk cerrahisi tarafından talk plörodezisi uygulanan olgumuzun başarılı bir şekilde tedavisi sağlandı ve bir sklerozan ajan olan talk uygulamanın herhangi bir yan etkisi gözlenmedi. Pediatrik yaş grubunda plevral efüzyon tedavisinde nadir bir uygulama olan plörodezisi bu olguda uygulanmıştır.

Anahtar kelimeler: Morgagni hernisi, plevral efüzyon, talk plörodezis

GİRİŞ

Plevral sıvı parietal plevradaki kapiller ve akciğerin interstisyel dokusundan salınır. Emilim ise parietal plevra altındaki lenfatik kanallardan olur. Lenfatik kanallar aracılığıyla günde 500 ml'ye kadar plevral sıvı emilmektedir. Salınım ile emilim arasındaki dengenin bozulması plevral efüzyon ile sonuçlanmaktadır. Ek olarak, plevral boşluk içindeki hidrostatik ve onkotik basınç değişikliğine neden olan akciğer veya akciğer dışı organ kaynaklı patolojiler de etiolojide yer alır¹.

Sıvı miktarına ve gelişim süresine bağlı olarak plevral efüzyonların yaklaşık %15'i belirti vermemektedir.

Plevral irritasyon ve inflamasyon sonucu plöretik göğüs ağrısı, akciğer ve bronşlara baskı sonucu kuru öksürük ve solunum sıkıntısı en sık görülen semptomlardır¹.

Çocukluk yaş grubunda plevral efüzyonlar çoğunlukla enfeksiyöz ajanlar ile oluşur ve %50-70 arasında parapnömonik efüzyonlar şeklinde seyrederek diğer etkenler arasında konjenital kalp hastalıkları (% 5-11), maligniteler (% 5-10), viral hastalıklar (% 7) ve nadiren hypoalbuminemi, bağ doku hastalıkları ve kromozomal bozukluklar sayılabilir².

Plevral sıvının incelenmesi ile transuda, eksuda veya şilöz karakter özelliği belirlenebilir. Bu yazıda

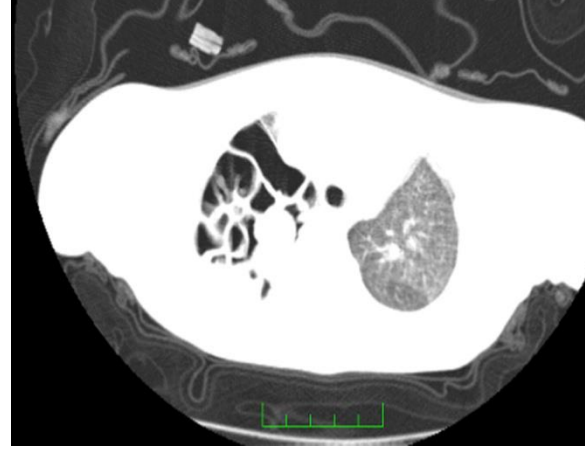
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dilek Doğruel, Mersin Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi, Çocuk Alerji ve İmmünoloji, Mersin, Turkey. E-mail: dilekkaragoz1977@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 14.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 10.11.2015

komplike olmayan Morgagni herni cerrahisi sonrası masif plevral efüzyon gelişen, tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen plevral efüzyonu devam eden, uygulanan talk plörodezi ile başarılı bir şekilde tedavi edilen bir erkek olgu sunulmuştur.

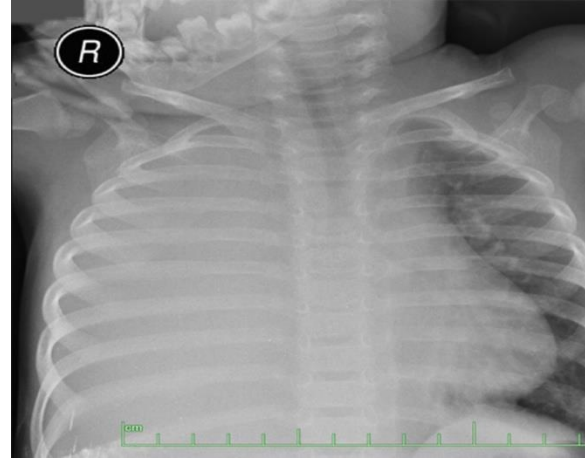
OLGU

Özgeçmişinde; aralıklı ve çok fazla miktarda olmayan kusmaları dışında bir sağlık problemi olmayan 16 aylık erkek hasta birkaç gündür devam eden öksürük, ateş ve iştahsızlık nedeniyle dış merkezde çocuk doktoru tarafından değerlendirilmiştir. Akciğer grafisinde sağ akciğer parankiminde yaygın infiltrasyon ile uyumlu görüntü saptanması üzerine pnömoni ön tanısı ile hastanemize gönderilmiştir. Çekilen akciğer bilgisayarlı tomografisinde Morgagni hernisi saptanan hasta Çocuk Cerrahisi tarafından başarılı bir şekilde opere edildi (Resim 1). Taburcu edildikten bir hafta sonra solunum güçlüğü nedeniyle hastaneye tekrar yatırılan hastaya akciğer grafisi ve toraks ultrasonografisi incelemeleriyle sağ akciğerde masif plevral efüzyon tanısı konuldu (Resim 2). Göğüs tüpü takılarak plevral mayisi drene edildi. Plevral sıvı görünümünü seröz olup biyokimyasal incelemesinde; glikoz: 98mg/dL, protein: 3.9 mg/dL, LDH: 198 mg/dL, trigliserid: 86 mg/dL, kolesterol: 132 mg/dL idi. Plevral sıvı mikroskopik incelemesinde nadir lökosit dışında özellik saptanmadı, bakteri gözlenmedi. ARB (Aside dirençli basil) negatif olarak raporlandı. Ek olarak yapılan laboratuvar incelemesinde immunglobulinleri ve ter testi normal, PPD (purified protein derivative) testi negatif, ardışık alınan açlık mide sıvılarında ARB negatif bulundu. Plevra ve kan kültüründe üremesi olmadı. Hastaya klinik kanıtlanmış enfeksiyöz etmen olmamakla birlikte ampirik antibiyotik tedavi (intravenöz vankomsin ve seftriakson) başlandı. Ancak takibinde plevral efüzyonunun günde 100-250 ml arasında azalmaksızın devam etmesi üzerine yinelenen laboratuvar tetkiklerinde enfeksiyöz etyoloji ve şilotoraks açısından incelemeler yapıldı ve bunlara ait bulgu saptanmadı. Etiyolojik nedeni saptamaya yönelik olarak yapılan yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi, ekokardiografi, abdominal ultrasonografi ve baryumlu mide-duodenum pasaj grafisi normal bulundu. Hastanın ampirik antibiyotik ve oral/parenteral nutrisyonel desteğe rağmen sebat eden plevral efüzyonu nedeniyle 3. haftasında oktreotid (25 µg/kg gün subkütan) 10 gün süreyle uygulandı. Ancak bu uygulamaya da yanıt

alınamayınca, çocuk cerrahisi tarafından hastaya talk ile plörodezis toraks tüpünden uygulandı. İzleminde plevral sıvısı azalarak kaybolan ve herhangi bir komplikasyon gözlenmeyen hastanın toraks tüpü çekilerek taburcu edildi. Bir hafta sonra kontrol akciğer grafisi ve toraks ultrasonografisinde plevra sıvısı gözlenmedi



Resim 1. Akciğer bilgisayarlı tomografisinde sağ akciğerde intestinal elementlerin varlığı



Resim 2. Sağ akciğerde masif plevral efüzyon

TARTIŞMA

Plevral efüzyon pediatrik yaş grubunda birincil olarak enfeksiyöz ajanlar ile oluşmaktadır. Diğer nedenler arasında konjestif kalp yetmezliği, bağ doku hastalıkları, viral patojenler, maligniteler, hipoalbuminemi, toraks travması, torasik lenfatik hasar ve/veya obstrüksiyon ve trizomi 21 gibi kromozomal hastalıklar sayılabilir². Kimyasal

plörodezis tekrarlayan veya komplike pnömotorakslı olgularda sık başvurulan bir tedavi yaklaşımıdır ³. Göğüs tüpünden sklerozan ajanlar verilerek uygulanır. Bunlar arasında talk, tetrasiklin, otolog kan ve fibrin yapıştırıcısı sayılabilir. Aynı zamanda kimyasal plörodezis erişkin yaş grubunda uzamış veya tekrarlayan plevral efüzyonlarda da uygulama alanı bulmaktadır ⁴. Ancak bu tip tedavi yaklaşımı pediatrik yaş grubunda nadiren bildirilmiştir.

Literatürde olgu sunumu şeklinde şilotoraks varlığında, kalp cerrahi sonrası ve maligniteye bağlı plevral efüzyonlarda uygulandığı rapor edilmiştir ^{5,6}. Olgumuzda olduğu gibi diafragma cerrahisi sonucu oluşan persistan plevral efüzyonuna literatür incelememizde rastlayamadık. Hastamızdaki sebat eden plevral efüzyonun muhtemel lenfatik drenajın cerrahi müdahale esnasında oluşan hasara bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Talk diğer plörodezis için uygulanan ajanlara göre daha etkin bulunmuş ve klinisyenlerin daha sık tercih ettiği yöntem olarak benimsenmiştir ⁷. Plörodezis uygulamalarında yan etkiler açısından da hastaların takibi önemlidir. Bildirilen yan etkiler arasında ağrı, ateş, bulantı-kusma ve solunum yetmezliği sayılmaktadır ⁷.

Sonuç olarak, talk plörodezisi olgumuzda Morgagni herni cerrahisi sonucu gözlenen persistan plevral efüzyonun başarılı ve komplikasyonsuz bir şekilde tedavisini sağlamıştır. Nadir bir yöntem olan bu uygulama alternatif olarak uzamış plevral efüzyonlarda küçük yaşlarda da kullanılabileceği bildirmekteyiz. Yan etkiler açısından hastaların yakın takibi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Tokur M, Ergin M, Demiröz M, Girişgin AS. Approach to pleural effusions in the emergency department. *The Journal of Academic Emergency Medicine*. 2013;12:155-63.
2. Efrati O, Barak A. Pleural effusions in the pediatric population. *Pediatr Rev*. 2002;23:417-26.
3. Vargas FS, Milanez JR, Filameno LT, Fernandez A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrent pneumothorax. *Chest*. 1994;106:1162-5.
4. Vargas FS, Milanez JR, Filameno LT, Fernandez A, Jatene A, Light RW. Intrapleural talc for the prevention of recurrence in benign or underdiagnosed pleural effusions. *Chest*. 1994;106:1771-5.
5. Tansel T, Sayın OA, Uğuranlı M, Dayıoğlu E, Onursal E. Successful bleomycin pleurodesis in a patient with prolonged pleural effusion after extracardiac fontan procedure. *J Card Surg*. 2006;21:585-6.
6. Hoffer FA, Hancock MI, Hinds PS, Oigbokie N, Rai SN, Rao B. Pleurodesis for effusions in pediatric oncology patients at end of life. *Pediatr Radiol*. 2007;37:269-73.
7. Lee YC, Bauman MH, Maskell NA, Waterer GW, Eaton TE, Davies RJ et al. Pleurodesis practice for malignant pleural effusions in five English-speaking countries: survey of pulmonologists. *Chest*. 2003;124:2229-38.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

An ignored cause of chronic kidney disease in children: type 2 cardiorenal syndrome

Çocuklarda kronik böbrek hastalığının ihmal edilen bir nedeni: tip 2 kardiyorenal sendrom

Engin Melek¹, Sercan Aynacı¹, Bahriye Atmış¹, Sevcan Erdem², Nazan Özbarlas², Aysun Karabay Bayazıt¹

¹Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, ²Department of Pediatric Cardiology, Adana, Turkey.

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):393-395.

Abstract

Cardiorenal syndrome is a disorder of the heart and kidneys in which acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ. It is well known that the main cause of mortality among patients with end-stage renal disease is due to cardiovascular events and a common complication in patients in acute heart failure is a decrease in renal function. However, when there are no signs and/or symptoms of chronic cardiovascular disease, cardiovascular causes in the etiology of chronic kidney disease is not the first differential considered. We present an 11 year-old girl patient, diagnosed with type 2-chronic cardiorenal syndrome who had previously been followed in another center with the diagnosis of chronic kidney disease for six months and referred to our hospital for kidney biopsy. We present this case to increase awareness of pediatrician and nephrologist about this syndrome.

Key words: Children, chronic kidney disease, cardiorenal syndrome

Öz

Kardiyorenal sendrom hem kalp hem de böbreklerin etkilendiği bir hastalıktır ve bu organlardan birinde olan akut ya da kronik fonksiyon bozukluğunun diğer organda akut yada kronik fonksiyon bozukluğuna yol açması olarak tanımlanmaktadır. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların en önemli ölüm nedeninin kardiyovasküler olaylar olduğu ve akut kalp yetmezliği olan hastalarda böbrek fonksiyonlarında azalmanın yaygın bir komplikasyon olduğu çok iyi bilinmektedir. Buna karşın, kronik kalp hastalığı olan bir hastada kardiyovasküler hastalık semptom ve bulguları belirgin değilse, kronik böbrek hastalığı etiolojisinde kardiyovasküler hastalıklar hemen akla gelmemektedir. Bundan dolayı biz bu raporda hem çocuk hem de çocuk nefroloji hekimlerinin bu sendroma farkındalıklarını artırmak amacıyla daha önce bir dış merkezde 6 ay boyunca kronik böbrek hastalığı tanısı ile izlenen; böbrek biyopsisi yapılmak üzere hastanemize sevk edilen ve tip 2 kardiyorenal sendrom tanısı koyulan 11 yaşında kız hasta sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Çocuk, kronik böbrek hastalığı, kardiyorenal sendrom

INTRODUCTION

Cardiorenal syndrome (CRS) is defined as a complex pathophysiological disorder of the heart and the kidneys in which acute or chronic dysfunction in one organ may induce acute or chronic dysfunction in the other organ¹⁻². This syndrome has been

classified into five groups on the basis of the primary organ dysfunction (heart or kidney) and on whether the organ dysfunction is acute or chronic².

Cardiovascular disease (CVD) is a major problem in patients with chronic kidney disease (CKD). In addition, renal dysfunction is also prevalent in patients with cardiac disease and is a significant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dr. Engin Melek, Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Nephrology, Adana, Turkey. Email: enginmelek@hotmail.com
Geliş tarihi/Received: 31.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 02.12.2015

predictor of prognosis in cardiac patients. Therefore, early identification of cardiac dysfunction in patients with CKD and renal dysfunction in patients with acute decompensated heart failure may help guide treatment decisions. However, we argue that the diagnosis of CKD is difficult in nonsymptomatic chronic CVD patients, as chronic CVD may not be the first differential considered in the etiology of CKD.

CASE REPORT

An 11 year-old girl patient, diagnosed with type 2 CRS, had previously been followed in another center with the diagnosis of CKD for six months referred to our clinic. Her past medical history revealed that the patient was healthy up until six months prior to her presentation, with the exception of a viral infection, followed by an elevation of her BUN and creatinine, between 50-100 mg/dl and 0.9-1.5 mg/dl, respectively. An extensive work-up, including voiding cystourethrography, renal cortical scintigraphy, renal ultrasonography, viral markers, complements levels, antinuclear antibody (ANA), and anti-double stranded-DNA(Anti-ds-DNA) levels were all normal. The patient had only mild proteinuria and no hematuria observed on urine analysis. The patient was then referred to our

hospital for a kidney biopsy. The family gave a history including an intermittent cough of six months duration and increased fatigue. There was significant evidence of cardiomegaly and pulmonary congestion on her telecardiogram (Figure 1). Echocardiography showed severe left ventricular systolic dysfunction and an ejection fraction of 30%. The patient was diagnosed with dilated cardiomyopathy.

The laboratory results were as follows; calcium level 10.1 mg/dL (normal range, 8.5 to 10.5mg/dL), serum phosphorus level 5.4 mg/dL (normal range, 2.0 to 5.0mg/dL), alkaline phosphatase 166 UI/l (normal range, 37 to 147 IU/l), and parathyroid hormone level 832 pg/mL. Her detailed history revealed that she was born full term after a twin pregnancy and was the child of related (third degree of kinship) healthy parents. Her twin brother was healthy. In addition to her twin brother, she had four siblings. All of her siblings were boys. One of them died at six years old due to an unknown etiology. Upon physical examination, height and weight were between the 75-90 and 25-50 percentile, respectively. Her pulse rate was 90/min, respiratory rate 22/min, body temperature 36.5°C, blood pressure 110/70 mmHg. There was no audible murmur or pathologic heart sounds on auscultation of heart and no audible crackles on auscultation of the lungs. There was only mild hepatomegaly.



Figure 1. Telecardiography of patient; there is prominent cardiomegaly and pulmonary congestion

DISCUSSION

Interactions between cardiac and renal function have been explained by haemodynamic factors such as hypoperfusion of the kidneys and decreased

venous return leading to venous congestion¹. These factors lead to a decrease in renal functions in acute or chronic decompensated heart failure. In addition, longstanding heart failure may lead to significant

renal fibrosis and irreversible renal damage despite hemodynamic improvement³. Thus, preventing these factors becomes an important long-term goal in the treatment of CRS⁴. The association between heart failure and renal insufficiency has been demonstrated in various studies⁵. It is well known that CVD is the most common leading cause of morbidity and mortality in patients with renal dysfunction⁶. Therefore, all patients with the diagnosis of CKD are followed by physicians for CVD; subsequently, the early identification of CVD is possible in these patients⁷. In addition, according to previous studies, renal insufficiency is present in more than one-third of patients with acute decompensated heart failure⁸. Further, it is well known that a decrease in renal function in acute decompensated heart failure is an independent predictor of mortality⁹. Therefore, physicians also evaluate these types of patients for the risk of decreasing renal function in their outpatient clinic. On the other hand, we argue that there is problem in the evaluation of a patient with the diagnosis of CKD secondary to chronic abnormalities in heart function. This type of CRS is known as Type 2 CRS, chronic cardiorenal syndrome. Often in the evaluation of Type 2 CRS patients, chronic CVD in the etiology of CKD is not the first differential considered. This cognitive error leads to a delay in the diagnosis and treatment of these patients. A delay in the diagnosis also leads to progression of the disease. With an increased prevalence of chronic cardiorenal syndrome due to improved survival of patients with heart failure¹⁰, it is prudent to consider the diagnosis of CVD when evaluating the patients with chronic renal injury or dysfunction. This is particularly important for optimal care of patients without a diagnosis of pre-existing CVD as in our case and it provides a more prompt diagnosis and treatment for type 2 CRS patients. Cooperation between pediatric cardiologists and pediatric nephrologists is crucial to better understand this syndrome.

REFERENCES

1. Braam B, Joles JA, Danishwar AH, Gaillard CA. Cardiorenal syndrome-current understanding and future perspectives. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:48-55.
2. Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703-11.
3. Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW. Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:285-90.
4. Labban B, Arora N, Restaino S, Markowitz G, Valeri A, Radhakrishnan J. The role of kidney biopsy in heart transplant candidates with kidney disease. *Transplantation.* 2010;89:887-93.
5. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681-9.
6. U.S. Renal Data System. USRDS 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2007.
7. Lee SR, Jeong KH. Novel Biomarkers for Cardio-renal Syndrome. *Electrolyte Blood Press.* 2012;10:12-7.
8. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16.
9. Shlipak MG, Massie BM. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004;110:1514-17.
10. Olowu WA. Epidemiology, pathophysiology, clinical characteristics and management of childhood cardiorenal syndrome. *World J Nephrol.* 2012;1:16-24.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Daptomisin alan hastalarda gelişen ani solunum yetmezliği ve eozinofilik pnömoni: beş olgunun sunumu

Sudden respiratory failure and eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: a report of five cases

Süheyla Kömür¹, Aslıhan Ulu¹, Behice Kurtaran¹, Ayşe Seza İnal¹, Ferit Kuşçu¹, Deniz Tekin², Yeşim Taşova¹

¹Çukurova Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Adana, Turkey

²Çukurova Aşım Tüfekçi Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları, Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):397-400.

Abstract

Daptomycin is the first member of cyclic lipopeptides came into use in the treatment of resistant gram-positive infections. It is shown to be a good option in the treatment of serious infections caused by gram-positive bacteria. Eosinophilic pneumonia may occur rarely during the use of daptomycin. In this paper we described 5 cases of daptomycin-associated eosinophilic pneumonia. Sudden onset of respiratory failure with tachypnea, tachycardia was observed, peripheral eosinophilia was detected in one patient. The symptoms usually resolved with supportive treatment and after discontinuation of the drug, but steroid treatment and mechanical ventilation was required in some patients. Eosinophilic pneumonia in the sudden onset of respiratory failure should be kept in mind during daptomycin treatment.

Key words: Daptomycin, eosinophilic pneumonia

Öz

Daptomisin, dirençli gram pozitif enfeksiyonların tedavisinde kullanıma giren siklik lipopeptidlerin ilk üyesidir. Gram pozitif bakteriler ile oluşan ciddi enfeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olabileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Eozinofilik pnömoni daptomisin kullanımı sırasında nadiren gelişebilir. Bu yazıda daptomisin ilişkili eozinofilik pnömoni düşünülen 5 olgu sunulmuştur. Hastalarda ani gelişen solunum yetmezliği, takipne, taşikardi görülmüş, bir olguda periferik eozinofili saptanmıştır. Destek tedavisi ve ilacın kesilmesiyle genellikle semptomlar kontrol altına alınmış, ancak bazı hastalarda steroid ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olmuştur. Daptomisin kullanımı esnasında ani gelişen solunum yetmezliğinde eozinofilik pnömoni akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Daptomisin, eozinofilik pnömoni

GİRİŞ

Daptomisin gram pozitif etkinliği olan siklik lipopeptid bir ajandır. Etki spektrumu dirençli mikroorganizmalar olan metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA), vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus* (VISA), vankomisine dirençli enterokoklar (VRE), vankomisin dirençli *Staphylococcus aureus*'u (VRSA) içeren genişliğe sahiptir¹.

Daptomisin komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları olmak üzere *Staphylococcus*

aureus'un etken olduğu bakteriyemiler ve sağ kalp infektif endokarditi için onay almıştır. Pulmoner surfaktan tarafından inaktive edildiğinden pnömoni tedavisinde yeri yoktur. Doz ilişkili ve geri dönüşümlü miyalji ve kas güçsüzlüğü yapabilmekte, nadiren eozinofilik pnömoni nedeni olabilmektedir¹. Hastanemizde 2009-2012 yılları arasında daptomisin alan yaklaşık 250 olgu takip edilmiş ve 5 olguda daptomisin ilişkili solunumsal yan etki düşünülmüştür. Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir

Bu yazıda, daptomisinin ölümcül olarak da seyredabilen nadir bir yan etkisi olan eozinofilik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Süheyla Kömür, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Turkey E-mail: skomur@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 16.11.2015 Kabul tarihi/Accepted: 05.01.2016

pnömoni geliştirdiği düşünülen beş olgu sunulmuştur..

Tablo 1. Olguların demografik ve klinik özellikleri

Olgu	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Eşlik eden hastalıklar	Eozinofilik pnömoni gelişimi (gün)	Eozinofili	Steroid kullanımı	Prognoz
1	Kadın	85	Septik artrit	KBY, AF	7	yok	var	Eksitus
2	Erkek	55	Spondilodiskit	DM, KBY	32	var	yok	Şifa
3	Kadın	80	Gluteal apse	DM, HT	2	yok	yok	Şifa
4	Kadın	64	Peritonit, selülit	DM, HT, Siroz	9	yok	yok	Şifa
5	Erkek	63	Spondilodiskit	DM, HT	6	yok	var	Şifa

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, AF: Atriyal fibrilasyon, DM: Diabetes mellitus

OLGU 1

Seksen beş yaşında kadın hastanın atrial fibrilasyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hipertansiyon (HT), kronik böbrek yetmezliği (KBY) ve sol nefrektomi öyküsü mevcuttu. Septik artrit nedeniyle kliniğimize yatırılan hastanın yapılan diz ponksiyon mayisinde bol polimorfonükleer lökosit (PMNL) mevcuttu, kültürde üreme olmadı. Ateş, C reaktif protein (CRP) yüksekliği (19.3) ve lökositozu olan hastaya daptomisin (5mg/kg/gün) ve siprofloksasin tedavisi başlandı. Tedavinin 3. gününde hastanın ateşi düştü, lökositozu ve CRP yüksekliği geriledi. Hasta aynı zamanda kardiyojinin önerdiği antiaritmik ve antihipertansif tedavisini kullanmaya devam etti. Tedavinin 7. gününde ani solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde subfebril ateş, CRP artışı, lökositozu ve akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonu mevcuttu. Periferik eozinofilisi yoktu. Akut respiratuvar distress sendromu (ARDS), eozinofilik pnömoni ön tanısıyla 4-8 lt/dk oksijen, diüretik ve metilprednisolon (1mg/kg) yapıldı. Daptomisin ve siprofloksasin kesilerek meropenem ve linezolid başlandı. Solunum sıkıntısı artan hastanın saturasyonları düştü, mekanik ventilatör ihtiyacı gelişti ve yoğun bakıma devredildi. Yoğun bakımda takip edilen hasta yatışını 6. gününde nozokomiyal pnömoni, akciğer ödemi, eozinofilik pnömoni ön tanılarıyla hasta kaybedildi.

OLGU 2

Elli beş yaşında erkek hastanın diabetes mellitus (DM), HT ve 3,5 yıldır KBY'ne bağlı hemodiyalize girme öyküsü mevcuttu ve spondilodiskit tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Daptomisin (5mg/kg/günaşırı)

ve piperasilin tazobaktam tedavisi başlandı. Tedavinin 32. gününde ani solunum sıkıntısı gelişti. Subfebril ateşi, lökositozu, CRP yüksekliği ve periferik eozinofilisi (%26) mevcuttu. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyon saptandı. Solunum arresti nedeniyle entübe edilerek yoğun bakıma devri yapıldı. Daptomisin kesildi. Takiplerinde ekstübe edildi. Kliniği düzelen hasta servise devir alınarak tedavisine devam edildi.

OLGU 3

Seksen yaşında kadın hastanın HT, opere meme kanseri, opere endometrium kanseri, kronik hepatit C öyküsü mevcuttu. Sterkoral fistül ve gluteal apse nedeniyle hasta kliniğimize yatırıldı. Tekrarlayan yatış öyküsü bulunan hastaya daptomisin, doripenem, siprofloksasin, flukonazol tedavisi başlandı. Tedavinin 2. gününde solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde lökositozu CRP, prokalsitonin yüksekliği mevcuttu. Akciğer grafisinde sağda belirgin olmak üzere yaygın dansite artışı mevcuttu. Daptomisin 7. günde kesilerek tişesiklin başlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı düzeldi.

OLGU 4

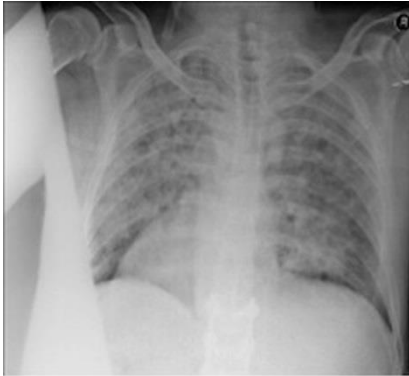
Altmış dört yaşında kadın hastanın DM, HT, astım, siroz öyküsü mevcuttu. Peritonit ve sol bacadaki selülit nedeniyle konsülte edildi. Hastaya daptomisin (5mg/kg/gün) ve meropenem tedavisi başlandı. Tedavinin 9. gününde solunum sıkıntısı gelişti. Akciğer grafisinde sağda belirgin olmak üzere dansite artışı, CRP yüksekliği ve lökositozu mevcuttu.

Periferik eozinofilisi yoktu. Daptomisin kesilerek linezolid başlandı. Meropeneme devam edildi.

Takiplerinde hastanın solunum sıkıntısı düzeldi, CRP değerleri geriledi. Tedavinin 15. gününde kliniği düzelen hasta taburcu edildi.

OLGU 5

Altmış üç yaşında erkek hastanın DM ve HT öyküsü mevcuttu ve spondilodiskit tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Önceden uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü nedeniyle daptomisin (5mg/kg/gün) ve imipenem tedavisi başlandı. Tedavinin 6. gününde hastada ani solunum sıkıntısı gelişti. Beraberinde subfebril ateşi, CRP yüksekliği, lökositozu ve akciğer grafisinde yaygın bilateral infiltrasyonu mevcuttu (Şekil 1). Periferik eozinofili saptanmadı. Eş zamanlı çekilen toraks tomografisinde; her iki akciğerde akut interstisyel tutulum ve bilateral plevral effüzyon, hipersensitivite pnömonisi ile uyumlu bulgular tespit edildi (Şekil 2). Hastaya oksijen başlandı, metilprednisolon (1mg/kg) verildi. Daptomisin kesilerek linezolid başlandı. Takiplerinde solunum sıkıntısı düzeldi. Hastanın spondilodiskit için cerrahi girişim yapıldı ve antibiyoterapi devam etti.



Şekil 1. Olgu 5 Akciğer grafisi

TARTIŞMA

Akut eozinofilik pnömoni ilk kez 1989'da akciğerlerde eozinofil infiltrasyonu, akut solunum yetmezliği, kortikosteroidlere hızlı cevap ve relaps görülmemesi ile karakterize bir tablo olarak tanımlanmıştır. Genellikle akut başlangıçlıdır, bazen mekanik ventilasyon gerektiren hipoksemik solunum yetmezliği mevcuttur. Takipne, taşikardi, wheezing ve ronküsler sık rastlanan muayene bulgularıdır. Hastaların yaklaşık %20'sinde hiç bir dinleme bulgusu yoktur. AEP nedeni olan pek çok ajan

olmakla birlikte antibiyotikler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar en yaygın olanlarıdır². AEP, siklik lipopeptidler olarak adlandırılan yeni bir antibiyotik grubunun ilk ve tek üyesi olan daptomisin kullanımına bağlı nadiren bildirilmiştir. Bu yan etkinin daha sık görüldüğü bir hasta grubu tanımlanmamıştır ve ilaç prospektüsünde bu konu ile ilgili uyarı mevcuttur. Daptomisin başlandıktan günler veya haftalar sonra ortaya çıkabilir^{1,3}. Olgularımızda da solunum sıkıntısı daptomisin kullanımının 2-32. günlerinde ortaya çıkmıştı. Phillips ve arkadaşlarının literatürdeki kesin tanı 24 olguyu içeren derlemesinde semptomlar daptomisin tedavisinin ortalama 2.7 ± 1.1 'inci haftasında görülmüştür. Aynı çalışmada üç olguda AEP, daptomisin tedavisinin 4. haftasından sonra ortaya çıkmıştır⁴. Bizim 5. olgumuzda da tedavinin 32. gününde AEP gelişmişti. Görüldüğü gibi AEP genellikle ilk haftalarda olmak üzere geç dönemde de gelişebilir.



Şekil 2. Olgu 5 Toraks tomografisi

Daptomisin ilişkili AEP daha çok erkeklerde bildirilmiştir. Akciğer hastalıklarının insidans ve ağırlığını inceleyen hayvan çalışmaları da bu sonucu desteklemektedir. Yeni bir hayvan çalışmasında da kadın seks hormonlarının akciğer hastalıklarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir^{4,5}.

Olgularımızın ikisi erkekti. Olgu sayısı az olduğu için literatürle karşılaştırma yapılamadı. Olgularımızın çoğu ileri yaşta olup literatür ile uyumlu idi. Bu durumun eşlik eden hastalıklara veya senil akciğer parankim değişikliklerine bağlanabileceği bildirilmiştir^{2,4}.

AEP'nin tanısında akciğerde infiltrasyon artışı ve periferik eozinofili iyi bir gösterge olmasına rağmen kesin tanı bronkoalveoler lavaj sıvısında eozinofil artışı ile konulur. Periferik eozinofili olmadan da

eozinofilik pnömoni görülebilir. Başlangıçta sıklıkla periferik eozinofili olmayabilir, ancak AEP'nin ilerleyen seyrinde gelişir. Sadece bir olgumuzda periferik eozinofili mevcuttu. Literatürde de olguların yarısında periferik eozinofilinin olmadığı bildirilmiştir⁴.

Akciğer grafisinde plevral efüzyonlar veya sıklıkla retiküler, retikülonodüler ve/veya alveoler infiltratlar görülür. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde heterojen buzlu cam görünümü, alveoler konsolidasyon, interlobüler septal kalınlaşma ve plevral efüzyonlar görülür^{2,4,6,7}. Olgularımızın akciğer grafilerinde de yaygın infiltrasyonlar mevcuttu. Beşinci olgunun akciğer tomografisi de AEP ile uyumluydu.

Daptomisin ilişkili AEP'de başlangıçta hastanın durumu kritik olmasına rağmen yüksek doz kortikosteroid tedavisiyle saatler içinde hızla iyileşme görülür. Hatta bazı hastalarda sadece ilacın kesilmesi ve destek tedaviyle tablonun düzeldiği bildirilmiştir^{3,7}. Üç hastamızda steroid tedavisi kullanılmadan tek başına daptomisinin kesilmesinin akciğer bulgularında düzelmeye için yeterli olabileceği görülmüştür.

Sonuç olarak hastanemizde 2009-2012 yılları arasında daptomisin alan yaklaşık 250 olgu takip edilmiş ve 5 olguda daptomisin ilişkili solunumsal yan etki düşünülmüştür. Hastaların ileri yaş, altta yatan ek hastalıkları olması ve 4 olguda periferik eozinofili olmaması dikkat çekicidir. Hastalarımızda; iki hastada ise steroid tedavisi kullanılmış, sonrasında sürekli steroid ihtiyaçları olmamıştır. Daptomisin kullanan hastalarda gelişen solunum sıkıntısında eozinofilik pnömoniden erken dönemde şüphelenilmesi bu hastalarda tedavinin kesilerek

iyileşmeyi sağlayabilir. Daptomisinin akciğer enfeksiyonlarında kullanılmıyor olması da akciğer infiltrasyonları olan hastalarda tedavinin enfeksiyon düşünülerek değiştirilmesine imkan sağlayarak daptomisinin erken kesilmesini sağlayabilir.

Bu olgular EKMUD 2013 Sempozyumunda 20-24 Mart 2013'te Antalya'da bildiri olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Kosmidis C, Levine DP. Daptomycin: pharmacology and clinical use. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:615-25.
2. Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, Guerin C, Robert D, Cordler JF. Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1235-9.
3. Lal Y, Assimacopoulos AP. Two cases of daptomycin-induced eosinophilic pneumonia and chronic pneumonitis. *Clin Infect Dis*. 2010;50:737-40.
4. Phillips J, Cardile AP, Patterson TF, Lewis II JS. Daptomycin-induced acute eosinophilic pneumoniae: Analysis of the current data and illustrative case reports. *Scand J Infect Dis*. 2013;45:804-8.
5. Mikerov AN, Gan X, Umstead TM, Miller L, Chinchilli VM, Phelps DS et al. Sex differences in the impact of ozone on survival and alveolar macrophage function of mice after *Klebsiella pneumoniae* infection. *Respir Res*. 2008;9:24.
6. Miller BA, Gray A, LeBlanc TW, Sexton DJ. Acute eosinophilic pneumonia secondary to daptomycin: a report of three cases. *Clin Infect Dis*. 2010;50:e63-e68.
7. Hayes D Jr, Anstead MI, Kuhn RJ. Eosinophilic pneumonia induced by daptomycin. *J Infect*. 2007;54:e211-3



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Cutaneous allergic reaction due to alprazolam in a child

Çocukta alprazolama bağlı kutanöz alerjik reaksiyon

Meryem Özlem Kütük¹, Gülen Güler², Ulaş Güvenç³, Fevziye Toros², Tamer İrfan Kaya⁴

¹Baskent University Medical Faculty, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Adana Turkey;

²Mersin University Medical Faculty, Department of Child and Adolescent Psychiatry, ⁴Department of Dermatology, Mersin Turkey;

³Yenişehir Special Hospital, Department of Dermatology, Mersin Turkey;

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):400-402.

Abstract

Cutaneous allergic reactions due to drug intake may be triggered by many types of drugs such as atropine, anticonvulsants and benzodiazepines. But allergic reactions due to benzodiazepines are extremely rare. Alprazolam is a benzodiazepine which may be useful for refractory idiopathic urticaria due to antihistaminergic effect. Although antihistaminergic effect of alprazolam, a cold urticaria case and an angioedema case induced by alprazolam are known in the literature. In the case, we present a child suffering from cutaneous allergic reaction due to alprazolam at the first dose taken.

Key words: Allergy, alprazolam, child, cutaneous drug reactions

Öz

İlaça bağlı kutanöz alerjik reaksiyonlar atropin, antikonvulzanlar ve benzodiyazepinler gibi birçok ilaç türü ile ortaya çıkabilir. Fakat benzodiyazepinlere bağlı alerjik reaksiyonlar oldukça nadirdir. Alprazolam antihistaminergik etkisinden dolayı refraktör idiyopatik ürtiker tedavisinde faydalı olabilecek bir bezodiyazepindir. Alprazolamın antihistaminergik etkisine rağmen literatürde alprazolam ile tetiklenen bir anjiödem vakası ve bir de soğuk ürtikeri vakası bilinmektedir. Bu olguda tek doz alprazolamdan dolayı kutanöz alerjik reaksiyon gelişen bir çocuk sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Alerji, alprazolam, çocuk, cilt reaksiyonu

INTRODUCTION

Drug reactions are frequently seen and the incidence of drug reactions is between 1-8 % in normal population. Of note, this proportion was reported to increase for non-steroid anti-inflammatory drugs, antibiotics and antiepileptic drugs¹. Most of the drug reactions seen are cutaneous adverse effects²⁻⁴. Cutaneous reactions can be described as any undesired structural or functional changes in the skin, adnexa or mucous membranes caused by drugs⁵. Cutaneous reactions due to drug intake may be triggered by acetaminophen, antacids, atropine and benzodiazepines⁶⁻⁷.

The data regarding the frequency of drug reactions in children is limited; it has been reported as 9.5% in the children in pediatrics clinics while it's 1.5% on

polyclinic patient⁸. Moreover, it has been demonstrated that 39% of drug reactions seen in children can be life-threatening⁹. The drug reactions in children are frequently caused by antibiotics (penicillins, semi-synthetic penicillins, cephalosporins, trimethoprim-sulphomethoxazole) and anticonvulsants⁹. These are usually like exanthema, but they can be also urticarial, maculopapular (morbilliform), scarlatiniform, bullous or pustular⁹.

Allergic reactions due to benzodiazepines are extremely rare, and most have been associated with diazepam¹⁰. In the last decade, allergic reaction associated with alprazolam usage has not been reported except for an angioedema case and a cold urticaria case^{11,12}. We hereby present a child suffering from cutaneous allergic reaction due to alprazolam at the first dose taken and also suffering

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Tuncay Yüce, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Ankara, Turkey. E-mail: drtuncayyuce@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 20.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2015

from moderate mental retardation with attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD).

CASE

The case was admitted to our child and adolescent psychiatry out-patient clinic for the first time at the age of 10. He was born at 30 weeks of gestation by cesarean section. At the birth history, he suffered some asphyxiation, and his developmental skills were delayed relative to chronological age expectations. He could hear, but he could not speak any word.

He maintained eye contact, understood commands and displayed facial mannerisms. But, he also had poor communication with his sibling and peers beyond that expected by his mutism. He displayed nocturnal and diurnal enuresis, hyperactivity, screaming, biting, injuring and hitting himself and other people in addition to chronic significant sleep disturbances.

He had Moderate Mental Retardation according to DSM IV TR criteria. He could have attended only special education for five years. Initially, he was consulted to the pediatric urology department for the day and night wetting. His plain abdominal X-ray graphy, abdominopelvic ultrasound, hemogram, liver function enzymes, total protein, B12, Folic acid, T3, T4, TSH , complete urine analysis and urine culture results were normal. After all these detailed investigations, the pediatric urologist prescribed 1mg/day Tolterodin L-tartarat for the day and night wetting.

We evaluated the case after the child urology department's evaluation. He had harmful behaviors such as hitting, screaming. Furthermore, he had hyperactivity and sleep disturbance. He was diagnosed as Moderate Mental Retardation with ADHD according to DSM-IV criteria. We advised his mother to organize some social activities for him and we prescribed 0,5 mg/day risperidone for his disruptive behaviors. After 2 months, he came to our child and adolescent psychiatry outpatient clinic for a routine control. His behaviors got worse and his attachment to his mother was intensified. Additionally, his hyperactivity and irritability increased substantially. His symmetry and repeating compulsions began suddenly. We thought that akathisia developed due to risperidone, risperidone treatment stopped and 100 mg/day chlorpromazine was prescribed.

After one month, his harmful behaviors decreased due to taking chlorpromazine treatment, but his sleep disturbance and irritability still continued. Therefore, alprazolam 0.5 mg/day was added to chlorpromazine treatment for sleep disturbance and irritability.

Nearly twelve hours after adding alprazolam to the treatment, the patient developed generalized pruritic erythematous lesions especially localized on his face and dorsal parts of his hands. There was no mucosal, palmar or plantar involvement. He had no wheezing, dyspnea or intense cough. The dermatology department consulted the patient on the same day. An allergic drug reaction was presumed to be the cause and cetirizine hydrochloride was prescribed 10 mg BID. All skin lesions disappeared and cetirizine hydrochloride was quited in one week. Hydroxyzine hydrochloride 25 mg/day was initiated for sleep problems.

He is still being under follow-up in our child and adolescent outpatient clinic and he is using chlorpromazine 100 mg/day, hydroxyzine hydrochloride 25 mg/day, Tolterodin L-tartarat 1 mg/day and his symptoms have lessened.

DISCUSSION

Although alprazolam is used widely in child and adolescent psychiatry clinics¹³, allergic skin reactions depending on alprazolam are rarely seen. As far as we know, allergic reaction due to alprazolam in treatment dosage has not been reported in the last decade except for an angioedema case and a cold urticaria case^{11,12}.

Twelve severe refractory idiopathic urticarial cases were divided to two groups: one of them is alprazolam taken, and the other is rupatidine taken. All of alprazolam group treated whereas the 2 patients treated with rupatidine did not. Therefore, alprazolam may be an important agent on successful treatment of chronic drug-resistant urticaria¹⁴. Alprazolam has histamin H1 and H2 receptor antagonism in addition to increasing GABA receptor activity. This antihistaminergic effect is known to be responsible for successful treatment of drug resistant urticaria. Our case had mild allergic cutaneous reaction and no systemic complaints due to alprazolam allergy. Although antihistaminergic effect of alprazolam, allergic skin reaction is a rare clinical entity but may be encountered. On the other hand, severe conditions like angioedema could also

be seen, so clinicians should be aware of these rare complications of alprazolam treatment.

REFERENCES

1. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 2005;209:123-9.
2. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:561-72.
3. Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006;37:899-902.
4. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Int Med*. 2003;139:683-93.
5. Warnock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3:329-39.
6. Shin HT, Change MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Dermatol*. 2002;14:147-82.
7. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*. 2001;137:765-70.
8. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reaction in pediatric in/out patients: a systemic review and metaanalysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52:77-83.
9. Paller AS, Mancini AJ. *Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology*. 3rd ed. Elsevier; 2006:525-39.
10. Ghosh JS. Allergy to diazepam and other benzodiazepines. *Br Med J*. 1977;1:902-3.
11. Sellas-Dupre G, Nieto-López M, García-Vicente JA, Salvador-Chiva J. Alprazolam-induced tongue angioedema. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:399.
12. Gandolfo-Cano M, González-Mancebo E, González-de Olano D, Meléndez-Baltanás A, Mohedano-Vicente E. Cold urticarial induced by alprazolam. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22:222.
13. Kandemir H, Yumru M, Kul M, Kandemir SB. Behavioral disinhibition, suicidal ideation, and self-mutilation related to clonazepam. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2008;18:409.
14. Dueñas-Laita A, Ruiz-Muñoz P, Armentia A, Pinacho F, Martín-Armentia B. Successful treatment of chronic drug-resistant urticaria with alprazolam. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:504-5.



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Proloterapi ile tedavi edilen triangular fibrokartilaj kompleks hasarı

Triangular fibrocartilage complex injury treated with prolotherapy

Serdar Kesikburun¹, Evren Yaşar¹, Bayram Kelle², Ferdi Yavuz³

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Adana, Turkey

³Fizyocare Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):403-405.

Abstract

Triangular fibrocartilage complex has a crucial role in stability and functionality of the wrist. Traumatic or degenerative injury of the triangular fibrocartilage complex is a common cause of ulnar side wrist pain. Arthroscopic treatment has been offered in chronic triangular fibrocartilage complex injury. A 19-year old male patient presented with pain at ulnar side of the wrist. He was diagnosed as having triangular fibrocartilage complex injury after assessment with MR imaging. The patients who did not benefit from drugs underwent prolotherapy three times. After treatment, he had pain relief and reported that he could use his wrist better. In this case, triangular fibrocartilage complex injury improved with prolotherapy and arthroscopic treatment was not required. Further clinical trials are needed to show better the role of prolotherapy in the treatment of triangular fibrocartilage complex injury.

Key words: Prolotherapy, triangular fibrocartilage complex, wrist pain.

Öz

Triangular fibrokartilaj kompleks el bileğinin stabilitesinde ve fonksiyonel çalışmasında önemli rolü olan bir yapıdır. Travmatik ya da dejeneratif olarak hasarlanması ulnar taraf el bileği ağrısının en yaygın nedenlerindedir. Kronik triangular fibrokartilaj kompleks hasarında artroskopik cerrahi tedavi önerilmektedir. Sol el bileği ulnar tarafta ağrı yakınmasıyla gelen 19 yaşında erkek hastada MR görüntüleme ile triangular fibrokartilaj kompleks hasarı saptandı. Daha önce aldığı medikal tedaviden fayda görmeyen hastaya üç seans proloterapi uygulandı. Tedavi sonrasında hastanın ağrısında azalma görüldü ve hasta el bileğini daha rahat kullanabildiğini bildirdi. Bu vakada triangular fibrokartilaj kompleks hasarında artroskopik tedaviye gerek kalmadan proloterapi ile klinik fayda sağlandı. Proloterapinin triangular fibrokartilaj kompleks hasarı tedavisindeki yerini daha iyi göstermek için gelecekte yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Proloterapi, triangular fibrokartilaj kompleks, el bileği ağrısı

GİRİŞ

Triangular fibrokartilaj kompleks (TFCC) el bileğinin stabilitesinde ve fonksiyonel çalışmasında önemli rolü olan bir yapıdır. Travmatik ya da dejeneratif olarak hasarlanması ulnar taraf el bileği ağrısının en yaygın nedenlerindedir¹. Klinik değerlendirme tanı için temel yöntem olup, MR görüntüleme TFCC lezyonlarını göstermede oldukça faydalıdır². Soğuk, splint ile el bileğinin istirahati ve ilaç tedavisinden oluşan konservatif tedaviler çoğu akut travmatik lezyonlarda en iyi seçenektir. Semptomların devamı halinde, kronik durumlarda el bileğine artroskopik cerrahi tedavi uygulanır³.

Proloterapi, kronik kas-iskelet sistemi ağrılarında iyileşmeyi stimüle eden ve ağrıyı azalttığı bildirilen tamamlayıcı tıp uygulamaları arasında yer alan bir enjeksiyon tedavisidir⁴. Hiperozmolar dekstroz ve morrhuate sodyum gibi hiperozmolar sıvılar kas, tendon ve ligament gibi hasarlı yumuşak doku bölgesine seanslar halinde uygulanır. Amaçlanan lokal inflamatuvar yanıt oluşturulması ile doğal iyileşme sürecinin tetiklenmesidir⁵.

Son yıllarda özellikle kronisite kazanmış dirençli kas iskelet sistemi problemlerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Entezopatiler (lateral epikondilit, plantar fasit), tendinopatiler (rotator manşon ve patellar tendon), ligament hasarı (medial

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Dr. Serdar Kesikburun, Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, TSK Rehabilitasyon ve Bakım Merkezi Ankara, Turkey E-posta: serdarkb@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 20.08.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.09.2015

kollateral ligament) ve osteoartrit (gonartroz) tedavisinde proloterapi yer bulmuştur⁶. Bu yazıda kronik el bileği ağrısı ile gelen ve üç seans proloterapi ile tedavisinde başarı elde edilen bir TFCC hasarı vakasını sunmayı amaçladık.

OLGU

19 yaşında erkek hasta, üç aydır devam eden sol el bileğinde ağrı yakınması ile başvurdu. El bileği ağrısının basketbol oynarken yaşadığı bir travma sonrası başladığını bildirdi. Ağrı sol el bileği ulnar tarafta lokalize olmakta ve el bileği hareketleri ile artış göstermekteydi. Hasta daha önce aynı yakınma ile gittiği aile hekimi tarafından reçete edilen non-steroidal anti-inflamatuvar ilaç (iki hafta süre ile diklofenak sodyum 150 mg/gün) tedavisi ile ağrısında geçici düzelme olduğunu ve daha sonra ağrı tekrar artış olduğunu bildirdi.

Hasta el bileği ağrısının şiddetini vizüel analog skala (VAS) ile 10 üzerinden 9 olarak tarif etti. Fizik muayenede sol el bileği ulnar tarafta palpasyonla hassasiyet vardı. Özellikle ulnar ve radial deviasyonda belirgin el bileği eklem hareketleri ağrılıydı. Nörolojik muayenede anormal bir bulguya saptanmadı. Düz grafide herhangi bir patoloji saptanmayan hastaya sol bileği MR görüntüleme çektilirdi. Bunun sonucunda ulna distal kesiminde ve stiloid proçesinde kontüzyonla uyumlu kemik iliği ödemi ve stiloid proçes komşuluğunda TFCC'de parsiyel yırtık ile uyumlu sinyal artışı gözlemlendi (resim)



Resim 1. Ulna distal kesiminde ve stiloid proçesinde kontüzyonla uyumlu kemik iliği ödemi ve stiloid proçes komşuluğunda TFCC'de parsiyel yırtık ile uyumlu sinyal artışı görülen T2 ağırlıklı sol el bilek MR görüntüsü.

Daha önce medikal tedaviden fayda görmeyen hastanın TFCC hasarına yönelik proloterapi planlandı. Hastaya 3 hafta ara ile 3 seans proloterapi enjeksiyonu yapıldı. Steril şartlar altında %17 dekstroz ile beraber %0.7 lidokain, el bileği ulnar tarafta palpasyonla hassas ve TFCC ile uyumlu bölgeye uygulandı. Enjeksiyonlarda, peppingering tekniği kullanılarak 27 gauge iğne ucu ile her seansta ortalama 2-3 ml solüsyon yapıldı. Enjeksiyon sonrası hastanın el bileğine 10 dakika yüzeysel sıcak uygulandı ve evde günde 2 defa 3 gün süre ile yüzeysel sıcak uygulaması istendi. Enjeksiyon sonrası ağrısının artması durumunda NSAİİ kullanmaması ve el bileğini zorlayıcı hareketlerden uzak kalması istendi.

Hastanın proloterapi seanslarından 3 hafta sonra yapılan kontrol vizitinde ağrılarında belirgin azalma olduğu saptandı. Hasta VAS ile el bileği ağrısı şiddetini 3 olarak nitelendirdi. El bileği hareketlerinde rahatlama olduğunu ve günlük işlerini daha kolay yapabildiğini bildirdi. Proloterapi enjeksiyonları sonrasında ortalama iki gün süren lokal ağrı artış dışında herhangi bir yan etki gelişmedi.

TARTIŞMA

TFCC hasarı el bileği ağrısının önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Konservatif tedaviye genelde dirençli olan TFCC lezyonlarında sıklıkla artroskopik cerrahi uygulanır. Bu vakada cerrahi tedaviye gerek kalmadan, proloterapi enjeksiyonu ile el bileği ağrısında azalma sağlanmıştır.

TFCC, radiustan başlayıp ulna stiloid proçesine kadar uzanan santral bir disk yapıdan oluşur. Bu disk yapı volar yüzde ulnotrikuetral ve ulnolunat ligamentlerle; dorsal yüzde ise radiolunat ligamentle bütünlük gösterir. Bu kompleks yapının santral disk orta kesiminde vaskülarizasyon azdır ve hasara yatkındır⁷. Artroskopik cerrahi tedaviler arasında sıklıkla debridman ve TFCC yırtık tamiri uygulanır⁸. Artroskopi ile genel anlamda olumlu klinik prognoz ve başarı bildirilmiştir. Ancak bütün cerrahi tedavi alternatiflerinde olduğu gibi hastalığın zamanlamasına uygun olarak cerrahinin yeri tedavi algoritmasında konservatif ve enjeksiyon tedavilerinden sonra yer almaktadır.

Proloterapi vücudun iyileşme mekanizmalarını tetikleyerek kronik tendon, bağ, kas ve eklem dejenerasyonlarında rejeneratif tedavi prensibi ile etki gösteren bir tamamlayıcı tıp uygulamasıdır.

Proloterapi enjeksiyonunun kronik hasarı iyileştirmek üzere inflamatuvar süreçleri stimüle ettiği varsayılmaktadır. İnflamatuvar tamir mekanizmalarının stimülasyonu sürecinde, büyüme faktörlerinin salınımında artış olmasının iyileşme mekanizmasında rolü olduğu önerilmektedir⁴. Çeşitli kas iskelet sistemi hastalıklarında proloterapinin etkinliğini araştıran çalışmalara bakıldığında; diz osteoartiti, rotator manşon tendinopatisi ve lateral epikondilit durumlarında tedavi ile başarılı sonuçlar elde edildiği görülmüştür⁹⁻¹³. Bu araştırmalarda proloterapi enjeksiyonu için %15-25 dekstroz solüsyonu kullanılmış ve 3-5 seans arasında uygulama lezyon bölgesini yapılmıştır. Daha önce proloterapinin TFCC hasarında tedavideki rolünü hakkında bilgi literatürde bulunmamaktadır. Bu vakada uygulanan proloterapi protokolü daha önce başarılı sonuç elde edilen kas iskelet sistemi durumlarındaki protokollere benzer şekilde düzenlenmiştir. Vakada TFCC hasarında elde edilen başarılı sonuç, proloterapi enjeksiyonu sonrası kanlanmanın az olduğu santral disk yapısında düzelmeden ziyade, kompleksi oluşturan ligamentöz yapılardaki iyileşmeye bağlanabilir. Bu yazının bir limitasyonu klinik iyileşmenin yalnızca hastanın bildirdiği ağrı skoru ile gösterilmesidir. Görüntüleme ile objektif olarak dokudaki muhtemel düzelleme değerlendirilmemiştir. Ayrıca elde edilen iyilik halinin devamı kısa süreli gösterilebilmiştir ve plasebo etkiden farkı ayırt edilememektedir. TFCC hasarında proloterapi mekanizmasının daha iyi aydınlatılabilmesi için öncesi ve sonrasında görüntüleme ile kontrol gerçekleştirilen, uzun süreli takibin yapıldığı ve plasebo kontrol grubunun yer aldığı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak bu olguda kronik bir TFCC hasarında üç seans uygulanan proloterapi ile elde edilen başarılı klinik sonuç sunulmuştur. Bu vakanın bir ilk sunum olması açısından, TFCC hasarında proloterapinin umut vaat eden bir yenilik olarak değerlendirilebileceği söylenebilir. Ancak TFCC hasarı tedavisinde proloterapinin yerinin daha net ortaya konması için, kanıt düzeyi yüksek klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kirchner MC, Ungraub F, Mühlendorfer-Fodor M, Pillukat T, Hahn P, Müller LP et al. Update TFCC: histology and pathology, classification, examination and diagnostics. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:427-37.
2. Wang ZX, Chen SL, Wang QQ, Liu B, Zhu J, Shen J. The performance of magnetic resonance imaging in the detection of triangular fibrocartilage complex injury: a meta-analysis. *J Hand Surg Eur Vol.* 2015;40:477-84.
3. Lubiowski P, Romanowski L, Splawski R, Manikowski W, Ogrodowicz P. Treatment of injury of the triangular fibrocartilage complex (TFCC). *Ortop Traumatol Rehabil.* 2006;8:256-62.
4. Kim SR, Stitik TP, Foye PM, Greenwald BD, Campagnolo DI. Critical review of prolotherapy for osteoarthritis, low back pain, and other musculoskeletal conditions: a physiatric perspective. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83:379-89.
5. Banks A. A rationale for prolotherapy. *J Orthop Med.* 1991;13:54-9.
6. Rabago D, Yelland M, Patterson J, Zgierska A. Prolotherapy for chronic musculoskeletal pain. *Am Fam Physician.* 2011;84:1208-10.
7. Gan BS, Richards RS, Roth JH. Arthroscopic treatment of triangular fibrocartilage tears. *Orthop Clin North Am.* 1995;26:721-9.
8. Durmaz H. Wrist arthroscopy: treatment of the triangular fibrocartilage complex injuries. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2000;34:379-83.
9. Bertrand H, Reeves KD, Bennett CJ, Bicknell S, Cheng AL. Dextrose prolotherapy versus control injections in painful rotator cuff tendinopathy. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:17-25.
10. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Zgierska A, Fortney L, Grettie J et al. Dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for knee osteoarthritis: a prospective open-label trial. *J Altern Complement Med.* 2014;20:383-91.
11. Rabago D, Patterson JJ, Mundt M, Kijowski R, Grettie J, Segal NA et al. Dextrose prolotherapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med.* 2013;11:229-37.
12. Rabago D, Lee KS, Ryan M, Chourasia AO, Sesto ME, Zgierska A et al. Hypertonic dextrose and morrhuate sodium injections (prolotherapy) for lateral epicondylitis (tennis elbow): results of a single-blind, pilot-level, randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2013;92:587-96.
13. Carayannopoulos A, Borg-Stein J, Sokolof J, Meleger A, Rosenberg D. Prolotherapy versus corticosteroid injections for the treatment of lateral epicondylitis: a randomized controlled trial. *PM R.* 2011;3:706-15.

1. Kirchner MC, Ungraub F, Mühlendorfer-Fodor M, Pillukat T, Hahn P, Müller LP et al. Update TFCC:

EDITÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Leser-Trelat belirtisi mi Leser-Trelat sendromu mu?

Leser-Trelat sign or Leser-Trelat syndrome?

Hüseyin Savaş Göktürk¹, Gülhan Kanat Ünler¹, Recep Dursun²

¹Baskent University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, ²Department of Dermatology, Konya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):406-407.

Sayın Editör,

Leser-Trelat (LT) belirtisi, ciltte seboreik keratozların aniden ortaya çıkması veya mevcut keratozların haftalar içinde sayılarının ve büyüklüklerinin artmasıdır¹. Birçok kaynakta altta yatan bir maligniteyi işaret eden kutanöz paraneoplastik bir belirteç olarak kabul edilmektedir. En sık gastrointestinal sistem kanserleri olmak üzere hematolojik, meme ve akciğer kanserleri ile de birliktelikleri raporlanmıştır². Ciltte ani başlayan ve haftalar içinde artan ancak yapılan araştırmalara ve sonrasında iki yıllık takibe rağmen malignite gelişimi gösterilemeyen seboreik keratoz olgusunu sunmayı amaçladık.

Aniden ortaya çıkan ve bir ay içinde giderek sayısı ve boyutları artan özellikle gövdede ve sırtta yerleşen, kaşıntısız cilt lezyonları nedeniyle Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 80 yaşında erkek hasta malignite araştırılması amacıyla kliniğimize yönlendirildi. Bilinen hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastanın dermatolojik muayenesinde göğüs ön yüzünde, boyunda ve sırtında çok sayıda kahverengi-siyah, sınırları net seçilen, hiperkeratotik, makülo-papüler lezyonlar izlendi. Altta yatan malignite olasılığına yönelik olarak yapılan laboratuvar incelemelerinde ve tüm abdomen ultrasonografik incelemede malignite düşündürülecek bulgu izlenmedi. Üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve kolonoskopisi de normal bulunan hastaya toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografi uygulandı ancak malignite ile uyumlu görünüm saptanmadı. Ürolojik muayenesi ve baş boyun muayenesinde de seboreik keratoz

oluşumuna yol açabilecek bir patoloji saptanmaması üzerine hasta takibe alındı. Periyodik fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri ile iki yıllık sürede malignite gelişmediği bununla birlikte bir ay içinde ortaya çıkan seboreik keratozların sayısında ve boyutlarında da değişiklik meydana gelmediği izlendi.



Resim 1. Sırt ve gövdenin sağ yanındaki çok sayıda kahverengi-siyah seboreik keratozlar

Derinin sık görülen benign ve tümöral lezyonları arasında yer alan seboreik keratoz, epidermal keratinositlerden köken alan, değişik boyutlarda, düzensiz yüzeyle, sıklıkla kahverengi tonlarında, çoğunlukla kaşıntısız, tek veya çok sayıda papül, nodül veya plaklar şeklinde görülen lezyonlardır. Etiyopatogenezi net olarak ortaya konulamamış olsa

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hüseyin Savaş Göktürk, Baskent Üniversitesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Konya, Turkey, E-mail: savasgokturk@yahoo.com

Geliş tarihi/Received: 02.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 18.01.2016

da, paraneoplastik olarak ortaya çıkan lezyonların tümörden salgılanan büyüme faktörlerinin keratinositler üzerindeki proliferatif etkisi ile geliştiği öne sürülmektedir. Bununla birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde (Fibroblast Growth Factor receptor-3 (FGFR3) ve kronik ultraviyole hasarının oluşumunu kolaylaştırdığı düşünülmektedir³.

Müköz membranlar, el ve ayak tabanları dışında vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle birlikte sıklıkla gövdenin üst kısmında (%76), el sırtında (%38) ve yüzde (%21) yerleşmektedir^{1,2}. Bizim olgumuzda da göğüs ön yüzünde, boyunda ve sırtında çok sayıda kahverengi-siyah, sınırları net seçilen, hiperkeratotik, makülo-papüler lezyonlar mevcuttu ve kaşıntısızdı (Resim 1).

İleri yaştaki insanların büyük bölümünde az veya çok sayıda irili ufaklı seboreik keratozlar bulunabilir. Bazen bir hastada yüzlerce hatta binlerce lezyon tüm vücuda dağılmış olarak bulunabilir. Genellikle bu tablo uzun yıllar içinde yavaş yavaş oluşur ve sistemik hastalık yönünden özel bir önem taşımaz. Ancak, vücudun değişik bölgelerinde ani olarak ortaya çıkan, sayıları bir anda artan veya hızlı büyüme gösteren çok sayıda seboreik keratozların varlığı Leser-Trélat belirtisi olarak tanımlanmıştır. Bu belirtinin internal malignitelere, özellikle de gastrointestinal adenokanserler (mide, kolon), bazen de meme kanseri, akciğer kanseri, genitouriner ve lenfoproliferatif malignitelere eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu belirtinin maliniteden önce, sonra ve bazen de malinite ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir. LT benzeri cilt lezyonlarının HIV enfeksiyonu, yaygın dermatit ve kalp transplantasyonu gibi malignite ilişkili olmayan durumlarda da ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu tablo bazen pruritus ve akantozis nigrikans ile birlikte de olabilmektedir^{4,5}.

Malignite ile birlikteliği iyi tanımlanmış olan çok sayıda dermatolojik belirtiyi "Paraneoplastik Dermatoz" olarak tanımlanmaktadır. Bazı otörler tarafından bu ilişkinin ortaya konulabilmesi için gereken ölçütler öne sürülmüştür. Bu kriterlere göre; hem neoplastik hastalık hem de paraneoplastik

bulgu eş zamanlı ortaya çıkmalı, birbirlerine paralel seyir göstermeli, cilt lezyonu genetik bir sendrom ile ilişkili olmamalı, paraneoplastik belirtiyi ile ilişkilendirilen spesifik bir neoplastik hastalık olmalıdır⁶. Literatürde çok sayıda olgu bulunsa da yaş ile birlikte hem malignitelerin hem de seboreik keratozların sıklığının artması nedeniyle bazı otörler tarafından paraneoplastik olarak kabul edilmesi tartışmalıdır. Ani başlayan ve süratle çoğalan seboreik keratoz olgularında Leser-Trelat Belirtisi, eşlik eden malignite saptanması durumunda ise Leser-Trelat Sendromu olarak tanımlanması önerilmiştir^{7,8}.

Gastrointestinal kanserler ile ilişkili olabilecek cilt lezyonlarının tanınması primer hastalığın daha erken saptanması ve belirli durumlarda prognozun daha iyi olmasına katkıda bulunabilmektedir. Sonuç olarak, LT belirtisi paraneoplastik bir sendrom olarak kabul edebilirse de bu belirtiyeye olguların tamamında bir iç organ malignitesinin eşlik etmediği de unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schwartz RA. Sign of Leser-Trélat. J Am Acad Dermatol. 1996;35:88-95.
2. Safa G, Darrieux L. Leser-trélat sign without internal malignancy. Case Rep Oncol. 2011;4:175-7.
3. Ellis DL, Yates RA. Sign of Leser-Trélat. Clin Dermatol. 1993;11:141-8.
4. Hsu C, Abraham S, Campanelli A, Saurat JH, Piguet V. Sign of Leser-Trélat in a heart transplant recipient. Br J Dermatol. 2005;153:861-2.
5. Inamadar AC, Palit A. Eruptive seborrheic keratosis in human immunodeficiency virus infection: a coincidence or 'the sign of Leser-Trélat'? Br J Dermatol. 2003;149:435-6.
6. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. Dermatol Clin. 2008;26:17-29.
7. Ahmad B, Pierson N, Adnan MM, Phan M, Jenkins J, Pant S et al. Distant skin metastases as primary presentation of gastric cancer. J Community Support Oncol. 2015;13:156-8.
8. Canpolat F, Cemil BÇ, Eskioğlu F, Çoban İ. Leser-Trelat belirtisi. Dermatoz. 2010;1:15-7.

EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Buerger disease with cardiac involvement in a young patient

Genç bir hastada kardiyak tutulumla seyreden Buerger hastalığı

Mehmet Atay¹, Onur Saydam¹, Osman Yaşar Işıklı¹, Mete Gürsoy², Vedat Bakuy³

¹Karaman Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği; Karaman, Turkey

²International Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul; Turkey

³Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):408-410:

Dear Editor,

Buerger's disease was first entered the literature as endarteritis obliterans and later it was identified as obliterating thromboangitis by Buerger¹. Buerger's disease is an inflammatory occlusive disease primarily affects the small and medium-sized muscular arteries of the extremity. In the diagnostic criteria of Buerger's disease; smoking, infrapopliteal arterial occlusive lesion, upper extremity vascular involvement or phlebitis migrans, the absence of other risk factors for cardiovascular perspective and a young age can be considered². In this case, we present a patient with a rare seen cardiac involvement in Buerger's disease.



Figure 1. Third finger necrosis

26 years old male patient was first admitted to the hospital with moderate left lower extremity claudication. Buerger diagnosed patient's medical treatment started with pentoxifyllinum, bencyclane fumarate and acetylsalicylic acid and began to be followed. During his follow—ups the patient was admitted to the emergency service with chest pain and diagnosed with myocardial infarction (MI) 2 times in 1 year. His first angiography showed mid

70% lesion in the LAD artery and subtotal occlusion in the second diagonal branch (Figure 1).

Drug induced stent mounted in the mid region of LAD artery. The patient was discharged with klopıdrogel and acetylsalicylic acid treatment. Patient quitted smoking after hospitalization. The patient was incompatible with his follow-ups and 5 months after his first MI the patient was again admitted to the hospital with chest pain and severe left lower extremity claudication. After the first examinations the patient was diagnosed with acute ST-elevation MI and coronary angiography and peripheral angiography was scheduled.

Coronary angiography showed in-stent thrombosis and in the peripheral angiography there was no significant lesions in the abdominal aorta, bilateral iliac, femoral and popliteal arteries but contrast transition to infrapopliteal vascular structures was going through collaterals (Figure 2A,2B). Percutaneous coronary balloon angioplasty was applied to in-stent thrombosis and thrombolytic therapy was applied to the patient. The patient was discharged after the succeed hospital period. Again the patient was incompatible with his follow-ups and 6 months after his last hospitalization he was admitted to the hospital. There were necrotic wounds on the left foot third finger and open sores on the left hand second and third finger (Figure 3). The upper extremity arterial Doppler was reported as bilateral monophasic flows in the left radial and ulnar arteries. The lower extremity arterial Doppler showed monophasic flow in the left infrapopliteal vascular structures. The patient was scheduled for

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Atay, Karaman Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Karaman, Turkey. E-mail: drataym@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 13.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 23.11.2015

contrast enhanced CT. Contrast enhanced CT of the patient showed there was no suitable lesion for surgical intervention. Orthopedics department were included in recommendations. Cilostazol was added to medical treatment and was discharged from the hospital. Burger's disease often occurs between 25-

40 years of age in male smokers. Burger's pathological features of the disease have been demonstrated for the first time in 1879. The difference from the atherosclerotic disease was first described by Buerger. The most important etiological factor is shown to be smoking³.



Figure 2. A. Coronary arterial angiographical image; B:Peripheral angiographical images,normal superficial femoral artery and popliteal artery images; C: Distal peripheral arterial image, corkscrew collateral image.

Genetic factors, hypercoagulability, vascular endothelial structure and immunological mechanisms are also held responsible for the symptoms. Buerger's disease symptoms is considered as resting pain in the legs, ischemic ulceration especially in the distal extremities, Raynaud's phenomenon, mobile thrombophlebitis attacks, cold sensitivity. In the diagnostic criteria of Buerger's disease; smoking, infrapopliteal arterial occlusive lesion, upper extremity vascular involvement or phlebitis migrans, the absence of other risk factors like diabetes mellitus, hyperlipidemia or hypercoagulability for cardiovascular perspective and a young age can be considered^{4,5}.

Quitting smoking is the major treatment for Buerger's disease. Amlodipine or nifedipine as medical support is available for vasospasm. Additionally, antiplatelet agent such as acetylsalicylic acid and other agents as pentoxifylline and cilostazol can be used. Prostaglandin analogues are widely

used in non-surgical patients with advance disease. Also sympathectomy or permanent sympathetic blockade treatments are among the alternatives for preventing amputation^{6,7,8}. Systemic involvement of Buerger's disease does not seem very common. Buerger patients may have similar fundus findings as hypertensive retinopathy. A study conducted by Arslan⁷ and his collages showed this retinopathy cannot be associated with hypertension. Mavioğlu¹ and colleagues issued a case of patient with similar symptoms in 2013.

Detailed cardiac examination is important in terms of early diagnosis and treatment changes in Buerger's disease. Although rare, Buerger's disease may show systemic involvement. Therefore, patients diagnosed with Buerger's Diseases must be recognized promptly and detailed systemic examination must be done, for systemic involvement in order to treat the patient in time and to prevent further cardiovascular and systemic diseases.

REFERENCES

1. Mavioglu L, Mungan U, Özeke Ö, Ertan Ç, Özatik MA. Atipik tutulum gösteren Buerger hastalığı (tromboanjitis obliterans): olgu sunumu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2013;21:1039-42.
2. Sapmaz F, Kalkan İh, Güliter S, Atasoy P, İskemik kolitin nadir bir nedeni: Buerger's hastalığı , *Endoskopi Dergisi*. 2013;21:48-9.
3. Olin JW. Thromboangitis obliterans (Buerger's disease). In *Vascular Surgery*. 6th ed. (Ed RB Rutherford):404-19. Philadelphia, WB. Saunders, 2005.
4. Odabaşı D, Başel H, Ekim H, Burger hastalığında femoro-popliteal by-pass; olgu sunumu. *Van Tıp Dergisi*. 2010;17:103-107.
5. Mills JL Sr. Buerger's disease in the 21st century: diagnosis, clinical features, and therapy. *Semin Vasc Surg*. 2003;16:179-89.
6. Olin JW. Thromboangitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med*. 2000;343:864-9.
7. Arslan C, Altan H, Tanrıverdi S, Demirbaş M, Topçu K, Bozkurt AK, Buerger hastalığında göz tutulumunun araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2009;17:179-81.
8. Ates A, Yekeler I, Ceviz M, Erkut B, Pac M, Basoglu A et al. One of the most frequent vascular diseases in northeastern of Turkey: Thromboangitis obliterans or Buerger's disease (experience with 344 cases). *Int J Cardiol*. 2006;111:147-53.



EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Coexisting of unicornuate uterus and pelvic ectopic kidney: a rare case

Unikornu uterus ve pelvik ektopik böbrek birlikteliği: nadir görülen bir olgu

Burak Elmas¹, Erdinç Sarıdoğan¹, Sinem Tavşan¹, Mahmut Kuntay Kokanalı¹, Melike Doğanay¹

¹Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):411-413.

Dear Editor,

Normally, fusion of the müllerian ducts occurs between the 6th and 11th weeks of gestation to form the uterus, fallopian tubes, cervix, and proximal two-thirds of the vagina. But, failure of fusion or normal development or incomplete medial wall resorption of the müllerian ducts can result in a broad and complex spectrum of congenital abnormalities termed müllerian duct anomalies (MDAs). In literature, the prevalence of MDA varies widely, ranging from 1%–5% in the general population to 13%–25% among women with recurrent pregnancy loss¹.

Although some types of MDAs give any symptoms for long time, patients with MDA are known to have higher incidences of infertility, repeated first trimester spontaneous abortions, fetal intra-uterine growth retardation, fetal malposition, preterm labour and retained placenta². MDAs are also commonly associated with renal anomalies, with a reported prevalence of 30%–50%, including renal agenesis (most commonly unilateral agenesis), ectopia, hypoplasia, fusion, malrotation, and duplication. Therefore, diagnosis of MDAs is clinically important³.

Among MDAs, unicornuate uterus that results from complete or near-complete arrested development of one of the ducts constitutes approximately 20% of all cases⁴. As compared to other types, unicornuate uterus is more commonly associated with renal anomalies. It has been reported that renal anomalies are seen in roughly 40% of unicornuate patients. Renal agenesis is the most commonly reported anomaly, occurring in 67% of cases³.

We have reported coexistence of unicornuate uterus and pelvic ectopic kidney as a rare case. A 48 year-old nulliparous woman who was referred to our center suffered from menometrorrhagia, dyspareunia, and chronic pelvic pain, which had worsened over the previous 6 months. She had taken several progestin regimens and levanorgesterel intrauterine system for three years with persistence of abnormally uterine bleeding. Besides being diagnosed and adequately followed up for left pelvic kidney, her past histories were unremarkable. On physical examination, she was in no apparent distress with normal vital signs. A mild tenderness to palpation was elicited in the lower abdomen without rebound.

Pelvic examination demonstrated a normal 12-week size anteverted but nontender uterus and mild-to-moderately tender left adnexa. Her laboratory tests were within normal limits. A transvaginal ultrasound demonstrated a 15x12-cm heterogenous myomatous uterus containing so many myoma some of which supressing the endometrial cavity. A normal right ovary and left pelvic kidney was identified but left ovary could not be imaged. Our diagnosis was treatment resistance abnormal uterine bleeding due to myoma uteri. We offered to perform an operative hysteroscopy instead of a total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoopherectomy for the patient; however, she chose the latter. Preoperatively, PAP smear and endometrial biopsy were performed to rule out malignancy, which resulted in normal cytology and proliferative endometrium. During laparotomy, enlarged uterus due to multiple myoma with normal right adnexa was observed. But left ovary and tuba

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Burak Elmas, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Turkey, E-mail: burak_elmas88@hotmail.com.tr
Geliş tarihi/Received: 05.010.2015 Kabul tarihi/Accepted: 20.12.2015

were absent. At left iliac fossa ectopic kidney was seen (Figure 1). Intraoperatively it was consulted to the urology and confirmed that it was ectopic-located kidney and her ureter course was anatomically normal. Abdominal hysterectomy and right sided salpingo-oophorectomy was performed. In order to rule out an ectopic ovary, serum FSH and E2 levels were measured, postoperatively. Serum FSH and E2 levels were 65 IU and 18 pg/dL,

respectively, confirming that no ectopic ovarian tissue was present. Patient was discharged without any problem two days after the operation. Pathologic examination of the uterus and right ovary indicated a unicornuate uterus having so many subserous, intramural and submucous myoma and a normal cervix, as well as a proliferative endometrium together with a normal right ovary and tuba.



Figure 1. Intraoperative image of unicornuate uterus, right ovary and tuba. Near the retractor pelvic ectopic kidney is seen.

Unicornuate uterus is a kind of mullerian anomalies. Most patients remain asymptomatic unless the discovery is made as an incidental finding, as in our case. Ultrasound, hysteroscopy and magnetic resonance imaging can be used in diagnosis of unicornuate uterus. The view of laterally deviated, banana shaped hemiuterus helps to diagnosis unicornuate uterus. Ultrasound diagnosis is difficult in most cases. Cavity communicated or non-

communicated rudimentary horn is accompanied to unicornuate uterus in some cases. Complications associated with an isolated unicornuate uterus are usually related to the pregnancy outcome. These include prematurity, first- and second-trimester abortions, and intrauterine fetal demise⁵. The presence and location of the kidney in women with Mullerian anomalies must be determined. According to previous study, the unicornuate uterus is the most

common müllerian duct anomaly class that is associated with renal anomalies, occurring in roughly 40.5%⁵. The most common renal abnormality is renal agenesis, with reported numbers as high as 67%¹. Other less common renal anomalies are ectopic pelvic kidneys, horseshoe kidneys, malrotated kidneys, a duplicated renal pelvis, and a unilateral medullary sponge kidney⁵. Renal ectopy is the definition of being mature kidney place out of the renal fossa⁶. Renal ectopy is a result of not migration of fetal persistant kidney's to highest retroperitoneal area⁷. Incidence approximately 1/2000-3000. Ectopic kidney can be smaller and as a result of fetal lobulation be different in shape than normal kidney. Ureter goes into bladder in normal place. It occurs in both kidney and sex at same rate⁸. Renal ectopies can be seen at upper abdominal, lower abdominal, iliac, pelvic and opposite localization. The most frequent place is pelvis at a %55 incidence⁹. Some other abnormalities may be associated with ectopic kidneys. The contralateral kidney is abnormal in as many as 50% of patients. Contralateral renal agenesis occurs in 10%. Additional malformations of the cardiovascular, respiratory, genital or skeletal systems are common. Genital malformations in females including duplication of the vagina, bicornuate uterus and hypoplasia or agenesis of the uterus or vagina may cause problems during menstruation, conception, and pregnancy. The most common genital anomalies in males are hypospadias and cryptorchidism¹⁰. Ectopic kidney should also not be missed as a differential diagnosis in women who present with adnexal mass by the gynecologist.

In conclusion, woman with müllerian duct anomalies must be investigated about renal anomalies. In addition, it should be kept in mind that patient with the unicornuate uterus may have

also pelvic ectopic kidney although it is a rare association.

REFERENCES

1. Troiano RN, McCarthy SM. Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues. *Radiology*. 2004;233:19–34.
2. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal obstruction, tubal occlusions secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1998;49:944–55.
3. Li S, Qayyum A, Coakley FV, Hricak H. Association of renal agenesis and müllerian duct anomalies. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:829–34.
4. Heinonen PK. Clinical implications of the unicornuate uterus with rudimentary horn. *Int J Gynaecol Obstet*. 1983;21:145–50.
5. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril*. 2009;90:1886–94.
6. Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA: *Anomalies of the Upper Urinary Tract*. Campbell's Urology. 5th ed. Philadelphia: W.B Saunders Company. 1986:1665-741.
7. Hiroaka M. Medical management of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Int*. 2003;45:624-33.
8. Cinman NM, Okeke Z, Smith AD. Pelvic kidney associated diseases and treatment. *J Endourol*. 2007;21:836-42.
9. Copen DE. Developmental and positional anomalies of the kidney. In: *Pediatric Surgery*, 4th edition (Eds KW Ashcraft, JP Murphy, RJ Sharp, DL Sigalet, CL Snyder):681-9. Philadelphia, WB Saunders, 2000.
10. Malek RS, Kelalis PP, Burke EC. Ectopic kidney in children and frequency of association with other malformations. *Mayo Clin Proc*. 1971;46:461-7.



EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Varis semptomlarıyla başvuran inferior vena cava agenezisi olgusu: her varis opere edilmeli midir?

Inferior vena cava agenezisi case with venous insufficiency symptoms: should we operate all varicose veins?

Mehmet Atay¹, Onur Saydam¹, Osman Yaşar Işıklı¹, Fırat Kızılkaya²

¹Karaman Devlet Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği, ²Radyoloji Kliniği, Karaman, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):414-416:

Sayın Editör,

Toplumda sıklıkla görülen variköz venlerin tedavisi gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine bağlı olarak kolaylaşmıştır. 2000'li yıllardan önce ultrasonun yaygın olmaması ve tek tedavi seçeneğinin cerrahi olması varis hastalığının bu yıllarda tedavisinin gecikmesine sebep olmuştur¹. Renkli doppler ultrasonografinin(RDUS) yaygınlaşması ve yeni gelişen teknikler sonrasında endovenöz tedavi yöntemleri uygulanan hasta sayısında artmıştır. Varis operasyonlarının bu kadar sık olarak yapılması aklımıza her varis opere edilmeli midir sorusunu getirmektedir. Hastalığın ağırlığının değerlendirilmesi için sıklıkla 2004 yılında revize edilen ve hastaları klinik, etiyolojik, anatomik ve patofizyolojik bulgularına göre gruplandırdığımız CEAP sınıflamasından faydalanılmaktadır^{2,3}. Kliniğimize özellikle geceleri başlayan alt ekstremitte krampı ve venöz RDUS sonucunda vena safena magna'ya (VSM) sürekli reflü akımın izlendiği bir hastaya yaklaşımımızı sunduk.

Yirmi üç yaşında erkek hastada 2 yıldır bacak ağrısı ve bacaklarında şişlik olan hasta bu sorunları önemsememiştir. Ağrılarının artması üzerine kliniğimize başvurmuş. Hastanın yapılan muayenesinde bilateral alt ekstremitte yaygın variköz venleri olduğu görüldü (resim 1). Venöz RDUS sonucu VSM ve femoral vende sürekli reflü olarak raporlandı. CEAP sınıflamasına göre C2-3s,Es,As-d,Po ile tanımladığımız hastanın distal nabızları el ile palpabl idi. Batın muayenesinde yaygın variköziteler görülmesi üzerine bilgisayarlı

tomografik anjiyografi çekildi. Vena cava inferior (VCI) suprarenal, renal, infrarenal ve iliak segmentlerinin agenezik olduğu görüldü (resim 2). Hastada venöz yetmezliğin ve variköz dilatasyonların sebebi inferior vena cava agenezisi olduğu düşünülerek kompresyon çorabı, venoaktif ilaç ve varfarin tedavisi verilerek taburcu edildi. INR değeri 2,5 üzerinde tutulan hastanın takiplerinde semptomlarında rahatlama olduğu görüldü.

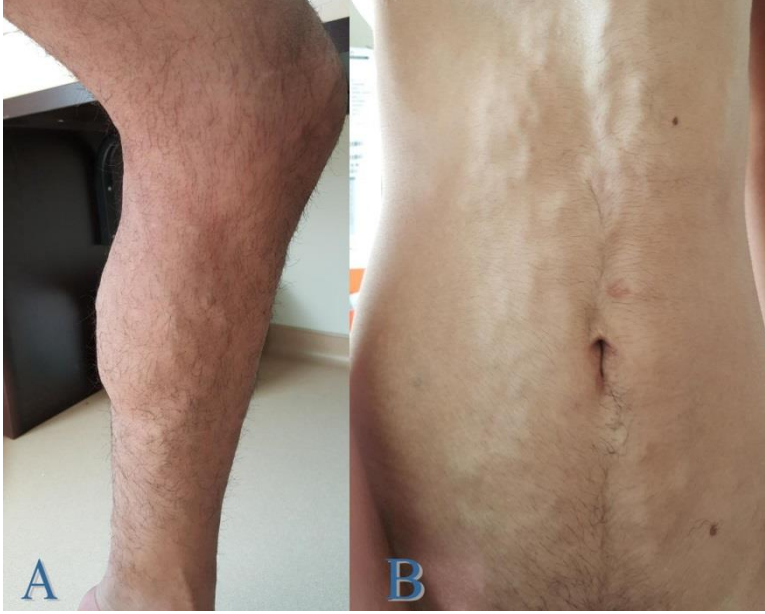
Normal VCI hepatic, prerenal, renal ve postrenal olmak üzere dört segmentten oluşur⁴. Bu segmentlerde meydana gelen değişiklikler VCI anomalileri olarak adlandırılmaktadır. VCI anomalileri literatürde yaklaşık %0,5-3 oranında görülmekte olup en sık görülen anomaliler duplikasyon ve transpozisyonlarıdır⁵. Özellikle genç bireylerde tekrarlayan derin ven trombozu varlığı VCI anomalilerini akla getirmelidir. Yapılan bir çalışmada derin ven trombozu geçiren 97 hastadan 31'inde venöz tromboz iliak venlerde görülmüş. Bu hastalardan 5'inde IVC anomalisi saptandığı belirtilmiş⁶.

VCI agenezisi ise nadir olarak görülmektedir. VCI yokluğu, suprarenal segmentin korunduğu veya tamamen yokluğu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Phair ve arkadaşları 16 yaşında bilateral bacak ülserleri olan bir hastayı sunmuşlar. Hastaya çekilen venöz RDUS'da iliofemoral venöz yapılar görüntülenememiş. Manyetik rezonans (MR) venografi yapılan hastada IVC agenezisi saptanmış. Kompresyon tedavisi ve yara bakımı ile hasta tedavi edilmiş⁷. Bizim olgumuzda hastanın çekilen

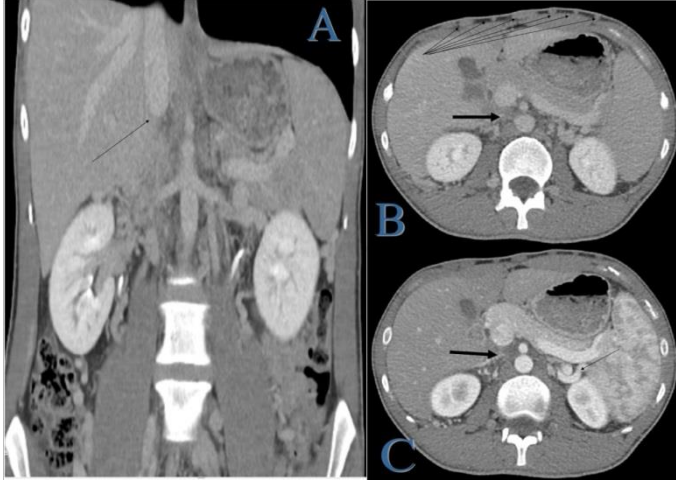
Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Mehmet Atay, Karaman Devlet Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Karaman, Turkey. E-mail: drataym@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 26.10.2015 Kabul tarihi/Accepted: 27.11.2015

bilgisayarlı tomografisinden görüldüğü üzere VCI tamamen agenezik idi. Kollateral venler aracılığıyla alt ekstremité drenajının sağlandığı görüldü. Variköz venler ve buna bağlı semptomlar nedeniyle

kliniğimize başvuran hastada yapılan RDUS sonucu sürekli venöz sistemde reflü olarak raporlandı. Bu olgularda tanı yöntemi olarak BBT,MR ve venografi yeterli olmaktadır⁵.



Resim 1: A: Hastada alt ekstremitéde dilate variköz venlerin görünümü, B: Batın üzerinde belirgin venöz kollateral oluşumu



Resim 2. A: Venöz fazda elde edilen koronal batın BT görüntüsünde VCI infra-renal yokluğu, B: Venöz fazda elde edilen aksiyel batın BT görüntüsünde VCI yokluğu ve ciltaltı kollateral vasküler görünümler, C: Arteriyel fazda elde edilen aksiyel batın BT görüntüsünde VCI yokluğu ve kollateral vasküler görünümler (ince ok venöz kollateralleri, kalın ok ise VCI yokluğunu göstermektedir.)

Variköz venler her zaman primer venöz hastalığın habercisi olmayabilir. Bazen başka bir patolojinin

semptomu olarak da karşımıza çıkmaktadır. Dikkatli bir fizik muayene altta yatan sebebi bulmamızda bize

yol gösterici olacaktır. Fizik muayeneye ek olarak venöz RDUS ve özellikle iliak venlerinde RDUS ile görüntülenmesi altta yatan patolojinin ayırımında önemlidir. Özellikle hastaya cerrahi endikasyon koyabilmek için altta yatan nedenlerin iyi bir şekilde analiz edilmesinin daha doğru olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz S. Variköz venlerde endovenöz tedavi, Türkiye Klinikleri J Radiology-Special Topics. 2012;5:165-71.
2. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. 2004;40:1248-1252.
3. Çakır H, Tuncel Ç, Uncu H, Yıldız G, Çetinoğlu M, Özsöyler İ. Varis cerrahisi erken dönem sonuçlarımız. Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi. 2012;19:234-6.
4. Bass JE, Redwine MD, Kramer LA, Huynh PT, Harris JH Jr. Spectrum of congenital anomalies of the inferior vena cava: cross-sectional imaging findings. Radiographics. 2000;20:639-52.
5. Rahman A, İlkay E, Burma O, Tetik Ö, Uyar İS. Vena kava inferior dublikasyonu: olgu sunumu. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi. 1998;6:57-9.
6. Obernosterer A, Aschauer M, Schnedl W, Lipp RW. Anomalies of the inferior vena cava in patients with iliac venous thrombosis, Ann Intern Med. 2002;136:37-41.
7. Phair J, Trestman E, Stableford J. Venous status ulcers due to congenital agenesis of the inferior vena cava in a 16-year-old male. Vascular. 2016;24:106-8.

EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Yabancı cisim aspirasyonu şüphesinde klinik takip mi, radyolojik takip mi?

In suspicion of foreign body aspiration, clinical follow up or radiological follow up?

Murat Öncel¹, Güven Sadi Sunam¹, Hüseyin Yıldırım¹, Aysun Özdemirkan², Serdal Bozdoğan²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, ²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):417-419.

Sayın Editör,

Yabancı cisim aspirasyonları çocukluk çağında sık karşılaşılan klinik durumlardan biridir. Anamnez, klinik ve radyolojik bulgular yabancı cisim aspirasyonu tanısında önemli olsa da bulguların normal olması şüpheli olgularda tanıyı dışlamaz. Şüpheli olgularda klinik takiplerde ve radyolojik olarak akciğer grafisi takiplerinde patolojik bulguların olması yabancı cisim açısından tekrar değerlendirilmesini ve bronkoskopi ile kontrolünü gerektirir.

Olgumuz 15 aylık erkek hasta, ailesi tarafından elma yerken aniden başlayan öksürük şikayeti ile çocuk

acil servisine başvurdu. Hastanın acildeki değerlendirilmesinde genel durumu iyi, çevresi ile ilgili ve ara ara gelen kuru öksürük mevcuttu. Solunum zorluğu yoktu, başvurusunda oksijen saturasyonu %96'dı.

Solunum sesleri bilateral eşit ve bilateral minimal ronküs oskulte edildi. Direkt akciğer grafisinde patolojik bulgusu yoktu (Resim 1). Hasta klinik takibi amacıyla çocuk hastalıkları servisine yatırıldı. Klinik takiplerinde solunumsal yakınması olmayan hastanın ertesi gün çekilen kontrol akciğer grafisinde sol hemitoraksta havalanma artışı olması üzerine bronkoskopi planlandı (Resim 2).



Resim 1. Hastaneye ilk başvurusunda çekilen akciğer grafisi



Resim 2. Klinik takibi sırasında çekilen akciğer grafisinde solda havalanma artışı



Resim 3. Bronkoskopi ile çıkarılan elma parçası



Resim 4. Bronkoskopi sonrası çekilen akciğer grafisi

Ameliyathane şartlarında elektrokardiografi (EKG), noninvasiv kan basıncı, kapnograf ve pulse oksimetre monitorizasyonu yapıldı. Hastaya 1 mg/kg'dan lidokain HCl, 2 mg/kg'dan propofol, 1 mcg/kg'dan fentanil ve 0.6 mg/kg'dan rokuronyum bromür ile induksiyon uygulandı. Maske ile ventilasyonunda güçlükle karşılaşılmadı. Yapılan rijid bronkoskopide sol ana bronşu totale yakın tıkayan elma parçasına ulaşıldı, forseps ile çıkarıldı (Resim 3). Hastanın bronkoskopi sonrası kontrol akciğer grafisi normal olarak görüldü (Resim 4), bir gün klinik gözlemden sonra sorunsuz olarak taburcu edildi.

Üç yaş altı çocuklarda birçok objenin tanımı ağız yoluyla yapıldığından ve nöromusküler koordinasyon daha gelişmediğinden dolayı yabancı cisim aspirasyonları görülmektedir¹. Yabancı cisimler hayatı tehdit eden niteliklerde olup acil olarak alınmaları gerekmektedir. Bazen bu cisimler atıf hikaye ve klinik bulguları nedeniyle radyolojik olarak tanımsız kalmaktadırlar². Akciğer grafileri, şüphelenilen vakalarda rutin olarak bronkoskopi öncesinde alınmalı ve takip süresince radyolojik değişiklikler not edilmelidir. Normal bir grafiden bizim vakamızda görüldüğü gibi mediastinal şifte kadar olan bir spekturumda değişiklikler görülmektedir. Vakamızda hastane başvurusunda bilateral ronküs osküle edilmesine rağmen radyolojik bulgunun normal olması ve sonrasında sol amfizem gelişmesi, yabancı cismin yer değiştirerek muhtemelen trakeadan sol bronşa ilerlediğini ve radyolojik bulgu verdiğini göstermektedir. Geçiken vakalarda eğer hasta anamnez vermiyorsa radyolojik takipler etkili olmaktadır³. Klinik olarak stabil seyredebilen bir hastanın radyolojik takibi mutlak

gereklidir. Tek taraflı obstrüktif amfizem bulgusu yabancı cisim aspirasyonlarında çok değerli bir bulgudur. Fiziopatolojisinde bronş ağzına oturmuş bir yabancı cismin o kısma giren havanın çekvalf mekanizması ile hapsine dayanmaktadır⁴. Tanı konulması yaklaşık olarak 1 hafta olmuş hastalarda atelektazi ve pnömoni görülebilir. Hastayı doktora getiren sebeplerin başında öksürük, hışıltılı solunum ve özellikle aspirasyon sonrası başlayan irrite edici öksürük yatmaktadır⁵. Uzun dönemde ise bu öksürükle beraber inflamasyon, ateş başlamaktadır. Eğer bu bulgularla radyolojik görüntüler birleştirilerek desteklenirse mutlak bronkoskopi endikasyonu doğmaktadır.

Tecrübelerimize göre daha önce hiçbir şey yokken bir şey yedikten sonra öksürük başlayan hastalarda takip olanağı olmayan yerlerde bronkoskopi endikasyonu doğmaktadır. Bununla birlikte negatif radyoloji bulgusu olan hastalarda yabancı cisim ekarte edilmiş değildir. Mediastinal şift ve hava hapsi ise çok değerli bulgulardan sayılmakla birlikte genellikle yabancı cisimlerin proksimal hava yollarına yerleştiğinin habercisidir.

Bilgisayarlı tomografi anamnezi şüpheli geçmeyen pnömonisi olan hastalarda endobronşial bir obstrüksiyonu gösterme açısından önemlidir. Özellikle organik maddelerin şişerek zaman içerisinde obstrüksiyon oluşturmasında yardımcı olabilmektedir ayrıca atelektazileri göstermede mükemmeldir. Tespit edilen yabancı cismi çıkarmada rijid bronkoskop kullanılmaktadır. Ana bronşa ve trakeaya yerleşen yabancı cisimler de hızlı ve doğru bir biçimde forseps yardımı ile çıkartılmaktadır.

Sonuç olarak trakeobronşial yabancı cisimler tanı aşamasında radyolojik görüntüler özellikle anamnez ile birleştirilerek değerlendirilmelidir. Görüntüsel anomaliler içerisinde ise mediastinal şift ve tek taraflı havalanma fazlalığı önemli bulgulardandır.

KAYNAKLAR

1. Paşaoğlu I, Doğan R, Demircin M, Hatipoğlu A, Bozer AY. Bronchoscopic removal of foreign bodies in children: retrospective analysis of 822 cases. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;39:95-8.
2. Franzese CB, Schweinfurth JM. Delayed diagnosis of a pediatric airway foreign body: case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2002;81:655-6.
3. Messner AH. Pitfalls in the diagnosis of aerodigestive tract foreign bodies. *Clin Pediatr (Phila).* 1998;37:359-65.
4. Lange S, Walsh G. *Radiology of Chest Disease*, 2nd ed. Stuttgart, Thieme, 1998.
5. Lemberg PS, Darrow DH, Holinger LD. Aerodigestive tract foreign bodies in the older child and adolescent. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105:267-71.



EDİTÖRE MEKTUP/LETTER TO THE EDITOR

Keilitis granülozmatosalı iki olgu sunumu

Two cases of cheilitis granulomatosa

Emine Tuğba Alataş¹, Asude Kara², Gürsoy Doğan¹, Hilal Semra Hançer¹, Ceyda Tetik Aydoğdu¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı; Muğla, Turkey

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği; Muğla, Turkey

Cukurova Medical Journal 2016;41(2):420-421.

Sayın Editör,

Keilitis granülozmatosa sıklıkla üst dudakta veya her iki dudakta görülen, önceleri epizodik iken daha sonra kalıcı olan ödemle ve histopatolojik olarak granülom formasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Rekürren fasiyal sinir paralizisi, skrotal dil ve orofasiyal ödem triadı ile bilinen Melkersson-Rosenthal sendromunun bulgularından birisidir. Bu sendromda klasik triadın görülmesi nadirdir ve genellikle monosemptomatik veya oligosemptomatik tutulum izlenir. Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber, genetik yatkınlık, immün yetmezlik, enfeksiyöz etkenler, besin intoleransı, stres gibi birçok faktör suçlanmıştır. Nadir görülen bir dermatoz olup genellikle 10-30 yaşlar arasında ve kadınlarda sık görülmektedir^{1,2,3}. Burada 27 ve 35 yaşlarında keilitis granülozmatosalı iki kadın olgu sunulmaktadır.

Sunulan ilk olgu yirmi yedi yaşında kadın hasta olup alt dudakta şişlik şikayeti ile başvurdu. Hasta şikayetin uzun yıllardır devam ettiğini, dudağındaki şişliğin aniden geliştiğini ve yaklaşık bir ayda gerilediğini belirtti. Özgeçmişinde küçük yaşlarda yüz felci geçirdiğini belirten hastanın ailesinde ve çocuklarında benzer şikayetler olmadığı öğrenildi. Sistemik muayenede yüzün sağ tarafında periferik fasiyal paralizi izlendi. Dilde patolojik bulgu saptanmadı. Dermatolojik muayenede; alt dudakta ödem izlendi. Hastaya “Melkersson Rosenthal Sendromu” tanısı konularak 2 kez intralezyonel triamsinolon asetonid tedavisi uygulandı ve oral doksisisiklin tedavisi başlandı. Alt dudaktaki ödemde gerileme izlenirken, dudağın normal boyutlarına

gelmediği görüldü. Sekiz ay boyunca devam eden izlemde bir kez atağın tekrarladığı gözlemlendi.

İkinci olgumuz otuz beş yaşında kadın hasta olup ilk kez 5 yıl önce diş çekimi sonrasında gelişen üst dudakta şişlik şikayeti ile başvurdu. Şişliğin ayda bir kez meydana geldiğini ve bir süre sonra kendiliğinden gerilediğini; ancak tamamen eski haline dönmediğini belirtti. Özgeçmişinde 7 yaşında yüz felci geçirdiği, soygeçmişinde özellik olmadığı öğrenildi. Sistemik muayenede sağ yüz bölgesinde periferik paralizi saptanan hastanın dil üst yüzeyinde yarıklar izlendi. Dermatolojik muayenesinde; üst dudakta ödem saptandı. Hastaya “Melkersson Rosenthal Sendromu” tanısı konularak oral roksitromisin 300 mg/gün tedavisi başlandı. 2 ay sonundaki izlemde dudaktaki ödemde gerileme izlendi.

Keilitis granülozmatosa önceleri epizodik iken daha sonra kalıcı olan fasiyal ödemle ve histopatolojik olarak granülom formasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Rekürren fasiyal sinir paralizisi, skrotal dil ve orofasiyal ödem triadı ile bilinen Melkersson-Rosenthal sendromunun bulgularından birisidir. Bu sendromda klasik triadın görülmesi nadirdir ve genellikle monosemptomatik veya oligosemptomatik tutulum izlenir¹.

Skrotal dil veya fasiyal paralizi olmadan sadece keilitis granülozmatosa varlığı Miescher sendromu olarak adlandırılır. 1985 yılında Wienssenfield tarafından orofasiyal granülozmatosis tanımı öne sürülmüştür. Günümüzde hem keilitis granülozmatosa hem de Melkersson-Rosenthal

sendromu orofasyal granülo-matozis-in alt grubu olarak kabul edilir⁴.

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte otozomal dominant olduğu 9p 11 kromozomunun sorumlu gen olduğu öne sürülmüştür⁴. Genetik yatkınlık, immün yetmezlik, enfeksiyöz etkenler, besin intoleransı, stres gibi birçok faktör suçlanmıştır³. Ayrıca allerjik reaksiyonlar, odontojenik enfeksiyonlar, otoimmün durumlar, Crohn hastalığı ve sarkoidoz suçlanan faktörler arasındadır⁴. Genç erişkinlerde görülen bir tablo olmakla birlikte literatürde bir çocuk hastada da bildirilmiştir⁵. Her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekle birlikte 220 vakalık bir seride en sık kadınlarda görüldüğü öne sürülmüştür⁶.

Ayrırcı tanıda anjiyoödem, derin mikoz, yabancı cisim reaksiyonları, mikobakteri enfeksiyonları, sarkoidoz,

Crohn hastalığı ve Wegener granülo-matozu düşünülmalıdır^{7,8}. Olgularımızda ödemin persistan seyretmesi nedeniyle anjiyoödemden ayırdık. Gastrointestinal ve solunum sistemi muayenelerinin normal olduğu için sarkoidoz, Crohn hastalığı ve Wegener granülo-matozunu ekarte ettik.

Tedavide intralezyonel steroid, oral tetrasiklin, oral roksitromisin, dapson ve son yıllarda infliksimab önerilmektedir^{4,9}. Olgumuzun birine intralezyonel triamsinolon asetonid ve oral doksisisiklin, diğere-ne oral roksitromisin tedavisi başladık. Hastaların izleminde lezyonlarda gerileme saptadık.

Sonuç olarak keilitis granülo-matosalı iki kadın olgu sunulmaktadır. Bu hastalıkta etyoloji tam olarak bilinmediğinden tedavisi zordur. Ayrıca ayrırcı tanıda pekçok hastalık olduğu için multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir.



Resim 1. Alt dudakta ödem (1. olgu)



Resim 2. (A) Üst dudakta ödem (B) Üst dudakta ödem ve skrotal dil (2. olgu)

KAYNAKLAR

1. Rangdhol RV, Madhulika N, Dany A, Jeelani S, Asokan GS. Idiopathic orofacial granulomatosis-a diagnostic and treatment challenge. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:ZD07-10.
2. Bohra S, Kariya PB, Bargale SD, Kiran S. Clinicopathological significance of Melkersson-Rosenthal syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015:2015.
3. Allen CM, Camisa C. Oral disease. In *Dermatology*. 3rd. ed. (Eds JL Bologna, JL Jorizzo, RP Rapini):1149-68. Philadelphia, Elsevier, 2012.
4. Vibhute NA, Vibhute AH, Daule NR. Cheilitis granulomatosa: a case report with review of literature. *Indian J Dermatol.* 2013;58:242.
5. Olivier V, Lacour JP, Castanet J, Perrin C, Ortonne JP. Cheilitis granulomatosa in a child. *Arch Pediatr.* 2000;7:274-7.
6. Zimmer WM, Rogers RS, 3rd, Reeve CM, Sheridan PJ. Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. a study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74:610-9.
7. Baykal C. Ağz hastalıkları. *Dermatoloji Atlası.* 3.Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 2012.
8. Critchlow WA, Chang D. Cheilitis granulomatosa: a review. *Head Neck Pathol.* 2014;8:209-13.
9. Ishiguro E, Hatamochi A, Hamasaki Y, Ishikawa S, Yamazaki S. Successful treatment of granulomatous cheilitis with roxithromycin. *J Dermatol.* 2008;35:598-600.



YAZARLARA BİLGİ

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayınlarından biri olup 3 ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında) yılda dört kez yayınlanır. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) tıbbi bilimleri (temel tıp, dahili tıp ve cerrahi tıp) ile ilgili deneysel, klinik araştırma makaleleri, olgu sunumları ve davetli gözden geçirme yazılarına yer verilir. Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), ulusal ve uluslararası ilgili tüm tıbbi kurum ve kişilere ücretsiz olarak ulaşmayı hedefleyen bilimsel bir dergidir.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), yayınlanmak üzere gönderilen yazıları aşağıda belirtilen şekillerde kabul eder:

- Orijinal araştırmalar,
- Olgu sunumları,
- Derlemeler (gözden geçirme yazıları)
- Editöre mektup
- Kitap değerlendirmeleri

Genel İlkeler

Daha önce yayınlanmamış ya da yayınlanmak üzere başka bir dergide halen değerlendirilmemiş ve her bir yazar tarafından onaylanan makaleler Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)'nde değerlendirilmek üzere kabul edilir.

Yayın kurulu, yazarların iznini alarak yazıda biçimsel ve içerik değişiklikleri yapabilir. Editör ve dil editörleri dil, imlâ ve kaynakların Index Medicus'ta geçtiği gibi yazılmasında ve ilgili konularda tam yetkilidir.

Eğer makalede daha önce yayınlanmış alıntı yazı, tablo, resim vs. mevcut ise makale yazarı, yayın hakkı sahibi ve yazarlarından yazılı izin almak ve bunu makalede belirtmek zorundadır. Gerekli izinlerin alınmamasından yazar(lar) sorumludur.

Bilimsel toplantılarda sunulan özet bildirimler, makalede belirtilmesi koşulu ile kaynak olarak kabul edilir. Editör, Cukurova Medical Journal'a (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise, gelen yazıyı yurtiçinden ve /veya yurtdışından en az iki hakemin değerlendirmesinden geçirir, hakemler gerek gördüğü takdirde yazıda istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıldıktan sonra yayınlanmasına onay verir.

Yayına kabul edilmeyen makale, resim ve fotoğraflar yazarlara geri gönderilmez.

Etik

Bilimsel Sorumluluk

Makalelerin bilimsel ve etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Gönderilen makalede tüm yazarların akademik ve bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır, bu bağlamda "yazar" yayınlanan bir araştırmanın kavramsallaştırılmasına ve desenine, verilerin elde edilmesine, analizine ya da yorumlanmasına belirgin katkı yapan, yazının yazılması ya da bunun içerik açısından eleştirel biçimde gözden geçirilmesinde görev yapan birisi olarak görülür. Yazar olabilmenin diğer koşulları ise, makaledeki çalışmayı planlamak veya icra etmek ve / veya revize etmektir. Fon sağlanması, veri toplanması ya da araştırma grubunun genel süpervizyonu tek başına yazarlık hakkı kazandırmaz. Yazar olarak gösterilen tüm bireyler sayılan tüm ölçütleri karşılamalıdır ve yukarıdaki ölçütleri karşılayan her birey yazar olarak gösterilebilir.

Çok merkezli çalışmalarda grubun tüm üyelerinin yukarıda belirtilen şartları karşılaması gereklidir. Yazarların isim sıralaması ortak verilen bir karar olmalıdır. Tüm yazarlar yazar sıralamasını Telif Hakkı Devri Formu imzalı olarak belirtmek zorundadırlar. Yazarların tümünün ismi yazının başlığının altındaki bölümde yer almalıdır.

Yazarlık için yeterli ölçütleri karşılamayan ancak çalışmaya katkısı olan tüm bireyler “teşekkür / bilgiler” kısmında sıralanmalıdır. Bunlara örnek olarak ise sadece teknik destek sağlayan, yazıya yardımcı olan ya da sadece genel bir destek sağlayan kişiler verilebilir. Finansal ve materyal destekleri de belirtilmelidir. Yazıya materyal olarak destek veren ancak yazarlık için gerekli ölçütleri karşılamayan kişiler "klinik araştırmacılar" ya da "yardımcı araştırmacılar" gibi başlıklar altında toplanmalı ve bunların işlevleri ya da katılımları "bilimsel danışmanlık yaptı" "çalışma önerisini gözden geçirdi" "veri topladı" ya da "çalışma hastalarının bakımını üstlendi" şeklinde belirtilmelidir. Teşekkür (acknowledgement) kısmında belirtilecek bu bireylerden de yazılı izin alınması gerekmektedir.

Etik Sorumluluk

Çukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi), 1975 Helsinki Deklarasyonu'nun 2000 yılında revize edilen İnsan Deneyleri Komitesi'nin (www.wma.net/le/policy/b3.htm) etik standartlarına uymayı ilke edinmiş bir dergidir. Bu yüzden Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi yayınlanmak üzere gönderilen yazılarda, klinik deneylere katılan denekler ile ilgili olarak belirtilen komitenin etik standartlarına uyulduğunun mutlaka belirtilmesi gerekmektedir. Gerekli olduğunda yazarlardan deneyin türüne göre gerekli olan yerel veya ulusal etik komitelerden alınan onay yazıları editör tarafından istenebilir. Bununla birlikte deney katılan kişi/ hasta'lardan, hastalar eğer temyiz kudretine sahip değilse vâsilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındığını belirten bir yazı ile beraber tüm yazarlar tarafından imzalanmış bir belgenin editöre gönderilmesi gerekmektedir.

Bu tip çalışmaların varlığında yazarlar, makalenin YÖNTEM (LER) bölümünde bu prensiplere uygun olarak çalışmayı yaptıklarını, kurumlarının etik kurullarından ve çalışmaya katılmış insanlardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" aldıklarını belirtmek zorundadırlar.

Çalışmada "hayvan" kullanılmış ise yazarlar, makalenin YÖNTEM (LER) 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 zorundadırlar. Hayvan deneyleri rapor edilirken yazarlar, laboratuvar hayvanlarının bakımı ve kullanımı ile ilgili kurumsal ve ulusal rehberlere uyup uymadıklarını yazılı olarak bildirmek zorundadırlar.

Olgu sunumlarında da hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alınmalıdır.

Makalelerin etik kurallara uygunluğu yazarların sorumluluğundadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, yayınladığı makalelerde ticarî kaygılardan uzak ve konu ile ilgili en iyi etik ve bilimsel standartlarda olması şartını gözetmektedir.

Editör ve yayıncı, reklâm amacı ile dergide yayınlanan ticarî ürünlerin özellikleri ve açıklamaları konusunda hiçbir garanti vermemekte ve sorumluluk kabul etmemektedir. Eğer makalede doğrudan veya dolaylı ticarî bağlantı veya çalışma için maddî destek veren kurum mevcut ise yazarlar; kaynak sayfasında, kullanılan ticarî ürün, ilaç, ilaç firması v.b. ile ticarî hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar) bildirmek zorundadır.

Hastalar ve Çalışmaya Katılanların Gizlilik ve Mahremiyeti

Hastalardan izin alınmadan mahremiyet bozulamaz. Hastaların ismi, isimlerinin baş harfleri ya da hastane numaraları gibi tanımlayıcı bilgiler, fotoğraflar ve soy ağacı bilgileri v.b. bilimsel amaçlar açısından çok gerekli olmadıkça ve hasta (ya da anne-baba, ya da vasisi) yazılı bilgilendirilmiş olur (rıza) vermedikçe basılmazlar.

Özellikle olgu bildirimlerinde, çok gerekli olmadıkça hasta ile ilgili tanımlayıcı ayrıntılar çıkarılmalıdır. Örneğin, fotoğraflarda göz bölgesinin maskelenmesi kimliğin gizlenmesi için yeterli değildir. Eğer veriler kimliğin gizlenmesi için değiştirildiyse yazarlar bu değişikliklerin bilimsel anlamı etkilemediği konusunda güvence vermelidirler. Bilgilendirilmiş olur (rıza) alındığı da makalede belirtilmelidir.

Editör, Yazar(lar) ve Hakemlerle İlişkiler

Editör makalelerle ilgili bilgileri (makalenin alınması, içeriği, gözden geçirme sürecinin durumu, hakemlerin eleştirileri ya da varılan sonuç) yazarlar ya da hakemler dışında kimseyle paylaşmaz.

Editör hakemlere gözden geçirme için gönderilen makalelerin, yazarların özel mülkü olduğunu ve bunun imtiyazlı bir iletişim olduğunu açıkça belirtir. Hakemler ve yayın kurulu üyeleri topluma açık bir şekilde makaleleri tartışamazlar. Hakemlerin kendileri için makalelerin kopyalarını çıkarmalarına izin verilmez ve editörün izni olmadan makaleleri başkasına veremezler. Hakemler gözden geçirmelerini bitirdikten sonra

makalenin kopyalarını yok etmeli ya da editöre göndermelidirler. Dergimiz editörü de reddedilen ya da geri verilen makalelerin kopyalarını imha etmelidir.

Yazarın ve editörün izni olmadan hakemlerin gözden geçirmeleri basılamaz ve açıklanamaz. Hakemlerin kimliğinin gizli kalmasına özen gösterilmelidir. Bazı durumlarda editörün kararıyla, ilgili hakemlerin makaleye ait yorumları aynı makaleyi yorumlayan diğer hakemlere gönderilerek hakemlerin bu süreçte aydınlatılması sağlanabilir.

Dil

Cukurova Medical Journal'ın (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)yayın dili Türkçe ve Amerikan İngilizce'sidir.

Makalelerin hazırlanması

Dergiye sunulacak makalelerde aşağıdaki şekilde hazırlanmalıdır.

Başlık

Başlık sayfasında, yazarların adları, akademik ünvanları ve yazılacak yazarın tam adres, telefon ve faks numaraları ile e-mail adresi mutlaka bulunmalıdır.

Özet ve Anahtar Sözcükler

Türkçe yazıların İngilizce özetlerinde mutlaka İngilizce başlıkta yer almalıdır. Araştırma yazılarında Türkçe ve İngilizce özetler en fazla 250 kelime olmalı, ve yapılandırılmalıdır. Olgu sunumlarında ve davetli derlemelerde yapılandırılmış özete gerek yoktur. Özette şu bölümler yer almalıdır; Amaç/ Objective: Yazının birincil ve asıl amacı; Yöntem(ler)/ Method(s): Veri kaynakları, çalışmanın iskeleti, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, görüşme / değerlendirmeler ve temel ölçümler; Bulgular/ Results: Ana bulgular; Sonuç(lar)/Conclusion(s): Doğrudan klinik uygulamalar, çıkartılacak sonuçlar belirtilmelidir.

Özet

Özet çalışmanın temeliyle ilgili bilgi vermeli ve çalışmanın amacını, temel prosedürleri (olguların ya da laboratuvar hayvanlarının seçimi, gözlemsel ve analitik yöntemler), ana bulguları (mümkünse özgül etki büyüklüklerini ve istatistiksel anlamlılıklarını vererek) ve temel çıkarımları içermelidir. Çalışmanın ya da gözlemlerin yeni ve önemli yönleri belirtilmelidir.

Özetler bir makalenin bir çok elektronik veritabanında yer alan en belirgin kısmı olduğundan, yazarlar özeti makalenin içeriğini doğru olarak yansıttığından emin olmalıdır.

Anahtar sözcükler, her türlü yazıda Türkçe ve İngilizce özetlerin altındaki sayfada 3-10 adet verilmelidir. Anahtar sözcük olarak Index Medicus'un Tıbbi Konu Başlıkları'nda (Medical Subject Headings, MeSH) yer alan terimler kullanılmalıdır.

Giriş

Giriş bölümünde konunun önemi, tarihçe ve bugüne kadar yapılmış çalışmalar, hipotez ve çalışmanın amacından söz edilmelidir.

Hem ana hem de ikincil amaçlar açıkça belirtilmelidir. Sadece gerçekten ilişkili kaynaklar gösterilmeli ve çalışmaya ait veri ya da sonuçlardan söz edilmemelidir.

Yöntem

Yöntem bölümünde, veri kaynakları, hastalar ya da çalışmaya katılanlar, ölçekler, görüşme/değerlendirmeler ve temel ölçümler, yapılan işlemler ve istatistiksel yöntemler yer almalıdır. Yöntem bölümü, sadece çalışmanın planı ya da protokolü yazılırken bilinen bilgileri içermelidir; çalışma sırasında elde edilen tüm bilgiler bulgular kısmında verilmelidir.

Olguların Seçimi ve Tanımlanması

Gözlemsel ya da deneysel çalışmaya katılanların (hastalar, hayvanlar, kontroller) seçimi, kaynak popülasyon, çalışmaya alınma ve çalışmadan dışlanma ölçütleri açıkça tanımlanmalıdır. Yaş ve cinsiyet gibi değişkenlerin

çalışmanın amacıyla olan ilişkisi her zaman açık olmadığından yazarlar çalışma raporundaki kullanımlarını açıklamalıdır; örneğin yazarlar niçin sadece belli bir yaş grubunun alındığını ya da neden kadınların çalışma dışında bırakıldığını açıklamalıdır. Çalışmanın niçin ve nasıl belli bir şekilde yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir. Yazarlar etnisite ya da ırk gibi değişkenler kullandıklarında bu değişkenleri nasıl ölçtiklerini ve geçerliklerini açıklamalıdır.

Teknik Bilgi

Diğer çalışmacıların sonuçları yineleyebilmesi için yöntem ve kullanılan araçlar (üretici firma ve adres paragraf içinde belirtilerek) ayrıntılı bir şekilde belirtilmelidir. Önceden kullanılan bilinen yöntemler için (istatistiksel yöntemler dahildir) kaynak gösterilmeli, basılmış ama iyi bilinmeyen bir yöntem için kaynak verilmeli ve yöntem açıklanmalıdır. Aynı şekilde yeni ya da belirgin olarak modifiye edilmiş yöntemler tanımlanmalı ve kullanıma nedenleri belirtilip kısıtlılıkları değerlendirilmelidir. Kullanılan tüm ilaç ve kimyasallar doğru olarak tanımlanıp jenerik isimleri, dozları ve kullanım biçimleri belirtilmelidir.

Gözden geçirme yazısı gönderen yazarlar veriyi bulma, seçme, ayırma ve sentezleme yöntemlerini belirtmelidir. Bu yöntemler aynı zamanda özetle de yer almalıdır.

İstatistik

1. İstatistiksel yöntem, orijinal veriye erişebilecek bilgili bir okuyucunun rapor edilen sonuçları onaylayabileceği bir ayrıntıda belirtilmelidir. Mümkünse, bulgular niceliksel hale getirilmeli ve hata ölçümleri (güvenlik aralıkları gibi) sunulmalıdır.
2. Etki büyüklüğünü vermeyen, p değerlerinin kullanımı gibi, salt istatistiksel hipotez sınamasına dayanılmamalıdır.
3. Çalışma deseni ve istatistiksel yöneme dair kaynaklar sayfalar belirtilerek mümkün olduğu sürece standart kaynaklar olmalıdır.
4. İstatistiksel terimler, kısaltmalar ve semboller tanımlanmalıdır.
5. Kullanılan bilgisayar programı belirtilmelidir.

Bulgular

Ana bulgular istatistiksel verilerle desteklenmiş olarak eksiksiz verilmeli ve bu bulgular uygun tablo, grafik ve şekillerle görsel olarak da belirtilmelidir. Bulgular yazıda, tablolarda ve şekillerde mantıklı bir sırayla önce en önemli sonuçlar olacak şekilde verilmelidir. Tablo ve şekillerdeki tüm veriyi yazıda vermemeli, sadece önemli noktaları vurgulanmalıdır. Ekstra materyal ve teknik bilgi ek kısmında verilerek yazının akışının bozulmaması sağlanmalı, alternatif olarak bunlar sadece elektronik versiyonda yer almalıdır.

Sonuçlar

Sonuçlar bölümünde yazı özetlenirken sayısal sonuçları sadece türevler (örneğin yüzde) şeklinde değil mutlak şekilde de vermeli ve kullanılan analiz yöntemi belirtilmelidir. Sadece makaledeki fikri destekleyen şekil ve tablolar konmalıdır. Çok büyük tablolar yerine grafikleri kullanmayı denemeli, grafik ve tablolarda aynı veriyi tekrarlamamalıdır.

Tartışma

Tartışma bölümünde o çalışmadan elde edilen veriler, kurulan hipotez doğrultusunda hipotezi destekleyen ve desteklemeyen bulgular ve sonuçlar irdelenmeli ve bu bulgu ve sonuçlar literatürde bulunan benzeri çalışmalarla kıyaslanmalı, farklılıklar varsa açıklanmalıdır. Çalışmanın yeni ve önemli yanları ve bunlardan çıkan sonuçları vurgulanmalıdır. Giriş ya da sonuçlar kısmında verilen bilgi ve veriler tekrarlanmamalıdır. Deneysel çalışmalar için tartışmaya sonuçları kısaca özetleyerek başlamak, daha sonra olası mekanizmaları ya da açıklamaları incelemek ve bulguları önceki çalışmalarla karşılaştırmak, çalışmanın kısıtlılıklarını özetlemek, gelecekteki çalışmalar ve klinik pratik için uygulamalarını belirtmek faydalıdır. Varılan sonuçları çalışmanın amacıyla karşılaştırılmalı, ancak elde edilen bulgular tarafından yeterince desteklenmeyen çıkarımlardan kaçınılmalıdır. Yazarlar, eğer elde ettikleri veriler ekonomik veri ve analizler içermiyorsa, ekonomik çıkar ya da faydalarla ilgili yorumlardan özellikle kaçınılmalıdır. Gerektiğinde yeni hipotezler ortaya konmalı, ancak bunların yeni hipotezler olduğu belirtilmelidir.

Tablo, Grafik ve Şekiller

Yazı içindeki grafik, şekil ve tablolar Arap sayıları ile numaralandırılmalıdır. Şekillerin metin içindeki yerleri belirtilmelidir.

Tablolar

1. Tablolar bilgileri etkin bir şekilde gösterir ve ayrıca bilginin istenen tüm ayrıntı seviyelerinde verilmesini sağlar. Bilgileri metin yerine tablolarda vermek genelde metnin uzunluğunu kısaltır.
2. Her tablo ayrı bir sayfaya çift aralıklı olarak basılmalıdır.
3. Tabloları metindeki sıralarına göre numaralayıp, her birine kısa bir başlık verilmelidir.
4. MS Word 2003 ve üstü versiyonlarında otomatik tablo seçeneğinde “tablo klasik 1” ya da “tablo basit 1” seçeneklerine göre tablolar hazırlanmalıdır.
5. Başlık satırı ve tablo alt üst satırları dışında tablonun içinde başka dikey ve yatay çizgiler kullanmayın.
6. Her sütuna bir başlık verilmelidir. Yazarlar açıklamaları başlıkta değil, dipnotlarda yapmalıdır. Dipnotlarda standart olmayan tüm kısaltmalar açıklanmalıdır. Dipnotlar için sırasıyla aşağıdaki semboller kullanılmalıdır: (*, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡).
7. Varyasyonun standart sapma ya da standart hata gibi istatistiksel ölçümleri belirtilmelidir.
8. Metin içinde her tabloya atıfta bulunulduğuna emin olunmalıdır.
9. Eğer yayınlanmış ya da yayınlanmamış herhangi başka bir kaynaktan veri kullanılıyorsa izin alınmalı ve onlar tam olarak bilgilendirilmelidir.
10. Çok fazla veri içeren tablolar, çok yer tutar ve sadece elektronik yayınlar için uygun olabilir ya da okuyuculara yazarlar tarafından doğrudan sağlanabilir. Böyle bir durumda uygun bir ifade metne eklenmelidir. Bu tip tablolar, hakem değerlendirmesinden geçmesi için makaleyle beraber gönderilmelidir.

Şekiller

1. Şekiller ya profesyonel olarak çizilmeli ve fotoğraflanmalı ya da fotoğraf kalitesinde dijital olarak gönderilmelidir. Şekillerin basıma uygun versiyonlarının yanı sıra JPEG ya da GIF gibi elektronik versiyonlarda yüksek çözünürlükte görüntü oluşturacak biçimlerde elektronik dosyaları gönderilmeli ve yazarlar göndermeden önce bu dosyaların görüntü kalitelerini bilgisayar ekranında kontrol etmelidir.
2. Röntgen, CT, MRI filmleri ve diğer tanısal görüntülemeler ve patolojik fotomikrografik preparatlar ve örnekler genelde 127-173 mm boyutlarında yüksek kalitede basılmış olarak gönderilmelidir. Bu nedenle şekillerin üzerindeki harfler, sayılar ve semboller açık ve tüm makalede eşit ve yayın için küçültüldüklerinde bile okunabilecek boyutlarda olmalıdır.
3. Şekiller mümkün olduğunca tek başlarına anlaşılabilir olmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatları iç ölçekler içermelidir.
4. Semboller, oklar ya da harfler fonla kontrast oluşturmalıdır.
5. Eğer insan fotoğrafı kullanılacaksa, ya bu kişiler fotoğraftan tanınmamalıdır ya da yazılı izin alınmalıdır (Etik bölümüne bakınız).
6. Şekiller metinde geçiş sıralarına göre numaralandırılmalıdır.
7. Eğer önceden yayınlanmış bir şekil kullanılacaksa, yayın hakkını elinde bulunduran bireyden izin alınmalıdır.
8. Toplum alanındaki belgeler hariç yazarlığa ve yayıncıya bakılmadan bu izin gereklidir.

Basılacak bölgeyi gösteren ek çizimler editörün işini kolaylaştırır. Renkli şekiller editör gerekli gördüğünde ya da sadece yazar ek masrafı karşılırsa basılır.

Şekillerin Dipnotları

Ayrı bir sayfadan başlayarak şekiller için tablo başlıkları ve dipnotları tek aralıklı olarak ve Arap sayıları ile hangi şekle karşı geldiklerini belirterek yazınız. Semboller, oklar, sayılar ya da harfler şeklin parçalarını

belirtmek için kullanıldığında, dipnotlarda her biri açıkça tanımlanmalıdır. Fotomikrografik patoloji preparatlarında iç ölçek ve boyama tekniği açıklanmalıdır.

Diğer Konular **Ölçüm Birimleri**

Uzunluk, ağırlık ve hacim birimleri metrik (metre, kilogram, litre) sistemde ve bunların onlu katları şeklinde rapor edilmelidir. Sıcaklıklar Celsius derecesi, kan basıncı milimetre civa cinsinden olmalıdır. Ölçü birimlerinde hem lokal hem de Uluslararası Birim Sistemleri (International System of Units, SI) kullanılmalıdır. İlaç konsantrasyonları ya SI ya da kütle birimi olarak verilir, alternatif olarak parantez içinde de verilebilir.

Kısaltmalar ve Semboller

Sadece standart kısaltmaları kullanın, standart olmayan kısaltmalar okuyucu için çok kafa karıştırıcı olabilir. Başlıkta kısaltmadan kaçınılmalıdır. Standart bir ölçüm birimi olmadıkça kısaltmaların uzun hali ilk kullanılışlarında açık, kısaltılmış hali parantez içinde verilmelidir.

Teşekkür(ler) / Acknowledgement(s):

Yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Olgu bildirimleri ve kelime sayısı sınırlandırması

Orijinal makaleler, olgu sunumları ve derleme yazılarında özel bir kelime sayısı sınırlandırması yoktur. Editöre mektuplar (en fazla 1000 kelime, tablosuz ve şekilsiz) olmalı ve mektup, tüm yazarlar tarafından imzalanmış olmalıdır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanmış olan bir yazı ile ilgili eleştiri ya da değerlendirme niteliğindeki mektuplar sözü edilen yazının yayınlanmasından sonraki 12 hafta içinde alınmış olmalıdır.

Teşekkür(ler) / Acknowledgement(s)

Yazının sonunda kaynaklardan önce yer verilir. Bu bölümde kişisel, teknik ve materyal yardımı gibi nedenlerle yapılacak teşekkür ifadeleri yer alır.

Kaynaklar

Kaynaklarla İlgili Genel Konular

Gözden geçirme yazıları okuyucular için bir konudaki kaynaklara ulaşmayı kolaylaştıran bir araç olsa da, her zaman orijinal çalışmayı doğru olarak yansıtmaz. Bu yüzden mümkün olduğunca yazarlar orijinal çalışmalarını kaynak göstermelidir. Öte yandan, bir konuda çok fazla sayıda orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi yer israfına neden olabilir. Birkaç anahtar orijinal çalışmanın kaynak gösterilmesi genelde uzun listelerle aynı işi görür. Ayrıca günümüzde kaynaklara elektronik versiyonlarda link konabilmekte ve / veya eklenebilmekte ve okuyucular elektronik literatür taramalarıyla yayınlara kolaylıkla ulaşabilmektedir.

Özetler kaynak olarak gösterilmemelidir. Kabul edilmiş ancak yayınlanmamış makalelere atıflar "basımda" ya da "çıkacak" şeklinde verilmelidir; yazarlar bu makaleleri kaynak gösterebilmek için yazılı izin almalıdır ve makalelerin basımda olduğunu ispat edebilmelidir. Gönderilmiş ancak yayına kabul edilmemiş makaleler, "yayınlanmamış gözlemler" olarak gösterilmeli ve kaynak yazılı izinle kullanılmalıdır.

Genel bir kaynaktan elde edilemeyecek temel bir konu olmadıkça "kişisel iletişime" atıfta bulunulmamalıdır. Eğer atıfta bulunulursa parantez içinde iletişim kurulan kişinin adı ve iletişimin tarihi belirtilmelidir. Bilimsel makaleler için yazarlar bu kaynaktan yazılı izin ve iletişimin doğruluğunu gösterir belge almalıdır.

Tek tip kurallar esas olarak Amerikan Ulusal Tıp Kütüphanesi (National Library of Medicine, NLM) tarafından uyarlanmış olan bir ANSI standart stilini kabul etmiştir. Kaynak atıfta bulunma örnekleri için yazar(lar) http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html sitesine başvurabilir(ler).

Dergi isimleri MEDLINE'daki şekilleriyle kısaltılmalıdır. Aynı bir yayın olarak yıllık basılan ve MEDLINE Ocak sayısında da liste olarak yer alan MEDLINE'daki Dergiler Listesi'ne ("List of Journals Indexed for MEDLINE") başvurulabilir. Liste ayrıca <http://www.nlm.nih.gov> sitesinden de elde edilebilir.

Kaynaklar yazının sonunda (Kaynaklar/ References) başlığı altında metindeki geçiş sırasına göre numaralandırılıp dizilmelidir. Metin içinde ise **üstsimge şeklinde** cümle içinde ya da sonunda noktalama işaretinden önce belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Tüm kaynaklar metinde belirtilmelidir. Kaynaklar aşağıdaki örneklerdeki gibi gösterilmelidir. Kaynaklar için örnekler aşağıda belirtilmiştir:

Genel:

- Kişisel deneyimler, basılmamış yayınlar kaynak olarak gösterilmemelidir.

Kaynakların yazımı için örneklere bakılması ve noktalama işaretlerine özellikle dikkat edilmesi gereklidir!

1. Dergilerdeki makaleler için örnekler:

PubMed'de yer alan ve kısaltması PubMed'a göre yapılan dergi makalesi için:

Yazarların soyadı ve adlarının ilk harfleri nokta konmadan sonlarına virgül konarak girilmeli, son yazarın ilk adından sonra başlığa geçilmeden nokta konmalıdır. Altı yazardan daha fazla yazar var ise sonraki yazarların adları belirtilmeden ve ark. veya et al. kullanılmalıdır. Sonra yazının başlığı girilmeli sonuna nokta konmalıdır. Derginin MEDLINE'daki kısa ismi en sonuna nokta konularak yazıldıktan sonra bir boşluk bırakılıp; yayın tarihi noktalı virgül; cilt no, iki nokta üstüste konup yayınladığı sayfaların başlangıç sayısı yazılı araya tire konduktan sonra son sayfa yazılır ancak son sayfada ilk sayfadaki rakamlar tekrarlanmaz, son olarak nokta konur.

Örnek:

Pedersen A, Wilmsmeier A, Wiedl KH, Bauer J, Kueppers K, Koelkebeck K et al. Anterior cingulate cortex activation is related to learning potential on the WCST in schizophrenia patients. Brain Cogn. 2012;79(3):245-51.

MEDLINE'da yer almayan ve kısaltması olmayan dergi makalesi için:

Kesiktaş E, Kerimov R, Tunç S, Gencil S, Kocaçaya Ö, Kesiktaş R et al. El Parmak defektlerinin onarımında güvenilir ve kullanışlı bir flep: Ters akımlı dorsal metakarpal arter pediküllü flep. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 36(1):11-7.

2. Ek sayı için:

MEDLINE'da yer alan ve kısaltması MEDLINE'a göre yapılan dergi makalesi için:

McIntyre RS, Yoon J. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. Bipolar Disord. 2012; 14(Suppl 2):S22-36

İngilizce makalelerde kullanılacak ve MEDLINE'da yer almayan ve kısaltması olmayan ve Türkçe dergi makalesi için:

Batur G, Ayhan FF, Alioğlu B, Okumuş M, Borman P. Pearson sendromlu bir olguda mitokondrial miyopati rehabilitasyonu. Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi. 2011;57 (Suppl 2):341-4. (Turkish)

3. Baskıdaki makale için:

Littlewhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. Science. 2002 (in press).

4. Kitaptan alıntılar:

Tek yazarlı kitaptan alıntı için:

Uzun O. Schizophrenia: A Pharmacological Treatment Manual, Istanbul: Published by Turkish Association for Psychopharmacology, 2008 p 97-113.(Turkish).

Kitaptan bir bölüm için, bir editör varsa:

McNab S. Lacrimal surgery. In Willshaw H (editor). Practical Ophthalmic Surgery. New York: Churchill Livingstone Inc;1992. P. 191-211.

Kitaptan bir bölüm için, birden fazla editör varsa:

Taylor R. Depression and gynaecological disorders. In Textbook of Gynaecology, Robertson MM, Katona CLE (editors). 1st ed. New York: John Wiley&Sons; 1997. p.133-44.

Editörler aynı zamanda kitabın içindeki metin ya da metinlerin yazarı ise:

Önce alınan metin ve takiben kitabın ismi yine kelimeler büyük harfle başlatılarak yazılır.

Diener HC, Wilkinson M (editors). Drug-induced headache. In Headache. 1st ed., New York: Springer-Verlag, 1988,p. 45-67.

Çeviri Kitaptan Alıntı için:

Milkman HB, Sederer LI. Alkolizm ve Madde Bağımlılığında Tedavi Seçenekleri. Doğan Y, Özden A, İzmir M (Çevirenler) 1. Baskı, Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1994, p.79-96.

5. Tezden alıntı için:

Koç F. Amiyotrofik lateral sklerozda klinik bulguların dağılımı. (Uzmanlık tezi). Çukurova Üniversitesi, Adana, 1999.

6. Kongre bildirileri için:

Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, Yıldız M. Görsel halüsinasyonla seyreden bir fligelloz olgusu. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet Kitabı, 22-27 Eylül 2000, Antalya, Mars Matbaası, 1994, p.53-6.

7. Kurumsal data dosyaları için:

Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies: Treatment Episode Data Set: Admissions (TEDS-A), 2008 (data file ICPSR27241-v2). Ann Arbor, Mich, Inter-University Consortium for Political and Social Research, March 31, 2010 (doi:10.3886/ICPSR27241)

8. Gazeteler için:

New York Times: Comparing Schizophrenia Drugs (editorial). New York Times, Sept 21, 2005

9. İnternet kaynaklarından alıntı için:

Google Scholar: <http://scholar.google.com>

Makalenin Dergiye Gönderilmesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi'ne makalelerin gönderilmesi tamamen çevrimiçi (online) yapılmaktadır. Bu amaçla <http://my.ejmanager.com/cutfd/> adresinden kayıt olunup, yönergeler izlenmelidir.

Makalelere eşlik eden ve aşağıdaki bilgileri içeren bir kapak mektubu olmalıdır.

- Aynı ya da çok benzer çalışmadan elde edilen raporların daha önce yayına gönderilip gönderilmediği mutlaka belirtilmelidir. Böyle bir çalışmaya özgül olarak atıfta bulunulmalı ve ayrıca yeni makalede de eskisine atıfta bulunulmalıdır. Gönderilen makaleye bu tip materyalin kopyaları da eklenerek editöre karar vermesinde yardımcı olunmalıdır.

- Eğer makalenin kendisinde ya da yazar formunda belirtilmemişse çıkar çatışmasına neden olabilecek mâli ya da diğer ilişkileri belirten bir ifade olmalıdır.

- Makalenin tüm yazarlar tarafından okunup kabul edildiğini, önceden belirtilen şekilde yazarlık ölçütlerinin karşılandığını, her yazarın makalenin dürüst bir çalışmayı yansıttığına inandığını belirten bir ifade olmalıdır. Mektup editöre yardımcı olabilecek tüm diğer bilgileri içermelidir. Eğer makale önceden başka bir dergiye gönderilmişse önceki editörün ve hakemlerin yorumları ve yazarların bunlara verdiği cevapların gönderilmesi faydalıdır. Editör, önceki yazışmaların gönderilmesini hakem sürecini dolayısıyla yazının yayınlanma sürecini hızlandırabileceğinden istemektedir.

Yazarların makalelerini göndermeden önce bir eksiklik olmadığından emin olmalarını sağlamak için bir kontrol listesi bulunmaktadır. Yazarlar derginin kontrol listesini kullanıp gönderilerini kontrol etmeli ve makaleleri ile birlikte bu formu göndermelidirler.

- Telif Hakkı Devri Formu tüm yazarlar tarafından imzalandıktan sonra ıslak imzalı belge posta ile aşağıdaki adrese gönderilmelidir.

Yazışma Adresi:

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yayın Dökümantasyon Kurulu
01330
Balcalı-Adana
Elektronik posta adresi:editor.cutf@gmail.com

SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre sunum sayfası
- Makalenin kategorisi
- Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
- Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
- İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
- İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
- Telif hakları devri formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda “gereç ve yöntemler” bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise “gereç ve yöntemler” bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi,
- Kapak sayfası
- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı (tercihan birer satır)
- Yazarlar ve kurumları
- Tüm yazarların yazışma adresi, iş telefonu, GSM, e-posta adresleri
- Özetler (en fazla 250 kelime) (Türkçe ve İngilizce)
- Anahtar Kelimeler: 3-10 arası (Türkçe ve İngilizce)
- Teşekkür
- Kaynaklar
- Tablolar-Resimler, Şekiller



INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) is one of the official journals of Cukurova University Faculty of Medicine. Original articles, case reports, and short communications related to the either basic or extended clinical experience in medical sciences (i.e general medicine, basic medical sciences, surgical sciences) will be considered for publication. Review articles will be accepted upon request of the editorial board.

The journal accepts articles written either in Turkish or English. The journal is currently published quarterly (four issues) comprising one volume per year.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) , the Publisher, and the Editors assume no responsibility for the statements in the articles; authors carry the scientific and legal responsibilities of their own articles.

The manuscript which is submitted to the journal must not contain previously published material or material under consideration for publication elsewhere. Accepted manuscripts become the property Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) and may not be republished.

All manuscripts will undergo peer review. A final review and a subsequent decision relative to publication will then be made by the editorial board of Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)

GENERAL POLICIES

Our requirements for submitted manuscripts are in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, drawn up by the International Committee of Medical Journal Editors (JAMA 1997;277:927-934, Ann Med Sci 2001;10:ii), see http://jama.ama-assn.org/info/auinst_req.html

Please read these Uniform Requirements first, then read our complementing guidelines given below.

The manuscript should be sent to the Journal with a Cover Letter which should indicate the name, signature, institution, correspondence address, phone and fax numbers, and e-mail address (if available) of the author (corresponding author) who is authorized to receive galley proofs. An Author's Form, indicating the contributions of the authors and co-authors to the manuscript, (authorship credits being defined as in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) copyright transfer, and acknowledgments, will be attached to the cover letter.

Only previously unpublished works should be submitted; all text including the solicited material, is subject to editorial review and revision. Manuscripts become the property of the Journal and may not be published elsewhere without the written permission from the editor. The Journal will not consider manuscripts that have appeared in other publications, nor will it consider differently written reports of previously published studies, updates of previously published studies that add small amounts of data or numbers of patients, or slightly different studies of a patient pool that has been described earlier (Exceptions for the above rules are manuscripts published in another language other than English or manuscripts published in the Proceedings of any meeting.) If an author is unsure whether specific printed material comprises prior or repetitive publication, he or she should alert the Editor in the transmittal letter and include copies of the publications in question. The authors should also pay utmost attention to stay away from any form of plagiarism.

Manuscript Submission

Text files should be submitted in any version of Microsoft Word format.

Illustrations and tables will be handled conventionally. Electronic files of figures and – if necessary - tables are welcome in separate files other than the main text file. The filenames of the illustration pointing to a figure,

or to a table should be clearly indicated on the label of the disk. TIFF, BMP, JPEG, and PCX formats will be acceptable for illustrations.

As this file will be used in desktop publishing and Web publishing of the paper, the file submitted must be the final corrected version of the manuscript and must exactly agree with the final accepted version of the submitted paper manuscript.

Please follow the general instructions on style/arrangement and, in particular, the reference style as given in "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals".

Submitted version should not contain any extraneous formatting instructions. For example:

Use hard carriage returns only at the end of paragraphs and display lines (e.g., titles, subheadings)

Do not use an extra return between paragraphs

Do not use an extra space at the start of a paragraph or for list entries

Do not indent runover lines in references

Turn off line spacing

Turn off hyphenation and justification

Do not specify page breaks, page numbers, or headers

Do not specify typeface (bold, italic, etc.)

Care should be taken to differentiate the number "one" and the letter "l", and the number zero "0" and the letter "O".

Non-standard characters (Greek letters, mathematical symbols, etc.) should be coded consistently throughout the text. Please make a list of such characters and provide a listing of the codes used.

All manuscripts should be submitted via ScopeMed online submission system through <http://my.ejmanager.com/cutfd> web site. The manuscript should be sent to the Journal during submission with a Cover Letter which should indicate the name, signature, institution, correspondence address, phone and fax numbers, and e-mail address (if available) of the author (corresponding author) who is authorized to receive galley proofs. An Author's Form, indicating the contributions of the authors and co-authors to the manuscript, (authorship credits being defined as in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals) copyright transfer, and acknowledgments, should be attached to the cover letter in submission process.

All other correspondences should be addressed to Editor-in-Chief Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) via e-mail editor.cutf@gmail.com.

Manuscript Preparation

Manuscripts should be organized as follows: Title page, abstract page, introduction, materials (or patients) and methods, results, discussion, references, tables, figures and legend page.

The Title Page should carry the following information:

(1) Title - meaningful and brief as possible. No longer than 135 characters. Do not use declarative titles.

(2) Names of authors - give full name, and certified degrees, but not academic degrees.

(3) Institutional affiliation - identify each author's affiliation during the course of performing the study. Use superscript numbers, not symbols.

(4) Meeting presentation - if the material has been presented previously, supply names, places, and dates of meetings.

(5) Dual commitment – 1) For the Individual: disclose any financial interests, direct or indirect, of any author that might affect the conduct or reporting of the work they have submitted 2) For the Project: identify all sources in the form of grants, equipment, or drugs. Provide agency name and city, company name and city, and grant number.

(6) Running title - can be no longer than 40 characters.

Publication Ethics and Publication Malpractice Statement

When research involves human participants or animals, authors should state in the Title Page and Methods section the procedure used to ensure Ethical Conduct of Research. Research that involves human participants includes investigations that use only human blood or tissue, as well as work that entails only review of the

medical records. The authors must confirm review of the study by the appropriate institutional review board or affirm that the protocol is consistent with the principles of the Declaration of Helsinki. If institutional review board approval was not obtained prior to the start of the study, the authors must state so and explain why this was the case. If the study was exempt from review by an institutional review board policy, the authors must provide assurance that such exemption was in compliance with their local institutional review board policy. The authors must assure adherence to ethical guidelines on informed consent and should affirm that such consent was obtained or that an institutional review board approved conduct of the research without explicit consent from the participants.

All authors should disclose in their manuscript any financial or other substantive conflict of interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript. All sources of financial support for the project should be disclosed.

If patients are identifiable from illustrations, photographs, pedigrees, case reports, or other study data, Release Forms (or copies of the figures with the appropriate release statement) giving permission for publication must be submitted with the manuscript.

Abstracts

Each manuscript must include a Structured Abstract of 250 words or less.

It should appear on a separate page immediately following the title page and should comprise for separate paragraphs: Purpose or Background, Methods, Results, and Conclusion.

Abstracts for short communications and case reports should not adhere to the above rules and not exceed 150 words.

Do not use abbreviations in abstract.

Below the abstract, authors should provide, and identify as such, 3 to 10 Key Words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and that may be published with the abstract.

Terms from the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used; if suitable MeSH terms are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used.

Turkish authors should also submit an abstract in Turkish with above-mentioned requirements. For international authors, editorial board will arrange and write Turkish abstracts and keywords.

Acknowledgement

Acknowledgement for personal or technical assistance should follow the discussion section on a separate page.

Use 12 points Times New Roman characters for the whole text. Number pages consecutively beginning with the title page. Put the page number in the lower right-hand corner of each page.

Place the page numbers and the last name of the first author on the right corner of each page including figures and legends.

The journal will print figures in color; and these illustrations will appear in their original colors on the Web version of the journal.

Style and punctuation of references

Journal article: [Reference number] Tunc O, Yucel B, Macit E, Gunal A, Gozubuyuk A, Gul H et al. Protective efficacy of taurine against pulmonary edema progression: experimental study. *J Cardiothorac Surg* 2008; 28(1):57-9.

Book: [Reference number] Noback CR, Demarest RJ. *The Human Nervous System*, 2nd Ed. New York, McGraw-Hill, 1975.

Edited book: [Reference number] Phillips MK, Gain P. Hypertension and stroke. In *Hypertension: Pathophysiology and Management*, 2nd ed (Eds JH Laragh, BM Brenner): 495-498. London, Ran Press, 1985.

URL (Web Page): [Reference number] Stern M. Radial nerve entrapment. <http://www.emedicine.com/orthoped/topic549.htm> (accessed Dec 2005).

Format: Author, if available. Title of page as listed on the site. Address of page (date accessed).

Tables.

Each table should be given on a separate page.

Each table has a short, descriptive title.
Tables are numbered in the order cited in the text.
Abbreviations are defined as footnotes at the bottom of each table.
Tables should not duplicate data given in the text or figures.

Figures and Legends.

The complete sets of original figures must be submitted. Legends should be in the present tense (e.g., 'Illustration shows ...'). Subjects' names must not appear on the figures. Labels should contrast well with the background. Images should be uniform in size and magnification. Illustrations should be free of all identifying information relative to the subject and institution. Line drawings should be professional in quality. Written permission for use of all previously published illustrations must be included with submission, and the source should be referenced in the legends. Written permission from any person recognizable in a photo is required. Legends must be double spaced, and figures are numbered in the order cited in the text. Submit color prints only if color is essential in understanding the material presented. Label all pertinent findings. Use metric system and System International (S.I.) units to give all the numerical data in the text. When others are unavoidable use their S.I. equivalents in brackets. Use genuine names of drugs unless the trade name is directly relevant to the discussion.



Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU

Biz, Aşağıda isimleri olan yazarlar, bu makalenin yazılması yanında, çalışmanın planlanması, yapılması, ve verilerin analiz edilmesi aşamalarında da aktif olarak rol aldığımızı ve bu çalışma ile ilgili her türlü sorumluluğu kabul ettiğimizi beyan ederiz.

Makalenin geçerli bir çalışma olduğuna inanıyoruz. Hepimiz makalenin son halini gözden geçirdik ve yayınlanması için uygun bulduk. Ne bu makale ne de bu makaleye benzer içerikte bir başka çalışma hiçbir yerde yayınlanmadı veya yayınlanmak üzere gönderilmedi. Gerekmesi durumunda makale ile ilgili bütün verileri editörlere göndermeyi de garanti ediyoruz.

Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)'nin bu makaleyi değerlendirmesi ve yayınlaması durumunda, makale ile ilgili tüm telif haklarımızı Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) ne devrettiğimizi beyan ve kabul ederiz.

Makale Başlığı

Yazar İsmi	Tarih	İmza
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Bu form tam olarak doldurulup bütün yazarlarca imzalandıktan sonra, orijinali aşağıdaki adrese posta ile gönderilmelidir:
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın ve Dökümantasyon Kurulu, 01130 Balcalı_Adana



Cukurova Medical Journal
(Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi)
Authors' Copyright Form

Manuscript Title: _____

All authors must read and sign 1) the statement on authorship, dual commitment, and contributions to authorship and 2) the statement on copyright transfer. The corresponding author must also sign the Acknowledgment statement on the next page.

Authorship, Dual Commitment, and Contributions to Authorship

- I have contributed directly to the intellectual content of this paper [(a or b) or (c or d)] and [e] and have agreed to have my name listed as an author, on the attached version of the paper. I agree with the methods, the results, the conclusions, and the citations as stated in the text. I also agree with the order of the list of authors and their contributions as indicated below.
- Financial interests, direct or indirect, that exist or may be perceived to exist for individual authors in connection with the content of this paper have been disclosed to *Annals* in the cover letter. Sources of outside support of the project are named in the cover letter, and the role of funding organizations, if any, in the conduct of the study is described in the Methods section of the manuscript.
- Cukurova Medical Journal (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi) is owned, published, and copyrighted by the Çukurova University Faculty of Medicine (ÇUFM). In the event that the ÇUFM publishes my work and in consideration of the editing and publication of my work and the professional benefits relating hereto, I transfer to the ÇUFM all right, title, and interest to all parts of the written work named above. The ÇUFM shall own the work, including 1) copyright; 2) the right to grant permission to republish the article in whole or in part, with or without fee; 3) the right to produce preprints or reprints and translate into language other than English for sale or free distribution; 4) the right to republish the work in a collection of articles in any other mechanical or electronic format.
- I affirm that the work has not been previously published, partly or in to, is not subject to copyright or other rights except my own to be transferred to the ÇUFM, and has not otherwise been submitted for publication, except under one of the circumstances specified below, that was communicated to the Editor in writing.
 - Preliminary data or a small part of the data or patients of this work was published in another source.*
 - The manuscript was published in the Proceedings of a meeting.*
 - The manuscript was published in another language other than English*
 - Other (please specify)*

Author Contributions according to “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”

In the spaced marked “Contribution Codes”, authors should mark those code letters from the box that designate their own substantive contribution(s) to the paper. Any contribution not described in the box should be handwritten in the space for “Other contributions.”

Contribution Codes

A Conception and design	F Provision of study materials or patients
B Analysis and interpretation of the data	G Statistical expertise
C Drafting the article	H Obtaining of funding
D Critical revision of the article for important intellectual content	I Administrative, technical, or logistic support
E Final approval of the article	J Collection and assembly of data

(According to the order of the namelist on the manuscript)

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

Contribution codes	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	Address	
Signature											Phone Nr.	
Name											Fax Nr.	
Date Signed											E-mail	
Institution											Other contrib.	

(This sheet can be photocopied if necessary)

Acknowledgment

All persons who have made substantial contributions to the preparation of the manuscript, but who are not authors, are named in the Acknowledgment section and have agreed in writing to be named. No contributor has been omitted.

Corresponding Author Signature

Date Signed

.....

.....