



ISSN 1305-6433

e-ISSN 1305-6441

İstanbul Üniversitesi
İstanbul
Tıp Fakültesi
Dergisi



Journal of the Istanbul
Faculty of Medicine

Cilt/Volume 80

Sayı/Number 1

Yıl/Year 2017

ISSN 1305-6441 (Elektronik Dergi)
ISSN 1305-6433 (Basılı Dergi)

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine



Cilt/Volume: 80

Sayı/Number: 1

Yıl/Year: 2017

3 AYDA BİR, YILDA DÖRT KEZ YAYINLANIR
(PUBLISHED QUARTERLY)
(MART/MARCH, HAZİRAN/JUNE, EYLÜL/SEPTEMBER, ARALIK/DECEMBER)

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ
Journal of Istanbul Faculty of Medicine

Kuruluş - 1916

Sahibi ve Sorumlu Müdür
Prof.Dr. Bahaüddin ÇOLAKOĞLU

Editör
Prof.Dr. Lale ÖÇAL
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

EDİTÖRLER KURULU

Prof.Dr. Atilla ARINCI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Seldağ BEKPINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilgün BOZBUĞA	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Rainer BRÖMER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tülin ÇAĞATAY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Feza EKİZ	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Haluk ERAKSOY	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hakan ERTİN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Nilüfer GÖZÜM	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Hülya GÜL	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Birsen KARAMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Çiğdem KEKİK ÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Betigül ÖNGEN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Beyza ÖZÇINAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Altay SENCER	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. Yasemin ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Doç.Dr. M.Öner ŞANLI	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Tufan TÜKEK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Berrin UMMAN	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Aytül UYAR	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE
Prof.Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK	İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE

Adres:

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı
Yayın Kurulu, Çapa 34093 İSTANBUL
Tel: 0212 414 21 61
Tel: 0212 414 20 00/31926
e-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr
www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd
http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, İstanbul Tıp Fakültesinin resmi bilimsel yayın organıdır ve yılda dört kez yayımlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Dergi hekimlik alanındaki orijinal deneysel ve klinik araştırmaları, olgu bildiri ve değerlendirmelerini, özel ve aktüel konularda literatür toplamalarını (derlemeleri), yayın tanıtımlarını ve haberlerini, yazarlara ve editöre mektupları kapsar. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlar da yayımlanabilir.

Bir çalışmanın yayımlanması için Fakülte Kurulunun seçmiş olduğu Yayın Kurulu tarafından gerek yazı düzeni, gerek kapsam bakımından uygun görülmesi ve daha önce başka bir dergide yayımlanmamış olması gereklidir. Yayın Kurulu, makaleleri değerlendirmek üzere seçtiği ikisi İstanbul Tıp Fakültesi dışından, biri İstanbul Tıp Fakültesinden üç danışmanın (hakem) görüşü alındıktan sonra yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir.

1. Yazıların bölümleri:

Başlık sayfası:

Bu sayfada aşağıdaki bilgiler bulunmalıdır:

- 1) Yazının kategorisi (Orijinal deneysel araştırma, orijinal klinik araştırma, derleme, olgu sunusu, kısa rapor, yayın tanıtımı, editöre mektup, yazara mektup)
- 2) Yazının ilişkili olduğu tıp disiplini (Örneğin: kardiyoloji, nöroloji, plastik cerrahi vb.-kardiyolojide elektrofizyoloji, hareket bozuklukları hastalıkları, el cerrahisi gibi daha spesifik tanımlamalar da yapılabilir)
- 3) Yazının Türkçe olarak tam başlığı,
- 4) Türkçe “kısaltılmış başlığı”,
- 5) Yazının İngilizce olarak tam başlığı,
- 6) İngilizce “kısaltılmış başlık”
Yazarların adı ve soyadı (Tüm yazarların gönderilen makalede akademik-bilimsel olarak doğrudan katkısı olmalıdır. Başlık sayfası dışındaki makale bölümlerinde yazarların kimlik bilgilerinin verilmesinden kaçınılmalıdır).
- 7) Yazarların çalışmanın yapıldığı tarihlerdeki çalıştığı kurumlar ve iletişim bilgileri.
- 8) Destekleyen kurum veya kuruluşlara teşekkür. (“Teşekkür” yazının yayımlanmasına karar verilmesi halinde “Tartışma ve sonuç” bölümünden sonra yer almak üzere metne ilave edilecektir).
- 9) Yazı daha önce bilimsel bir toplantıda sunulmuşsa toplantının resmi adı, tarihi ve yeri (“İstanbul Tıp Fakültesi Kurultayı”nda sunulan araştırmalar değerlendirilmek üzere öncelikle İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi’ne gönderilmelidir).
- 10) İletişim kurulması istenen yazarın adı, soyadı, posta iletişim adresi (posta kodu dahil, telefon, fax, ve özellikle e-mail adresi belirtilmeli, iletişim kurulacak yazar olarak belirlenen isim aşağıdaki özelliklerin tamamına sahip olmalıdır:

Makaledeki çalışmayı planlamalı veya yapmalı,
Makaleyi yazmalı veya revize etmeli,
Son halini kabul etmelidir)

Türkçe özet

Türkçe özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Amaç

Gereç ve Yöntem

Bulgular

Sonuç

Anahtar kelimeler

Anahtar kelimeler en az üç, en fazla 6 adet ve Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir Türkçe ve İngilizce özet yer almalıdır.

Türkçe özet en çok 250 kelime olmalıdır.

İngilizce özet

İngilizce özetler şu düzene göre hazırlanmalıdır:

Objective

Materials and Methods

Results

Conclusion

Key words

Bu ara başlıklar kullanılarak devamında gerekli açıklamalar yazılmalıdır.

Anahtar Kelimeler Index Medicus’a uygun olmalıdır. Medical Subjects Headings (MeSH terimleri) listesine uygun İngilizce sözcükler kullanmaya özen gösterilmelidir. Her kelimenin arasında “;” konulmalıdır.

Olgularında ve kısa raporlarda İngilizce özet yer almalıdır. Olgu bildirilerindeki İngilizce özet olgunun sunulma nedenini açıklayıcı özellikte olmalıdır.

Kısa raporlarda ise metot, girişim veya ön çalışma raporunun önemini ve ana hatlarını içeren özellikte olmalıdır.

Derlemelerde amacı ve en önemli noktaları belirten kısa bir İngilizce özet yer almalıdır. İngilizce özet en çok 250 kelime olmalıdır.

Yazarlara bilgi

Metin

a)Dergimiz Türkçe ve İngilizce makalelerden oluşur. Yazılar Türkçe veya İngilizce olarak hazırlanmalıdır. Teknik terimler Türkçe, Latince, İngilizce veya Türk Tıp Terminolojisine yerleşmiş terimlerle yazılmalı, dilimize yerleşmiş terimler imla kurallarımıza göre hazırlanmalı ve Türk Dil Kurumunun yayımladığı “Yeni İmla Kılavuzu” ve Türkçe Sözlük esas alınmalıdır.

b)Yazılar “Word for Windows” programında, “Times New Roman” fontu ve 12 punto ile yazılmalı, tablolar aynı programın tablo formatı ile hazırlanmalı. Tablo, şekil ve resimlerin yayın içinde geçtiği yer belirtilmeli. Tablo resim ve şekillere ait açıklama yazısı metnin sonunda ayrıca eklenmelidir.

c)Yayının metni **giriş, gereç ve yöntem, bulgular, tartışma ve sonuç, kaynaklar** şeklinde devam eder. Gereç ve yöntem bölümünde olgular, ölçümler, sonuç değerlendirme yöntemleri, istatistiksel analiz gibi alt başlıklar bulunması önerilir.

Derlemeler kendi içinde uygun alt bölümlere ayrılabilir. Metin uzunluğu genel olarak 20 sayfayı geçmemelidir.

Kısa raporlar, (orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği, orijinal çalışmaların ön sonuçları) 1000 kelimeyi geçmemek koşulu ile tarih sırası gözetmeksizin yayımlanır.

d)Metin içinde sadece standart kısaltmalar kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar ilk kullanıldığı zaman parantez içinde gösterilmelidir.

e)Yazılarda “International System of Units” (SI) birimleri kullanılmalıdır (<http://physics.nist.gov/cuu/Units/>).

f)**Tablo, şekil ve resimler** metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalı, numara ve tanıtıcı başlık tablonun üstünde, şekil ve resimlerde altta belirtilmelidir.

Tablo şekil ve resimlerin toplam sayısı araştırma yazıları için 5, olgu sunumları ve kısa raporlar için 2, Editöre mektup için 1’den fazla olmamalıdır.

g) Olgu resimlerinde şahsın tanınmaması için gözlerinin bir bant ile kapatılması gerekmektedir.

h)Kullanılan kısaltmalar şekil, resim, tablo ve grafiklerin altındaki açıklamada belirtilmelidir.

ı)Net baskı elde edilebilmesi için, şekil, resim/fotoğraflar ayrı birer .jpg dosyası olarak (300dpi çözünürlükte), dergi sistemine yüklenmelidir. Daha önce basılmış şekil, resim, tablo ve grafik kullanılmış ise yazılı izin alınmalıdır ve bu izin açıklama olarak şekil, resim, tablo ve grafik açıklamasında belirtilmelidir. Resimler/fotoğraflar renkli, ayrıntıları görülecek derecede net olmalıdır.

Kaynaklar konu ile doğrudan ilişkili olmalıdır ve mümkün olduğunca son yıllarla sınırlı olmalıdır. Metinde geçen kaynaklar parantez içinde gösterilmelidir. Kaynaklar yayın içinde geçiş sırasına göre numaralandırılır ve geçtiği yerde, cümle sonunda parantez içinde gösterilir Örn: (1). Dergi adları Index Medicus’a uygun olarak kısaltılmalıdır. Kaynaklarda yazarların hepsi yazılmalı, yazar sayısı altıdan fazla ise sonrası “ve ark.” veya “at al.” şeklinde kısaltılmalıdır. Kullanılan kaynak sayısı genel olarak araştırmalar ve derlemeler için en fazla 50, olgu sunumu ve kısa raporlar için 10, editöre mektuplar için 5 olmalıdır.

Yazarlar kaynakların doğruluğu açısından tüm sorumluluğu taşırlar.

Makaleler için örnek:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. N Engl J Med yıl;cilt(sayı):(sayfa no) Sayfa numarsında tekrarlayan rakamlar yazılmaz. Örnek : 621-28.

Kitaplar için örnek:

Yazar(lar)ın soyad(lar)ı ve isim(ler)inin başharf(ler)i, bölüm başlığı, editörün(lerin) ismi, kitap ismi, kaçınıcı baskı olduğu, şehir, yayınevi, yıl ve sayfalar belirtilmelidir.

Armitage P, Berry G. Statistical Methods in Medical Research, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;p.3-10.

Kitap bölümü için:

Björnotorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;p.124-38.

Elektronik yayınlardan makale örneği:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI: 10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

- Yukarıda sıralanan koşulları yerine getirilmemiş çalışma kabul edilmez ve eksiklerin tamamlanması için yazarına iade edilir.
- Yazarlara ayrı baskı gönderilmez. Açık Dergi Sistemini kullanmakta olan dergi sisteminden yayının PDF çıktısını temin edebilirsiniz.

Yayımlanmak üzere gönderilen makaleler için kontrol listesi:

1. Yazarların tamamının imzaladığı **Yayın Hakkı Devir Formu**
- 2.Editöre yazılmış mektup
3. Başlık sayfası
- 4.Yayının tam metni (Bu bölümde yazarların isim ve iletişim bilgilerinin olmaması gereklidir.)
- 5.Şekil, resim, tablolar, metin içinde geçen sıralarına göre numaralandırılmış ve açıklama yazıları yazılmış olarak sisteme ayrıca yüklenmelidir.
- 6.Makalede “Etik Kurul Onayı” alınması gerekli ise onay belgesi, örneği.

2. Yayın takibi:

Dergimize, <http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd> ya da <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd> adreslerinden ulaşarak, kayıt olmanız gerekiyor. Kayıt olduktan sonra göndereceğimiz sistem şifre ve kullanıcı adıyla, adımızı takip ederek yayınlarımızı gönderebilirsiniz. Dergimize ulaşan yayınlar yukarıda belirttiğimiz kurallara uygunsa yayın kurulu tarafından yayının konusuyla ilgili 3 hakeme değerlendirme için gönderilerek yayımlanma süreci başlatılmış olur.

Yazarlara bilgi

Dergimiz tarafından yazara iletilen düzeltmeler, en geç 3 gün içerisinde Dergimize ulaştırılmalıdır.

3.Etik Kurallar:

Dergide çıkan yazıların tüm hakkı dergiye aittir. Yazılar için yazarlara telif hakkı ödenmez. Yayımlanan görüş ve düşünceler yazarlarına aittir ve İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığını bağlamaz. Makaleye ek olarak yukarıdaki şartları kaşif taramalarına dayalı yazılarda Anabilim Dalı (Bilim Dalı) Başkanlığı, Başhekimlik veya Servis Şefliği tarafından arşivde çalışılmasına izin verdiğine dair bir belgenin çalışmaya eklenmesi zorunludur. Prospektif klinik çalışmalar için resmi gazetenin 29.01.1993 tarih ve 21480 sayılı nüshasında yayımlanan yönetmeliğe uygun bir şekilde Etik Kurulu onayı alınmalıdır.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisinde iThenticate (Akademik intihal engelleme programı) kullanılmaktadır.

4. Yazışma adresi:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine)
İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı,
Yayın Komisyonu Bürosu,
Çapa, 34390, İSTANBUL
itfdergisi@istanbul.edu.tr
<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>
İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'nin yazım kuralları International Committee of Medical Journal Editors-Nisan 2010 (www.icmje.org) temel alınarak hazırlanmıştır.

- Dergide yer alan makalelerin etik sorumluluğu yazarlarına aittir.

Sorularınız için iletişim bilgilerimizden bize ulaşınız.
Teşekkür ederiz.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine. Published quarterly, the Journal welcomes the submission of original experimental and clinical research articles, review articles, case reports, brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries. Submitted manuscripts may be written either in Turkish or in English. All papers are subject to a reviewing process by three reviewers. The final decision regarding the publication of the paper is made by the editor based on the reports of the reviewers. For original experimental and clinical investigations using human or animal subjects, a local Ethics Committee approval is required.

Preparation of the Manuscript

The Journal features manuscripts written either in Turkish or in English. All elements of the manuscript should be double-spaced on one side of standard paper no larger than 21x29.7 cm with 2.5cm margins at top, bottom, and sides. Times New Roman font (with 12 points) is the preferred style. Manuscripts should in general not exceed 20 pages.

A submitted manuscript should include the following parts:

Cover letter addressed to the Editor should include the title of the manuscript to be submitted for publication in *Journal of Istanbul Faculty of Medicine*, along with statements that the material is original and not previously published, nor it is being considered elsewhere for publication. The cover letter should be signed by all the authors.

Title page should include:

- a) Manuscript type (Original experimental research, original clinical research, review article, case report, brief report, letter to the editor, letter to the authors)
- b) Manuscript category regarding the discipline of medicine with which the content of the manuscript is associated (e.g., cardiology, neurology etc.)
- c) The full title of the manuscript
- d) The names of the author(s) (without titles or qualifications)(Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content).
- e) Affiliations of all the authors
- f) Acknowledgement
- g) The name and the full address of the corresponding author (including phone, fax, and e-mail addresses)

Avoid any words or phrases in the blinded title-only page, abstract, main text, references, tables, and figures that could reveal the author's identity.(Only the title page could contain this type of information).

Blinded title-only page should be available that includes only the title to be used for reviewer copies. A running title should also be included on this page. Papers of the manuscript should be numbered on the lower right corner starting on this page.

Abstract

Abstracts should summarize the contents of the article in 250 words or less. The abstract should be structured

in the following format: Objective, Materials and methods, Results, Conclusion. When writing the abstract, subtitles mentioned should be included (i.e. Objective: The aim of this study is) At least four and at most six key words should be provided following the abstract for indexing with the use of MeSH terms.

There is no need for an abstract for case reports or brief reports. On the other hand, review articles should include an abstract focusing on the importance and practical points of the review article.

Main Text

The text of the original articles should be divided into sections with the headings: Introduction, Materials and Methods, Results and Discussion and Conclusion. In the "Materials and Methods" section, subheadings such as *Subjects, Testing procedures, Outcome measurements and Statistical analyses* are encouraged.

Other types of articles such as case reports, review articles, or brief reports may include appropriate subheadings.

Units of Measurement should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).

Only standard abbreviations should be used. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.

References

Identify references in the text by numbers in parentheses. References should be numbered in alphabetical order. The titles of the journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. Include all authors in the references if there are six or less authors; if there are more than six authors, write "et al." after the sixth author. Authors bear complete responsibility for the accuracy of the references.

Examples of references:

Articles in Journals:

Leibel RL, Rosenbaum M, Hirsch J. Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* 1995;332:621- 8.

Complete books:

Armitage P, Berry G. *Statistical Methods in Medical Research*, Blackwell Scientific Publications. Oxford, UK, 2nd ed., 1987;3-10.

Information for authors

Chapter of a book:

Björntorp P. The role of adipose tissue in human obesity. In: Greenwood MRC (ed). Obesity. Churchill Livingstone. New York, USA, 2nd ed., 1983;124-38.

Online publications:

Milan AM, Sugars RV, Embery G, Waddington RJ. Modulation of collagen fibrillogenesis by dentinal proteoglycans. Calcif Tissue Int, DOI:10.1007/s00223-004-0033-0, November 4, 2004.

Tables, figures, and pictures should each be typed on a separate sheet. They should be numbered consecutively in the order of appearance in the text. Figures should be professionally drawn. Figures, image/photos must be uploaded to the system as separate .jpg files (300dpi resolution) to provide a clear print

Galley proofs and proof-reading

Galley proofs will be sent to the corresponding author for proof reading. The galley proofs should be returned to the Editor within three days.

Check list for the submission of the manuscripts:

Copyright transfer agreement (signed by all authors)
Cover letter addressing the Editor
Title page
Blinded title-only page (Page numbers starting on this page)

Manuscripts may be rejected without review on the basis of lack of conformity to stated standards of preparation of manuscripts.

Reprints

Reprints are not sent to the authors

Mailing address:

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (Journal of Istanbul Faculty of Medicine), Editorial Office,
İstanbul University, İstanbul Faculty of Medicine,
Publishing Office, Çapa, 34390, Istanbul, TURKEY
itfdergisi@istanbul.edu.tr

<http://www.journals.istanbul.edu.tr/iuitfd>

<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/iuitfd>

Spelling rules of Journal of Istanbul Faculty of Medicine is prepared based on International Committee of Medical Journal Editors- April2010 (www.icmje.org).

The policy of the Journal of Istanbul Faculty of Medicine is based on International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals-April 2010 (www.icmje.org)

Thankyou.

ARAŞTIRMALAR / RESEARCH ARTICLES

- Radyonüklid tedavilerde doz hızı ölçümleri ve hasta taburcu edilme zamanının değerlendirilmesi.**
The evaluation of dose rate measurements and discharge time after radionuclide therapy.
Nami YEYİN, Reşit AKYEL, Mohammad ABUQBEİTAH, İffet ÇAVDAR, Kerim SÖNMEZOĞLU, Mustafa DEMİR 1-6
- Perioperative low-dose ketamine diminishes post-operative caesarean pain, nausea & vomiting after spinal anaesthesia**
Perioperatif düşük-doz ketamin spinal anestezi uygulanan gebelerde postoperatif sezeryan ağrısını, bulantı ve kusma sıklığını azaltır mı?
İpek Saadet EDİPOĞLU, Fatma Sevinç ÇELİK, Derya Özden OMAYGENÇ..... 7-12
- Radyoaktif sinovektominin nonhemofilik sinovitlerde hasta memnuniyeti üzerine etkisi**
Patient satisfaction following radioactive synovectomy in nonhemophilic synovitis
Elcil KAYA BIÇER, Semih AYDOĞDU, Hakkı SUR..... 13-19
- Topuk ağrısının nadir bir nedeni, kalkaneus yerleşimli intraosseöz lipom: 9 Olgunun retrospektif analizi ve literatür derlemesi**
A rare cause of the heel pain: intraosseous lipoma of the calcaneus: a review of literature and retrospective analysis of 9 cases.
Ahmet SALDUZ, Mehmet DEMİREL, Murat ALTAN, Serkan BAYRAM..... 20-25
- Benign bone and soft-tissue tumors of the extremities causing compression of nerves**
Sinir basısı yapan benign kemik ve yumuşak doku tümörleri: cerrahi tedavi sonuçlarımız ve literatür derlemesi.
Ahmet SALDUZ, Arda ÇINAR, Mehmet ALP, Emre ÖZMEN, Ömer Naci ERGİN, İbrahim Levent ERALP..... 26-32
- Accordance between clinical and radiologic findings of nasal bone fracture.**
Nazal kemik kırığının klinik ve radyolojik bulguları arasındaki uyumu.
Mehmet ÇELİK, Said SÖNMEZ, Mehmet Melih ÇİÇEK, Levent AYDEMİR, Mehmet Serkan ALPASLAN, Şenol ÇOMOĞLU 33-37
- İnflamatuvar barsak hastalığı olan hastalarda blastocystis spp.'nin farklı tanı yöntemleri ile araştırılması ve genotiplendirilmesi.**
Evaluation of blastocystis spp. Among inflammatory bowel disease patients with different diagnostic methods and subtype analyses.
Özden BÜYÜKBABA BORAL, Deniz Gözde ÇELİK, Raim İLİAZ, Akın AKGÜL, Halim İŞSEVER, Filiz AKYÜZ 38-44

DERLEME/REVIEW

- Kazanılmış epigenetik değişikliklerin kalıtımı ve hastalıklara yatkınlıktaki rolü**
Inheritance of acquired epigenetic modifications and its role in disease susceptibility
Gülsüm Kayman KÜREKÇİ, Merve BUNSUZ, Gizem ÖNAL, Pervin DİNÇER..... 45-53

RADYONÜKLİD TEDAVİLERDE DOZ HIZI ÖLÇÜMLERİ VE HASTA TABURCU EDİLME ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF DOSE RATE MEASUREMENTS AND DISCHARGE TIME AFTER RADIONUCLIDE THERAPY

Nami YEYİN*, Reşit AKYEL*, Mohammad ABUQBEİTAH*, İffet ÇAVDAR**, Kerim SÖNMEZOĞLU*, Mustafa DEMİR*

ÖZET

Amaç: Yatarak radyonüklid tedavi gören kanser hastalarından yayılan radyasyonun doz hızlarını ölçmek, ölçüm sonuçlarına göre hastaların taburcu edilebilme koşullarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza 3700, 5550 ve 7400 Megabecquerel (MBq) aktivite miktarlarında İyot 131 (¹³¹I) tedavisi uygulanan 576 tiroit kanseri hastası, 3700, 5550 ve 7400 MBq aktivite miktarlarında Lutesyum-177 (¹⁷⁷Lu)-DOTA-(Tyr³)-octreotate (DOTATATE) uygulanan nöroendokrin tümörlü hasta, 7400 MBq aktivite miktarında ¹⁷⁷Lu-Prostat Spesifik Membran Antijen (PSMA) uygulanan prostat kanseri olmak üzere toplam 245 hasta, 1500-4500 MBq aktivite miktarı aralığında Yttrium-90 (⁹⁰Y) tedavisi uygulanan 19 hasta olmak üzere toplamda radyonüklid tedavi uygulanan toplam 840 hasta alındı. Doz hızları Geiger-Müller (GM) problu detektörle 1 m mesafeden ölçüldü. Doz hızı ölçümleri >30 µSv/sa olan hastaların tedavi ünitesinde yatırılmasına devam edildi ve 48. saatte doz hızı ölçümleri tekrar yapıldı.

Bulgular: 24. saatte ölçülen doz hızı ortalamaları ¹³¹I tedavilerinde 3700, 5550 ve 7400 MBq için sırasıyla; 24.7±7 µSv/sa, 52.1±17 µSv/sa ve 66.7±15 µSv/sa; ¹⁷⁷Lu- DOTATATE tedavilerinde 3700, 5550 ve 7400 MBq için sırasıyla; 3.7±1, 5.1±2 ve 7.1±3 µSv/sa, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisinde 7400 MBq için 7.2±3 µSv/sa ve ⁹⁰Y mikroküre tedavisinde 4±0.3 µSv/sa olarak bulundu. 3700, 5550 ve 7400 MBq ¹³¹I tedavilerinde 48. saatteki doz hızı ise 13±6, 13.2±5 ve 17.2±4 µSv/sa olarak bulundu.

Sonuç: Bu sonuçlara göre 3700 MBq ¹³¹I, tedavilerinde hastaların en az 24 saat, ¹⁷⁷Lu ve ⁹⁰Y tedavilerinde hastaların en fazla 24 saat nükleer tıp servisinde kurşun izolasyonlu odalarda yatırılmaları, 5500 ve 7400 MBq ¹³¹I tedavisi uygulanan ve Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) tarafından belirlenen kritere göre doz hızı >30 µSv/sa olarak ölçülen hastaların 48 saat yatırılmaları yeterli olduğu belirlendi.

Anahtar kelimeler: Radyonüklid tedavi; doz hızı; tiroit kanseri; nöroendokrin tümör; radyomikroküre tedavisi.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to measure radiation dose rate from hospitalized patients and to determine release dose for discharge time after radionuclide therapy.

Materials and Methods: Our study included 840 patients undergoing radionuclide therapy in which 576 patients were treated by different doses of iodine: 3700, 5550 ve 7400 MBq, 144 patients were treated with variable amounts of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE : 3700 and 7400 MBq, 245 patients were subjected to ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy with activity range 1500-4500 MBq and 19 patients were arbitrarily selected for ⁹⁰Y microsphere therapy. Dose rates were measured at a distance of 1 meter from patients via Geiger- Müller (GM) probe. Dose rate readings >30 µS/h were repeated at 48 hours.

Results: The average dose rate measured at 24 hours after administration of 3700, 5550 and 7400 MBq ¹³¹I was 24.6±7 µSv/h, 52.3±17 µSv/h and 66.7±15 µSv/h respectively, the average dose rate was 3.7±1, 5.1±2 and 7.1±3 µSv/h after administration of 3700, 5550 and 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE respectively; whereas the dose rate was 4±0.3 µSv/h in ⁹⁰Y microsphere treatment and 7.2±3 µSv/h after administration of 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA. The mean dose rate after

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.06.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 18.01.2017

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, ** Fen Fakültesi Nükleer Fizik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: namiyeyin@hotmail.com)

48 hours following radioiodine therapy using activity of 3700, 5550 ve 7400 MBq ^{131}I was 13 ± 6 , 13.2 ± 5 ve 17.2 ± 4 $\mu\text{Sv/h}$ respectively.

Conclusion: We concluded that patients treated with 3700 MBq ^{131}I must stay in lead-shielded rooms at least 24 hours and patients treated with 5550 and 7400 MBq ^{131}I should stay up to 48 hours to assure dose rate less than 30 $\mu\text{Sv/h}$ as recommended by TAEK, while in ^{177}Lu and ^{90}Y treatment maximum 24 hours is found adequate for discharge of patients.

Keywords: Radionuclide treatment; dose rate; thyroid cancer; neuroendocrine tumour; radiomicrosphere treatment.

GİRİŞ

Nükleer tıp merkezlerinde kanser tedavisi amacıyla yüksek dozda radyonüklidler kullanılmaktadır. Rutin uygulamada en çok kullanılan radyonüklidler—tiroid kanseri ve hipertiroidi tedavisinde ^{131}I , nöroendokrin tümör tedavisinde ^{177}Lu -DOTATATE, prostat kanseri tedavisinde ^{177}Lu -PSMA ve karaciğer tümörleri tedavisinde ^{90}Y radyomikrokürelere dir.

Tiroit kanserlerinin en sık görülen ve ^{131}I radyonüklidi ile tedavi edilebilen türü iyi differansiye tiroit kanserleridir. İyi differansiye tiroit kanserleri papiller tiroit kanseri ve folliküler tiroit kanseridir. Her iki türde de ^{131}I radyonüklidi ablasyon tedavisi veya metastaz tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Ablasyonda amaç hastanın bakiye tiroit dokusunu ortadan kaldırmak ve hastalığın uzun dönemde nüksünü önlemektir. Metastaz tedavisinde ise hastanın bilinen metastazlarının ortadan kaldırılması amaçlanır. Kliniğimizdeki uygulamada, ablasyon tedavisi için total tiroidektomi ameliyatından 4 - 6 hafta sonra hastaya 3700-5550 MBq aktivitede ^{131}I (radyoiyot) tedavisi oral yolla uygulanır. Lokal ya da uzak metastazı olanlarda ise 5550–7400 MBq aktivitede ^{131}I tedavisi oral yolla uygulanır (1).

^{131}I radyonüklidinin fiziksel yarı ömrü 8.1 gün olup 640 keV enerjili beta (-) radyasyonu ile hasta tedavi edilirken, 364 keV gama ışınları da kullanılarak tedavinin takibi amacıyla gama kamerada görüntüleme yapılabilmektedir (2).

Tedavi sırasında hasta kurşun izolasyonlu özel odada yatırılır. Hastaların taburcu işlemleri Avrupa Atom Enerjisi Komitesi (Euratom) tarafından 1998 yılında yayınlanan kılavuzda belirtilen kriterlere uygun olarak 1 metre mesafeden doz hızı ölçümleri yapılarak belirlenir (3). Euratom klavuzlarına dayanarak hazırlanmış olan TAEK kriterlerine göre 1 m mesafeden ölçülen doz hızı $<30 \mu\text{Sv/sa}$ seviyesine düşünce hasta taburcu edilebilir (4). Radyoiyot tedavisinden sonra ^{131}I 'in çok önemli bir miktarının idrar ile atıldığı bilinmektedir. Atılımın hızlanması ve mesane dozunun azalması için hastalara bol su içmeleri önerilmektedir (5).

Nöroendokrin tümörlerin endokrin hücreye sahip, herhangi bir organda gelişebileceği özelliği olan selim ve agresif seyirli alt grupları mevcuttur. Başlıca görüldüğü organlar pankreas, mide, barsak, akciğer, karaciğerdir. Nöroendokrin tümör tedavisinde son yıllarda rutin olarak kullanılan ^{177}Lu radyoizotopu DOTATATE ajanı ile işaretlenerek peptid reseptör radyonüklid tedavide (PRRT) başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. ^{177}Lu -

DOTATATE genel olarak 3700, 5550 ve 7400 MBq aktivitelerde uygulanmaktadır. Bu tedavide hastaya spesifik internal dozimetri yapılarak kritik organ olan böbrekler (23 Gy) ve kemik iliği (2 Gy) doz toleransının korunması sağlanarak palyatif ve küratif tedavi uygulaması yapılmaktadır (6).

Prostat kanseri tedavisinde özellikle son yıllarda uygulanmaya başlanan ^{177}Lu radyoizotopunun PSMA inhibitörü ile bağlanması sonucu elde edilen ^{177}Lu -PSMA tedavisi Avrupa ülkelerinde olduğu gibi ülkemizde de başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Özellikle multiple kemik, lenf nodu ya da uzak organ metastazı bulunan hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

^{177}Lu radyoizotopunun fiziksel yarılanma süresi 6.7 gün olup % 6 verimde, 113 keV ve % 11 verimde 208 keV enerjide gama ışınları bulunmaktadır. Bu radyonüklidin gama ışınları kullanılarak görüntü alınabilmekte ayrıca hastaya spesifik radyasyon dozimetresi yapılabilmektedir. ^{177}Lu radyoizotopunun ortalama 430 keV enerjide beta radyasyonları kullanılarak hasta başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir (4, 6).

Primer bir karaciğer kanseri olan hepatosellüler karsinomunun (HCC) ve karaciğere metastaz yapan tümörlerde radyomikroküre tedavisi son yıllarda giderek artan bir hızla yaygınlaşmaktadır. Bu tedavide ^{90}Y doldurulmuş resin veya cam mikrokürelere kullanılır. Ticari kullanımda bazı özellikleri farklı olmakla birlikte temel fiziksel özellikleri benzer olup dokuda aynı etkileşimleri yaparlar (7).

^{90}Y radyonüklidi % 99.98 oranında beta (-) bozunumu yaparak stabil bir izotop olan ^{90}Zr 'a dönüşür. ^{90}Y ortalama enerjisi 0.93 MeV, maksimum enerjisi 2.270 MeV olan saf beta yayıcısı olup fiziksel yarılanma süresi 2.67 gündür. 55-280 keV enerjili Bremsstrahlung (X-ışınları) vardır. 32/1000000 oranında 511 keV enerjili anihilasyon fotonları vardır. Çevresel ışınlama yapan esas ışınlar Bremsstrahlung radyasyonlarıdır (8, 9).

TAEK Radyasyon Güvenliği Yönetmeliğine göre radyonüklid tedavi gören hastanın vücudunda 600 MBq üzerinde aktivite miktarı bulunan hastadan 1 m mesafede ölçülen doz hızı $> 30 \mu\text{Sv/sa}$ olmaktadır. Bu nedenle, yüksek doz radyonüklid tedavilerinde radyasyon güvenliği yönünden hastaların kurşun izolasyonlu özel odalarda yatırılmaları yasal zorunluluktur. TAEK kriterlerine göre radyonüklid tedavi servisindeki hasta odası başına 12 ton sıvı atık toplama tankı bulundurulması zorunludur. Kurşun

izolasyonlu özel odalarda yatırılan hastaların özel odada kaldıkları süre boyunca çıkardıkları idrar ve feçesler bu tanklarda toplanır. Bekletilmek suretiyle radyoaktifliği doğal düzeye (10 kBq/ml) düşen sıvı atıklar normal yoldan tahliye edilir (4).

Bu çalışmanın amacı; yatarak radyonüklid tedavi gören hastalardan yayılan radyasyonun doz hızını ölçmek ve ölçüm sonuçlarına göre hastaların taburcu edilebilme sürelerini belirlemektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalında radyonüklid tedavi uygulanan hastalarda yapıldı. Doz hızı ölçümleri GM prob (Eberline ESP-2, NM, USA) ile yapıldı. GM detektörü, Çekmece Nükleer Araştırma ve Eğitim Merkezi (ÇANEM) İstanbul'da bulunan İkincil Standart Dozimetri Laboratuvarı (SSDL) tarafından kalibre edildi. 364 keV enerjiye sahip ¹³¹I radyoizotopunun radyasyon kalite doğrulaması ISO 4037 standartlarına göre 662 keV enerjide ¹³⁷Cs radyoizotopunun radyasyon kalitesi ve X ışınlarının (100, 150 ve 250 KV) kalitelerine göre belirlenmiştir. GM probun doğruluğu %±3 aralıktadır. Duyarlılığı ¹³⁷Cs radyoizotopunun 662 keV enerjisine bağlı olarak %98 dir. Bu detektör kullanılarak hastaların doz hızı ölçümleri toraks orta kesiminden hastaya 1 m mesafeden alındı.

Bu çalışmada hastalar, uygulanan radyonüklid tedavi türüne göre üç gruba ayrıldı. Birinci grupta tiroit kanseri nedeniyle 3700 MBq ¹³¹I tedavisi uygulanan 435 hasta, 5550 MBq ¹³¹I tedavisi uygulanan 121 hasta ve 7400 MBq ¹³¹I tedavisi uygulanan 20 hasta olmak üzere toplam 576 tiroit kanseri hastası vardı. Tedavi sonrası 24. saatte, 1 m mesafeden ölçülen doz hızı <30 µSv/sa olanlar hastalar taburcu edildi. Doz hızı >30 µSv/sa olan hastalar 48. saatte tekrar ölçüldü. Tiroit kanseri tedavisi amacıyla hastaya kapsül ya da solüsyon şeklinde ¹³¹I radyoizotopu oral yolla uygulandı. Hastalara tedavi öncesi bilgilendirme amacıyla radyasyon güvenliği eğitimi verildi, tedavi sırasında ve sonrasında yapılması gerekenler detaylı şekilde sözlü ve yazılı olarak verildi. Hastaların vücutlarında serbest dolaşan radyoiodun idrar ile atılımını hızlandırmak için 24 saat içinde toplam 4-5 litre su içmeleri sağlandı.

İkinci grupta 3700 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan 70 hasta, 5550 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan 78 hasta ve 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan 74 hasta olmak üzere toplam 222 hasta bulunmaktadır. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE radyonüklidi hastalara yaklaşık olarak yarım saat süren infüzyon şeklinde uygulandı. Doz hızı ölçümleri infüzyon bitiminden 6 saat ve 24 saat sonra yapıldı. Hastalar kliniğimizdeki rutin uygulama prosedürü gereğince bir gün hastanede kurşun izolasyonlu özel odada yatırıldı. 6. saate ve 24. saatte GM prob ile 1 m mesafeden doz hızları ölçüldü. Doz hızı <30 µSv/sa olan hastalar taburcu edildi.

Üçüncü grupta Prostat kanseri tedavisi amacıyla 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA uygulanan 23 hasta vardı. ¹⁷⁷Lu-PSMA radyonüklidi hastalara yaklaşık olarak yarım saat süren infüzyon şeklinde uygulandı. Doz hızı ölçümleri infüzyon bitiminden 6 saat ve 24 saat sonra yapıldı. Hastalar kliniğimizdeki rutin uygulama gereğince bir

gün hastanede kurşun izolasyonlu özel odada yatırıldı. 6. saate ve 24. saatte GM prob ile 1 m mesafeden doz hızları ölçüldü. Doz hızı <30 µSv/sa olan hastalar taburcu edildi.

Dördüncü grupta ⁹⁰Y SIR-Speheres ve Theraspheres tedavisi uygulanan 12 kadın 7 erkek olmak üzere 19 hasta üzerinden 1 m mesafeden doz hızı ölçümleri yapıldı. Hastalara girişimsel radyolojide kateter yolu ile in-vaziv işlem yapılarak ⁹⁰Y radyomikroküresi uygulandı. Hastalarda girişimsel işleme bağlı olarak ya da karaciğer komplikasyonu oluşabilme ihtimali göz önünde bulundurularak gözetim amaçlı 24 saat özel donanımlı kurşun izolasyonlu odalarda tutuldu. 24. saatte doz hızı ölçümleri yapıldı. Doz hızı <30 µSv/sa hastalar taburcu edildi.

Doz hızı ölçüm sonuçlarının aralarındaki farkların istatistiki anlamlılığı student-t testi ile değerlendirildi. ¹³¹I tedavisinde; 3700 MBq ile 5550 ve 7400 MBq uygulamalarından 24 saat sonra alınan doz hızları arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. 5550 ve 7400 MBq uygulamalarından 48 saat sonra alınan doz hızları arasında istatistiksel değerlendirme yapıldı. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, ¹⁷⁷Lu-PSMA ve ⁹⁰Y mikroküre tedavilerinde doz hızı değerleri 6. saatte <30 µSv/sa doz hızı ölçüldüğü için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

BULGULAR

3700, 5550 ve 7400 MBq ¹³¹I uygulanan tiroit kanseri hastalarının tedaviden sonra 24. saatte ortalama doz hızları sırasıyla 24.6±7, 52.1±17 ve 66.7±15 µSv/sa olarak ölçüldü. 24. saat ölçümleri <30 µSv/sa olan 3700 MBq uygulanan hastaların 411/435'i (%94.4), 5550 MBq uygulanan hastaların 5/121'i (%4.1) <30 µSv/sa doz hızı ölçülerek taburcu edildi (Tablo-1). 7400 MBq ¹³¹I uygulanan hastaların tamamında 24. saat doz hızı ölçümü >30 µSv/sa olduğu için taburcu edilmedi. >30 µSv/sa doz hızı ölçümü yapılan hastalar kurşun izolasyonlu özel odalarda kalmaya devam ettiler. Hastalara 48. saatte tekrar ölçüm yapılarak ortalama doz hızları sırasıyla 13±6, 13.2±5 ve 17.2±4 µSv/sa olarak ölçüldü ve hastalar taburcu edildi (Tablo-1). 3700 MBq ile 5550 ve 7400 MBq uygulamalarından 24 saat sonra alınan doz hızları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu (p=1,00053E-35, p=1,68215E-10). 5550 ve 7400 MBq uygulamalarından 48 saat sonra alınan doz hızları arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu (p=0,000731323).

Tablo 1: 3700 , 5550 ve 7400 MBq ¹³¹I tedavi dozu uygulanan tiroit kanseri hastaları ortalama doz hızı ölçümleri.

Tedavi Aktivitesi (MBq)	24. Saat Doz Hızı (µSv/sa)	48. Saat Doz Hızı (µSv/sa)
3700 n=435	24.7±7	13±6
5550 n=121	52.09±17	13.2±5
7400 n=120	66.67±15	17.2±4

¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan hastalarda 6. saat doz hızları 3700, 5550 ve 7400 MBq aktivite miktarları için sırasıyla 8.7±2, 11.5±3 ve 12.1±5 µSv/sa olarak ölçüldü (Tablo-2). ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan hastalarda 24. saat doz hızları 3700, 5550 ve 7400 MBq aktivite miktarları için sırasıyla 7±1, 5.1±2 ve 7.1±3 µSv/sa olarak ölçüldü (Tablo-2). ¹⁷⁷Lu-DOTATATE uygulanan hastalarda 6. saatte doz hızı <30 µSv/sa düzeylerinde ölçüldü. Buna rağmen tüm hastalar klinikte gözlem amacı ile 24 saat kurşun izolasyonlu özel odada yatırılarak 24. saat sonra taburcu edildiler. 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA uygulanan hastalarda 6. saat ve 24. saat doz hızı ölçümleri sırasıyla 15.4±6 ve 7.2±2 µSv/sa bulundu (Tablo-2). ¹⁷⁷Lu-PSMA uygulanan hastalarda 6. saatte doz hızı <30 µSv/sa düzeylerinde ölçüldü (Tablo-2). Buna rağmen tüm hastalar klinikte gözlem amacı ile 24 saat kurşun izolasyonlu özel odada yatırılarak 24. saat sonra taburcu edildiler.

Tablo 2: 3700 ve 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ve ¹⁷⁷Lu-PSMA* uygulanan hastalarda ortalama doz hızı ölçümleri.

Tedavi Aktivitesi (MBq)	6. Saat Doz Hızı (µSv/sa)	24. Saat Doz Hızı (µSv/sa)
3700 n=70	8.7±2	3.7±1
5550 n=78	11.5±3	5.1±2
7400 n=74	12.1±5	7.1±3
7400 n=23	15.4±6	7.2±3

⁹⁰Y radyomikroküre tedavisinde, 1 m den ölçülen doz hızı ortalamaları 6 saat sonra 14.1±0.3 µSv/sa ve 24 saat sonra 4±0.3 µSv/sa bulundu. 6. saatte doz hızı ortalama <30 µSv/sa olan ancak gözlem amacıyla 24 saat hastanede kalmasına karar verilen hastalar 24. saat ölçümleri sonrasında taburcu edildiler (Tablo-3).

Tablo-3: ⁹⁰Y radyomikroküre tedavisi uygulanan hastalarda ortalama doz hızı ölçümleri.

Tedavi Aktivitesi (MBq)	6. Saat Doz Hızı (µSv/sa)	24. Saat Doz Hızı (µSv/sa)
2227.4 ± 1221	14.1±0.3	4±0.3

Hastalara uygulanan radyonüklidin cinsi, aktivite miktarı ve 24. saat doz hızı ölçümleri Şekil-1'de görülmektedir. Bu karşılaştırmalı doz hızı değerlendirmesinde 7400 MBq radyoiodot tedavisi alan hastaların doz hızları diğer gruplardan yüksek bulundu.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Nükleer Tıpta radyonüklid tedavi uygulanan hastalar TAEK Radyasyon Güvenlik Yönetmeliğine uygun

olarak doz hızı seviyesi <30 µSv/sa seviyesine düşene kadar özel izolasyonlu odalarda tutulmaktadır. Doz hızı seviyesi izin verilen yasal limit olan <30 µSv/sa düşen hastalar taburcu edilmektedirler (9-11). Hasta taburcu işlemlerinde Amerika Birleşik Devletlerinde <50 µSv/sa, Avrupa Birliği ülkelerinde <20 µSv/sa doz hızı limitleri uygulanmaktadır (12,13).

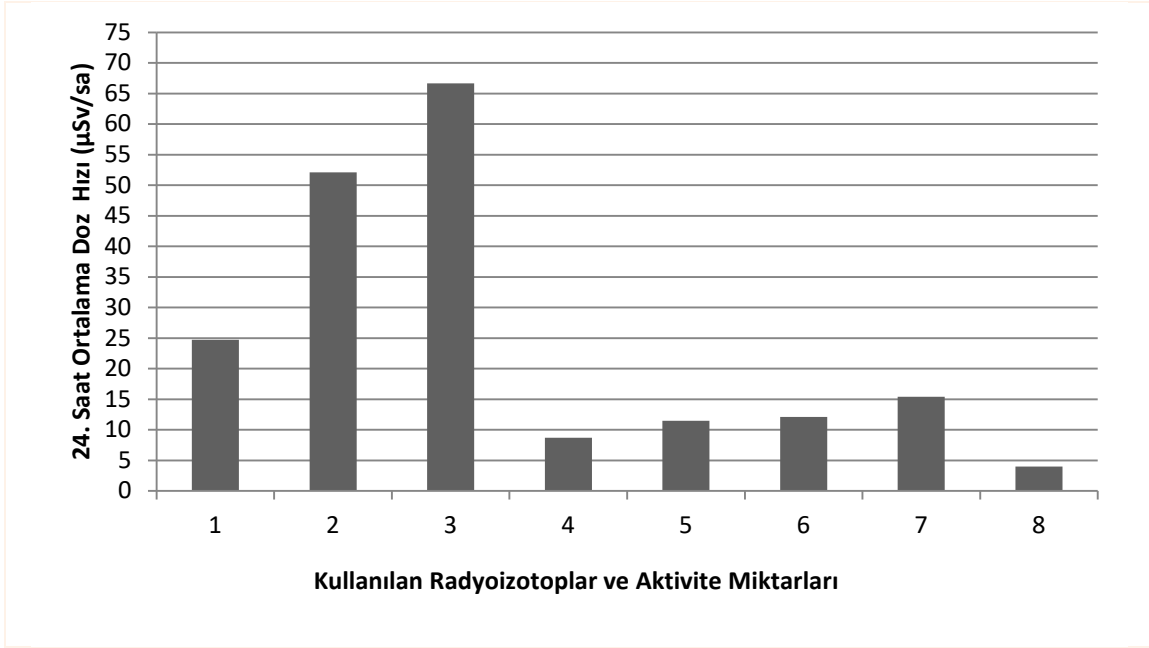
¹³¹I radyonüklidinin 364 keV enerjili gama ışınlarının hastanın çevresinde 3 metre etkili olduğu, çevresindeki canlıların gama enerjisi transferi yolu ile radyasyon dozuna maruz kaldığı bilinmektedir. Bu nedenle hastalar vücutlarındaki radyasyon atılarak güvenli seviyede doz hızının altına düşene kadar kurşun izole odalarda tutulmaktadır (13).

Ravichandran R ve ark. bir çalışmada 3700 MBq ¹³¹I ile tedavi edilen 69 tiroit kanseri hastasında, 24. saatteki ortalama doz hızını 30.1±21.6 µSv/sa bulmuştur (14). Culver CM ve ark. 4625-8140 MBq ¹³¹I uygulanan 27 hastada 1 m mesafeden 24. saatte ortalama doz hızını 40±9 µSv/sa ölçmüşlerdir (15). Bizim çalışmamızda, 3700 MBq ¹³¹I uygulanan 435 hastada, 1 m mesafeden 24. saatte ortalama doz hızı 24.6±7 µSv/sa bulundu. Bu hastaların 24'ünde (% 5.6) 24. saatte ölçülen doz hızı ortalaması 41±6 µSv/sa bulundu. Bizim çalışmamızda ölçülen doz hızları diğer çalışmalardan daha düşük bulundu. Bunun nedeni radyoiodot uygulamasından 2 saat sonra başlayıp 24 saat süresince hastaların bol su içmelerine bağlı olabilir.

5550 MBq ¹³¹I ile tedavi edilen 121 hastanın çoğunda (% 95.9) 24. saatteki doz hızı >30 µSv/sa, 7400 MBq ile tedavi edilen hastaların tamamında 24. saatteki doz hızı >30 µSv/sa bulundu. Bu hastaların doz hızı ölçümleri yasal limitlere düşmediğinden 24. saatte taburcu olamayıp, ancak 48 saatte taburcu olabildiler. 5550 ve 7400 MBq uygulanan hastalar sadece ablasyon tedavisi almayıp aynı zamanda bölgesel lenf nodu veya uzak metastazı olan hastalardır. Doz hızı ölçümlerinin yüksek bulunması büyük ölçüde radyoiodotun bu hastaların metastatik odaklarındaki tutulumuna bağlı olabilir.

¹⁷⁷Lu tedavisi uygulanan hastalardan 24 saat sonra yapılan doz hızı ölçümleri ¹³¹I uygulamalarında ölçülen doz hızlarından düşük bulundu. Bu sonuç ¹⁷⁷Lu radyoizotopunun gama enerjisinin ve foton veriminin ¹³¹I'den düşük, vücuttaki atılımının da hızlı olmasına bağlıdır. ¹⁷⁷Lu uygulanan nöroendokrin tümörlü hastalarda radyonüklidin vücuttan atılım oranının, 4 saatte %46 olduğu bildirilmiştir (16). Demir M. ve arkadaşlarının çalışmasında ¹³¹I'in 6 saate vücuttan atılım oranının %18.4 olduğu bildirilmiştir (17). Buna bağlı olarak ¹³¹I'in vücuttan atılımı ¹⁷⁷Lu radyonüklidi ile yapılan uygulamalar ile kıyaslandığında daha yavaş atılım olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da 24. saat doz hızı ölçümleri kıyaslandığında, ¹³¹I radyonüklidi uygulanan hastalarda ¹⁷⁷Lu radyonüklidi ile tedavi uygulanan hastalara kıyasla vücuttan atılımının daha yavaş olduğu doz hızı ölçümlerine bağlı olarak görülmektedir.

Demir M. ve arkadaşları tarafından 2015 yılında yapılan bir çalışmada, prostat kanseri tedavisi amacıyla 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanan 23 hastada farklı zamanlarda doz hızı ölçümleri yapılmış, bizim çalışmamıza benzer zamanlarda (6. ve 24. saatlerde) 1



Şekil-1: Yatarak radyonüklid tedavisi uygulanan hastaların 24. saat doz hızı ölçümlerinin uygulanan radyofarmasötik aktivitesine göre değişimi. (1) 3700 MBq ¹³¹I, (2) 5550 MBq ¹³¹I, (3) 7400 MBq ¹³¹I, (4) 3700 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, (5) 5550 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, (6) 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, (7) 7400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA, (8) ⁹⁰Y.

metre mesafeden doz hızı ölçümlerini 15±4 ve 7±2 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda, ¹⁷⁷Lu-PSMA tedavisi uygulanan 27 hastada 1 metre mesafede 6. saat ve 24. saat doz hızı değerleri sırasıyla 15.4±6 ve 7.2±3 olarak ölçülmüştür. Her iki çalışmada da doz hızı değerleri oldukça benzerdir. Bu sonuçlara göre, her iki çalışmada da hastalar TAEK ve Eurotom koşullarına göre 6. saatte kurşun izolasyonlu özel odalardan taburcu edilebilmektedir. Fakat her iki çalışmada da hastalar klinik açıdan gözlem altında tutulma amacıyla 24 saat kurşun izolasyonlu özel odalarda yatırılmıştır (18).

⁹⁰Y radyonüklidinin hastadan ölçülen doz hızının, diğer radyonüklidlerden daha düşük olduğu görüldü. Bunun nedeni ⁹⁰Y radyonüklidinin saf beta (-) bozunumu yapması ve dolayısıyla hastaların vücudundan çok az miktarda düşük verimde Bremmstrahlung radyasyonu yaymasıdır.

¹³¹I uygulamalarında ölçülen doz hızları hastaya uygulanan aktivite miktarı ile orantılı olarak değişmektedir. İstatistik değerlendirmede; 3700 MBq ve 5550 MBq uygulanan hastaların 48. saatte ölçülen doz hızları hariç diğer tüm ölçümler arasında ileri derecede anlamlı fark olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle ¹³¹I' in vücuttan atılım oranı aynı olmasına rağmen uygulanan aktivite miktarına bağlı olarak vücutta kalan ¹³¹I' in farklı olduğu bu nedenle hastaların taburcu edilmesinde atılım miktarı ile birlikte uygulanan aktivitenin de dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır. ¹⁷⁷Lu DOTATATE ve ¹⁷⁷Lu-PSMA uygulamalarında 6. saatte ve 24. saatte ölçülen doz hızlarının tamamı <30 µSv/saat bulunduğundan hastaların taburcu edilebilme koşulları sağlanmaktadır. Taburcu koşullarını her iki tedavide de karşılayan hastaların istatistiksel değerlendirmesi yapılmamıştır.

Sonuç olarak; radyoiyot tedavisinde 3700 MBq aktivitede ¹³¹I uygulanan hastaların 24 saatte % 94.4'ünde, 5550 MBq aktivitede ¹³¹I uygulanan hastaların % 4.1'inde, ¹⁷⁷Lu ve ⁹⁰Y tedavilerinde hastaların tamamında doz hızı <30 µSv/sa bulundu. Bu sonuçlara göre radyoiyot tedavisi uygulanan tüm hastalarda ilk 24 saatte doz hızı ölçümlerinin 1m mesafeden yapılması ve doz hızı 24. saatte <30 µSv/saat ölçülen hastaların taburcu edilmesi, 24. saatte doz hızı ölçümleri >30 µSv/saat ölçülen hastaların radyasyon korunması amacıyla 24 saat daha kurşun izolasyonlu özel odalarda tutulması gerektiği, 48. saatte hastalardan tekrar ölçüm alınarak <30 µSv/saat ölçülen hastaların taburcu edilebileceği, ¹⁷⁷Lu ve ⁹⁰Y tedavilerinde hastaların 6 saat sonra ölçülen doz hızlarının <30 µSv/saat ölçülmesi nedeniyle 6 saat boyunca radyasyon korunması amacıyla kurşun izolasyonlu özel odalarda tutulması gerektiği fakat hastaların klinik gözlem altında tutulması amacıyla en az 24 saat radyonüklit tedavi servisinde kurşun izolasyonlu özel odalarda tutulabilecekleri sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR:

1. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. Amer J Med 1994; 97: 418-28.
2. Demir M. Nükleer Tıp Fiziği ve Klinik Uygulamaları, İstanbul, 2014;368-72.
3. European Comission. Radiation Protection Following Iodine-131therapy (Exposure Due To Out-Patients Or Discharged In-Patient). Directorate-General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection. Radiation Protection 97, Elseviere Science Inc. 1998.3.

4. TAEK (Türkiye Atom Enerjisi Kurumu), Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği Ek-5, 2004.
5. Ahmed Asm S, Demir M, Yaşar D, Uslu İ. Quantification of absorbed doses to urine bladder depending on drinking water during radioiodine therapy to thyroid cancer patients: a clinical study using MIRDOSE3. Nucl Med Commun 2003; 24:749-59.
6. National Council on Radiation Protection and Measurements. Mis administration of radioactive material in medicine: scientific background. Bethesda, MD: NCRP, 1991; 27.
7. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, P. Rocca, S. Papi, M. Lopera Sierra at al. ⁹⁰Y-DOTA - D-Phe(1)-Try(3)-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. Biopolymers 2002; 66:393-8.
8. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S. et al. Yttrium-90 Microsphere Therapy for Hepatic Malignancy: Devices, Indications, Technical Considerations, and Potential Complications. Radiographics 2005; 25: 41-55.
9. Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Jamar F, de Jong M at al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with (90)Y-DOTA(0), Tyr(3)-octreotide and (177)Lu-DOTA(0), Tyr(3)-octreotate. J Nucl Med. 2005; 46:83-91.
10. Gulec SA, Mesoloras G and Stabin M, Dosimetric Techniques in ⁹⁰Y-Microsphere Therapy of Liver Cancer: The MIRD Equations for Dose Calculations, J Nucl Med. 2006;47(7):1209-11.
11. Vetter RJ. Regulations for radioiodine therapy in the United States: current status and the process of change. Thyroid 1997; 7:209-11.
12. European Commission Radiation Protection 97: Radiation Protection Following Iodine-131 Therapy (Exposure Due to Out-Patients or Discharged Inpatients). Luxembourg, Belgium: Office for Official Publications of the European Communities; 1998.
13. Yeyin N, Demir M. Hasta ve atıklarından çevreye salınan radyasyon miktarının belirlenmesi ve doz hızı ölçümleri. 1.Ulusal Sağlık Kuruluşları Çevre Yönetim Sempozyumu Yayınları, İstanbul, 29-30 Kasım 2012.
14. Ravichandran R, Binukumar JP, and Saadi AA. Estimation of effective half life of clearance of radioactive Iodine (¹³¹I) in patients treated for hyperthyroid is mand carcinoma thyroid. Indian J Nucl Med 2010; 25:49-52.
15. Culver CM, Dworkin HJ. Radiation Safety Considerations for Post-Iodine 131 Thyroid Cancer Therapy. J Nucl Med 1992; 33:1402-05.
16. Calais PJ, Turner JH. Radiation safety of outpatient ¹⁷⁷Lu-octreotate radiopeptide therapy of neuroendocrine tumors. Ann Nucl Med. 2014 Jul;28(6):531-9.
17. Demir M, Parlak Y, Çavdar İ, Yeyin N, Tanyıldızı H, Gümüşer G at al. The evaluation of urine activity and external dose rate from patients receiving radioiodine therapy for thyroid cancer. Radiat Prot Dosimetry 2013;3:1-5.
18. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Besli L, Yıldırım Ö, Yeyin N, Çavdar İ at al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. J Radiol Prot 2016;36(2):269-78.

PERIOPERATIVE LOW-DOSE KETAMINE DIMINISHES POST-OPERATIVE CAESAREAN PAIN, NAUSEA & VOMITING AFTER SPINAL ANAESTHESIA

PERİOPERATİF DÜŞÜK-DOZ KETAMİN SPİNAL ANESTEZİ UYGULANAN GEBELERDE POSTOPERATİF SEZERYAN AĞRISINI, BULANTI VE KUSMA SIKLIĞINI AZALTIR MI?

İpek Saadet EDİPOĞLU*, Fatma Sevinç ÇELİK*, Derya Özden OMAYGENÇ**,

ABSTRACT

Objective: Despite various developments in the treatment of post-operative caesarean pain, there are still difficulties in satisfying patients due to individual differences. Ketamine is used as a potent anaesthetic and an effective analgesic since 1960's. The purpose of our study is to observe the effects of low-dose ketamine applied following spinal anaesthesia for postoperative analgesia and nausea & vomiting in pregnant patients.

Material and Method: We examined the Visual Analogue Scales values of 120 patients at the 1st, 2nd, 4th, 12th, 24th, and 48th hours and evaluated nausea & vomiting. We also recorded the first additional analgesic demands and ketamine associated adverse events.

Results: We detected significant differences between the visual analogue scale values of ketamine and control group in the 2nd, 4th and 12th hours. Significant differences were also seen in the first analgesic demand periods. We found a significant decrease in nausea and vomiting and insignificant elevation of psychodysleptic findings in ketamine group.

Conclusion: We believe that low-dose ketamine can be effectively used to sustain analgesia in pregnant patients who received spinal anaesthesia. We further believe that the effect of ketamine in decreasing nausea and vomiting, in exchange of low levels of neuropsychiatric symptoms, is a remarkable subject.

Keywords: Ketamine; VAS; analgesia.

ÖZET

Amaç: Postoperatif ağrı sezaryen operasyonlarını takiben karşımıza çıkan en büyük sorunlardan birisi olmaya devam etmektedir. Akut ağrı tedavisindeki gelişmelere rağmen kişisel farklılıklar nedeniyle hastaları yeterince memnun etmek her zaman mümkün olamamaktadır. Ketamin 1960 yıllardan beri güçlü bir anestetik ve etkin bir analjezik olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada amacımız, sezaryen operasyonu için, spinal anestezi yapılmış gebelerde, uygulanan düşük doz ketaminin, postoperatif ağrı, bulantı ve kusma üzerine etkilerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 120 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hastaların ağrı durumlarını değerlendirmek için Vizüel Analog Skala değerlerini 1., 2., 3., 4., 12., 24. ve 48. saatlerde inceledik. Bununla birlikte, postoperatif dönemdeki bulantı & kusma, ilk analjezik talep sürelerini ve ketamine bağlı oluşabilecek yan etkileri de kayıt altına aldık.

Bulgular: Vizüel Analog Skala değerlerinde 2., 4., ve 12. saatlerde ketamin grubunda anlamlı azalmalar olduğunu tespit ettik. Bu anlamlılığın 30. dakikada 1., 24. ve 48. saatlerde olmadığını gözlemledik. Hastaların postoperatif ilk analjezik talep sürelerinde ve bulantı & kusma oranlarında ketamin grubunda kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğunu tespit ettik. Psikodisleptik bulgularda ise ketamin grubunda anlamlı olmayan bir artış gördük.

Sonuç: Bu sonuçlar ışığında, düşük doz ketaminin, sezaryen operasyonlarında, spinal anestezi yapılan gebelerde, mevcut ağrı tedavilerini desteklemek için, etkin bir ilaç olduğunu düşünüyoruz. Aynı zamanda ketaminin postoperatif bulantı ve kusma oranlarında azalma sağlamanın da, önemli bir konu olduğu kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Ketamin; VAS; analjezi.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 10.01.2017 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 28.02.2017

* Süleymaniye Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü,

** Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: dripeks@yahoo.com)

INTRODUCTION

The treatment of acute pain in pregnant patients is of significant importance in the modern medical practice. Furthermore, individuals may have differences in post-op pain due to various factors such as age, genetics, physiologic factors and pain sensitivity (1-3). Despite various developments in the treatment of post-caesarean section pain, there are still difficulties in satisfying patients and relieving pain due to individual differences (1,4). A survey of 2014 reports that 86% of patients had post-operative pain and 75% of patients had medium/severe pain in the early post-op period (5). Also, nausea and vomiting may limit effective post-op pain management for all patients (6). For this purpose, studies on the control of post-operative acute pain continue to provide a solution with different analgesic drugs with fewer side effects (7-9).

Ketamine is one of the important drugs that are effectively used in multimodal analgesia during caesarean section operations and that is subject of the studies (7,10,11). Ketamine usually shows its pharmacologic effects via NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) antagonism (12,13). It is also effective via mechanisms other than glutamate. Ketamine is used as an effective anaesthetic drug with potent efficacy since its first discovery in 1960's (12). Opioid-sparing effects of ketamine may be useful for achieving better analgesia with less PONV (6).

The purpose of our study is to retrospectively study the effects of low-dose ketamine applied after the baby is removed on post-op analgesia in pregnant patients following spinal anaesthesia. Our secondary aim is to evaluate ketamine's effects on postoperative nausea and vomiting.

MATERIAL AND METHOD

We studied retrospectively the files of pregnant patients that received spinal anaesthesia in our hospital in the last six months. We gathered data by examining all the patients' files and post-spinal follow-up forms between January-2015 and July-2015 (ethics committee approval: 2015-128, date: 25/06/2015). Informed consent was obtained from each patient included in the study and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the institution's committee.

We included the patients of ages between 18-40 who preferred spinal anaesthesia and whose files and post-op forms are filled in full and complete manner. The patients who have BMI>40, history of migraine, chronic pain, psychiatric disturbance or who suffered from neurologic disorder were excluded from our study. We accepted the files of patients whose spinal anaesthesia were performed in single entry.

We applied routine spinal anaesthesia between L3-L4 with 26 G spinal needle in our hospital. All patients received hyperbaric bupivacaine 0.5% (12 mg) intrathecal together with 20 µg fentanyl. In case of hypotension, ephedrine and 500 ml crystalloid were applied..

The patients were divided into two groups from their files (ketamine group and control group). The first group consisted of patients that received 0.15 mg/kg intravenous ketamine infusion within 10 minutes after the baby is removed. The second group consisted of patients who did not receive ketamine. We administered 0.03 mg/kg of midazolam and 50 µg fentanyl for control group. It is our routine sedation for caesarean section operation after the baby is removed. Operation time and period between the time of spinal and skin incision were taken from patient files. In the postoperative period, all patients received intramuscular diclofenac and intravenous tramadol for postoperative analgesia in our hospital. Any additional analgesic demands for 'breakthrough pain' was treated with supplementary tramadol doses for both groups. Also, patients who had PONV were treated with ondansetron. During the postoperative visits patients were asked if they had headache or symptoms like diplopia and/or hallucination.

We reviewed the VAS (Visual Analogue Scales) values of the patients on these forms at the 30th minute, 1st, 2nd, 4th, 12th, 24th, and 48th hour. We recorded VAS values, first analgesic demands and postoperative complications of the patients. VAS is a scale for patients to describe the level of their pain. The values vary between 0-10. 0 represents no pain and 10 represents the most severe pain. PONV was described as sustained nausea with requirement of antiemetic and/or vomiting.

Statistical Analysis

We used the SPSS.20 (SPSS Version 20.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programme for statistical analysis. In addition to using descriptive statistics methods (average, standard deviation, median, frequency) for examining the study data, we also used student-t test in comparing the parameters showing normal distribution for the comparison of quantitative data. Mann Whitney-U test is used in comparing the parameters not showing normal distribution in the two groups. Significance is valued at $p<0.05$.

RESULTS

120 patients were included in the study. After applying the shortfall and exclusion criteria on files, we studied the remaining patient files, 60 of which constituted the 'ketamine group' and 60 constituted the 'control group'. We did not detect any differences in the demographic data of the two groups including age, BMI, gestation period, the period between the time of spinal anaesthesia and skin incision, and the duration of operation. There was no statistically significant difference in the demographic data of the two groups ($p<0.05$) (Table 1).

Table 2 shows the analgesic data of the patients. Accordingly, we determined significant differences between the ketamine group and the control group in the first analgesic demand period ($p=0.003$). We further determined statistically significant differences between the two groups based on their post-operative VAS values at the 2nd, 4th and 12th hours ($p<0.0001$). There was no significant difference between the ketamine

Spinal anestezi sonrası uygulanan perioperatif ketamin

group and the control group at the 30th minute, 1st, 24th, and 48th hour ($p>0.05$).

We observed as post-op complications, nausea and vomiting (PONV) in 2 patients in the ketamine group (3.3%) and 11 patients in the control group (18.3%). Nausea and vomiting were of statistically significant importance between the two groups ($p=0.015$). We

further realized psychodysleptic findings due to the use of ketamine in 5 patients in the ketamine group ($p=0.023$) (Table 3). Among these findings, 3 patients were diagnosed with hallucination and 2 patients were diagnosed with diplopia. 1 patient had headaches in the control group. We did not observe any other major complications.

Table 1: Demographic Data

	Group 1 Ketamine (n: 60) (mean ± SD)	Group 2 Control (n: 60) (mean ± SD)	p-value
Age	28.68±5.82	28.43±4.82	0.935
BMI	33.54±4.61	33.85±4.94	0.843
Gestation (weeks)	38.40±1.29	38.02±1.67	0.163
Operation period (minutes)	27.30±7.36	27.93±5.34	0.118
Period between the time of spinal and skin incision (seconds)	30.17±12.17	30.48±9.47	0.329

$p<0.05$ * values were considered significant. BMI: body mass index. n: number of patients. SD: standard deviation

Table 2: First analgesic demand period and VAS values

	Group 1 Ketamine (n : 60) (mean ± SD)	Group 2 Control (n: 60) (mean ± SD)	p-value
30th minute	0.2±0.57	0.05±0.22	0.105
1st hour	2.62±1.39	2.88±1.27	0.242
2nd hour	4.92±1.82	6.32±2.20	0.0001*
4th hour	4.17±2.22	6.88 ±1.94	0.0001*
12th hour	3.07±1.70	4.93±1.96	0.0001*
24th hour	2.20±1.28	2.45±1.24	0.131
48th hour	1.33±1.10	1.15±1.24	0.214
First analgesic demand (minutes)	181.00±80.03	140.06±62.16	0.003*

$p<0.05$ * values were considered significant. VAS: Visual Analogue Scales. n: number of patients. SD: standard deviation

Table 3: Complications

	Group 1 Ketamine (n: 60) (mean ± SD)	Group 2 Control (n: 60) (mean ± SD)	p-value
Nausea and Vomiting	2 (3.3%)	11 (18.33%)	0.015*
Psychodisleptic side effects (Diplopia + Hallucination)	5 (8.3%)	0	0.023*
Headache	0	2 (3.33%)	0.156

$p<0.05$ * values were considered significant. n: number of patients. SD: standard deviation

DISCUSSION

As a result of our study, we found that the use of low-dose ketamine at the 2nd, 4th, and 12th hours after the baby is removed significantly decreases the VAS values of the patients that received spinal anaesthesia. We also noted that such use of ketamine significantly prolongs the period of first analgesic demand. Concerning complications, we noted that postoperative nausea and vomiting (PONV) are significantly low in the ketamine group. On the other hand, the findings of diplopia and hallucination experienced in the ketamine group did not appear in the control group at all.

When the VAS values are reviewed, Menikiti et al. had conclusions similar to our findings in their randomized controlled study on 60 patients (11). In their study, the decrease in the VAS values statistically starts from the first hour. On the other hand, we did not detect in our study, statistically significant changes at the 30th minute and 1st hour during which spinal anaesthesia sustained its effect. Although the control group had higher VAS values in the 1st hour, it did not reach significance level and we think that the spinal anaesthesia that continued to be effective in some patients caused this result. Similarly, in both studies, the VAS values at the 2nd hour were noted to be significant (11). Furthermore, similar to our findings, Sen et al. found in their study, including 90 pregnant patients, that compares 0.15 mg/kg intravenous ketamine, with intrathecal fentanyl, and the control group, that the first analgesic demand period is shorter and post-op pain scores are lower for ketamine group (10). The literature indicates studies of obstetric surgery that supports the use of ketamine (14,15). Han et al. (14) applying 0.5 mg /kg dose of ketamine reported a significant decrease in the 2nd hour and Behaveen (15) applying 0.5 mg/kg subcutaneous dose before and after the operation caused significant decrease in the VAS values in the 2nd, 4th, 6th and 12th hours.

On the contrary, there are also reports against the effectiveness of ketamine. Bilgen et al. in their studies involving 140 pregnant patients who received general anaesthesia and 0.25 mg/kg, 0.5 mg/kg and 1 mg/kg iv. doses of ketamine concluded that the morphine consumption is not significantly affected (7). However, we believe, the outcomes of the two studies are different as different anaesthesia techniques were used in the two studies. Dahl et al. failed to prove opioid sparing effect of single dose of 0.4 mg/kg ketamine in their study concerning the patients of abdominal hysterectomy (16). Bauchat et al., too, failed to prove the effects of intravenous use of 10 mg. ketamine post-delivery during the post-op period (17). There are further other studies that fail to prove the analgesic effects of ketamine in gynaecologic operations (18,19).

Heesen et al. reported in their meta-analysis involving 953 pregnant patients that received general anaesthesia and spinal anaesthesia that ketamine administration improves post-op analgesia (20). They also observed that it prolongs the period of the first analgesic demand and decreases pain in the second hour (20). These results are in accordance with our findings. However, in addition to these findings, we also detected very

significant decrease in the pain scores at the 4th and 12th hours. As it is known, ketamine oxidases via microsomal enzyme system (N-demethylation) and it metabolizes into 80% of nor-ketamine. 5% of ketamine also reduces to of hydroxy-ketamine and there are three other metabolites of less importance. Nor-ketamine is another active metabolite that hydroxylases into 6-hydroxy nor-ketamine (21). Nor-ketamine is an analgesic molecule that is as effective as 20-30% of ketamine (22). Although its pharmacokinetics is not well-known, the analysis of plasma concentration subsequent to the application of single shot ketamine shows a slow pace of elimination. Nor-ketamine continues to exist longer than 5 hours after the application (12,22). This fact may explain the continued significantly low scores of pains at the 4th and 12th hours in our study.

Ketamine affects nervous system and creates local anaesthetic effects. The primary mechanism of its analgesic and anaesthetic effects on the central nervous system and spinal cord receptors resembles NMDA receptor antagonism (23). We believe that ketamine takes an effective role in analgesia by this way. In our opinion, ketamine will have an important place in multimodal analgesia to be applied post-caesarean.

When we analysed postoperative complications, we determined that the use of ketamine significantly reduces PONV. Yet, we also observed increased psychodisruptive symptoms such as diplopia and hallucination in the ketamine group. Our findings are in line with Laskowski's findings in his recent compilation of post-op analgesic studies (24). They also mentioned that ketamine reduces the use of opioid and decreases PONV and reported increased levels of neuropsychiatric findings. Since we routinely inform our patients before applying ketamine about its potential side effects in our hospital, the patients usually tolerate psychodisruptive symptoms well, such as diplopia and hallucination. Kose et al. observed, although in insignificant levels, increased neuropsychiatric findings and less PONV after spinal anaesthesia (25). A study also indicates that, although insignificant, less number of nausea incidents occur in patients who receive ketamine (26). Furthermore, in that study, both groups suffered from the undesired effects of morphine and irritating physiologic events in similar levels (27). A Cochrane database review evaluating the postop analgesic effectiveness of ketamine, reported that perioperative ketamine reduces postop opioid requirements and reduces PONV (6). There are also studies that do not report significant differences in the ketamine and the control groups in terms of side-effects (10,15,27).

Shabana et al. explained their diminished incidence of PONV in their study with reduced incidence of hypotensive episodes that ketamine provides by its sympathomimetic and vagolytic effects (28). Candrakartan suggested that the reason that ketamine decreases PONV incidence can be its opioid sparing effect in his recent review for multimodal therapies for PONV (29). We think that both mechanisms played a role for our patients. The limitation of our study is that it is a retrospective study. It may have a bias due to the

nature of its methodology and it relies on the trustworthiness of the data collectors.

CONCLUSION

In conclusion, based on the data obtained in our study, we believe that low-dose ketamine can be effectively used to sustain analgesia in pregnant patients that received spinal anaesthesia. We further believe that the effect of ketamine in decreasing nausea and vomiting, in exchange of low levels of neuropsychiatric symptoms, is a remarkable subject.

Acknowledgments

Authors have no conflicts of interest or funding.

Author Contributions:

Study concept and design: Edipoglu and Celik. Analysis and interpretation of data: Edipoglu, Celik and Omaygenc. Drafting of the manuscript: Edipoglu. Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Edipoglu, Celik and Omaygenc. Statistical analysis: Omaygenc.

REFERENCES

1. Pan PH. Post cesarean delivery pain management: multimodal approach. Editorial. *Int J Obstet Anesth* 2006; 15:185–8.
2. Turk D C, Okifuji A. Assessment of patients' reporting of pain: An integrated perspective. *Lancet* 1999; 352:1784–8.
3. Pan PH, Coghil R, Houle TT, Seid MH, Lindel WM, Parker RL, Washburn SA, Harris L, Eisenach JC. Multifactorial preoperative predictors for post caesarean section pain and analgesic requirement. *Anesthesiology* 2006; 104: 417–25.
4. Dolin S T, Cashman J N, Bland J M. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002; 89: 409–23.
5. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30:149-160.
6. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso EA. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004603. doi: 10.1002/14651858.
7. Bilgen S, Köner O, Türe M. Effect of three different doses of ketamine prior to general anaesthesia on postoperative pain following caesarean delivery: a prospective randomized study. *Minerva Anestesiol* 2012; 78:442-9.
8. Lavand'homme P. Chronic pain after vaginal and caesarean delivery: a reality questioning our daily practice of obstetric anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19:1-2.
9. Minoshima R, Kosugi S, Nishimura D, Ihara N, Seki H, Yamada T, Watanabe K, et all. Intra- and postoperative low-dose ketamine for adolescent idiopathic scoliosis surgery: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015; 59(10):1260-8. doi: 10.1111/aas.12571.
10. Sen S, Ozmert G, Aydin ON, Baran N, Caliskan E. The persisting analgesic effect of low-dose

- intravenous ketamine after spinal anaesthesia for caesarean section. *Eur J Anaesthesiol.* 2005; 22:518–23.
11. Menkiti ID, Desalu I, Kushimo OT. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21:217–21.
12. Mion G, Villevieille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther* 2013; 19:370–80.
13. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: Teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998; 87:1186–93.
14. Han SY, Jin HC, Yang WD, Lee JH, Cho SH, Chae WS, Lee JS, Kim YI. The effect of low-dose ketamine on post-caesarean delivery analgesia after spinal anesthesia. *Korean J Pain.* 2013; 26: 270–6.
15. Behaen K, Soltanzadeh M, Nesioonpour S, Ebadi A, Olapour A, Aslani SMM. Analgesic effect of low dose subcutaneous ketamine administration before and after cesarean section. *Iran Red Crescent Med J.* 2014; 16(3):15506. doi: 10.5812/ircmj.15506.
16. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hyster-ectomy procedures? *Anesth Analg.* 2000; 90: 1419–22.
17. Bauchat JR, Higgins N, Wojciechowski KG, McCarthy RJ, Toledo P, Wong CA. Low-dose ketamine with multimodal postcesarean delivery analgesia: A randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth.*2011; 20: 3–9.
18. Aubrun F, Gaillat C, Rosenthal D, Dupuis M, Mottet P, Marchetti F, Coriat P, Riou B. Effect of a low-dose ketamine regimen on pain, mood, cognitive function and memory after major gynaecological surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2008; 25: 97–105.
19. Karaman S, Kocabaş S, Zincircioğlu C, Firat V. Has ketamine preemptive analgesic effect in patients undergoing abdominal hysterectomy? *Agri.* 2006 Jul; 18: 36-44.
20. Heesen M, Böhmer J, Brinck EC, Kontinen VK, Klöhr S, Rossaint R, Straube S. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015; 59: 414–26.
21. Noppers I, Olofsen E, Niesters M, Aarts L, Mooren R, Dahan A, Kharasch E, Sarton E. Effect of Rifampicin on S-ketamine and S-norketamine Plasma Concentrations in Healthy Volunteers after Intravenous S-ketamine Administration. *Anesthesiology* 2011; 114: 1435-45.
22. Malinovsky JM, Servin F, Cozian A, Lepage JY, Pinaud M. Ketamine and norketamine plasma concentrations after IV, nasal and rectal administration in children. *Br J Anaesth* 1996;77: 203–7.
23. Pai A, Heining M. Ketamine. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain.* 2007; 7: 59–63.

24. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anesth.* 2011; 58: 911–23.
25. Kose EA, Honca M, Dal D, Akinci SB, Aypar U. Prophylactic ketamine to prevent shivering in parturients undergoing Cesarean delivery during spinal anesthesia. *J Clin Anesth* 2013; 25:275–80.
26. Remérand F, Le Tendre C, Baud A, Couvret C, Pourrat X, Favard L, Laffon M, Fusciardi J. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: A prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth Analg.* 2009; 109: 1963–71.
27. Kwok RFK, Lim J, Chan MT V, Gin T, Chiu WKY. Preoperative ketamine improves postoperative analgesia after gynaecologic laparoscopic surgery. *Anesth Analg.* 2004; 98: 1044–49.
28. Shabana AM, Nasr ES, Moawad HE. Effect of ketamine on intraoperative nausea and vomiting during elective caesarean section under spinal anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomized double blinded study. *Egypt J Anaesth* 2012;28:169–74.
29. Chandrakantan A, Glass PSA. Multimodal therapies for postoperative nausea and vomiting, and pain. *Br J Anaesth* 2011;107(1): 27–40.

RADYOAKTİF SİNOVEKTOMİNİN NONHEMOFİLİK SİNOVİTLERDE HASTA MEMNUNİYETİ ÜZERİNE ETKİSİ

PATIENT SATISFACTION FOLLOWING RADIOACTIVE SYNOVECTOMY IN NONHEMOPHILIC SYNOVITIS

Elcil KAYA BİÇER*, Semih AYDOĞDU*, Hakkı SUR*

ÖZET

Amaç: Radyoaktif sinovektomi (RAS) uygulanmış hemofili dışı sinovit hastalarında memnuniyet düzeyinin ve bunu etkileyen etmenlerin değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: 2002-2013 arasında RAS uygulanmış hemofili dışı sinovit hastalarından ulaşılabilen ve telefon anketine katılmayı kabul eden 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 16'sında romatizmal hastalık vardı; 21 hastanın 25'i diz, ikisi dirsek ve üçü ayak bileği eklemi olmak üzere 30 eklemine 41 enjeksiyon yapılmıştı. Yirmi altı eklem cerrahi sinovektomi yapılmıştı. Telefon anketinde temel yakınma, her enjeksiyon için hastanın yararlanım algısı, şişlikte gerileme ya da tekrarlama ve memnuniyetleri sorgulandı. Ağrı ve işlevsellik için telefonla diz değerlendirme formu dolduruldu.

Bulgular: Temel yakınma eklemlerin 23 tanesinde (%76,7) şişlikti. Birinci enjeksiyon 14 eklemde (%46,7) yararlı, dört eklemde (%13,3) kısmen yararlı, 12 eklemdeyse (%40) faydasız olarak değerlendirildi. On dokuz eklemde (%63,3) şişlik tamamen, üç eklemde (%10) kısmen geriledi; 10 eklemdeyse (%33,3) tekrarladı. Hastalar, eklemlerin 20'sinin (%66,7) klinik sonucundan memnundu. Dizin ağrı ve işlev skorlarının medyan değeri 80'di; iki skor bakımından memnun olan ve olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı. Spesifik bir romatizmal hastalığı olmayanlarda ağrı skoru anlamlı olarak daha iyi bulundu ($p=0.031$); bu hastalar uygulanan girişimden daha memnundu ($p=0.045$). Şişliğin devam etmesi, tekrarlama ve yürüme güçlüğü olması hasta memnuniyetini olumsuz etkileyen etmenler olarak değerlendirildi.

Sonuç: Romatizmal hastalığı olmayanlarda memnuniyet oranının daha yüksek olması, sistemik hastalığı olanlarda uzun süreli tatminkar sonuç elde edebilmenin zorluğuyla ilişkili görünmektedir. Memnuniyet üzerinde en etkili faktör şişliktir. Yüksek nüks riski varlığında ve çok sayıda cerrahi girişimden kaçınmak için RAS uygun bir seçenektir.

Anahtar Sözcükler: Radyoaktif sinovektomi; sinovit; hasta memnuniyeti.

ABSTRACT

Objective: To evaluate satisfaction rates of nonhemophilic synovitis patients who underwent radioactive synovectomy (RAS), to outline the factors influencing patient satisfaction.

Material and Methods: RAS was performed to 31 nonhemophilic patients between 2002 and 2013; 21 patients were reached and agreed to make an interview on the phone. Twenty five of 30 joints were knee, two were elbow, and three were ankle; 41 injections were performed. Twenty six joints had surgical synovectomy. Primary complaints before and after RAS, patients' perception of benefits, subsidence and recurrence of swelling and patient satisfaction were questioned. An over the phone knee evaluation form was filled which scored pain and functionality.

Results: Swelling was the primary complaint in 23 joints (76.7%). First RAS injection was beneficial for 14 joints (46.7%), partially beneficial for four (13.3%), and not beneficial for 12 (40%). Swelling subsided completely in 19 joints (63.3%), partially in three (10%); recurred in 10 joints (33.3%). Satisfaction rate was 66.7%. Median values for pain and function scores were both 80. The ones without a specific rheumatic disease had significantly better pain scores ($p=0.031$), and were more satisfied with the procedure ($p=0.045$). Patient satisfaction was influenced by persistence and recurrence of swelling and restriction of walking.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 20.02.2017 – **Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih:** 20.03.2017

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 35100 Bornova – İzmir, Türkiye
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: elcil@yahoo.com)

Conclusion: Satisfaction rate of patients without a rheumatic disease was significantly higher. In case of systemic diseases, obtaining durable successful outcomes is more challenging. Swelling was the most influential factor on satisfaction. In cases of high recurrence risk, RAS is an alternative to avoid multiple operations.

Key words: Radioactive synovectomy; synovitis; patient satisfaction.

GİRİŞ

Radyoaktif sinovektomi (RAS) diğer adıyla radyosinovortez, eklemdaki aşırı sinovyal proliferasyonu geriletmek ya da durdurmak amacıyla eklem içine radyoizotop verilmesi işlemidir. Yeni bir tedavi yöntemi olmayıp 50 yılı aşkın süredir sinovite bağlı eklem içi şişliklerin tedavisinde uygulanmaktadır. Eklemlerde romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriatik artrit gibi enflamatuvar hastalıklarda görülen sinovitlerde, hemofiliklerdeki eklem içi kanamalar ve sinovitlerde, pigmente villonodüler sinovitte, diğer adı konmamış kronik nonspesifik sinovitlerde ve bunların yanı sıra etkinliği daha düşük olmakla birlikte osteoartrite bağlı efüzyonlarda uygulanabilmektedir. Sıklıkla diz, omuz gibi büyük eklemlere uygulanmakla birlikte; ayak bileği, el bileği ve dirsek gibi orta büyüklükteki eklemlere, hatta eldeki küçük eklemlere uygulanabilmektedir (1, 8).

Radyoaktif sinovektomide diz gibi büyük eklemlerde sıklıkla Yttrium - 90 (⁹⁰Y), ayak bileği ve dirsek gibi orta büyüklükteki eklemlerdeyse Rhenium - 186 (¹⁸⁶Re) radyoizotopu kullanılmaktadır. Yttrium yalnızca beta ışınları yaparken, rhenium betanın yanı sıra gama ışınları da yapmaktadır. Yarılanma süreleri ⁹⁰Y ve ¹⁸⁶Re için sırasıyla 2,7 ve 3,7 gün olup, dokudaki ortalama penetrasyon derinlikleri yine sırasıyla 3,6 mm (maksimum 11,0 mm) ve 1,2 mm'dir (maksimum 3,7 mm) (9). Aynı eklem altışar ay arayla en fazla üç kez yapılabilir. Radyoaktif sinovektomiden fayda görülmesine karşın şişlik, ağrı gibi yakınmalar tekrarlıyorsa ya da kısmi olarak fayda elde edilmişse tekrarlayan enjeksiyonlar yapılabilir. Ancak ilk seans sonrasında hastanın yakınmalarında hiçbir gerileme olmadıysa radyoaktif sinovektominin tekrarlanması hiçbir kazanım sağlamamaktadır (2, 3, 9).

Radyoaktif sinovektominin cerrahi sinovektomiye göre üstünlükleri en başta, hastanede yatış gerektirmemesi ve rehabilitasyon sürecinin daha hızlı olmasıdır. Bunun yanı sıra çeşitli nedenlerle cerrahi tedavi uygulanamayacak yüksek riskli hastalar için de bir alternatif oluşturmaktadır. Sinovyal proliferasyonu fazla olan hastalarda öncelikle bu yükü azaltmak amacıyla cerrahi olarak açık ya da artroskopik olarak sinovektomi yapılabilir; ardından cerrahi tedavi sonrası rezidü sinovyal dokunun ablasyonu amacıyla tamamlayıcı radyoaktif sinovektomi eklenebilmektedir. Bu hastalarda radyoaktif maddenin eklem dışına kaçmasına engel olmak için cerrahi tedaviden sonra RAS yapılana kadar en az dört - altı hafta süreyle beklenmesi önerilmektedir (2).

Radyoaktif sinovektominin etkinliği konusunda yapılmış olan çalışmalar başarı oranının ortalama %60 ile %80 arasında değiştiğini göstermektedir (10, 14).

RAS ile tedavi edilmiş 2190 olgunun değerlendirildiği bir metaanalizde tedavi edilen tüm eklemlerde genel iyileşme yanıtı ortalama %72,5 ± %17 olarak bulunmuştur. Hemofili hastalarında bu oran çok daha yüksek olup kanama sıklığında ve faktör kullanımında azalma bakımından değerlendirildiğinde %90'lara ulaşmaktadır (15). Tek eklem tutulumu olan hastalarda başarı oranı daha yüksektir (16). Romatoid artrit ise hastalığın radyolojik evresi başarıyı etkilemektedir. Belirgin morfolojik değişikliklerin olmadığı olgularda radyoaktif sinovektomiye yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur (15).

Bu çalışmada, radyoaktif sinovektomi uygulanmış hemofili dışı sinovit hastalarında memnuniyet düzeyinin ve hasta memnuniyetini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde 2002 ve 2013 yılları arasında radyoaktif sinovektomi uygulanmış olan 31 adet hemofili dışı sinovit hastasından ulaşılabilen ve telefon anketine katılmayı kabul eden 21 hasta bu anket çalışmasına dahil edildi. Bu hastaların sözlü olarak anamnezi alındı. Radyoaktif sinovektomi diz eklemine yapıldığında Yttrium - 90 (⁹⁰Y) radyoizotopu, ayak bileği ve dirsek gibi orta büyüklükteki eklemlere yapıldığında Rhenium - 186 (¹⁸⁶Re) kullanılmıştır. Bütün enjeksiyonlar steril koşullar altında yapılmaktadır. Diz dışındaki eklemlerde iğnenin intraartiküler yerleşimi floroskopik olarak doğrulandıktan sonra radyoizotop enjekte edilmektedir. Radyoizotop eklem içine verildikten sonra hem radyasyon sinoviti gelişimini önlemek hem de enjektörün geri çekilmesi sırasında radyoaktif maddenin çevre dokulara sızmasından kaçınmak amacıyla lokal anestetikle enjektör iğnesi yıkanmaktadır. Radyoizotopun eklem dışına çıkmasını engellemek amacıyla eklemlerin üç gün süreyle immobilizasyonu sağlanmaktadır.

Hastaların radyoaktif sinovektomi yapıldığında yaşları ortalama 38,50±11,49'du (dağılım 12 - 65 yaş). Yakınma süreleri ortalama 8,33±5,5 yıldır (dağılım, 1-23 yıl). İlk enjeksiyonları ortalama 29,67±21,15 ay önce yapılmıştı. Her eklem için yapılmış olan son enjeksiyondan sonraki ortalama izlem süresi ise 25,20±20,80 aydı. Hastaların 15 tanesi erkek, altı tanesi kadındı. Bu 21 hastanın 30 eklemine enjeksiyon yapılmıştı. Bu eklemlerin dağılımı 25 diz (%83,3), iki dirsek (%6,7) ve üç ayak bileği eklemi (%10) şeklindeydi. Bir dirsek ve sekiz diz eklemi olmak üzere toplam dokuz eklem ikinci seans, iki diz eklemineyse üçüncü seans radyoaktif sinovektomi işlemi uygulandı. Diğer bir deyişle, eklemlerden 21 tanesine (%70) bir,

yedi tanesine (%23,3) iki ve ikisine (%6,7) üç kez radyoaktif sinovektomi yapıldı. Toplam 41 enjeksiyon yapıldı. Bu çalışma yapıldığında birinci seans ortalama 29,67 (dağılım, 4-96 ay) ay önce, ikinci seans 30,33 (dağılım, 4-89 ay) ay önce, üçüncü seanssa dört ay önce yapılmıştı. Birinci ve ikinci seanslar arasında ortalama 11,56 (dağılım, 5-35 ay) ay, ikinci ve üçüncü seanslar arasındaysa 15 ay geçmişti.

Yirmi üç eklemde RAS öncesinde, üç hastaya sonra sinoviyal artroskopik ya da açık sinovektomi uygulanmıştı. Eklemlerin 24'ünde patolojik taniya ulaşılabildi; tanı beş hastada pigmente villonodüller sinoviti, 19'unda kronik sinoviti. Beşi romatoid artrit (yedi eklem), ikisi seronegatif spondiloartrit (beş eklem), biri ankilozan spondilit (iki eklem), biri psöriatik artrit (iki eklem) olmak üzere dokuz hastada (toplam 16 eklemde yani tüm eklemlerin %53,3'ünde) bilinen romatizmal hastalık öykü vardı.

Hastalara yapılan telefon anketinde, radyoaktif sinovektomi öncesi temel yakınmalar, varsa ek yakınmalar, her enjeksiyon için hastanın yararlanım algısı, şişlikte gerileme ya da tekrarlama olup olmadığı sorgulandı. RAS öncesi ve sonrasında diz ve ayak bileği hastalarında topallama olup olmadığı, dirsek hastalarında günlük işlerinde üst ekstremitelerini kullanabilme durumları değerlendirildi. Hastalara RAS uygulanan eklemleriyle ilgili mevcut yakınmaları ve girişimden gördükleri fayda ve memnuniyetleri soruldu. Ayak bileği ve dirsek hastaları için ayrı bir değerlendirme yapılmadı. Diz hastaları içinse ağrı, eklem hareket açıklığı ve stabilitenin değerlendirildiği bir kısmı olan Worland tarafından geliştirilmiş olan telefonla diz değerlendirme anketi dolduruldu (17). Anketin her iki kısmında da değerlendirme 100 puan üzerinden yapılmaktaydı. Bu ankette dizden geçirilmiş ameliyat öyküsü olup olmadığı, istirahat ve yürürken diz ağrısı olup olmadığı, dizini 90 dereceden az ya da çok mu büktüğü, dizini stabil hissedip hissetmediği, dizini tam olarak uzatıp uzatmadığı, yürüme mesafesi, merdiven inip çıkabilme, yürüme desteği kullanımı sorgulanmaktadır.

Romatizmal hastalığı olanlar ve olmayanlarla girişimden kısmen ya da tamamen memnun olanlarla olmayanlar arasında ağrı ve işlev skorları karşılaştırıldı. Hasta memnuniyeti üzerine hangi değişkenlerin daha etkili olduğu araştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS v16 paket programıyla yapıldı. Mann Whitney testi, Spearman'ın korelasyon analizi, ki kare ve Fisher'ın kesinlik testi yapıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi.

BULGULAR

Bu çalışmada, telefon anketi ile ilk radyoaktif sinovektomi tedavisi arasında ortalama 2,56 yıl bulunmaktadır. Eklem bazında değerlendirme yapıldığında temel yakınma 23 eklemde (%76,7) şişlik, altı eklemde (%20) ağrı, bir eklemde (%3,3) instabiliteydi; 17 eklemde ikinci bir yakınma mevcuttu. Dört eklemde şişlik, 10 eklemde ağrı, iki eklemde hareket kısıtlılığı, birinde elini kullanamama ikincil

yakınmaydı. Yalnızca beş eklemde hareket kısıtlılığı şeklinde üçüncül bir yakınma vardı.

RAS sonrası hastalara fayda görüp görmedikleri sorulduğunda, ilk enjeksiyondan sonra hastalar %60 oranında kısmi ya da tamamiyle fayda görmüşlerdir. Eklemlerin %23,3'ünde ikinci bir RAS gereksinimi olmuş; ikinci enjeksiyon sonrası fayda görme oranı %66,6 olarak bulunmuştur. İki hastaya üçüncü kez RAS yapılmıştır; bu hastaların bu enjeksiyona ilişkin verileri izlemin dördüncü ayında yani oldukça erken dönemde elde edilmiş olmakla birlikte bir hasta tamamen diğeryerse kısmen fayda görmüş olduklarını belirtmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların radyoaktif sinovektomiden fayda görme algısı

	n	Faydalı	Faydasız	Kısmen faydalı
1. RAS	30	14 (%46,7)	12 (%40)	4 (%13,3)
2. RAS	9	4 (%44,4)	3 (%33,3)	2 (%22,2)
3. RAS	2	1 (%50)		1 (%50)

Şişlikte gerileme bakımından 19 eklemde (%63,3) olumlu sonuç elde edilmiş; üç eklemde (%10) şişlik kısmi olarak gerilemiş, sekiz eklemde (%26,7) ise aynı şekilde kalmıştır. Şişliğin tekrarlama sorgulandığında 10 eklemde (%33,3) şişlik tekrarlamıştır. On iki eklemde ise (%40) şişlik hiç tekrarlamamıştır. Tekrarlayan olgularda, şişliğin radyoaktif sinovektomiden ortalama 5±3 ay sonra tekrarlamış olduğu bulunmuştur.

Hastaların anket sırasındaki yakınma durumları sorgulandığında 11 eklemde (%36,7) hiç bir yakınma olmadığı anlaşılmıştır. On dokuz eklemdeyse (%63,3) yakınma mevcuttur. İki sürekli, ikisi de istirahat olmak üzere dört eklemde ağrı yakınması vardır. On eklemde şişlik, üçünde çömelmede zorlanma, birinde hareket kısıtlılığı, birindeyse parestetik yakınmalar mevcuttur.

Yürüme desteği kullanımına bakıldığında RAS öncesinde yedi adet hastanın koltuk değneği kullanıyor olduğu, RAS'tan sonra ise bu hastalardan yalnızca iki tanesinin koltuk değneği kullanmaya devam ettiği anlaşılmıştır. Diz ve ayak bileğinde enjeksiyon yapılmış olan 28 eklem üzerinden değerlendirme yapıldığında beşinde (%17,9) topallama mevcut; 10'undaysa (%35,7) yoktur. Diğerleri ise yalnızca sabahları (üç eklem), hafif (üç eklem) ya da nadiren (yedi eklem) topalladıklarını belirtmişlerdir. Yirmisinde (%71,4) yürümede sınırlama saptanmazken, yedisi (%25) 500 - 1000 metre, biri (%3,6) 100 - 500 metre yürüyebildiğini belirtmişlerdir.

Radyoaktif sinovektomide hasta memnuniyeti

Dirseğine radyoaktif sinovektomi uygulanan iki hasta da üst ekstremitelerini günlük işlerinde rahatlıkla kullanabilmektedir. Şişlikse bir hastada gerilemiş; diğerindeyse aynı şekilde kalmıştır.

Hastaların memnuniyeti yine eklem bazında sorgulandığında 15 eklemde (%50) tamamıyla, beş eklemde (%16,7) kısmen memnun olduğu, 10 eklemde (%33,3) memnun olmadığı anlaşılmıştır. Hastalık bazında değerlendirme yapıldığında romatizmal hastalığı olan olguların %50'si, pigmentte villonodüler sinovit olgularınınsa hepsi kısmen ya da tamamen memnun olduklarını belirtmişlerdir.

Diz eklemine değerlendirildiği telefonla Worland'ın hem ağrı hem de işlev skorunda ortalama değer 80 olarak bulunmuştur (ağrı için minimum - maksimum: 48 - 100; işlev için minimum - maksimum: 45 - 100). Memnun olan ve olmayan hastaların ağrı ve işlev skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri

sırasıyla 0,753 ve 0,900). Memnun olanlarda ağrı skorunun ortalama değeri 80, memnun olmayanlarda 86,50; işlev skorunun ortalama değeri ise memnun olanlarda ve olmayanlarda sırasıyla 80 ve 90'dı. Spesifik bir romatizmal hastalığı olmayanlarda ağrı skoru anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,031). Romatizmal hastalığı olanlarda bu skorun ortalama değeri 80 olup, romatizmal hastalığı olmayanlarda 100'dü. İşlev skorları ise rakamsal olarak aynı olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlam oluşturmuyordu (p=0,196). Şişliğinde gerileme olanlar ve olmayanlar arasında yine skorlar bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p değerleri ağrı ve işlev skoru için sırasıyla 0,535 ve 0,795). Hastaların topallaması ile memnuniyet durumları arasında iyi derecede bir negatif bağlantı saptandı (p=-0,504, p=0,006, anlamlılık düzeyi 0,01).

Tablo 2: Romatizmal hastalığı olanlarda ve çeşitli yakınmaları olanlarda memnuniyet oranlarını gösteren ki kare tablosu

		Kısmen ve tamamen memnun grup	Memnun olmayan grup	Toplam
Romatizmal Hastalık	Var	8	8	16
	Yok	12	2	14
	Toplam	20	10	30
Ağrı	İstirahatte ya da sürekli	3	1	4
	Nadiren var ya da yok	17	9	26
	Toplam	20	10	30
Topallama	Var (hafif dahil)	5	3	8
	Yok (nadiren olanlar dahil)	14	6	20
	Toplam	19	9	28
Yürüme mesafesinde sınırlanma	Yok	16	4	20
	Var	3	5	8
	Toplam	19	9	28
Şişlikte gerileme	Var (kısmen dahil)	18	4	22
	Yok	2	6	8
	Toplam	20	10	30
Şişlikte tekrarlama	Var (kısmen tekrarlayanlar ve değişmeyenler dahil)	9	9	18
	Yok	11	1	12
	Toplam	20	10	30

Romatizmal hastalığı olmayanlarda memnuniyet oranı daha yüksek bulundu (Fisher'in kesinlik testi $p=0,045$). Memnun olanlar ve olmayanlar arasında ağrı ve topallama yakınması oranları bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (Fisher'in kesinlik testi $p=1,000$). Yürüme mesafesinde sınırlama olmayanların memnuniyet oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Fisher'in kesinlik testi $p=0,044$). Şişlikte gerileme göre hastalar iki gruba ayrılıp memnuniyet oranları karşılaştırıldığında şişliği gerileyen grupta memnuniyet oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Fisher'in kesinlik testi $p=0,007$). Şişliği tekrarlayan gruptaysa memnuniyetsizlik oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Fisher'in kesinlik testi $p=0,024$) (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, çeşitli nedenlere bağlı olarak görülen kronik sinovitin tedavisinde radyoaktif sinovitin etkili bir tedavi yöntemi olduğu, hastaların yaklaşık olarak %70'inde hastanın subjektif görüşüne göre memnun edici sonuç elde edildiği gösterilmiştir. Şişliğin devam etmesi ya da tekrarlamasının ve yürüme güçlüğü olmasının, hasta memnuniyetini olumsuz yönde etkileyen faktörler olduğu saptanmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalarda da genellikle girişimin başarısını klinik olarak değerlendirmek için şişlikteki değişiklikler kaydedilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, skorlarla ve şişlikte gözlenen azalmalarla karşılaştırıldığında daha düşük görünmekle birlikte, memnuniyet üzerinde en etkili etmen şişliktir.

Bu çalışmada romatizmal hastalığa bağlı olan kronik sinovitlerin tedavisinde yapılan radyoaktif sinovektomilerde hasta memnuniyeti romatizmal hastalığı olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum sistemik hastalığı olanlarda uzun süreli tatminkar sonuç elde edebilmenin zorluğuyla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmaya dahil edilen olgu grubunda romatizmal hastalığı olmayanların sistemik hastalığı bulunmamakta ve çoğunluğunda tek eklem ya da bilateral diz ekleminde tutulum olduğu gözlenmektedir. Yani sinovitten kaynaklanan şişlik, ağrı ya da hareket kısıtlılığında elde edilecek iyileşmeler bu hastalarda fayda görme algısına ve memnuniyete daha kolay yansiyabilmektedir.

Bu çalışmada romatizmal hastalığı olanlarda gözlenen memnuniyet oranları literatüre göre daha düşük bulunmuştur. Zwolak ve ark radyoaktif sinovektominin etkinliğini enjeksiyon sonrası altıncı ayda fizik muayene ile eklem şişliğine göre değerlendirmişler ve romatoid artritli hasta grubunun %81,4'ünde, spondiloartropatili grubunsa %89,5'inde çok iyi ve iyi sonuç elde etmişlerdir. Bu hastaların altıncı ay kontrollerinde diz eklemlerinde hiç şişlik kalmamış ya da çok gerilemiş olarak bulunmuştur (11).

Wong ve ark tarafından yapılmış bir çalışmada ⁹⁰Y ile radyoaktif sinovektomiden üç ay sonra alınan klinik yanıt tek büyük eklem artropatilerinde, romatoid, psöriatik ve hemofilik artropatiyle karşılaştırıldığında çok daha yüksek düzeyde tatmin edici bulunmuştur (16). Tek eklem tutulumunda tatminkar klinik yanıt oranı %85 olup diğer grupta %52'dir. Tüm olguların

üçüncü aydaki tatminkar klinik yanıt oranları ise %56 bulunmuştur. Bu çalışmada ilk üç ayda tam klinik yanıt alanlarda yüksek olasılıkla bu olumlu yanıtın üçüncü yılda da devam edeceği sonucuna ulaşmışlardır (16).

Liepe, 137 romatoid artrit hastasının 577 eklemine radyoaktif sinovektomi yapmış ve enjeksiyondan üç ay sonra ağrı, şişlik ve eklem hareket açıklığını hasta memnuniyeti bakımından geriye dönük olarak değerlendirmiştir (13). Bu çalışmada, tüm eklemlerin %75'inde, dizlerin %76'sında, ayak bileklerinin %78'inde orta ve üstü yanıt alındığı saptanmıştır. Dizlerin %57'sinde ve ayak bileklerinin %64'ünde ise alınan yanıt mükemmel ve iyi bulunmuştur.

Romatizmal hastalığı olanlarda memnuniyet düzeyinin romatizmal hastalığı olmayanlara göre daha düşük bulunmasının izlem süresiyle de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmaya katılan hastalara bu telefon anketi ilk radyoaktif sinovektomilerinden ortalama iki buçuk yıl sonra yapılmıştır. Diğer çalışmalarda ise üçüncü ay ile birinci yıl arasında değişen sonuçlar sunulmaktadır. Bizim çalışmamızda izlem süresi daha uzun olmakla birlikte, hastanın ilerleyen dönemlerinde sistemik hastalığına bağlı olarak karşılaştığı yeni klinik tabloların etkisi dışlanamamaktadır.

Jahangier ve ark tarafından yapılmış olan prospektif bir çalışmada değişik etiyojilerle radyoaktif sinovektomi uygulanmış hastalarda tedaviden bir yıl sonra klinik etkinlik düzeyi ortalama %70 olarak bulunmuştur (14). Romatoid artrit hastalarında klinik açıdan başarı oranı %75 olarak bulunmuştur. Hasta ve hastayı tedavi eden hekimin memnuniyeti bakımındansa bizim çalışmamızdaki sonuçlarla uyumlu olarak olguların yarısından çoğunda orta ve iyi düzeyde sonuç elde edilmiştir (14).

2002 yılında yayımlanmış olan radyoaktif sinovektominin klinik sonuçlarının değerlendirildiği bir metaanalizde tedavi edilmiş olan 2190 tane eklem ait bulgular incelenmiştir (15). Bu çalışmada alınan yanıt göre endikasyonlar uygun (klinik yanıt oranı >80), kabul edilebilir (yanıt oranı $60-80$), faydalı (yanıt oranı <60) ve faydasız olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Uygun grupta, erken evre kronik romatoid artrit hastaları, hemartrozu olan hemofili ya da von Willebrand hastaları ve pigmente villonodüler sinovit olguları yer almaktadır. Cerrahi tedavi gereksinimi olan, daha önce RAS tedavisine yanıt vermemiş, deforme ya da anstabil eklemlerse faydasız, yani endikasyon dışı gruptadır. Bu çalışmada, ilk bir yıl içinde romatoid artrit olgularında iyileşme oranı $66,7 \pm 15,4$ bulunmuştur. Osteoartritli eklemlerde ise başarı oranı çok daha düşük olup 56 ± 11 'dir. Bizim serimizde osteoartritli hasta bulunmamaktadır. Hemofili ve von Willebrand hastalarında başarı kanama sıklığının ve faktör gereksiniminin azalması olarak değerlendirilmiş ve başarı oranı $91 \pm 4,3$ olarak bulunmuştur. Kendi pratiğimizde radyoaktif sinovektomiyi çoğunlukla hemofili hastalarının tedavisinde kullanılmaktadır ve bu hastalarda RAS ile hem kanama sıklığında azalma olduğu, hem de faktör kullanımının azaldığı gözlemini paylaşmaktayız; ancak bu çalışma RAS'nin oldukça etkin olduğunu bildiğimiz hemofili grubu dışındaki

etkinliğini araştırmak amacıyla kurgulandığından hemofili hastalarına ilişkin sonuçlar değerlendirme dışında tutulmuştur.

Pigmente villodüler sinovitte, tüm tedavi yöntemleri ile rekürrens oranı yüksek olduğu için yalnızca cerrahi tedaviyle tamamen iyileşme sağlanmayabilmektedir. Bu nedenle cerrahi tedavi ile elde edilen etkinliği arttırmak ve hastalığın nüks etmesinden kaçınmak amacıyla tamamlayıcı radyoaktif sinovektomi yapılabilmektedir. Kresnik ve ark tarafından yapılmış olan metaanaliz çalışmasında pigmente villonodüler sinovit için iyileşme oranı %77,3 ± %25,3 olarak bulunmuştur (15). Bizim alışmamızda ise olgu sayısı az olmakla birlikte olguların %80'i kısmen ya da tamamen fayda görmüşlerdir; hasta memnuniyeti asısındansa olguların tamamı kısmen ya da tamamen memnun olduklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmanın yapıldığı zaman diliminde bilinen bir nüks olgusu olup, bu olgu da reopere edilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen eklemelerin büyük çoğunluğuna (30 eklem 23 tanesine) cerrahi olarak sinovektomi yapıldıktan sonra radyoaktif sinovektomi uygulanmıştır. Yani olguların büyük çoğunluğunda proliferen olmuş sinovyal dokular eklemde cerrahi olarak uzaklaştırılmış; sonrasında da tedaviye radyoaktif sinovektomi eklenerek olası rezidü sinovyal dokuların ablasyonu sağlanmaya çalışılmıştır. Klug ve ark'nın yaptığı bir çalışmada RAS'nin artroskopik sinovektomiye eklenmesinin yalnızca cerrahi tedaviyle karşılaştırıldığında daha başarılı sonuç verdiği gösterilmiştir (18). Kombine artroskopik sinovektomi ve RAS uygulanan romatoid artrit hastalarının 14 yıllık izlem sonuçlarının bildirildiği bir çalışmada da son nokta olarak total diz protezi kabul edildiğinde olguların beşinci yıldıdaki sağkalımı %88,5, 14. yılda ise %39,6'dır. Kombine girişimin ilk beş yıl için dizin işlevsel durumunu arttırdığı saptanmıştır (19). Akmeşe ve ark tarafından yapılmış bir çalışmada, kronik nonspesifik sinovit olgularında kombine tedavinin sonuçları değerlendirilmiş; ortalama 30 aylık izlem süresinde diz skorunda ilerleme, klinik olarak iyileşme ve ağrı skorunda azalma saptanmıştır. Ultrason ile ölçülen sinovyal kalınlık preoperatif döneme göre azalmıştır (20).

Sonuç olarak, radyoaktif sinovektomi kronik sinovitlerin tedavisinde cerrahi sinovektomiyle birlikte ya da tek başına etkin olan ve %70'lerde hasta memnuniyetine yol açan bir yöntemdir. Altta yatan bir romatizmal hastalığı olmayanlarda memnuniyet oranının daha yüksek olması, sistemik hastalığı olanlarda uzun süreli tatminkar sonuç elde edebilmenin zorluğuyla ilişkili görünmektedir. Skorlarla ve şişlikte gözlenen azalmalarla karşılaştırıldığında daha düşük görünmekle birlikte, memnuniyet üzerinde en etkili faktörün şişlik olduğu saptanmıştır. Yüksek nüks riski varlığında ve çok sayıda cerrahi girişimden kaçınmak için RAS uygun bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Karavida N, Notopoulos A. Radiation Synovectomy: an effective alternative treatment for inflamed small

2. Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. J Nucl Med 2005;46 Suppl 1:48S-54S.
3. Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassmer P, Felder M. Efficacy and safety of radiation synovectomy with Yttrium-90: a retrospective long-term analysis of 164 applications in 82 patients. Br J Rheumatol 1993;32(5):383-6.
4. Knut L. Radiosynovectomy in the therapeutic management of arthritis. World J Nucl Med 2015;14(1):10-5.
5. Norouzebeigi N, Zakavi SR, Ayati NK, Farahati J, Sadeghi R, Mirfeizi Z. Efficacy of radiosynovectomy in the treatment of chronic knee synovitis: Systematic review and meta-analysis. Iran J Nucl Med 2015;23(2):59-64.
6. Das BK, Pradhan PK, Shukla AK, Misra R. Role of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. J Indian Rheumatol Assoc 2004;12:98 - 103.
7. Heufft-Dorenbosch LL, de Vet HC, van der Linden S. Yttrium radiosynoviorthesis in the treatment of knee arthritis in rheumatoid arthritis: a systematic review. Ann Rheum Dis 2000;59(8):583-6.
8. wikła JB, bikowski P, Kwiatkowska B, Buscombe JR, Sudoł-Szopińska I. Radiosynovectomy in rheumatic diseases. J Ultrason 2014;14(58):241-51.
9. Fischer M, Mödder G. Radionuclide therapy of inflammatory joint diseases. Nucl Med Commun 2002;23(9):829-31.
10. Momohara S, Ikeda M, Uchida K, Kawamura K, Mizumura T, Tomatsu T. Follow-up results of arthroscopic synovectomy for the rheumatoid knee. Mod Rheumatol 2001;11(3):205-9.
11. Zwolak R, Majdan M, Skorski M, Chrapko B. Efficacy of radiosynoviorthesis and its impact on chosen inflammatory markers. Rheumatol Int. 2012;32:2339-44.
12. Zalewska J, Węgierska M, Barczyńska T, Waszczak M, uchowski P, Jeka S. Efficacy of radiation synovectomy (radiosynovectomy or radiosynoviorthesis) with yttrium-90 in exudative inflammation of synovial membrane of knee joints in patients with rheumatic diseases - preliminary report. Reumatologia. 2016;54(1):3-9.
13. Liepe K. Efficacy of radiosynovectomy in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2012;32:3219-24.
14. Jahangier ZN, Moolenburgh JD, Jacobs JW, Serdijn H, Bijlsma JW. The effect of radiation synovectomy in patients with persistent arthritis: a prospective study. Clin Exp Rheumatol 2001;19(4):417-24.
15. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Jesenko R, Just H, Kogler D, Gasser J, Heinisch M, Unterweger O, Kumnig G, Gomez I, Lind P. Clinical outcome of radiosynoviorthesis: a meta-analysis including 2190 treated joints. Nucl Med Commun 2002;23(7):683-8.
16. Wong Y, Cherk MH, Powell A, Cicuttini F, Bailey M, Kalff V. Efficacy of yttrium-90 synovectomy across a spectrum of arthropathies in an era of

Patient satisfaction following radioactive synovectomy

- improved disease modifying drugs and treatment protocols. *Int J Rheum Dis* 2014;17(1):78-83.
17. Worland RL, Johnson GV, Alemparte J, Jessup DE, Keenan J, Norambuena N. Ten to fourteen year survival and functional analysis of the AGC total knee replacement system. *Knee* 2002;9(2):133-7.
 18. Klug S, Wittmann G, Weseloh G. Arthroscopic synovectomy of the knee joint in early cases of rheumatoid arthritis: follow-up results of a multicenter study. *Arthroscopy* 2000;16(3):262-7.
 19. Goetz M, Klug S, Gelse K, Swoboda B, Carl HD. Combined arthroscopic and radiation synovectomy of the knee joint in rheumatoid arthritis: 14-year follow-up. *Arthroscopy* 2011;27(1):52-9.
 20. Akmeşe R, Yıldız Kİ, Işık Ç, Tecimel O, Bilgetekin YG, Fırat A, Özakıncı H, Bozkurt M. Combined arthroscopic synovectomy and radiosynoviorthesis in the treatment of chronic non-specific synovitis of the knee. *Arch Orthop Traum Surg* 2013;133:1567–73

TOPUK AĞRISININ NADİR BİR NEDENİ, KALKANEUS YERLEŞİMLİ İNTRAOSSEÖZ LİPOM: 9 OLGUNUN RETROSPEKTİF ANALİZİ ve LİTERATÜR DERLEMESİ

A RARE CAUSE OF THE HEEL PAIN: INTRAOSSEOUS LIPOMA OF THE CALCANEUS: A REVIEW OF LITERATURE AND RETROSPECTIVE ANALYSIS OF 9 CASES

Ahmet SALDUZ*, Mehmet DEMİREL*, Murat ALTAN*, Serkan BAYRAM*

ÖZET

Amaç: İntrakalkaneal lipom nadir görülür ve sıklıkla asemptomatiktir. Semptomatik olan vakalarda ise çoğunlukla ilk ve en sık şikâyet basit topuk ağrısıdır. Bu çalışmanın amacı, topuk ağrısı sebebiyle başvurdukları kliniklerde çeşitli ön tanımlar olarak cerrahi dışı yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılan ve kliniğimizde cerrahi olarak başarıyla tedavi edilmiş 9 olgunun retrospektif analizini ve literatür derlemesini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde 2008 ve 2015 yılları arasında intrakalkaneal lipom tanısı ile ameliyat edilen 9 hasta (4 kadın, 5 erkek) çalışmaya dahi edildi. Ortalama yaş 40,6 (19-70) yıl idi. Ortalama takip süresi 50,4 (12-114) ay idi. Başlangıçtaki yanlış tanı ile gerçek tanı arasındaki süre 20,8 (12-48) ay idi. Hastalar kliniğimize başvurmadan önce, Achilles tendiniti, epin kalkanei, retrokalkaneal bursit ve plantar fasiit tanıları almış ve tedavi edilmeye çalışılmıştır.

Bulgular: Yedi hasta küretaj & kemik grefti ve 2 hasta küretaj & kemik sementi ile tedavi edildi. Tüm hastalar ortalama 5 (3-11) ayda tamamen ağrısız iyileşti. Kemik greftlerinin tam olarak konsolidasyonu ortalama 6 (5-9) ayda görüldü. Ortalama AOFAS skoru ameliyat öncesi 80,4 ten birinci yılda 95,3'e yükseldi.

Sonuç: Topuk ağrısı olan hastalarda intrakalkaneal lipom ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Küretaj ve kemik grefti ile rekonstrüksiyon ve kritik boyutta intrakalkaneal lipomlar için iyi bir cerrahi tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Topuk ağrısı; kemik içi lipomlar; kalkaneus.

ABSTRACT

Objective: Intracalcaneal lipoma is a rare disease and frequently asymptomatic. Usually the first and the most common complaint is simple heel pain in symptomatic cases. The purpose of this study is to present a literature review and retrospective analysis of 9 cases with intracalcaneal lipoma whose various preliminary diagnosis varied in other clinics due to heel pain.

Material and Methods: Between 2008 and 2015, 9 patients (4 females and 5 males) with intracalcaneal lipoma were operated in our institution. The mean age of the patients was 40.6 (19-70) years. The mean follow-up was 50.4 (12-114) months. The time between initial misdiagnosis and confirmed diagnosis was 20.8 (12-48) months. The patients were treated as misdiagnosed with Achilles tendinitis, epin calcanei, retrocalcaneal bursitis and plantar fasciitis before admission to our clinic.

Results: Seven patients were treated with curettage & bone grafting and 2 patients with curettage & bone cementing. All patients recovered without heel pain in the mean 5 (3-11) months. Complete consolidation of the bone graft was seen at the mean 6 (5-9) month. The mean AOFAS score was increased from 80.4 preoperatively to 95.3 at the first year.

Conclusion: Intracalcaneal lipoma should be considered in the differential diagnosis of the patients with heel pain. Curettage and bone grafting can be a good surgical option for the treatment of painful and critically sized intracalcaneal lipomas.

Keywords: Heel pain; intraosseous lipoma; calcaneus.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.01.2017 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 25.03.2017

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ahmetsalduz@gmail.com)

GİRİŞ

İntraosseöz lipomlar olgun yağ hücrelerinden köken alan, etiyojisi aydınlatılmamış, selim karakterli kemik tümörleridir (1). Vücutta en sık proksimal femur bölgesine yerleşim gösterirlerken, kalkaneus bu nadir kemik tümörleri için 2. en sık lokalizasyondur. Kalkaneusta karakteristik olarak kalkaneus boynunun tabanına (Ward Üçgeni) yerleşim gösterirler (2).

İntrakalkaneal lipom olarak da bilinen, kalkaneus yerleşimli intraosseöz lipomlar sıklıkla asemptomatik olmalarından dolayı, genellikle rastlantısal olarak tespit edilirler. Semptomatik olan vakalarda ise çoğunlukla ilk ve en sık şikayet basit topuk ağrısıdır. Bu nedenle gerek poliklinik gerekse acil başvurularında, tedavi eden hekimlerin karşısına zorlu ve gözden kaçırılması olası bir tanı olarak çıkmaya devam etmektedir (3).

Bu çalışmanın amacı, topuk ağrısı sebebiyle başvurdukları kliniklerde çeşitli ön tanımlar olarak cerrahi dışı yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılan, kliniğimizce intrakalkaneal lipom olduğu anlaşılan ve cerrahi olarak başarıyla tedavi edilmiş 9 olgunun retrospektif analizini ve literatür derlemesini sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Eylül 2008 ve Ocak 2015 tarihleri arasında intrakalkaneal lipom tanısı ile tedavi edilen 9 (4 kadın ve 5 erkek) hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 40,6 (19-70) yıl ve ortalama takip süresi 50,4 (12-114) ay idi. 5 hastada sol (%55), 4 hastada sağ kalkaneus kemiğinde intraosseöz lipom mevcuttu. Çalışma protokolü, hastalara ait medikal kayıtlardan elde edilen demografik veriler, dış merkez ön tanımlar, ilk tanı ile esas tanı (intrakalkaneal lipom) alana kadar geçen süre, ameliyat öncesi fizik muayene bulguları, tümöre ait klinik ve radyolojik bulgular ve Milgram sınıflamalarının incelenmesi ile oluşturuldu. Ön tanı ile esas tanı alana kadar geçen ortalama süre 20,8 ay (12-48) olarak belirlendi. Kliniğimiz tarafından intrakalkaneal lipom tanısı koyulana kadar 2 hasta aşıl tendiniti (%22,2), 2 hasta topuk dikenini (%22,2), 3 hasta retrokalkaneal bursit (%33,3) ve 2 hasta plantar fasiit (%22,2) ön tanımları ile cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştı. Hastaların tümü şikayetlerinin geçmemesi üzerine tarafımıza başvururken, 1 hasta tedavi gördüğü merkezden tarafımıza topuk dikenini sebebiyle çekilen ayak lateral grafisinde saptanan kalkaneusta lokalize kistik lezyon sebebiyle tarafımıza yönlendirilmişti.

Cerrahi tedavi endikasyonu 6 hastada (olgu-3, 4, 6, 7, 8, 9) kritik boyutlarda olmayan ancak kronik topuk ağrısına yol açan intrakalkaneal lipom, geriye kalan 3 hastada (olgu-1, 2, 5) kronik topuk ağrısına ek olarak kritik boyutlarda olup patolojik kırığa yol açabilecek intrakalkaneal lipomdu (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	Taraf	Şikâyet süresi (Ay)	Önceki Tedaviler	Yanlış Tanı	Milgram Evresi
1	19	K	L	12	Nsaid+Fizik Ted.	Aşıl Tendiniti	1
2	70	E	L	48	Nsaid +Tabanlılık	Plantar Fasiit	2
3	42	E	R	22	Nsaid +Tabanlılık	Epin Calcanei	3
4	36	E	L	18	Nsaid +Fizik Ted.	Retrocal. Bursit	2
5	26	K	R	16	Nsaid	Aşıl Tendiniti	3
6	58	E	L	20	Nsaid	Epin Calcanei	2
7	38	K	R	14	Nsaid +Fizik Ted.	Retrocal. Bursit	2
8	43	K	R	21	Nsaid +Tabanlılık	Plantar Fasiit	1
9	34	E	L	17	Nsaid	Retrocal. Bursit	1
Ortalama	40.6	K/E: 4/5	R/L: 4/5	20.8			

Hastaların ameliyat öncesi fizik muayenelerinde gerek inspeksiyon bulguları gerekse ayak bileği ve ayak eklemlerinde hareket açıklıklarında patoloji saptanmazken, hastaların tamamında çekilen ayak direkt yan radyografilerinde kalkaneusta lokalize düzgün sınırlı osteolitik lezyon görülmekteydi (Resim 1). Lezyon boyut ve doğasını incelemek amacıyla hem bilgisayarlı tomografi hem de manyetik rezonans görüntüleme ile ileri incelemeler yapıldı (Resim 2). Direkt radyografi bulgularına göre yapılan Milgram sınıflamasında 3 hasta evre 1 (%33,3), 4 hasta evre 2 (%44,4) ve 2 hasta evre 3 (%22,2) olarak sınıflanmıştır.

CERRAHİ TEKNİK

Hastalar lateral dekübit pozisyonunda etkilenen taraf yukarıda kalacak şekilde operasyon masasında

hazırlandı. 10 dakikalık ekstremita elevasyonunu takiben, uyluk orta kısmına pnömotik turnike uygulandı. Cerrahi saha sterilizasyonu yapıldı. Tüm hastalarda; ayak dış yüzeyinde, merkezi peroneal tüberkül olan yaklaşık 4 cm lik, ayak uzun aksına paralel longitudinal insizyon tercih edildi. Cilt, cilt altı dokular ve fasya geçildikten sonra inferior peroneal retinaculum insizyon hattının ortasında peroneal tüberkülden olası bir tendon yaralanmasını önlemek adına sıyrıldı. Dikkatle yumuşak dokular diseke edildi ve kemik dokuya ulaşıldı.

Kalkaneusta yer alan lezyonlar skopi ile tespit edildikten sonra, delici motor yardımı ile kemiğe yaklaşık 2x2 cm lik bir pencere açıldı ve kemik içi lezyona ulaşıldı. Lezyon kürete edilerek küretaj materyali patolojik tanı için laboratuara yollandı. Kürete edilen kemik boşluk 4 hastada allogreft



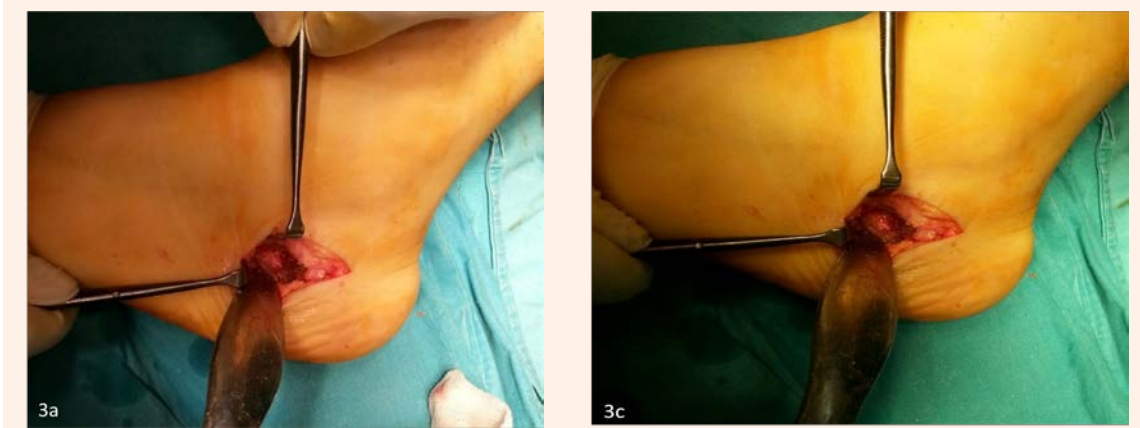
Resim 1a: Olgu 1'in preoperatif sol ayak lateral grafisi. Calcaneus lateral sınırında iyi sınırlı litik sklerotik marjinli lezyon izleniyor. **1b.** Olgunun preoperatif sol ayak sagittal BT kesitinde calcaneus lateralinde inferior kortekse sınırı olan, kortekste dekstrüksiyona neden olmayan ve calcaneusun boyunun %30'undan fazlasını işgal ettiğinden kritik boyutta kist olarak yorumlanan lezyon izleniyor. **1c.** Lezyonun aksiyel planda calcaneusun mediolateral genişliğinin neredeyse tamamını kapladığı izlenmekte.



Resim 2a-b: Olgu 2'nin preoperatif sol ayak sagittal plan MR kesitinde calcaneus lateralinde yer alan anteroinferior yerleşimli oval, iyi sınırlı hipodens, içeriğinde sklerotik odak bulunan lezyon izleniyor.

(INFUSE™ Bone Graft), 3 hastada cam greft (GlassBONE™), 2 hastada ise kemik çimentosu (RALLY™ Bone Cement) ile dolduruldu (Resim 3).

İşlem sonrası turnike açılıp kanama kontrolü yapıldı. Tüm hastalara birer adet dren yerleştirilerek cilt ve cilt altı dokular uygun şekilde kapatıldı.



Resim 3a: Calcaneusun lateralinden yapılan 4 cm'lik insizyonla cilt ve cilt altı dokuların geçilmesinin ardından kemiğin burr yardımı ile geçilerek lezyona ulaşıldı. **3b.** Lezyon çeperi ve yağ doku içeri kürete edildi. **3c.** Sonrasında lezyon greft veya sement ile dolduruldu.

BULGULAR

Tüm hastaların küretaj materyallerinin patolojik tanıları intrakalkaneal lipom ile uyumlu bulundu. İlk 1 yıl içinde 3 aylık peryotlar ile radyografik olarak takip edilen hastalara, ameliyat sonrası 1. yılda kontrol BT ile görüntüleme yapıldı. Ortalama 50,4 aylık takip süreleri (12-114) boyunca erken ve geç bir komplikasyonla karşılaşılmamış ve klinik ve radyolojik olarak nüks düşündüren herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Ortalama 5.ayda (3-11) topuk ağrılarında tamamen rahatlama saptanırken, ortalama 6. ayda (5-9) radyografik olarak greft konsolidasyonunun tamamlandığı tespit edildi (Resim 4). Hastaların ameliyat öncesi ortalama Amerikan Ortopedik Ayak ve Ayak Bileği Cemiyeti (AOFAS) skorları 80,4 iken, ameliyat sonrası 1. sene kontrollerinde ortalama 95,3'e yükseldi (Tablo 2).

Tablo 2: Hataların takip süreleri, yapılan tedaviler ve fonksiyonel skorları.

Hasta No	Takip Süresi	Cerrahi Tedavi Tipi	Preop AOFASS	Postop AOFASS
1	17 Ay	Küretaj + Allogreft İle Grefonaj	83	95
2	72 Ay	Küretaj + Allogreft İle Grefonaj	89	99
3	114 Ay	Küretaj + Cam Greft İle Grefonaj	79	95
4	70 Ay	Küretaj + Allogreft İle Grefonaj	91	94
5	6 Ay	Küretaj + Cam Greft İle Grefonaj	79	95
6	40 Ay	Küretaj + Sementleme	82	95
7	64 Ay	Küretaj + Allogreft İle Grefonaj	72	95
8	51 Ay	Küretaj + Cam Greft İle Grefonaj	76	92
9	20 Ay	Küretaj + Sementleme	73	98
Ortalama	50.4 Ay		80.4	95.3



Resim 4a. Erken dönem ve postoperatif 1.ay çekilen ayak lateral grafilerinde lezyonun eksize edildiği ve uygulanan greftin henüz konsolidasyonunun tamamlanmadığı görülmekte. 4b. Postoperatif 6.ayda çekilen ayak lateral grafisinde greftin konsolidasyonunun tamamlandığı görülmekte. 4c. Hastanın ikinci yıldaki kontrol grafisi.

TARTIŞMA

İntraosseöz lipomlar matür lipositlerden köken alan benign kemik tümörleridir (4). Kadın ve erkekler hastalıktan eşit sıklıkta etkilenmektedir. Literatürde, tüm kemik tümörleri içerisinde %0,1' den daha az, primer kemik tümörleri içerisinde ise %0,1 ile %2,5 arasında görülme sıklığına sahip oldukları bildirilmektedir (16, 17). İlk intraosseöz lipom Brault tarafından 1868'de femur shaftında bildirilmiştir. En sık proksimal femurda subtrokanterik bölgede yerleşim gösterirlerken ikinci sırada kalkaneus yer almaktadır (10). Radyolojik olarak intraosseöz lipomlar iyi sınırlı, osteolitik ve ince sklerotik rime sahip görünümündedirler. Lezyonlar özellikle fibulada geniş olabilirler. Evreye bağlı olarak da internal septalar ve nidus formasyonları

var olabilir. Tümörün indolen döneminde kortikal dekstrüksiyon ve periosteal reaksiyon görülmeyebilir (8,20). İntraosseöz lipomların kesin tanısı biyopsi materyalinin patolojik incelemesi ile konulsa da BT ve MR görüntülemeleri tanıda yardımcıdır. MR T1 ve T2 sekanslarında subkutan yağ dokusuna benzer şekilde yüksek sinyal yoğunluğunu gösterebilmektedir (12, 20). Tüm intraosseöz lipomların yaklaşık %15 kadarı kalkaneusta lokalizedir ve en sık Ward triangle bölgesinde yer alır (6). Milgram 61 intraosseöz lipom hastasında yaptığı çalışmada proksimal femur tutulumunu %34, kalkaneus tutulumunu ise %8 olarak bildirmiştir (1).

Milgram'ın 1990 yılında yayınladığı seride intraosseöz lipomlar involüsyon derecelerine göre 3 histolojik gruba

ayrılmışlardır (7). Radyolojik özellikler de histopatolojik karakteristiklere paraleldir. Ulucay ve ark. güvenilir evreleme metodu olması ve direk radyografi görüntülemelerinin histopatolojik bulgulara paralel sonuçlar göstermesi sebebiyle kalkaneal intraosseöz lipomlarda Milgram sınıflandırmasını kullandıklarını belirtmişlerdir (18). Biz de vaka serimizi oluşturan hastalarımızın histopatolojik durum tahmini için bu sınıflama sistemini tercih ettik.

İntrakalkaneal lipomlar genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla insidental olarak tespit edilirler. Semptomatik olan vakalarının %70'inde ağrı ilk semptomdur ve bu ağrıdan kalkaneusun trabeküler ağındaki tekrarlayan minör travmalara bağlı gelişen mikrokırıklar sorumlu tutulmaktadır (8). Ek olarak intraosseöz lipoma bağlı kalkaneusun patolojik kırığı da bildirilmiştir (5, 9, 15,19) Kalkaneusun basınç taşıyan trabeküler alanına lokalize olmayan küçük kistler genellikle asemptomatiktirler ve konservatif olarak tedavi edilebilirler (14). Literatürü destekler şekilde tamamı semptomatik olan hastalarımızda, ilk ve tek semptom topuk ağrısıydı. 8 olgu başka merkezlerde farklı ön tanımlar ile tedavi edilmeye çalışılırken, sadece 1 hasta (6.olgusu) topuk dikenini ön tanısı ile tedavi edildiği klinikten lateral ayak radyografisinde saptanan kistik lezyon sebebiyle tarafımıza yönlendirilmişti.

İntraosseöz lipomların ayırıcı tanısında akılda tutulması gereken çok sayıda hastalık vardır. Plantar fasit, aşıl tendiniti, retrokalkaneal bursit gibi aşırı kullanıma bağlı inflamatuvar süreçler; gut gibi metabolizma hastalıkları, basit kemik kisti, anevrizmal kemik kisti, osteoblastom, enkondrom, kondromiksoid fibrom, nonossifiye fibrom, dev hücreli tümör, kondroblastom, fibröz displazi ve kondrosarkom gibi neoplastik ve non-neoplastik patolojiler ayırıcı tanıda sıralanabilir (2). Mevcut vaka serimizde de literatürü destekler şekilde kliniğimiz tarafından intrakalkaneal lipom tanısı koyulana kadar 2 hasta aşıl tendiniti, 2 hasta topuk dikenini, 3 hasta retrokalkaneal bursit ve 2 hasta plantar fasit ön tanımları ile cerrahi dışı yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılmıştı. Hastalarımızda sıklıkla 1.metatarsofalangeal eklemden görülen gut hastalığı ile uyumlu bulgular bulunmamaktaydı. Ek olarak aşıl tendiniti ve retrokalkaneal bursitte görülen topuk arkası ağrısından ziyade, olgularımızın tümünde topuk dış kenarına lokalize ağrı mevcuttu. Ayrıca hastaların direkt radyografilerinde kortikal destrüksiyon ve periosteal reaksiyon görülmemesi nedeniyle kondrosarkom düşünülmemiştir, MRG de sık olarak görülen "flare fenomeni" nin tespit edilmemiştir olması sebebiyle osteoblastom da dışlanmıştır. MRG de ne yumuşak doku tutulumu nede sıvı seviyelerinin görülmemesi nedeniyle anevrizmal kemik kisti de ekarte edilmiş oldu. İntrakalkaneal lipomların tedavisi lezyonun lokalizasyonuna, kritik boyutta olup olmasına ve semptomatik olup olmasına göre değişiklik göstermektedir. Kritik boyutta kist kavramı bilgisayarlı tomografide koronal planda kalkaneusun mediolateral hattında tüm genişliğini kaplayan ve sagittal planda kalkaneusun anteroposterior hattında en az % 30 uzunluğunu işgal eden kistler için kullanılmaktadır. Bu kavrama göre, patolojik kırık oluşma ihtimali kritik

boyutta olan kistlerde, kritik boyutta olmayanlara oranla daha yüksek olduğu bildirilmektedir (21). Genel kural olarak semptomatik ve kritik boyuttaki kistlerde sıklıkla cerrahi müdahale gerekmektedir, küçük, asemptomatik ve kemiğin yük taşımayan alanlarına lokalize olan kistler de ise cerrahi tedavi uygulamaksızın yakın takip edilebilirler (3). Cerrahi tedavi seçenekleri arasında, greft yapılmaksızın sadece küretaj, küretaj ve grefonaj veya kanüle kansellöz titanyum vida ile devamlı dekompresyon tedavileri yer almaktadır. Diğer taraftan, kemik allogreftli veya kalsiyum fosfatlı kemik çimentosu ile augmentasyon yöntemlerinin etkili sonuçlara sahip oldukları literatürde yer almaktadır. Ayrıca kalsiyum fosfatlı kemik çimentosu ile otogreft karşılaştırıldığında, donör saha morbiditesinin endişe kaynağı olmaktan çıkması nedeniyle kalsiyum fosfatlı kemik çimentosunun yalnızca otogreft uygulamasına göre daha avantajlı olduğu bildirilmektedir (1, 3, 4, 10, 13,22).

Goto (8) ve Hirata (9) yaptıkları çalışmada, spontan regresyon potansiyeli ve malign transformasyon oranlarının oldukça düşük olması nedeniyle intraosseöz lipomların birçoğunda cerrahi tedavinin gerekli olmadığını savunmuşlardır. İntraosseöz lipomlarda uygulanan cerrahi tedavinin amacının ağrıyı azaltmak ve patolojik kırık gelişimini engellemek olduğu göz önüne alındığında, ağrısız lezyonların spontan involüsyon ihtimallerinden dolayı konservatif olarak tedavi edilmeleri gerektiği düşünülmektedir (1, 5, 15). Schneider ise cerrahi tedavi gerekliliğini malign transformasyon riski ile orantılı olarak değerlendirmiştir (14). Huch (11) ve Radl'a (22) göre ise eğer hasta semptomatik ise kalıcı tedavi olarak küretaj ve grefonajın iyi bir seçenek olduğunu belirtmişlerdir.

Literatür ile uyumlu olarak vaka serimizi oluşturan 6 hastada (olgu 3, 4, 6-9) cerrahi tedavi endikasyonu kritik boyutlarda olmayan ancak kronik topuk ağrısına yol açan intrakalkaneal lipom, 3 hastada ise (olgu 1, 2, 5) kronik topuk ağrısına ek olarak kritik boyutlarda olup patolojik kırığa yol açabilecek intrakalkaneal lipomdu. Hastalarımızda tedavi seçeneği olarak kistik alanın küretajını takiben grefonaj veya sementleme ile defekt alanının doldurulması tercih edilmiştir. Grefonaj ya da kemik çimentolama tercihi cerrahların kendi deneyimleri doğrultusunda yapılmıştır.

SONUÇ

Ameliyat sonrası ortalama 5. ayda (3-11) topuk ağrıları tamamen kaybolan, ameliyat sonrası artmış AOFAS skorları ile fonksiyonel olarak mükemmeliyeti yakalayan ve ameliyat sonrası herhangi bir komplikasyonla karşılaşmayan olgularımızdan yola çıkarak intrakalkaneal lipomun cerrahi tedavisinde küretaj ve takiben grefonaj veya sementleme iyi bir tedavi seçeneği olabilir. Ayrıca, inatçı topuk ağrıları ile başvuran hastada ayırıcı tanıda intrakalkaneal lipom mutlaka akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Milgram J.W., Intraosseous lipomas: A clinicopathologic study of 66 cases. Clin Orthop Relat Res 1988; 231: 277-302.

2. Futani H, Fukunaga S, Nishio S, Yagi M, Yoshiya S. Successful treatment of bilateral calcaneal intraosseous lipomas using endoscopically assisted tumor resection. *Anticancer Res* 2007;27(6): 4311-4.
3. Narang S, Gangopadhyay M. Calcaneal intraosseous lipoma: A case report and review of the literature. *J Foot Ankle Surg* 2011;50(2): 216-20.
4. Bertram C, Popken F, Rütt J. Intraosseous lipoma of the calcaneus. *Langenbeck's Arch Surg* 2001; 386(5): 313-7.
5. Bagatur AE, Yalcinkaya M, Dogan A, Gur S, Mumcuoglu E, Albayrak M. Surgery is not always necessary in intraosseous lipoma. *Orthopedics* 2010;33(5): 306
6. Blacksin, MF, Ende N, Benevenia J. Magnetic resonance imaging of intraosseous lipomas: A radiologic-pathologic correlation. *Skeletal Radiol* 1995;24(1): 37-41.
7. Coquerelle P, Cotten A, Flipo RM, Chastanet P, Duquesnoy B, Delcambre B. Intraosseous lipoma: role and limitations of modern imaging techniques. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62(2): 147-50.
8. Goto T. et al., Intraosseous lipoma: a clinical study of 12 patients. *J Orthop Sci* 2002; 7(2): 274-80.
9. Hirata M, Kusuzaki K, Hirasawa Y. Eleven cases of intraosseous lipoma of the calcaneus. *Anticancer Res* 2000; 21(6A): 4099-103.
10. Hong J, et al., Titanium is a highly thrombogenic biomaterial: possible implications for osteogenesis. *Thromb Haemost* 1999; 82(1): 58-64.
11. Huch K, Werner M, Puhl W, Delling G. Calcaneal cyst: a classical simple bone cyst? *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 142(5): 625-30.
12. Pappas AJ, Haffner KE, Mendicino SS. Haffner, and S.S. Mendicino, An intraosseous lipoma of the calcaneus: a case report. *J Foot Ankle Surg*, 2014. 53(5): p. 638-642.
13. Saraph V, Zwick EB, Maizen C, Schneider F, Linhart WE. Treatment of unicameral calcaneal bone cysts in children: review of literature and results using a cannulated screw for continuous decompression of the cyst. *J Pediatr Orthop* 2004;24(5): 568-73.
14. Schneider O, Mischo J, Püschel W. Intraosseous lipoma of the calcaneus. *Chirurg* 1994;65(1):74-6.
15. Weinfeld GD, Yu GV, Good JJ. Intraosseous lipoma of the calcaneus: a review and report of four cases. *J Foot Ankle Surg* 2002; 41(6):398-411.
16. Hassani M, Gharehdaghi M, MD, Khooei AR, Ghodsi E, Nazarzadeh H. Bilateral Intraosseous Tumor of the Calcaneus with Imaging-Pathologic Discordance A Case Report and Literatures Review. *Arch Bone Jt Surg* 2014; 2(3):238.
17. UK Krishnan, Inwards CY. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases. Lippincott Williams & Wilkins, 60. Ed. 2010; 295-304.
18. Ulucay C, Altintas F, Ozkan NK, Inan M, Ugutmen E. Surgical treatment for calcaneal intraosseous lipomas. *Foot* 2009; 19(2):93-7.
19. Aumar DK, Dadjo YB, Chagar B. Intraosseous Lipoma of the Calcaneus: Report of a Case and Review of the Literature. *J Foot Ankle Surg* 2013; 52(3): 360-3.
20. Chow LT, Lee KC. Intraosseous Lipoma: A Clinicopathologic Study of Nine Cases. *Am J Surg Pathol* 1992;16(4): 401-10.
21. Pogoda P, et al., Clinical relevance of calcaneal bone cysts: a study of 50 cysts in 47 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 424: 202-10.
22. Radl R, et al., Intraosseous lipoma: retrospective analysis of 29 patients. *Int Orthop* 2004; 28(6): 374-8.

**BENIGN BONE AND SOFT-TISSUE TUMORS OF THE EXTREMITIES CAUSING
COMPRESSION OF NERVES**

**SİNİR BASISI YAPAN BENİGN KEMİK VE YUMUŞAK DOKU TÜMÖRLERİ: CERRAHİ
TEDAVİ SONUÇLARIMIZ VE LİTERATÜR DERLEMESİ**

Ahmet SALDUZ*, **Arda ÇINAR****, **Mehmet ALP****, **Emre ÖZMEN***, **Ömer Naci ERGİN***,
İbrahim Levent ERALP*

ABSTRACT

Objective: Compression of nerves by benign bone and soft tissue tumors comprise an uncommon cause of peripheral neuropathies. We aim to present cases of peripheral nerve compression due to benign bone and soft tissue tumors treated in our clinic.

Methods: We report a case series with a total of 16 patients who were treated in our clinic between 2010 and 2015. Mean age of the patients was 28 (2,5-55). Six of the patients had osteochondroma of the fibular head. The remaining 10 patients had various soft tissue tumors localized at different locations. Patients presented with pure sensory, pure motor, or mixed sensory and motor deficits. Mean duration of follow-up was 38 (11-120) months.

Results: All patients underwent surgical excision and were treated additionally with vitamin supplements. All patients regained function within 1 month post-operatively. There was no recurrence at the end of the follow-up.

Conclusions: Compression by tumors should be included in the differential diagnosis and work-up of peripheral neuropathies. Results are excellent with prompt diagnosis and surgical intervention.

Keywords: Benign tumors; nerve compression; neuropathies; osteochondroma.

ÖZET

Amaç: Benign kemik ve yumuşak doku tümörlerinin oluşturduğu sinir basıları nadir bir periferik nöropati sebebidir. Bu çalışmada kliniğimizde benign kemik ve yumuşak doku tümörü nedeniyle oluşmuş periferik nöropatili hastalarda uyguladığımız cerrahi tedavilerin sonuçlarını bildirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Metod: 2010 ve 2015 yılları arasında kliniğimizde tedavi edilen benign tümöre bağlı sinir basısı oluşmuş 16 hasta çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaşları 28 (2,5- 55) idi. Altı hastada fibular sinire bası yapan fibula başı osteokondromu tespit edildi. Geriye kalan 10 hastada çeşitli yerlerde çeşitli yumuşak doku tümörleri tespit edildi. Hastalar ilk başvuruda pür duyuşsal, pür motor yada her iki nörolojik defisit ile başvurdu. Ortalama takip süremiz 38 (11-120) ay idi.

Sonuçlar: Tüm hastalar tümörün cerrahi eksizyonu ve ek olarak vitamin takviyesi ile tedavi edildi. Bütün hastalar ameliyat sonrası ortalama 1 ay içerisinde motor ve duyuşsal fonksiyonu geri kazandılar. Hastaların son takiplerinde nüks izlenmedi.

Çıkarımlar: Periferik nöropati ayırıcı tanısında sinir basısı yapan tümörler unutulmamalıdır. Erken tanı ve uygun cerrahi tedavi ile mükemmel sonuç elde edilebilir.

Anahtar kelimeler: Nöropati; benign tümörler; osteokondroma; sinir basısı.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.01.2017 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 25.03.2017

* Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology,

** Memorial Sisli Hospital, Department of Orthopedics, *** Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Istanbul, Turkey

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: ahmetsalduz@gmail.com)

INTRODUCTION

Peripheral nerve entrapments are commonly seen in anatomical tunnels. In the upper extremities, median nerve entrapment in the carpal tunnel and ulnar nerve entrapment in the cubital tunnel are most commonly diagnosed (2, 5). Radial nerve is less frequently involved. In the lower extremities, while peroneal nerve entrapment is seen most frequently, entrapments in the

sciatic nerve and all of its 5 terminal branches, namely tibial, deep peroneal, superficial peroneal, sural, saphenous can be seen.

Benign tumors usually present with a painless mass and/or swelling. These lesions may also compress the nerves and cause neuropathic symptoms. Neuropathy at

Table 1. Demographic and clinical features of the patients with their pathological diagnoses and recovery times.

No	Age	Sex *	Sensory(S) /motor(M)	Chief complaint	Affected nerve	Location	Diagnosis	Recovery time (week)
1	35	M	M+S	Hypoesthesia over the deltoid region and weakness in shoulder abduction	Axillary nerve	Axilla	Schwannoma	4
2	42	M	S	Paresthesia over the distribution of median nerve	Median nerve	Forearm	Schwannoma	12
3	55	F	M+S	Motor and sensory deficit in radial nerve	Radial nerve	Forearm	Schwannoma	4
4	25	M	M+S	Opposition deficit of the thumb Sensory deficit yazilmali	Anterior interosseous nerve	Forearm	Schwannoma	4
5	45	M	M+S	Extension deficit of the thumb Sensory deficit yazilmali	Posterior interosseous nerve	Forearm	Lipoma	3
6	30	F	S	Paresthesia and pain in the plantar side of the foot	Tibial nerve	Leg	Ganglion cyst	3
7	44	F	S	Hyperesthesia at the plantar side of the foot and weakness in great toe extension	Tibial nerve	Leg	Ganglion cyst	4
8	43	F	S	Anesthesia at the plantar side of the foot	Tibial nerve	Leg	Schwannoma	2
9	34	M	S	Anesthesia at the plantar side of the foot	Tibial nerve	Ankle	Ganglion cyst	4
10	35	M	S	Sciatalgia	Sciatic nerve	Thigh	Schwannoma	2
11	2,5	M	M	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	12
12	15	M	M	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	1
13	11	F	M	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	3
14	14	M	M	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	2
15	10	F	M	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	1
16	13	M	M+S	Drop foot	Fibular nerve	Fibular head	Osteochondroma	4

*: M: Male, F: Female

the extremities due to compression of nerves by benign soft tissue and bone tumors is nonetheless rare and the literature is sparse for such cases. For that reason, in patients with neuropathic symptoms, other diseases should be considered first, such as spinal pathologies or nerve entrapment due to anatomical structures; while keeping in mind the possibility of nerve entrapment due to a bone or soft-tissue tumor. Due to the necessity for meticulous technique for removing these masses while preserving critical structures, if operative treatment is chosen, the operation itself should be carried out by a specialized team focused on bone and soft tissue tumors.

In the literature there are sporadic case reports or series about benign tumors causing neuropathy (1-4, 7, 8, 10, 12-14). We report a case series with a total of 16 patients. Six of the patients had osteochondroma of the fibular head. The remaining 10 patients had various soft tissue tumors localized at different locations. Of these 10 patients, 6 had schwannoma, 4 had ganglion cyst and 1 had lipoma.

PATIENTS AND METHODS

The Institutional Review Board approved the study. Consents of the patients were obtained for surgeries and publication. Records of the patients presenting with neuropathic symptoms were extracted from the archives. Between 2010-2015, 16 patients with benign tumors who presented with neuropathic symptoms were included in the study. Mean age of the patients was 28 (2,5-55). Six patients had osteochondroma of the fibular head causing fibular nerve compression. The remaining 10 patients had neuropathic symptoms due to soft tissue tumors causing compression of the axillary, median, tibialis posterior, radial, ulnar and sciatic nerve. Their demographic and clinical features are summarized in Table 1.

Six patients (4 male, 2 female), with ages ranging from 2,5 to 15, presented with peroneal neuropathy due to osteochondroma at the fibular head. Physical examination revealed decreased sensation along the peroneal nerve distribution and motor deficits in dorsiflexion and eversion. These patients were initially brought to the hospital by their parents who noticed their typical 'drop-foot gait'. Mean duration of symptoms at the time of diagnosis was 5 (2-12) months. Of the remaining 10 patients with various benign soft tissue tumors, 6 were male and 4 were female. Mean duration of symptoms at the time of diagnosis was 2.4 (1-6) months. Benign tumor was located in the upper extremities in 5 patients and lower extremities in 11 patients. All patients had EMG, X-rays and MRI evaluations before surgery. Clinical and demographic features of the patients were analyzed with the descriptive statistics.

RESULTS

All patients were treated operatively. Their accompanying medical treatment consisted of vitamin Bs and alfa- lipoic acid until the complete recovery (250 mg B1 vitamin, 250 mg B6 vitamin, 1 mg B12 vitamin and 300 mg alpha-lipoic acid). Nerve function recovered in all patients within the first postoperative month. Mean duration of follow-up was 38 (11-120) months. Schwannomas, with the exception of one case, did not emerge from the affected nerve. They developed from neighboring nerves and caused neuropathic symptoms by compressing the adjacent nerve.

First patient presented with hypoesthesia over the deltoid region along with weakness in shoulder abduction. MRI study showed a mass in the axilla next to the axillary nerve. It was treated with simple excision. Histopathological examination of the tumor confirmed a benign schwannoma (Fig. 1).

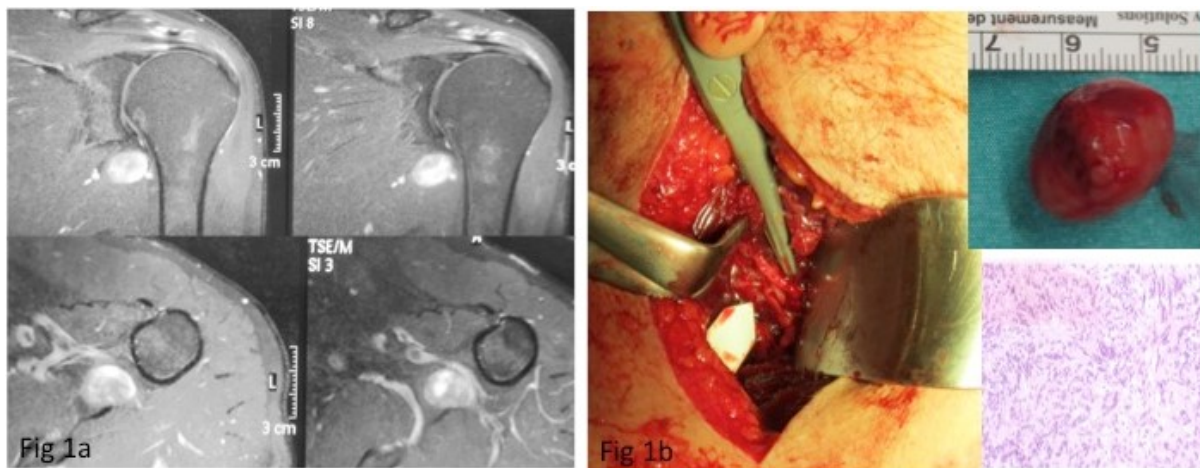


Figure 1: 35-yr. old male patient complaining of hypoesthesia on the deltoid muscle. Fig 1a: MRI shows well-circumscribed mass next to the axillary nerve. Fig. 1b: Intraoperative picture of the nerve and the mass with histopathology of schwannoma.

Second patient had a schwannoma in the forearm compressing median nerve and was treated with

excision. The chief complaint was hypoesthesia in the distribution of median nerve (Fig. 2).

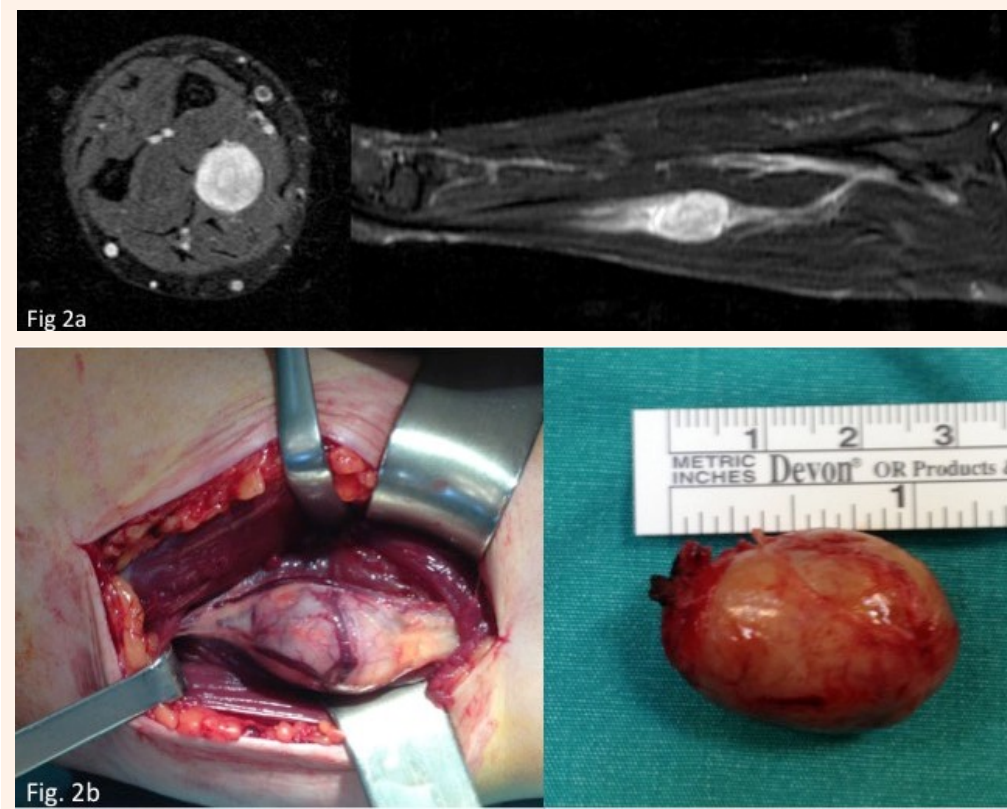


Figure 2: 42-yr. old male complaining of hypoesthesia where median nerve dermatome and mass on the forearm. Fig. 2a: MRI shows 3 cm mass on the median nerve trace. Fig. 2b: Intraoperative picture of the mass and excision material.

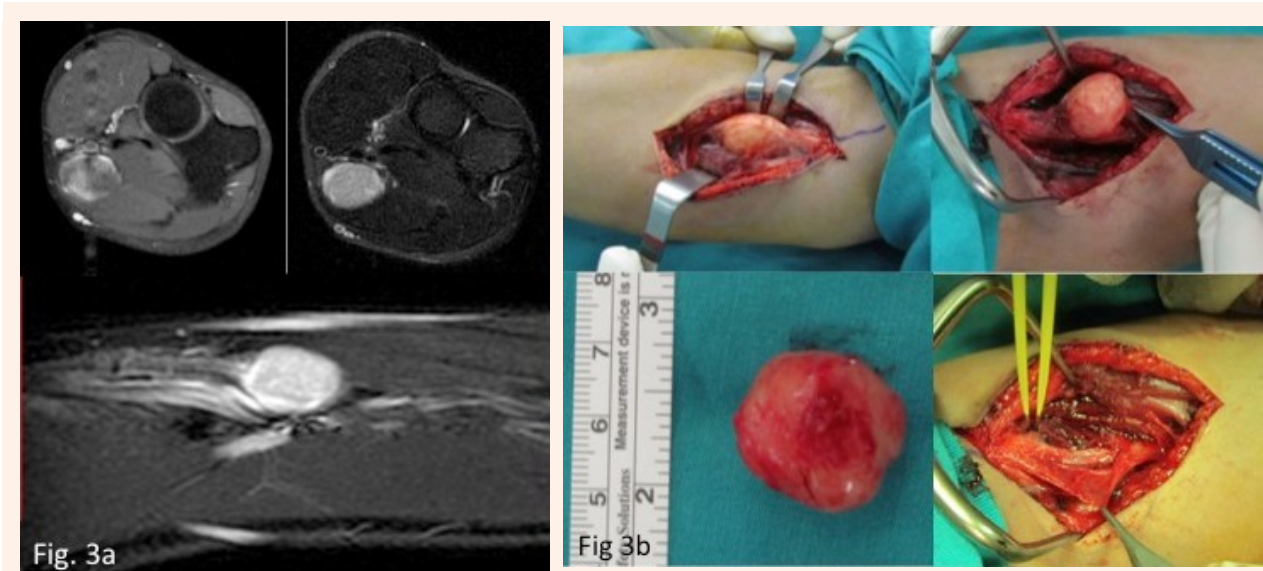


Figure 3a: MRI shows a mass in the antecubital fossa. Fig. 3b: Intraoperative picture of the mass and median nerve.

Following three patients presented with motor deficits in addition to sensory symptoms in the upper extremity due to compression of the radial nerve, anterior interosseous nerve and posterior interosseous nerve respectively. The first one was a 55-years-old female who came to the clinic complaining of progressive

motor and sensory deficit of the radial nerve in three months. MRI showed tumoral mass compressing the radial nerve. Excision was performed and histopathological investigation confirmed the diagnosis of schwannoma. Second one was a 25 years old male patient with anterior interosseous nerve compression.

Benign tumors, nerve compression

His presenting symptom was not being able to do opposition while playing the guitar. MRI showed a mass in the antecubital fossa. This schwannoma was excised and pathology investigation confirmed the diagnosis (Fig 3). The third one, a 45-year-old male patient presented with slow-onset paralysis in the right forearm and hand muscles. Electromyographic studies showed severe denervation in the muscles innervated by the posterior interosseous nerve. MRI demonstrated a tumoral mass compressing the nerve. The initial diagnosis was lipoma and the patient underwent surgical

excision. Surgical exploration and a biopsy confirmed the diagnosis. Patient had active wrist and finger movements within 3 weeks and returned to his full strength by 6 weeks.

The histopathological diagnosis was ganglion in 3 cases and schwannoma in 1 case (Fig. 4). Presenting symptoms varied from patient to patient, with some patients having anesthesia and some having hyperesthesia. However presenting complaints were all of sensory nature except one patient (Patient 7) who had an additional weakness in great toe extension.

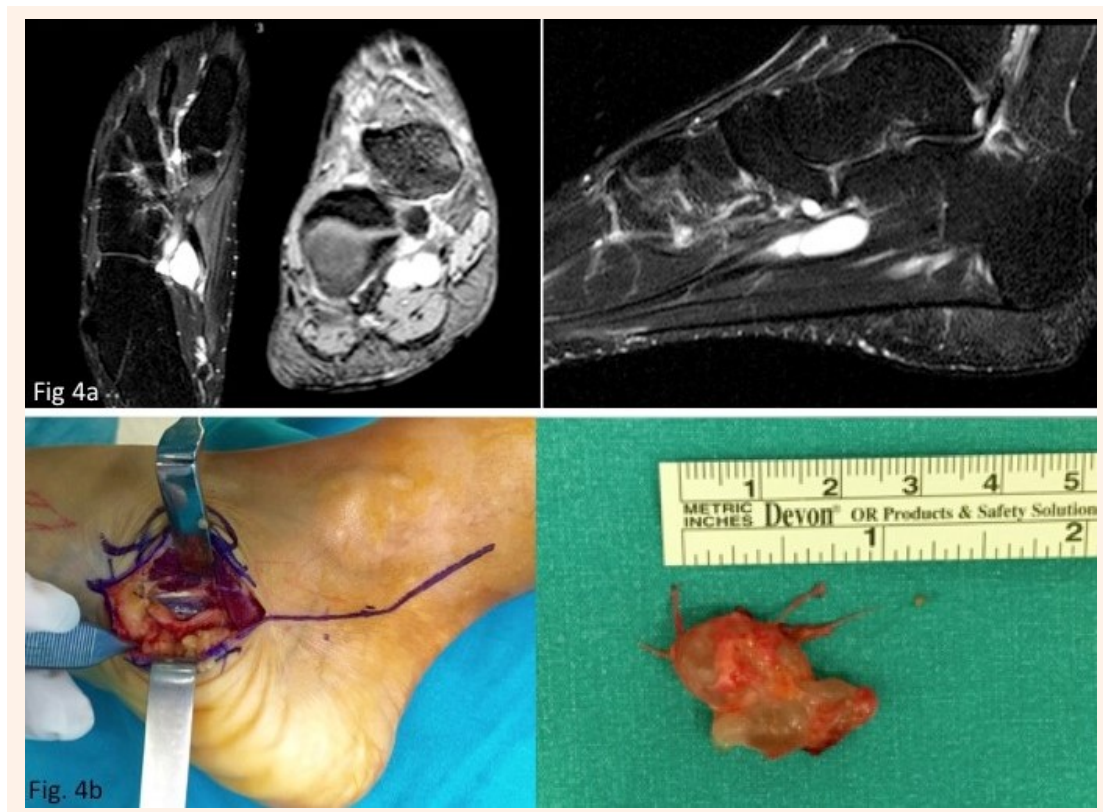


Figure 4. 44-yr. old female complaining of hypoesthesia of the plantar side of the foot and motor deficit of the flexor hallucis longus muscle. Fig. 4a: MRI shows a mass in tarsal tunnel. Fig. 4b: Intraoperative picture of the tumor bed and specimen.

Patient 10 presented with a mass in the posterior thigh with symptoms mimicking sciatalgia. Imaging studies showed a mass next to the sciatic nerve. Tumor was excised and sent for pathological examination, which came back as schwannoma.

Common peroneal nerve was entrapped in 6 children due to solitary osteochondroma of the fibular head. These patients were taken to the hospital due by their parents. These patients underwent several treatments without diagnosis of the primary etiology. Upon initial consultation at our department, osteochondroma at the proximal fibula was detected after physical examination and radiologic assessment. During surgery, the peroneal nerve was dissected, starting from a level above the knee joint. Following nerve release, the osteochondroma was removed, including its cartilage cap (Fig. 5). Consequently, recovery was observed in all six cases after surgery.

DISCUSSION

Clinical manifestations of nerve entrapment secondary to space-occupying masses can be similar to other conventional nerve compression syndromes. Diagnosing these conditions can be difficult and time taking. A complete patient history is of paramount importance. A history of trauma may be a precipitating factor depending on the nerve involved. If indeed a tumor is present, it is unlikely to be felt during physical examination. However, some clues to the presence of a tumor in the physical examination are: hard, nodule feeling on palpation, free motion on the axial plane with restricted motion of the sagittal plane. It is recommended that all nerve compression syndromes be investigated using advanced imaging studies, most commonly with MRI scans. In patients presenting with progressive weakness and sensory changes compatible with a distribution of a nerve, nerve entrapment due to

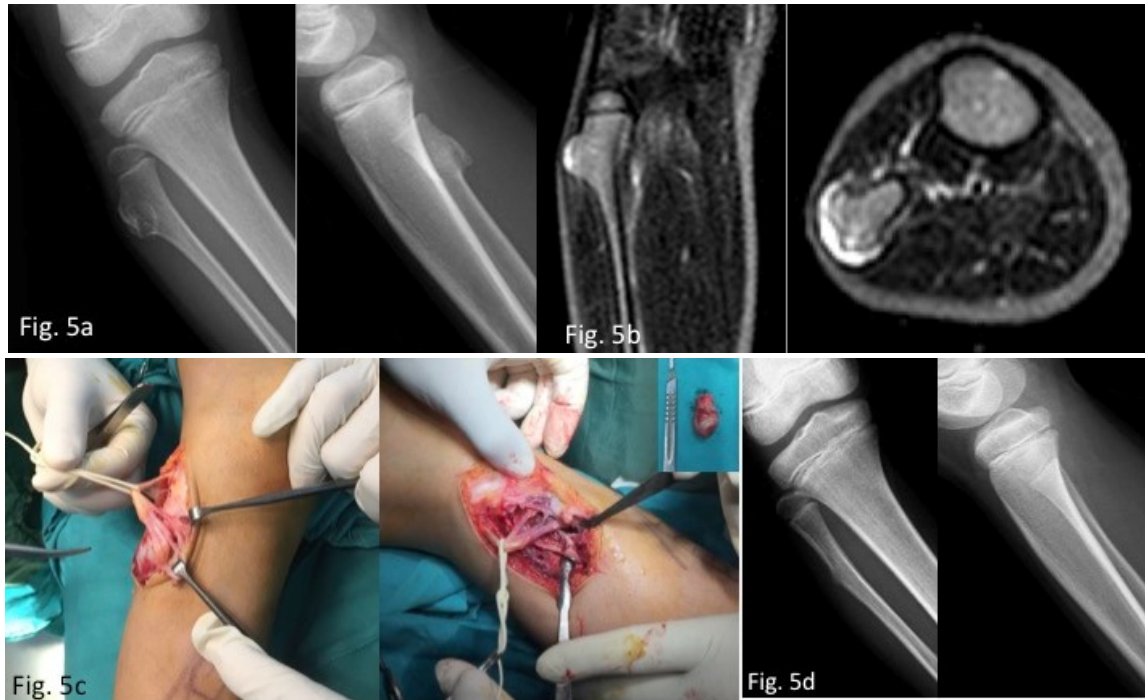


Figure 5a: Preoperative X rays shows osteochondroma of the fibular head of the 13 years old male patient presented with fibular nerve dysfunction. **Fig. 5b:** MRI shows osteochondroma of the fibular head compression to the fibular nerve. **Fig. 5c:** Treated with nerve decompression and excision of the osteochondroma. Intraoperative picture of the fibular nerve before and after excision. **Fig. 5d:** Postoperative 8 month x rays of the patient.

benign soft tissue tumors should be kept in mind. Surgery should be performed in a timely manner to restore any loss of function and prevent further possible nerve damage. Recovery of nerve function in these cases is rapid, if surgery is performed before the nerve damage is irreversible. Surgical exploration can be diagnostic as well, since in some cases tumor may not be identified radiologically prior to operation. If possible, testing of nerve function should be carried out intraoperatively. We recommend a double-tourniquet technique, or in other terms RIVA. The placement of double tourniquet should not prevent further exploration of the proximal part of the affected nerve if the need arises.

In this series, follow-up of the patients is short-term; however, all patients had the return of affected nerve function in the span of 1 month. Follow-up of the patients are negative for a recurrence so far within 38 months. We believe that with early surgical intervention and appropriate post-operative medical treatment, post-operative one month is a realistic milestone to expect symptom relief and order further imaging and nerve conducting studies if necessary.

Common peroneal nerve is the most commonly seen nerve entrapment syndrome in the lower extremity. In one study, common peroneal nerve was entrapped in 6 children due to solitary osteochondroma of the fibular head (6). Children, especially before school age, usually do not express sensory deficits. Parents are usually the ones to become aware of the situation when a motor deficit develops. Six patients with fibular head

osteochondroma in this series were diagnosed late – comparing to their adult counterparts - because of this reason. Another reason for late diagnosis is unnecessary and untargeted work-ups such as brain MRI scans. Osteochondromas are easy to miss on the plain X-rays in pediatric population, unless specifically looked for. For reasons explained above, these patients usually present to the hospital with drop foot gait. In this patient group, motor deficits are more common than sensory nerve lesions, which might be explained by the arrangement of the fascicles inside the common peroneal nerve. The motor fascicles run medially, whereas the sensorial fascicles run laterally. The exostosis grows from the bone surface to the periphery, compressing the motor fibers earlier. This puts motor branches within the nerve more prone to injury by a newly forming osteochondroma(6, 9).

Sciatic neuropathy has a wider range of possible etiologies such as tumors, fibrosis, aneurysms pseudo aneurysms and endometriosis (5). One patient in our series had sciatic neuropathy due to schwannoma in this series, which is a rare cause of sciatic neuropathy.

In four patients, tibial nerve or terminal branches was entrapped in the tarsal tunnel. Tibial nerve passes posterior to the medial malleolus and medial to the talus and calcaneus. The tibia forms the anterior wall of the tunnel, the talus and the calcaneus form the lateral wall, and the flexor retinaculum forms the roof. In most patients, the tibial nerve divides into three terminal branches (i.e. medial plantar nerve, lateral plantar nerve, medial calcaneal nerve) within the tarsal tunnel (11).

Tarsal tunnel syndrome encompasses not only neuropathy of the tibial nerve but also of terminal branches of the this nerve (9).

Nerve entrapment is seen more commonly in the upper extremity. Benign soft tissue tumors are reported as one of nerve entrapment in the literature. Lipoma and ganglion cysts are the two most common reported etiologies in the literature (1-4, 7, 8, 10, 12-14). In this series pathologic diagnosis were schwannoma in 4 cases and lipoma in 1 case for upper extremities.

CONCLUSION

In patients presenting with neuropathic symptoms, benign tumors should be included in the differential diagnosis. Peroneal nerve entrapment by an osteochondroma must be kept in mind in pediatric cases with drop foot gait. Failure to do so may result in unnecessary imaging studies, wasting of hospital and patient resources and most importantly a delay in patients' treatment.

REFERENCES

1. Allagui M, Maghrebi S, Touati B, Koubaa M, Hadhri R, Hamdi MF, Abid A. Posterior interosseous nerve syndrome due to intramuscular lipoma. *Eur Orthop Traumatol* 2014;5:75-9.
2. Dailiana ZH, Bougioukli S, Varitimidis S, Kontogeorgakos V, Togia E, Vlychou M, Malizos KN. Tumors and tumor-like lesions mimicking carpal tunnel syndrome. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014;134:139-44.
3. El Hyaoui H, Hassoun J, Garch A, Kassimi EH, El Fatimi A. Compression of the posterior interosseous nerve by a deep lipoma. *Joint Bone Spine* 2014;3:265.
4. Fazilleau F, Williams T, Richou J, Sauleau V, Le Nen D. Median Nerve Compression in Carpal Tunnel Caused by a Giant Lipoma. *Case Rep Orthop* 2014 Article ID 654934, 5 pages.
5. Herskovitz S, Scelsa SN, Schaumburg HH. Focal Neuropathies: Nerve Injuries, Entrapments, and other Mononeuropathies in Peripheral neuropathies in clinical practice. Oxford University Press Oxford, City, 2010; Chepter:18, page: 312-346.
6. Katirji MB, Wilbourn AJ. Common peroneal mononeuropathy A clinical and electrophysiologic study of 116 lesions. *J Neurol* 1988;38:1723.
7. Kohyama K, Sugiura H, Yamada K, Hyodo I, Kato H, Kamei Y. Posterior interosseous nerve palsy secondary to pigmented villonodular synovitis of the elbow: Case report and review of literature. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99: 247-25.
8. Martínez-Villén G, Badiola J, Alvarez-Alegret R, Mayayo E. Nerve compression syndromes of the hand and forearm associated with tumours of non-neural origin and tumour-like lesions. *JPRAS Open* 2014;67: 828-36.
9. Pomeroy G, Wilton J, Anthony S. Entrapment Neuropathy About the Foot and Ankle: An Update. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23:58-66.
10. Sakamoto A, Yoshida T, Mitsuyasu H, Iwamoto Y. Lipoma causing posterior interosseous nerve palsy or superficial radial nerve paraesthesia. *J Hand Surg Eur Vol* 2011;36:76-7.
11. Singh G, Kumar VP. Neuroanatomical basis for the tarsal tunnel syndrome. *Foot Ankle Int* 2012;33: 513-8.
12. Sirrajelhak M, Fnini S, Arssi M, Garch A. [Compression of the superficial branch of the radial nerve by a synovial ganglion of the elbow (about one case and literature review)]. *Chir Main* 2013;32:255-7.
13. Wang B, Zhao Y, Lu A, Chen C. Ulnar nerve deep branch compression by a ganglion: A review of nine cases. *Injury* 2014;45:1126-30.
14. Yazid BM, Tan BC, Das S, Hassan S, Subanesh S. Compression neuropathy of the common peroneal nerve secondary to a ganglion cyst. *Clin Ter* 2010;162: 549-52.

ACCORDANCE BETWEEN CLINICAL AND RADIOLOGIC FINDINGS OF NASAL BONE FRACTURE

NAZAL KEMİK KIRIĞININ KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI ARASINDAKİ UYUMU

Mehmet ÇELİK*, Said SÖNMEZ*, Mehmet Melih ÇİÇEK*, Levent AYDEMİR*, Mehmet Serkan ALPASLAN*, Şenol ÇOMOĞLU*

ABSTRACT

Objective: The goal of our study was to compare physical examination with plain X-ray findings in patients with a suspected nasal bone fracture (NBF).

Methods: The study included 403 patients who received a suspected NBF between 2014 and 2016; the files of these patients were retrospectively reviewed. In our tertiary hospital, patients with nasal bone trauma are principally admitted to the trauma and emergency department. Patients are first examined by a general surgeon for suspected NBF. Afterwards, lateral nasal radiography and otorhinolaryngology (ORL) consultations are requested. Presence of crepitation, radiologic findings, swelling, deviation of nasal axis, septal hematoma/fracture, and cause of trauma are all documented.

Results: The 403 patients who presented to the trauma and emergency department for suspected NBF included 274 males and 129 females, the median age was 25±18.7 years (range, 2-106 years). When the correlation between positive clinical and radiologic findings was analyzed, crepitation was correlated with radiologic data in 155/156 (99.3%) cases, deviation of nasal axis in 135/142 (95%), septal hematoma 4/5 (80%), swelling in 103/134 (76.8%), laceration in 60/93 (64.5%), and epistaxis in 7/14 (50%). The correlation of crepitation, deviation of nasal axis, and swelling with radiologic evaluation were found statistically significant.

Conclusion: Crepitation of nasal bone, deviation of nasal axis and swelling of the nasal dorsum were significantly correlated with plain X-ray imaging that had a positive finding of fracture. We believe that these results might have practical potential for diagnostic management and save time especially in crowded emergency departments.

Keywords: Crepitation; epistaxis; nasal; nasal bone fracture; plain X-ray; septal hematoma; trauma.

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı nazal kemik kırığı (NKK) olan hastalarda fizik muayene ile düz grafi bulgularını karşılaştırmaktır.

Yöntem: Çalışmada, 2014-2016 yılları arasında şüpheli nazal kemik fraktürü tanısı alan 403 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Üçüncü basamak hastanemizde, burun kemiği travması olan hastalar Travmatoloji ve Acil Cerrahi başvurusunun ardından, NKK şüphesiyle lateral burun radyografisi ile Kulak Burun Boğaz Servisi'ne konsülte edilmektedir. Hastaların bulguları krepitasyon, şişlik, aks deviasyonu ve septal hematoma/kırık varlığına; radyolojik bulgulara ve travmanın nedenine göre kategorize edildi.

Bulgular: Nazal kemik kırığı şüphesi nedeniyle değerlendirilen 403 hastanın 274 ü erkek ve 129 u kadın olup; medyan yaş 25 ± 18.7 idi. (aralık; 2-106 yaş) Pozitif klinik ve radyolojik bulgular arasındaki korelasyonu analiz ettiğimizde radyolojik verilerde; krepitasyon 155/156 (% 99.3), aks deviasyonu 135/142 (%95), septal hematoma 4/5 (% 80), şişlik 103/134 (% 76.8), laserasyon 60/93 (%64.5) ve burun kanaması 7/14(% 50) oranında tespit edildi.

Krepitasyon, aks deviasyonu ve şişlik ile radyolojik değerlendirme arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Date received/Dergiye geldiği tarih: 28.03.2017 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 03.04.2017

* Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Istanbul, TURKEY

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: mehmetcelik@istanbul.edu.tr)

Sonuç: Fizik muayene ile burun kemiğinin krepitasyonu, aks deviasyonu ve burun dorsumunun şişmesi ile kırık bulgusu pozitif olan düz X-ray görüntüleme arasında anlamlı korelasyon göstermiştir. Bu sonuçların, özellikle kalabalık acil servislerde tanı yöntemleri için pratik bir potansiyele sahip olabileceğine ve zaman kazandıracağına inanıyoruz.
Anahtar kelimeler: Burun; krepitasyon; epistaksis; nazal; nazal kemik kırığı; direk grafi; septal hematoma; travma.

INTRODUCTION

Nasal bone fracture (NBF) is the most common type of facial fracture, and the third most common fracture of the human skeleton (1, 2). Interpersonal violence and motor vehicle crashes are the main causes, and alcohol consumption is often another factor (3).

Identifying NBFs is dependent on a thorough history and physical examination (4). Patients usually present with some combination of epistaxis, edema, laceration, instability, crepitation, ecchymosis, and deformity; however, these physical findings may not always be present and are often fading (5). Although radiographic assessment (plain X-ray) is highly controversial for the clinical decision of nasal fracture in the emergency department, it is a common procedure for imaging of suspected cases. Plain X-ray has high sensitivity (88%) and specificity (95%) for NBF; however, both sensitivity and specificity is lower for fractures of the lateral nasal wall than for those of nasal bones, although the specificity is higher (75%) than the sensitivity (28%) (6). On the other hand, nasal bones are not totally ossified and fused in the pediatric population in whom X-ray has even less value (7).

Newer computed tomography (CT) scans have greater sensitivity and specificity for NBF. However, radiation exposure, high price, and lack of impact on management do not justify their use in diagnosing isolated NBFs, however, CT scans can be a valuable tool if the patient has extensive maxillofacial trauma (8).

Untreated NBFs, delayed time to treatment, traumatic edema, and occult septal injury may cause functional and cosmetic defects. Therefore, timely accurate diagnosis and appropriate intervention are important steps for the management of NBFs (4).

The goal of this study was to compare physical examinations with plain X-ray findings in patients with a suspected NBF, and also to demonstrate descriptive results in the emergency department.

MATERIALS AND METHODS

The study is a retrospective review of 403 patients who received suspected NBF between 2014 and 2016.

In our tertiary hospital, patients with nasal bone trauma are principally admitted to the trauma and emergency department. Patients are first examined by a general surgeon for suspected NBF. Afterwards, plain X-ray for lateral nasal radiography and otorhinolaryngology (ORL) consultations are requested.

Clinical and radiologic evaluation of the patient is performed by an ORL subspecialist and expert radiologist. The final diagnosis is immediately reported in case of any similarity between radiologic findings and physical examination. If there is no physical and

historical clue of NBF, doubtful radiologic findings are concluded as negative.

Clinical assessment of patient by ORL subspecialists start with an inspection of the face, paying attention to the presence of any swelling and/or deviation of the nasal axis (Fig. 1). Then nasal cavity is examined with anterior rhino-endoscopy for septal hematoma and/or fracture, and presence and/or location of epistaxis. Moreover, the nasal dorsum is palpated in order to detect any sign of crepitation. Presence of crepitation, radiologic findings, swelling, deviation of the nasal axis, septal hematoma/fracture, and causes of trauma are all documented.

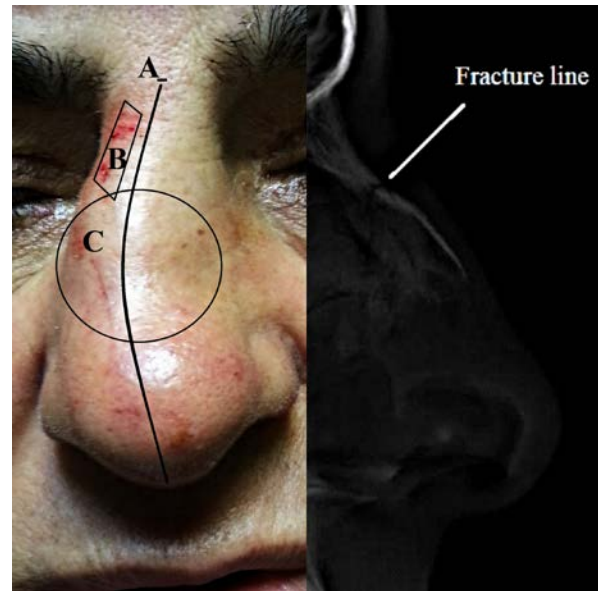


Figure 1. (Left) Clinical findings of nasal fracture. (A). Deviation (“C” shape) of the nasal axis (B). Laceration of the nasal skin (C). Swelling of the nasal dorsum. (Right) Plain X-ray showing nasal fracture line.

RESULTS

The 403 patients who presented to the trauma and emergency department for suspected NBF included 274 males and 129 females, the median age was 25 ± 18.7 years (range, 2-106 years). No statistically significant differences were observed in terms of sex. Moreover, NBF was found more common in patients in their second and third decades.

The causes of trauma were associated with accidents in 12 (3%) cases, falls in 134 (33.3%), violence in 75 (18.6%), and bump in 182 (45.2%) (Table 1).

Radiologic findings were positively correlated with nasal bone fracture in 240 cases. CT scans were

Nazal kemik kırığının klinik ve radyolojik bulguları

obtained for only one case because of suspicious findings in plain X-ray.

Table 1: This table demonstrates the descriptive results of the patients

Median Age (years)	25 ± 18.7
Male, n (%)	274 (68%)
Female, n (%)	129 (32%)
Cause of Trauma, n (%)	
• Accident	12 (3%)
• Violence	75 (18.6%)
• Fall	134 (33.3%)
• Bump	182 (45.2%)

Clinical findings included crepitation of the nasal bone in 166 patients, nasal axis deviation in 142, swelling of the nasal dorsum in 134, laceration of nasal skin in 93, epistaxis in 14, and septal hematoma in 5 patients.

When we analyzed the correlation between positive clinical and radiologic findings, we found that crepitation was correlated with radiologic data in 155/156 (99.3%) cases, deviation of nasal axis in 135/142 (95%), septal hematoma 4/5 (80%), swelling in 103/134 (76.8%), laceration in 60/93 (64.5%), and epistaxis in 7/14 (50%). The correlation of crepitation, deviation of nasal axis, and swelling with radiologic evaluation was found statistically significant (Table 2) ($p<0.05$).

Table 2. Correlation between clinical and radiologic findings of nasal bone fracture

Clinical Findings, n (%)	Plain X-Ray Findings		<i>p</i> -Value: test for significant relationship between clinical and radiologic findings
	Negative n: 163	Positive n: 240	
Crepitation of Nasal Bone	1	155 (99.3%)	$p<0.05$
Swelling of Nasal Dorsum	31	103 (76.8%)	$p<0.05$
Nasal Septal Hematoma	1	4 (80%)	$p>0.05$
Laceration of Nasal Skin	33	60 (64.5%)	$p>0.05$
Epistaxis	7	7 (50%)	$p>0.05$
Deviation of Nasal Axis	7	135 (95%)	$p<0.05$
Cause of Trauma, n (%)			
• Accident	4 (33.3%)	8 (66.7%)	
• Violence	9 (12%)	66 (88%)	$p<0.05$
• Fall	58 (43.3%)	76 (56.7%)	
• Bump	92 (56.4%)	90 (37.6%)	

DISCUSSION

Diagnosis of NBF is primarily clinical. Patients with acute nasal trauma may report epistaxis, nasal deformity, subconjunctival hemorrhage, pain, edema, ecchymosis or nasal obstruction. Highly suspicious signs of nasal fracture are crepitation, mucosal lacerations, septal fracture and/or dislocation, obvious concavity, and depressions of the nasal bone (8).

Radiographic assessment (plain X-ray) of nasal fracture is highly controversial for clinical decisions in the emergency department. Besides, the anatomy of the nose with cartilaginous and bony structures can cause confusion for the management of this injury (Fig. 2). For instance, plain X-Ray is usually not useful for diagnosis of NBF in the pediatric population whose nasal bones are not ossified (7). There are some more limitations of X-ray imaging. It is not capable of

detecting cartilaginous fracture and there are several situations with false positive results such as soft tissue swelling, previous fracture, the presence of suture lines, developmental defects, and vascular marking.⁹ Nevertheless, some studies suggest that radiography of the nose should be obtained for showing fractures and for medicolegal purposes (10, 11).

CT scans have greater sensitivity and specificity for NBF and should be obtained if there is a concern of multiple facial fractures (8, 12). CT scans are very important for detecting NBF, though in some depressed nasal fractures, lateral plain X-ray may be more useful than CT (13). Radiation exposure, higher cost, and the time-consuming nature of CT are counted among its disadvantages, thus plain X-Ray imaging for diagnostic study should be preferred (8, 14, 15). In our clinic, we order plain X-ray imaging for all patients with sole

Clinical and radiologic findings of nasal bone fracture

suspicion of NBF both for diagnostic workup and medicolegal purposes, and high resolution maxillofacial CT for patients with extensive trauma.

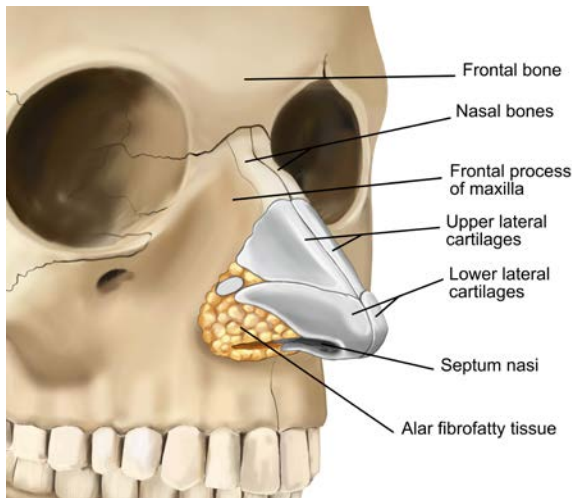


Figure 2. Anatomy of the external nose

In acute trauma, a complete physical examination is mandatory. Higuera et al. classified patients with nasal trauma clinically rather than by pathologic pattern of injury. Type I trauma can be defined as soft tissue injury without any concomitant injury of nasal structures. Type II-a trauma defines a simple unilateral nondisplaced nasal bone fracture, whereas type II-b involves simple bilateral nondisplaced fracture. Type III defines simple displaced fracture, and type IV injuries are determined as closed comminuted fractures. An open comminuted fracture or any of the above types with concomitant septal hematoma, cerebrospinal fluid rhinorrhea, airway obstruction, crush injury, severe displacement or associated naso-orbito-ethmoid midface fractures are defined as type V fractures (16). Some studies suggested that the most certain sign of fracture was a tender palpable or visible deformity. Radiographs are of no real use in this assessment (8, 16). We found crepitation of the nasal bone as the most significant sign for NBF, followed by deviation of the nasal axis and swelling, respectively.

Among the external facial bones, nasal bones are the most fragile structures with the least amount of resistance to impact force (17). We found that cause of trauma was significantly related to NBF incidence and interpersonal violence was the most frequent reason. This result can be explained as impact force is directly targeted to the nasal bones. Some studies have shown that the resultant nasal fracture is associated with lateral forces (18, 19). It has been shown that the amount of force needed to create fracture in the nasal bone was approximately 24-50 kilopascals. In this type of trauma, the nasal axis may appear deviated, the sign that has better prognosis for cosmetic and functional restoration than depressed-type fracture (20). On the other hand, some studies mentioned mission of the nasal septum during nasal trauma. When damage occurs, depending on the degree of force, the septum may dislocate, flex or fracture (8, 21). However, we found that septal hematoma, which can be an indicator for septal injury,

was not significantly associated with NBF. There was a paucity of cases (n=5) with septal hematoma in our cohort and new case series are needed.

We found the peak incidence of NBF in patients in their second and third decades. In this age group, resultant fractures were frequently associated with bumping and violence, respectively. This result is in agreement with studies in the literature (11, 12).

The major limitation of this study is the lack of detailed information with regard to fracture. Hence, it is difficult to comment on the exact extent of injury and classify cohorts.

CONCLUSION

Our study revealed that clinical findings such as crepitation of nasal bone, deviation of the nasal axis, and swelling of the nasal dorsum were significantly correlated with plain X-ray imaging that had a positive finding of fracture. We believe that these results might have practical potential for diagnostic management and save time, especially in crowded emergency departments.

Acknowledgment

We would like to thank David Chapman for English Editing. We would also like to thank Ozge Papakci Aydin for illustration.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

REFERENCES

1. Rhee SC, Kim YK, Cha JH, Kang SR, Park HS. Septal fracture in simple nasal bone fracture. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113:45-52.
2. Murray JA, Maran AG, Mackenzie IJ, Raab G. Open v closed reduction of the fractured nose. *Arch Otolaryngol* 1984; 110:797-802.
3. Carvalho TB, Cancian LR, Marques CG, Piatto VB, Maniglia JV, Molina FD. Six years of facial trauma care: an epidemiological analysis of 355 cases. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010; 76:565-74.
4. Rohrich RJ, Adams WP, Jr. Nasal fracture management: minimizing secondary nasal deformities. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106:266-73.
5. Schultz RC, Tremolet deVillers Y. Nasal Fractures. *J Trauma Acute Care Surg* 1975;15:319-27.
6. Gurkov R, Clevert D, Krause E. Sonography versus plain x rays in diagnosis of nasal fractures. *Am J Rhinol* 2008; 22:613-6.
7. Holt GR. Immediate open reduction of nasal septal injuries. *Ear Nose Throat J* 1978;57:343-54.
8. Perkins SW, Dayan SH. Management of nasal trauma. *Aesthetic Plast Surg* 2002; 26(1):3.
9. Basheeth N, Donnelly M, David S, Munish S. Acute nasal fracture management: A prospective study and literature review. *Laryngoscope* 2015;125:2677-84.
10. Oluwasanmi AF, Pinto AL. Management of nasal trauma--widespread misuse of radiographs. *Clin Perform Qual Health Care* 2000;8:83-5.
11. Cil Y, Kahraman E. An analysis of 45 patients with pure nasal fractures. *Ulus Travma Acil cerrahi Derg* 2013; 19:152-6.

12. Remmler D, Denny A, Gosain A, Subichin S. Role of three-dimensional computed tomography in the assessment of nasoorbitoethmoidal fractures. *Ann Plast Surg* 2000; 44:553-62; discussion 562-53.
13. Yabe T, Ozawa T, Sakamoto M, Ishii M. Pre- and postoperative x-ray and computed tomography evaluation in acute nasal fracture. *Ann Plast Surg* 2004; 53:547-53.
14. Liu C, Legocki AT, Mader NS, Scott AR. Nasal fractures in children and adolescents: Mechanisms of injury and efficacy of closed reduction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79:2238-42.
15. Gharehdaghi J, Samadi Rad B, Ghatreh Samani V, Kolahi F, Khatami Zonoozian A, Marashian SM. Comparison of physical examination and conventional radiography in diagnosis of nasal fracture. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 65:304-7.
16. Higuera S, Lee EI, Cole P, Hollier LH, Jr., Stal S. Nasal trauma and the deviated nose. *Plast Reconstr Surg* 2007;120:64-75.
17. Hampson D. Facial injury: a review of biomechanical studies and test procedures for facial injury assessment. *J Biomech* 1995; 28:1-7.
18. Dingman R, Converse J. The clinical management of facial injuries and fractures of the facial bones. *Reconstructive plastic surgery*, WB Saunders, Philadelphia 1977:599-747.
19. Owen G, Parker A, Watson D. Fractured-nose reduction under local anaesthesia. Is it acceptable to the patient? *Rhinology* 1992; 30:89-96.
20. Stranc MF, Robertson GA. A classification of injuries of the nasal skeleton. *Annals of plastic surgery* 1979; 2:468-74.
21. Fomon S. The Surgery of Injury and Plastic Repair. *Ann Surg* 1940; 111:511.
22. Hwang K, You SH, Kim SG, Lee SI. Analysis of nasal bone fractures; a six-year study of 503 patients. *J Craniofac Surg* 2006; 17:261-4.

İNFLAMATUAR BARSAK HASTALIĞI OLAN HASTALARDA BLASTOCYSTIS SPP.'NİN
FARKLI TANI YÖNTEMLERİ İLE ARAŞTIRILMASI
VE
GENOTİPLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF BLASTOCYSTIS SPP. AMONG INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS WITH
DIFFERENT DIAGNOSTIC METHODS AND SUBTYPE ANALYSES

Özden BÜYÜKBABA BORAL*, Deniz Gözde ÇELİK*, Raim İLİAZ**, Akın AKGÜL*,
Halim İŞSEVER***, Filiz AKYÜZ**

ÖZET

Amaç: *Blastocystis spp.*; fekal-oral yolla özellikle kötü hijyen koşullarında bulaşan, tüm dünyada yaygın bir protozoonudur. Enfeksiyon asemptomatik seyredebileceği gibi karın ağrısı, kabızlık, bulantı gibi gastrointestinal semptomlara neden olabilmektedir. *Blastocystis spp.*'nin barsakta çeşitli patolojilere neden olabileceği, inflammatuar yanıtı uyatarak İnflammatuar Barsak Hastalıkları (IBH)'nin gelişmesi ile ilişkisi olabileceği öne sürülmektedir.

Gereç-Yöntem: Çalışmamıza İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda 30 Crohn hastalığı (CH), 30 ülseratif kolit (UK) tanısı alan hasta ve 40 gastrointestinal system hastalığı bulunmayan sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu hastaların dışkı örnekleri tüm parazitler yönünden incelenmiş, mikroskopi, kültür, ELISA ve PCR ile *Blastocystis spp.* varlığı araştırılmıştır. *Blastocystis spp.* saptanan örneklerde subtip dağılımı sekanslama yöntemi ile araştırılmıştır.

Bulgular: IBH grubunda mikroskopi ve kültür yöntemleri ile 6 (%10)'sında, kontrol grubunun 2 (%5)'sinde *Blastocystis spp.* varlığı saptanmıştır. ELISA ile *Blastocystis spp.* antijeni IBH grubunun 12 (%20)'sinde, kontrol grubunun 3 (%7,5)'ünde saptanmıştır. *Blastocystis spp.* DNA'sı PCR ile IBH grubunun 8 (%13,3)'inde, kontrol grubunun 6 (15%)'sında bulunmuştur. Gruplar arasında *Blastocystis spp.* varlığı yönünden anlamlı bir sonuç saptanamamıştır. Suptipler arasında ST3 en sık olarak saptanmış, bunlarda en yaygın klinik semptomun karın ağrısı olduğu gözlenmiştir.

Sonuç: İki farklı besiyeri kullanılması tanı duyarlılığını arttırmıştır. En duyarlı tanı yöntemi PCR olarak saptanmış, ELISA yöntemi de oldukça yüksek duyarlılık ve özgüllükte sonuç vermiş, mikroskopi ve kültüre alternatif bir yöntem olabileceği gözlenmiştir. Sonuçlarımız subtipler ile klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu göstermese de konuyu aydınlatmak için çalışmalara ihtiyaç olduğuna işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: *Blastocystis spp.*; inflammatuar barsak hastalığı; IBH; subtip; klinik semptomlar.

ABSTRACT

Objective: *Blastocystis spp.*; is a protozoon that can be seen worldwide. Fecal-oral transmission is the most accepted pathway for *Blastocystis spp.* infection. Most infected patients show no symptoms of infection, however it can cause abdominal pain, acute or chronic diarrhea, vomiting, flatulence and nausea. It is suggested that *Blastocystis spp.* may cause several pathologies in gut causing an inflammatory response that may lead to Inflammatory Bowel Diseases.

Materials and Methods: Our study included 60 IBH patients diagnosed as ulcerative colitis (30) and Crohn's Disease (30) in Division of Gastroenterology and 40 healthy controls with no gastrointestinal disease. Stool samples of all patients were examined for presence of any parasites. Presence of *Blastocystis spp.* was evaluated with microscopy, culture with two different media, ELISA and PCR methods. For subtype analyses sequencing was performed.

Results: *Blastocystis spp.* was detected in 6 (10%) IBD patients, 2 (5%) in controls. *Blastocystis spp.* antigen detected in 12 (20%) IBD patients and 3 (7.5%) in controls. *Blastocystis spp.* DNA was detected in 8 (13.3%) IBD patients and 6 (15%) controls. No statistical significance was detected between IBD patients and control group in terms of *Blastocystis spp.* positivity. ST3 was the predominant subtype and abdominal pain was the most common clinical symptom.

Conclusion: These results suggested that using two different media increases the sensitivity. PCR was the most sensitive method. ELISA results showed high sensitivity and specificity, suggested that ELISA method could be an

Date received/Dergiye geldiği tarih: 30.10.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 16.03.2017

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, *Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ** İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji BD, *** Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul, TÜRKİYE.

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: obboral@yahoo.com)

alternative to the microscopy and culture. No significant relationship between IBD and *Blastocystis spp.* was determined. Also, no significance was detected between subtypes and clinical symptoms. Although we could not determine a relationship between subtypes and IBD or clinical symptoms, further investigations are needed to clarify this issue.

Key words: *Blastocystis spp.*; inflammatory bowel disease; IBD; subtype; clinical symptoms

GİRİŞ

Blastocystis spp., insan ve birçok hayvan türünde sıklıkla rastlanan, son zamanlarda önemi artan enterik bir protozoondur. Tüm dünyada en sık rastlanmasına karşın patojenitesi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Blastocystis spp., fekal-oral yol ile, özellikle kötü hijyen koşullarında bulaşmaktadır. Görülme sıklığı dünyanın farklı yerlerinde değişiklik göstermektedir. Brezilya ve Mısır gibi gelişmekte olan ülkelerde (%30-50) Singapur ve Japonya gibi gelişmiş ülkelere (%1,5-10) oranla daha sık görülmektedir (1). Ülkemizde de prevalansı %0.48 ile %59,7 olarak bildirilmiştir (2). Enfekte ettiği canlı gruplarında 17 farklı subtipinin (ST1-ST17) olduğu bildirilmiştir. Çoğu enfeksiyon asemptomatik seyretmektedir. Ancak son yıllarda *Blastocystis spp.* varlığını semptomatik hastalarda bildiren çok sayıda çalışma yapılmış, irritable barsak sendromu gibi gastrointestinal rahatsızlıklar (blastocystosis) ve çeşitli kutanöz lezyonlar ile ilişkilendirilmiştir (3). En sık ishal, karın ağrısı, kramp, kabızlık, bulantı ve gaz semptomlarına neden olduğu bildirilmektedir. AIDS, lösemi gibi immün yetmezlik durumu olan hastalarda semptomlu veya semptomsuz *Blastocystis spp.* enfeksiyonunu bildiren, yine ürtiker gibi alerjik semptomlarla, kolon kanseri ile ilişkisini öne süren çalışmalar da mevcuttur (4,5,6,7).

Ülseratif kolit (ÜK) ve Crohn Hastalığı (CH) İnflamatuvar Barsak Hastalıkları (İBH) olup çevresel, genetik, immün mekanizmaların ve barsak mikrobiyotasının karmaşık etkileşimi ile gelişebilen rahatsızlıklardır. *Blastocystis spp.* enfeksiyonun değişik tanı yöntemleri kullanılarak İBH, ÜK ve CH hastalarında %71'e varan oranlarda *Blastocystis spp.* varlığı saptanmış ve İBH gelişimini tetikleyen bir unsur olabileceği ileri sürülmüştür (8,9,10,11). *Blastocystis spp.* ile enfekte edilen guinea piglerin barsaklarının mikroskopik incelemesinde, çekum ve kolonda inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödematöz lamina propria, *Blastocystis spp.*'nin barsak epiteline penetrasyonu ve epitel içinde anlamlı sayıda parazitin varlığı gösterilmiştir (12). *Blastocystis spp.* ile enfekte farelerin nekroskopilerinde çekum ve kolonda distansiyon saptanmıştır. Çekum ve kolonun histolojik incelenmesinde yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu, ödematöz lamina propria ve mukozal dökülme saptanmıştır. Gastrointestinal semptomlar ile birlikte lökositlerdeki değişimler ve inflamasyonun başlamasıyla birlikte *Blastocystis spp.*, intestinal epitel hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarmaktadır. *Blastocystis spp.*'in kolon epitel

hücrelerinden IL-8 ve GM-CSF'nin salgılanmasını uyardığı gözlemlenmiştir. *Blastocystis spp.*'nin, barsak epitel hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyararak akut inflamasyona neden olması, İBH için tetikleyici bir unsur olmaktadır (13).

Bugüne kadar insanlarda *Blastocystis spp.*'in 9 subtipi saptanmıştır. Bu subtipler arasında sıklıkla görülen tipin ST3 olduğu ve bunu sırasıyla ST1, ST2, ST4, ST7, ST6, ST8, ST5, ST9'un izlediği bildirilmiştir¹⁴. Ayrıca *Blastocystis spp.* subtiplerinin dağılımının incelendiği yayınlarda İBH'nda ST1'in sıklıkla bulunduğu, bunu ST4 ile ST2'nin takip ettiği bildirilmiştir. Sağlıklı bireylerde ise ST5 ve ST3'ün sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir (11).

Bu çalışmada İBH tanısı alan hastalarda *Blastocystis spp.* varlığının mikroskopi ve kültür ile, *Blastocystis spp.* antijeni varlığı ELISA yöntemi ile ve *Blastocystis spp.* DNA'sının varlığı ise PCR yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 30 ÜK ve 30 CH tanısı alan hasta ile 40 gastrointestinal sistem hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubuna ait dışkı örneği toplanmıştır. *Blastocystis spp.* varlığı saptanan örneklerde sekanslama ile subtip dağılımı saptanmış ve bu subtipler ile klinik bulgular arasında bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır.

GEREÇ - YÖNTEM

İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D Gastroenteroloji Bölümü'nde CH ve ÜK tanısı alan hastalardan ve hiçbir şikayeti olmayan sağlıklı bireylerden alınan dışkı örnekleri formol etil asetat çöktürme yöntemi uygulanarak mikroskopik olarak ve ayrıca örneklerden hazırlanan preparatlar trikrom boyama yöntemi ile boyanarak incelenmiştir. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No:43523). Çalışma için gerekli etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Proje No: 2014/184). Örnekler *Blastocystis spp.* üretilmesi için Jones' Medium ve RPMI-Serum-Antibiyotik (RAS) içerikli besiyeri olmak üzere iki farklı besiyerine ekilmiştir. Ayrıca örneklerden *Blastocystis spp.* antijeni ELISA yöntemi ile ve *Blastocystis spp.* DNA'sı ise PCR yöntemi ile belirlenmiştir. Jones' besiyeri %1 Maya Özeti fosfat tampon solüsyonu (PBS) içinde çözülerek otoklavlanmıştır. Daha sonra içine standart tarifteki at serumu yerine %20 inaktive newborn calf serum (Sigma-Aldrich Co., St. Louis,USA) eklenmiştir. Besiyeri, Zaman ve arkadaşlarının (20) çalışmalarında parazitin daha iyi ürediğini belirtmelerinden yola çıkılarak nişasta ilavesi olmadan hazırlanmıştır (21). İkinci bir besiyeri olan RAS besiyeri; 100ml RPMI-

1640 (filtrasyon ile steril edilerek) içine tariftenden farklı olarak Fetal Bovine Serumunu yerine 5ml newborn calf serum (Sigma-Aldrich Co., St. Louis,USA) ve 1ml antibiyotik (Penisilin-Streptomisin karışımı) olacak şekilde eklenmiştir. Her iki besiyeride 4'er ml olacak şekilde kapaklı tüplere dağıtılarak 4 °C'de saklanmıştır (22).

Besiyerleri 37 °C'de anaerob ortamda inkübe edilmiş, 3. gün üremesi mikroskopi ile değerlendirilerek üremeyen örnekler 1 haftaya kadar inkübe edilmeye devam edilmiştir.

Ayrıca bu dışkı örneklerinde *Blastocystis spp.* antijen varlığı ELISA kiti ile (Abnova, GmBh Germany) araştırılmıştır. Deneyler kit test prosedürüne uygun olarak yapılmıştır.

PCR yönteminde ve genotiplerin belirlenmesi amacı ile yapılan dizileme işleminde, daha yoğun üremenin gözlemlendiği besiyeri seçilerek besiyerinden, besiyerinde üreme görülmeyen örneklerden ise dışkıdan direkt DNA izolasyonu yapılmıştır (23). Bu amaçla dışkı DNA ekstraksiyon kiti (Qiagen,Germany) prosedürüne uygun olarak kullanılmıştır.

PCR işleminde ekstraksiyonlardan DNA'nın çoğaltılması amacı ile BioRad T100 Thermal Cycler cihazı kullanılmıştır. Bu aşamada kullanılan koşullar ve primerler Böhm-Gloning ve arkadaşlarının çalışmaları referans alınarak yapılmıştır (24).

Blastocystis spp. tiplendirme çalışması için sekanslama metodu kullanılmıştır. *Blastocystis spp.* primeri olarak adlandırılan ve organizmanın small subunit ribozomal DNA'sındaki (ssu rDNA) ~500 bazlık korunmuş bölgeyi çoğaltan primer çifti ile amplikon PCR ile çoğaltılmıştır Santin ve ark²⁵'in çalışmasında belirtilen primerler ticari olarak temin edilmiştir. Bu amplikona öncelikle Exo 1-SAP enzimleri kullanılarak clean-up, ardından ABI BigDye Terminator v3.1. Cycle Sequencing Kit, (Thermo Fisher Scientific, USA) kullanılarak Genetic Analyzer 3130xl'' (Applied Biosystems, CA,USA) cihazı ile sekanslama işlemi uygulanmıştır. Dizileme işlemi tamamlanan örnekler "Sequencing Analysis 5.3.1" yazılımı ile analiz edilmiştir. Dizi sonuçları "NCBI Blast" veri tabanından Megablast kullanılarak subtipler analiz edilmiştir.

BULGULAR

ÜK ve CH'larından toplanan toplam 60 dışkı örneğinde mikroskopi ile 6 (%10) hastada *Blastocystis spp.* saptanmıştır. 30 adet ÜK hastasından toplanan dışkı örneklerinin 4 tanesinde (%13,3), 30 CH ait örneklerden ise 2 (%6,6) tanesinde *Blastocystis spp.* varlığı gözlemlenmiştir. Pozitif ÜK örneklerinin 2 tanesi her iki besiyerinde de bol miktarda üretilirken, diğer iki hastaya ait örneklerde Jones' besiyerinde RAS besiyerine oranla daha bol miktarda üreme gözlemlenmiştir. CH grubunda ait pozitif iki örnekten ise bir tanesi Jones' mediumda ürememiş, RAS besiyerinde üremiş, diğer pozitif örnek ise her iki besiyerinde de üremiş ancak Jones' besiyerinde daha seyrek üremiştir. Örneklerde başka parazite rastlanmamıştır.

Sağlıklı kontrol grubu örneklerinde ise 40 örnekten mikroskopi ile 2 örnekte (%5) *Blastocystis spp.*

saptanmış, her iki örnek iki besiyerinde de üremiş fakat biri Jones' besiyerinde daha yoğun olarak üremiştir.

ELISA ile İBH grubunda 12 (20%) hastada *Blastocystis spp.* antijeni saptanmıştır Bunlardan 7 (%23,3)'si ÜK, 5 (% 16,6)'i CH grubuna ait hastalardır. Kontrol grubunda ise 3 (7.5%) hastada *Blastocystis spp.* antijeni pozitif saptanmıştır.

ÜK hastalarının yaş ortalaması 47± 15 ve CD hastalarının ise 43±14 olarak saptanmıştır (p=0.31). Cinsiyet dağılımı ise ÜK için %50 (n=11) erkek, CH için ise %40 (n=12) erkektir (p=0.44). Hastalara ait ortalama CRP, ESR ve albumin değerleri ÜK ve CH grupları için benzer olarak saptanmıştır (sırasıyla p=0.71, p= 0.40 ve p=0.68). ÜK grubunda 9 (%31), CH grubunda ise 10 (%35.7) hasta klinik olarak aktifti (p=0.71). Anti-TNF tedavisi alan ÜK hastaları 7 (%24.1), CH hastaları 3 (%10.7), azathioprin tedavisi alan ÜK hastaları ise CH grubunda daha fazladır (%73.1 vs %34.5, p=0.004). ÜK grubunda hastalığın lokasyonunun dağılımı şu şekilde saptanmıştır; %48.8 (n=12) proktosigmoidit, %31 (n=9) pankolit. CH grubunda ise; %59.3 (n=16) ileokolonik yayılım ve %29.6 (n=8) ileal yayılım gözlemlenmiştir.

Her ne kadar çalışmamızda *Blastocystis spp.* çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı sıklıkta görülmemiş olsa da ÜK grubunda hiçbir hastada aktif hastalık gözlemlenmemiş olması, CH grubunda ise tek bir hastanın aktif olması, hiçbir hastanın anti-TNF ve azathioprin tedavisi almıyor olması, ÜK grubundaki 4 *Blastocystis spp.* pozitif hastada sol kolon yayılımı, 1 hastada proktit ve 1 hastada genel yayılım, CH grubunda ise iki hastada da ileokolonik yayılım görülmesi dikkat çekicidir.

PCR ile hasta grubu örneklerinden 8 tanesinde (%13,3) *Blastocystis spp.* DNA'sı saptanırken bunlardan 6 (%20)'si ÜK, 2 (%6,6)'si ise CH grubuna ait örneklerdir. ÜK hastalarından pozitif saptanan 2 örnekte diğer yöntemler ile *Blastocystis spp.* varlığı saptanamamıştır. Kontrol grubu örneklerinin ise 6 (%15)'sında *Blastocystis spp.* DNA'sı varlığı gözlemlenmiştir. Two-tailed Fishers' exact test ile *Blastocystis spp.* enfeksiyonu ile İBH arasında CH-ÜK, ÜK-kontrol, CH-kontrol gruplarından hiçbiri arasında anlamlı bir sonuç saptanamamıştır (sırasıyla; p=0.05, p=0.75, p=0.45) Mikroskopi ve kültür ile *Blastocystis spp.* varlığı saptanan örneklerin tümü ELISA ve PCR yöntemleri ile pozitif saptanırken, ELISA veya PCR ile pozitif saptanan örneklerden (Şekil 1) bir kısmı mikroskopi ve kültürle negatif olarak gözlemlenmiştir (Tablo 1,2). **Burada belirtildiği üzere kültür ve mikroskopi ile *Blastocystis* varlığı saptanamayan bazı örneklerde PCR ile parazitin varlığı saptanmıştır. Bu durum PCR'in duyarlılığının yüksek olduğu olarak yorumlanmıştır.

ELISA yönteminin kültür yöntemi altın standart olarak alındığında duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %92,39, PCR yöntemi altın standart olarak kabul edildiğinde ise duyarlılığı %85,7 ve özgüllüğü %93,02 olarak saptanmıştır.



Şekil 1: Çalışma grubuna ait bazı pozitif örneklerin PCR sonuçları

Tablo 1: Mikroskopi ve kültür sonuçlarının ELISA sonuçları ile karşılaştırılması

n=100	Mikroskopi- Kültür (+)	Mikroskopi- Kültür (-)
ELISA (+)	8	7
ELISA (-)	0	85
PCR (+)	8	6
PCR (-)	0	86

Tablo 2: ELISA sonuçlarının PCR sonuçları ile karşılaştırılması

n=100	ELISA (+)	ELISA (-)
PCR (+)	12	2
PCR (-)	6	80

Tablo 3: *Blastocystis spp.* DNA'sı saptanan İBH hast klinik bulguları ve subtip dağılımı.

Hasta no	İBH	Subtip	Klinik bulgular
1	ÜK	ST3	Karın ağrısı, Gaz
2	ÜK	ST3	Karın ağrısı
3	ÜK	ST3	Karın ağrısı
4	ÜK	ST3	Asemptomatik
5	ÜK	ST1	Karın ağrısı
6	ÜK	ST2	Asemptomatik
7	CH	ST3	Karın ağrısı
8	CH	ST3	Asemptomatik

PCR yöntemi ile *Blastocystis spp.* DNA'sı saptanan örnekler dizileme yapılmıştır. Bunun sonucunda ÜK grubuna ait örneklerden 4 tanesi ST3, 1'er tanesi ST1 ve ST2, CH grubuna ait 2 örnek ise ST3 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu örneklerinin ise 5 tanesi ST3, 1 tanesi ST1 olarak saptanmıştır. Bu hastalarda en sık görülen şikayet karın ağrısıdır, ancak asemptomatik

hastalarda bulunmaktadır. Hasta grubuna ait örnekler, subtip dağılımı ve klinik bulgular Tablo 3'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Blastocystis spp. dünyada oldukça yaygın görülen bir parazittir. Prevalansı değişik ülkelerde değişmekte olup, gelişmekte olan ülkelerde düşük hijyenik koşullar ve hayvanlarla yakın temasa bağlı olarak daha yüksek oranda gözlenmektedir. Ancak görülme sıklığı ülke içinde farklı bölgelerde de değişebilmektedir ve bu değişik oranlar farklı sosyoekonomik koşullara bağlı olabileceği gibi farklı duyarlılığa sahip tanı yöntemlerinin kullanılmasına da bağlanabilmektedir. Rutin incelemede en yaygın olarak mikroskopi yöntemi kullanılmaktadır. Boyalı preparasyon ve kültür metodlarına da sıklıkla başvurulmaktadır. Subunit (ssu) ribozomal RNA genlerinin saptanmasına yönelik PCR metodları da yüksek duyarlılığa sahip olmaları ile son yıllarda özellikle araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (26).

Çalışmamızda toplam 60 ÜK ve CH'ndan oluşan hasta grubunun mikroskopi ile 6 (%10)'sında *Blastocystis spp.* görülürken 40 kontrol grubu örneğinin 2 (%5)'sinde *Blastocystis spp.* görülmüştür. Çalışmamızda, kültür yönteminin mikroskopi yönteminden üstün olduğunu ileri süren Zaman ve arkadaşlarının 1994'te iki akselik kültür sistemi (modifiye Boeck & Drbohlav's medium ve tripton, yeast extract, glukoz, methionine-9 medium) kullandıkları çalışmanın aksine kültür yöntemi ile mikroskopi sonuçları paralellik göstermiştir (27). Kukoschke ve arkadaşları (28) ise besince zengin bir besiyeri kullandıkları çalışmada bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak kültür ve mikroskopi sonuçlarını benzer saptamışlardır (29). Pek çok çalışma *Blastocystis spp.* kültürü için Jones' besiyerini başarılı ve yüksek duyarlılığa sahip olarak önermektedir (30,31). Çalışmamızda bazı örnekler her iki besiyerinde de başarılı şekilde ürerken bir örnek Jones' besiyerinde üremezken, RAS besiyerinde üremiştir. bazı örnekler ise bir besiyerinde diğerine oranla daha yoğun üremiştir. Popruk ve arkadaşları (1) çalışmalarında bir subtipin üremesinin diğer bir subtipin üremesini baskılayabileceğini belirtmişlerse de bizim çalışmamızda birden çok subtipin birlikte olduğu bir örnek saptanamamıştır. Sonuçlarımız aynı subtiplerin farklı üreme yetenekleri olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ELISA yöntemi ile mikroskopi-kültür yöntemlerine oranla daha yüksek pozitiflik saptanmıştır. ELISA yönteminin kültür yöntemi altın standart olarak alındığında duyarlılığı 100% ve özgüllüğü 92,39%, PCR yöntemi altın standart olarak kabul edildiğinde ise duyarlılığı 85,7% ve özgüllüğü 93,02% olarak saptanmıştır. Başka bir ELISA kitinin (CoproELISATM Blastocystis, Savyon Diagnostics) kullanıldığı, ELISA sonuçlarının kültür veya İndirekt Floresan Antikor test sonuçları ile kıyaslandığı bir çalışmada ELISA'nın duyarlılığının %92, özgüllüğünün ise %87 olduğu bildirilmiştir. Bu oranlar çalışmamızdaki bulgularla paralellik göstermiştir (32).

PCR ile. ÜK hastalarından pozitif saptanan 2 örnekte diğer yöntemler ile *Blastocystis spp* varlığı saptanamamıştır. Kontrol grubu örneklerinin ise 6 (%15)'sında *Blastocystis spp.* DNA'sı varlığı gözlenmiştir. Mikroskopi ve kültür ile *Blastocystis spp* varlığı saptanan örneklerin tümü ELISA ve PCR yöntemleri ile pozitif saptanırken, ELISA veya PCR ile pozitif saptanan örneklerden bir kısmı mikroskopi ve kültürde negatif olarak gözlemlenmiştir. Kültür yönteminin PCR'a göre üstün olduğunu belirten çalışmaların yanı sıra PCR yöntemini üstün bulan çalışmalar da mevcuttur (26,33). Bizim çalışmamız PCR yönteminin kültür ve mikroskopiye oranla daha duyarlı olduğunu göstermiştir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarından ÜK ve CH çevresel, genetik ve immun mekanizmaların karmaşık etkileşimi ile gelişebilen rahatsızlıklardır. Altta yatan genetik faktörlerin yanı sıra pek çok çalışma ile kommensal bakterilere karşı mukozal immun yanıtın disfonksiyonunun İBH ve özellikle CH patogeneğinde rolü olabileceği öne sürülmektedir. Bir patojenle enfeksiyon veya defektif mukozal bariyere bağlı olarak gelişen kronik inflamatuvar yanıt tetikleyici olabilmektedir. Karakteristik inflamatuvar yanıt nötrofil veya makrofaj infiltrasyonu ile başlar, sitokin ve kemokin salınımı gerçekleşir (34). *Blastocystis spp.*'nin İBH'ye yol açtığını ileri süren çalışmaların yanı sıra hayvan modellerinde *Blastocystis spp.*'nin oluşturduğu immun yanıt ve parazitin barsak epitel hücrelerine penetrasyonunu gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (12). İnflamatuvar hücre infiltrasyonu ve lökositlerdeki değişiklikler ile *Blastocystis spp.* kolon epitel hücrelerinden interlökin (IL)-8 ve granulosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır. Bu inflamatuvar süreç İBH'nın oluşumu için tetikleyici olabilmektedir (13). İBH hastalarından kolonik biyopsiler alınarak yapılan bir çalışmada bu hastalardaki gastrointestinal semptomların serin proteaz aktivitesine bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir (35). Serin proteazların yüksek düzeyleri karın ağrılarına, kas kısılmalarına neden olmaktadır ve bu yüksek düzey serin proteaz aktivitesi viral ve bakteriyel enteritlerde görülmemektedir (36). *Blastocystis spp.*'nin 22 adet proteaz salgıladığı tahmin edilmektedir ve bunlar 20 sistein proteaz, 1 serin proteaz, 1 aspartik proteaz olarak karakterize edilmektedir (35). Sistein proteaz aktivitesinin IgA degradasyonuna neden olarak parazitin in vivo yaşamasına olanak sağladığı düşünülmektedir³⁷. Enterik anti- *Blastocystis* IgA'nın yüksek düzeyde salgılanmasının tüm semptomatik hastalarda görüldüğü fakat asemptomatik hastalarda saptanmadığı belirtilmiştir (38). Bu durum hastalığın gelişiminde parazitin konağa saldırmasından çok konağın parazite saldırmasının etkili olması ve parazitin savunma mekanizmasının hastalığı oluşturmaya bağlanmıştır (39).

Çalışmamızda *Blastocystis spp.* varlığı yönünden CH-ÜK, ÜK-kontrol, CH-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Bu bulgular Peterson ve arkadaşlarının (40) 42 CH ve 41 ÜK hastaları ve 96 kontrol içeren çalışmaları ile

benzerdir. Araştırmacılar *Blastocystis spp.*'nin bu hastalarda saptanamamasını bu hastalarda kolonizasyon için uygun ortamın olmamasına bağlamış ve uygun olmayan koşulların mikrobiyotadaki değişimleri yansıtmayı yansıtmadığını ve/veya bu durumun konak immunitesi ile ilişkili olup olmadığını anlaşılmaması için daha ileri araştırmaların gerekli olduğunu bildirmişlerdir. Rossen ve arkadaşları (41) *Blastocystis spp.* varlığını triple feces test (TFT) kullanarak sağlıklı bireylerde 40/123 (%32.5), ÜK hastalarında 6/45 (%13.3) oranında saptamıştır. Diğer yandan İBH ile *Blastocystis spp.* arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalar da mevcuttur. Çekin ve arkadaşları (42) İBH grubunda, özellikle ÜK hastalarında kontrollere oranla oldukça anlamlı *Blastocystis spp.* pozitifliği saptamış (sırasıyla; p=0.019, p=0.016), CH grubunda anlamlı sonuç bulamamışlardır. Yamamoto ve arkadaşları (43) Meksikalı CH hastaları arasında *Blastocystis spp.* prevalansını %10 oranında saptamıştır fakat bu çalışmaya kontrol grubu dahil edilmemiştir. Başka bir çalışmada 6 semptomatik ÜK hastasında dışkıının mikroskobik incelemesi sonucu *Blastocystis spp.* varlığı saptanmış ve 14 günlük metronidazol tedavisi sonucu tamamen iyileşme gözlenmiştir (44).

Çalışmamızda PCR yöntemi ile *Blastocystis spp.* DNA'sı saptanan örneklere dizileme yapılmıştır. Bunun sonucunda ÜK grubuna ait örneklerden 4 tanesi ST3, 1'er tanesi ST1 ve ST2, CH grubuna ait 2 örnek ise ST3 olarak saptanmıştır. Kontrol grubu örneklerinin ise 5 tanesi ST3, 1 tanesi ST1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda subtipler ile klinik semptomlar arasında anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Dogruman ve arkadaşları (45) *Blastocystis spp.* ST3 ve ST2'yi kronik diyare, İBS ve İBH hastalarında yaygın olarak saptamışlardır. Bizim sonuçlarımıza paralel olarak subtipler ile semptomlar arasında bir ilişki saptayamamışlar, bu durumu semptomların ortaya çıkmasında konak faktörlerinin kuvvetli rol oynamasına bağlamışlardır. Bu konuyu açıklamak için daha yüksek sayıda hastalarda *Blastocystis spp.* subtipleri dağılımı konağın immun durumunda araştırıldığı çalışmalara gereklilik vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda *Blastocystis spp.* tanısı amacı ile kullanılan değişik tanı yöntemleri kıyaslandığında mikroskobik yöntem ile iki farklı besiyeri ile uygulanan kültür yöntemi sonuçları paralellik göstermiştir. İki farklı besiyerinin kullanılması tanı duyarlılığını arttırmıştır. ELISA yöntemi bu yöntemler ile kıyaslandığında yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık göstermiştir. Fakat PCR yöntemi altın standart olarak değerlendirildiğinde ELISA yöntemi duyarlılığı daha düşük olarak saptanmıştır. *Blastocystis spp.* ve barsak patolojileri üzerine yapılan çalışmalar parazitin barsak homeostazını bozarak patolojilere yol açtığını destekler niteliktedir. Her ne kadar çalışmamızda ÜK ve CH gruplarında kontrol grubuna göre *Blastocystis spp.* varlığı yönünden anlamlı bir ilişki saptanamamış olsa da bu konu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik hastalarda en sık ST3 saptanmış olup ülkemizde yapılan çalışmalar ile bu sonuçlar örtüşmektedir. Bizim sonuçlarımız

subtipler ile klinik bulgular arasında bir bağlantı olduğunu göstermemesine rağmen, konuyu aydınlatmak için *Blastocystis spp.* subtiplerinin klinik ile ilişkisini açıklamaya yönelik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

TEŞEKKÜR

Desteklerinden dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (Proje No:43523)'ne ve çalışmamızda kullanılan sekanslama metodundaki yardımlarından dolayı Fullgen Biyoteknoloji'ye teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Popruk P, Pintong A, Radomyos P. Diversity of *Blastocystis* subtypes in humans. *J Trop Med Parasitol* 2013; 36:88-97.
2. Dağcı.H: *Blastocystis*: Türkiye'deki Son Gelişmeler. 18. Ulusal Parazitoloji Kongresi Kitapçığı, 29 Eylül - 5 Ekim 2013, Denizli, 2013;30-4.
3. Wawrzyniak I, Poirier P, Viscogliosi E, Dionigia M, Texier C, Delbac F, El-Alaoui H. *Blastocystis*, an unrecognized parasite:an overview of pathogenesis and diagnosis. *Ther Adv Infect Dis* 2013; 1:167-78.
4. Koltas IS, Özcan K, Tanriverdi S, Paydas S, Paydas S, Baslamisli F. The prevalence of *Blastocystis hominis* in immunosuppressed patients. *Ann Med Sci* 1999; 8:117- 9.
5. Tasova Y., Sahin B., Koltas S., Paydas S.: Clinical significance and frequency of *Blastocystis hominis* in Turkish patients with hematological malignancy. *Acta Med Okayama* 2000; 54:133-6.
6. Zoglool DAM., Khodari YAW., Frooq MU.: *Blastocystis hominis* and allergic skin diseases; a single center experience. *Journal Of Health Sciences* 2012; 2 : 66
7. Horiki N, Kaneda Y, Maruyama M, Fujita Y, Tachibana H. Intestinal blockage by carcinoma and *Blastocystis hominis* infection. *Am J Trop Med Hyg* 1999; 60:400-2.
8. Yakoob J., Jafri W., Jafri N., Khan R., Islam M., Beg MA., Zaman V.: Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of *Blastocystis hominis*. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 383-5.
9. Nagler J.,Brown M., Soave R.: *Blastocystis hominis* in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1992; 16:109-12.
10. Giacometti A., Cirioni O., Fiorentini A., Fortuna M., Scalise G.: Irritable bowel syndrome in patients with *Blastocystis hominis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:436-9.
11. Yakoob J., Jafri W., Beg MA., Abbas Z., Naz S., Islam M., Khan R.: Irritable Bowl Sendrome: It is associated with genotypes of *Blastocystis hominis*. *Parasitol Res* 2010; 106:1033-8.
12. Phillips BP, Zierdt CH.: *Blastocystis hominis*: Pathogenic potential in human patients and in gnotobiotics. *Exp Parasitol* 1976;39: 358-64.
13. Long HY., Handschack A., Konig W., Ambrosch A.: *Blastocystis hominis* modulates immune responses and cytokine release in colonic epithelial cells. *Parasitol Res* 2001; 87:1029-30.
14. Alfellani MA, Mulla DT, Jacob AS, Imeede CA, Yoshikawa H, Stensvold CR, Clark CG. Genetic diversity of *Blastocystis* in livestock and zoo animals. *Protist* 2013;164:497-509.
15. Noël C, Dufernez F, Gerbod D, Edgcomb VP, Delgado-Viscogliosi P, Ho L.C, Singh M, Wintjens R, Sogin ML, Capron M, Pierce R, Zenner L, Viscogliosi E. Molecular phylogenies of *Blastocystis* isolates from different hosts: implications for genetic diversity, identification of species, and zoonosis. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 348-55.
16. Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis spp.* *Clin Microbiol Rev* 2008; 21:639-65.
17. Scanlan PD, Marchesi JR. Micro-eukaryotic diversity of the human distal gut microbiota: quantitative assessment using culture-dependent and independent analysis of faeces. *ISME J* 2008; 2:1183-93
18. Dominguez-Marquez M, Guna R, Munoz C, Gomez-Munoz M, Borrás R. High prevalence of subtip 4 among isolates of *Blastocystis hominis* from symptomatic patients of health district of Valencia (Spain). *Parasitol Res* 2009; 105:949-55.
19. Stensvold C, Christiansen D, Olsen K, Nielsen H. *Blastocystis sp.* subtype 4 is common in Danish *Blastocystis*-positive patients presenting with acute diarrhea. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:883-5.
20. Zaman V, Ng GC, Suresh K, Yap EH, Singh M. Isolation of *Blastocystis* from the cockroach (*Dictyoptera, Blattidae*). *Parasitol Res* 1993;79:73-4.
21. Jones, WR. The experimental infection of rats with *Entamoeba histolytica*; with a method for evaluating the anti-amoebic properties of new compounds. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1946; 40: 130-40.
22. Grecu (Mătiut) DS, Neagu AN, Hărmanescu EA, Moglan I, In vitro division modalities developed by *Blastocystis hominis* examined with the acridine orange stain. *Analele Stiintifice ale Universității Alexandru Ioan Cuza" din Iași, s. Biologie animală, Tom LIX* 2013;13-8
23. Stensvold CR. Comparison of sequencing (barcode region) and sequence-tagged-site PCR for *Blastocystis* subtyping. *J. Clin. Microbiol* 2013, 51: 190-4.
24. Böhm-Gloning B, Knobloch J, Walderich B. Five subgroups of *Blastocystis hominis* isolates from symptomatic and asymptomatic patients revealed by restriction site analysis of PCR-amplified 16S-like rDNA. *Trop Med In Health* 1997;2 (8):771-8.
25. Santín M, Gómez-Muñoz MT, Solano-Aguilar G, Fayer R. Development of a new PCR protocol to detect and subtype *Blastocystis spp.* from humans and animals. *Parasitol Res.* 2011;109(1):205-12.
26. Roberts T, Barrat J, Harkness J, Ellis J, Stark D. Comparison of microscopy, culture and conventional polymerase chain reaction for detection of *Blastocystis sp.* in clinical stool samples. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84:308-12.

27. Zaman V, Khan KZ. A comparison of direct microscopy with culture for the diagnosis of *Blastocystis hominis*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1994; 25:792-3.
28. Kukoschke KG, Necker A, Muller HE. Detection of *Blastocystis hominis* by direct microscopy and culture. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1990; 9:305-7.
29. Boeck, W. C., and J. Drbohlav. The cultivation of *Endamoeba histolytica*. Am. J. Hyg 1925; 5:371-407.
30. Leelayoova S, Taamasri P, Rangsin R, Naaglor T, Thathaisong U, Mungthin M. In-vitro cultivation: a sensitive method for detecting *Blastocystis hominis*. Ann Trop Med Parasitol 2002; 96:803-7.
31. Stensvold CR, Arendrup MC, Jespersgaard C, Molbak K, Nielsen HV. Detecting *Blastocystis* using parasitologic and DNA-based methods: a comparative study. Diagn Microbiol Infect Dis 2007;59:303-7.
32. Dogruman-AI F, Turk S, Adiyaman-Korkmaz G, Hananel A, Levi L, Kopelowitz J, et al. A novel ELISA test for laboratory diagnosis of *Blastocystis* spp. in human stool specimens. Parasitol Res 2015; 114:495-500.
33. Termmathurapoj S, Leelayoova S, Aimpun P, Thathaisong U, Nimmanon T, Taamasri P, Mungthin M. The usefulness of short-term in vitro cultivation for the detection and molecular study of *Blastocystis hominis* in stool specimens. Parasitol Res 2004; 93: 445 - 7.
34. Hanauer SB. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. Inflamm Bowel Dis 2006;1:3-9.
35. Cenac N, Andrews CN, Holzhausen M, Chapman K, Cottrell G, Andrade-Gordon P, Steinhoff M, Barbara G, Beck P, Bunnet NW, Sharkey KA, Ferraz JG, Shaffer E, Vergnolle N. Role for protease activity in visceral pain in irritable bowel syndrome. J Clin Invest 2007; 117: 636-47.
36. Gecse K, Roka R, Ferrier R, Leveque M, Eutamene H, Cartier C, Ait-Belgnaoui A, Rosztoczy A, Izbeki F, Fiaromonti J, Wittmann T, Bueno L. Increased fecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity 2008;57:591-9.
37. Puthia M., Vaithilingam A., Lu J., Tan K. Degradation of human secretory immunoglobulin A by *Blastocystis*. Parasitol Res 2005;97:386-9.
38. Mahmoud MS, Saleh WA. Secretory and humoral antibody responses to *Blastocystis hominis* in symptomatic and asymptomatic human infections. J Egypt Soc Parasitol. 2003; 33:13-30.
39. Markell EK, Udkow MP. *Blastocystis hominis*: pathogen or fellow traveler?. Am Trop Med Hyg 1986; 35:1023-26.
40. Petersen AM, Stensvold CR, Mirsepasi H, Engberg J, Friis-Møller A, Porsbo LJ, Hammerum AM, Nordgaard-Lassen I, Nielsen HV, Krogfelt KA. Active ulcerative colitis associated with low prevalence of *Blastocystis* and *Dientamoeba fragilis* infection. Scand J Gastroenterol 2013; 48:638-9.
41. Rossen NG, Bart A, Verhaar N, van Nood E, Kootte R, de Groot PF, D'Haens GR, Ponsioen CY, van Gool T. Low prevalence of *Blastocystis* sp. in active ulcerative colitis patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:1039-44.
42. Cekin AH, Cekin Y, Adakan Y, Tasdemir E, Koclar FG, Yolcular BO. *Blastocystosis* in patients with gastrointestinal symptoms: a case-control study. BMC Gastroenterol 2012; 12:122.
43. Yamamoto-Furusho JK, Torijano-Carrera E. Intestinal protozoa infections among patients with ulcerative colitis: prevalence and impact on clinical disease course. Digestion 2010;82:18-23.
44. Tai WP, Hu PJ, Wu J, Lin XC: Six ulcerative colitis patients with refractory symptoms co-infective with *Blastocystis hominis* in China. Parasitol Res 2011;108:1207-10.
45. Dogruman-AI F, Kustimur S, Yoshikawa H, Tuncer C, Simsek Z, Tanyuksel M, et al. *Blastocystis* subtypes in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease in Ankara, Turkey. Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro 2009;104:724-7.

KAZANILMIŞ EPIGENETİK DEĞİŞİKLİKLERİN KALITIMI VE HASTALIKLARA YATKINLIKTAKİ ROLÜ

INHERITANCE OF ACQUIRED EPIGENETIC MODIFICATIONS AND ITS ROLE IN DISEASE SUSCEPTIBILITY

Gülsüm Kayman KÜREKÇİ*, Merve BUNSUZ*, Gizem ÖNAL*, Pervin DİNÇER*

ÖZET

DNA dizisinden bağımsız olarak hücrede gen ifadesini değiştiren epigenetik düzenlemeler, toksik maddeler, beslenme ve stres gibi çevresel faktörlerin etkisiyle fenotipte kalıcı değişikliklere neden olabilmektedir. Embriyonik dönemde epigenetik yeniden programlamadan kaçan bazı epigenetik işaretler, sonraki jenerasyonlara aktararak obezite, kanser ve kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığın oluşmasında rol oynamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, epigenetiğin etyopatolojisi tam olarak açıklanamayan kompleks hastalıklar ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu derlemede, çevresel faktörlerin epigenom üzerindeki etkileri, bu etkilerin jenerasyonlar boyu aktarım mekanizmaları ve ilişkili olduğu patolojiler özetlenecektir.

Anahtar Kelimeler: Epigenetik; çevresel etkenler; hastalıklara yatkınlık.

ABSTRACT

Epigenetic mechanisms affect cellular gene expression levels independently from DNA sequence. Epigenetic modifications can cause heritable phenotypic changes by the influence of environmental factors such as toxicants, nutrition and stress. Specific epigenetic marks that escape embryonic epigenetic reprogramming may have a role in obesity, cancer and cardiovascular disease susceptibility through subsequent generations. Recent studies point out that epigenetic may be related with complex diseases with unknown etiopathology. In this review, we summarized the effects of environmental factors on epigenome, epigenetic inheritance mechanisms across generations and related pathologies.

Keywords: Epigenetic; environmental factors; disease susceptibility.

GİRİŞ

Evrimsel açıdan bakıldığında, kalıtımın çevresel koşullardan etkilendiği ve ataların çevresel koşulların etkisiyle kazandığı özellikleri sonraki nesillere aktarabileceği düşüncesi ilk olarak doğabilimci Jean-Baptiste Lamarck tarafından ortaya atılmıştır. Lamarck'ın öne sürdüğü kazanılmış karakterlerin aktarımı teorisi, basitçe çevresel faktörlerin kalıtım üzerindeki etkilerini açıklamaktadır (1). Ek olarak, Darwin'in Pangenesis teorisine göre, çevresel faktörlerin etkisiyle somatik hücrelerde oluşan pangenlerin kan dolaşımı ile gametlere ulaşması,

çevresel faktörlerin etkisinin yeni nesillere kalıtımını sağlayan bir mekanizma olarak ileri sürülmüştür (2). Fakat, Mendel kalıtımının anlaşılmasına başlanması ile birlikte klasik genetiğin keşfedilmesi sonucu, doğal seçilimin çevresel faktörlerden bağımsız olarak yalnızca DNA dizisindeki değişikliklerden kaynaklandığı düşüncesi kabul görmeye başlamıştır. Bu görüşle paralel olarak August Weismann, öne sürdüğü germlasm teorisinde, somatik hücrelerin germ hücrelerinden bağımsız olduğunu ve kalıtsal bilginin, çevresel faktörlerden etkilenmeksizin yalnızca germ hücreleri aracılığıyla aktarılabilceğini ileri sürmüştür (3). Son

Date received/Dergiye geldiği tarih: 13.07.2016 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 12.03.2017

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: pdincer@hacettepe.edu.tr)

yıllarda ise, 'epigenetik' kavramının ve ilişkili olduğu mekanizmaların gündeme gelmesi, bu görüşlere yeni bir boyut kazandırmıştır ve epigenetik varyasyonların jenerasyonlar boyunca aktarımı fikri ortaya atılmıştır.

Epigenetik kavramı ilk olarak Waddington tarafından gelişimsel süreçte genotip ve fenotip arasında kurulan bir köprü olarak tanımlanmıştır (4). Kelime anlamıyla 'gen üstü' anlamına gelen epigenetik kavramı günümüzde; hücrede gen ifadesinde kalıcı veya geçici değişikliklere neden olarak hücre kimliğinin belirlenmesinde rol oynayan, DNA dizisinden bağımsız değişiklikler olarak tanımlanmaktadır. Epigenetik işaretler olarak adlandırılan bu değişiklikler; DNA metilasyonu, histon modifikasyonları, kromatin yapısının yeniden düzenlenmesi ve kodlanmayan RNA'lar ile ilişkili mekanizmalar aracılığı ile gerçekleşmektedir. Epigenetik işaretler; gen ifade düzeyleri, DNA-protein etkileşimleri, hücresel farklılaşma, embriyogenez ve genomik imprinting gibi hücresel süreçlerin kontrolünde anahtar rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda epigenetik düzenlemelerden sorumlu olan mekanizmalardaki hataların kanser, nörolojik hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve çeşitli gelişim bozukluklarına yol açtığı gösterilmiştir (2).

Genomdaki epigenetik işaretler kararlı veya dinamik yapıda olup, epigenetik durumun çevresel faktörlerin etkisiyle değişebileceği gösterilmiştir (5). Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, beslenme, toksik maddeler, stres ve radyasyon gibi çevresel faktörlerin, epigenetik değişikliklere neden olarak hastalık riskini arttırabileceği gösterilmiştir (6). Ayrıca, çevresel etkiler sonucu oluşan bu epigenetik değişikliklerin sonraki jenerasyonlara da aktarılabilirliği gösterilmiştir (2).

Epigenetik değişikliklerin sonraki nesillere aktarılabilmesi, epigenetik yeniden programlama mekanizmaları ile doğrudan ilişkilidir. Bu derlemede, yeniden programlama mekanizmalarından kaçan epigenetik değişikliklerin jenerasyonlar boyunca aktarım mekanizmaları ve epigenetik aktarımda oluşturulan epigenetik hafıza süreçleri açıklanacaktır. Ayrıca, epigenetik değişikliklere neden olan çevresel

faktörler, fenotip üzerindeki etkileri ve bunların jenerasyonlar boyunca aktarımı hayvan deneyleri ve epidemiyolojik çalışmalar üzerinden özetlenecektir.

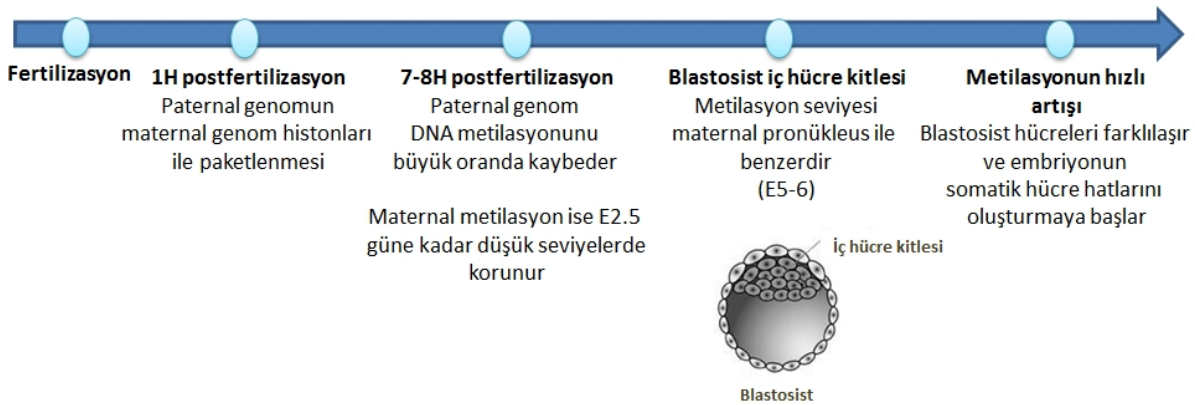
Epigenetik Yeniden Programlama

Embriyonik dönemde epigenetik işaretler, korunmuş bölgeler dışında, tüm genomda silinerek yeniden oluşturulmaktadır. Bu süreç, ebeveynlerden aktarılan epigenetik işaretlerin embriyoda yeniden programlanması olarak tanımlanmaktadır (7). Embriyonik gelişim sırasında epigenetik yeniden programlama, germ hattı yeniden programlama ve preimplantasyon yeniden programlama olmak üzere iki aşamada gerçekleşmektedir.

i. Preimplantasyon Yeniden Programlama

Preimplantasyon yeniden programlama fertilizasyonu takiben blastosist evresine kadar epigenomun silinmesi ve hücre farklılaşması döneminde DNA metilasyon profillerinin yeniden kurulması esasına dayanır. Ancak, bu mekanizma ile embriyonik gelişimde önemli olan bazı bölgelerin metilasyon profillerinin tamamen silinmediği ve programlama sürecinde korunarak kalıtılabildiği bilinmektedir.

Spermatogenez sırasında paternal genomda histonların, korunmuş bölgeler dışında protaminler ile yer değiştirmesi ile daha sıkı paketlenme sağlanmaktadır. Fertilizasyon sonrası ilk olarak; protamin ile paketlenmiş olan bölgeler, maternal histonlar ile yeniden paketlenmektedir (8). Bu süreçte, korunmuş bölgeler dışında paternal histon modifikasyonları kaybedilmektedir. Bunu takiben, fertilizasyon sonrası 7-8. saatlerde paternal genom önemli oranda demetilasyona uğrarken, maternal genomdaki düşük metilasyon seviyesi embriyonik (E) 2.5 güne kadar korunmaktadır (8). Demetilasyon süreci hücrede TET (Ten-eleven Translocation) enzimleri ile yürütülmektedir. TET enzimleri, 5-metilsitozinlerin, 5-hidroksimetilsitozine dönüşümünü katalizleyerek takip eden DNA replikasyonu sırasında metilasyonun kaybedilmesine neden olmaktadır (9). Blastosist evresinde metilasyon oranı en düşük seviyede iken, implantasyon sonrası aynı bölgelerin tekrar metilasyonunun gerçekleştirilmesi ile somatik hatlara farklılaşma sağlanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Preimplantasyon yeniden programlama süreci.

ii. Germ Hattı Yeniden Programlama

Primordiyal germ hücreleri (PGH), embriyonik dönemde olgun oosit ve spermatozite farklılaşan öncül hücrelerdir. Bu hücrelerde epigenetik yeniden programlama temel olarak, genom-boyu metilasyon profilinin silinmesini ve cinsiyete özgül şekilde yeniden oluşturulmasını kapsamaktadır. Farede, PGH'ler E6-7'de germ hücrelerini oluşturmak ve cinsiyeti belirlemek amacıyla özelleşmekte ve E10.5'ta ise allantoisten gonadlara doğru göç etmektedir (7). Germ hattında cinsiyete özgül epigenetik düzenleme için en önemli evre göç evresidir. Bu süreçte genomda DNA metilasyon kaybı ve histon modifikasyonlarının değiştirilmesi ile epigenetik yeniden programlama başlatılmaktadır (10). E13.5 güne gelindiğinde erkek germ hücrelerinde metilasyon oranı %14'e, dişi germ hücrelerinde ise %7'ye kadar düşmektedir (11). E14.5'te, erkek germ hücrelerinde DNA metiltransferaz DNMT3A ve DNMT3B, ve kofaktör DNMT3L (DNA methyltransferase 3-like) aktivasyonu ile global *de novo* DNA metilasyon oranı yaklaşık %10'dan %50'ye kadar hızla yükselmektedir (11). Dişilerde ise oogenez süresince global DNA metilasyon oranı düşük seviyelerde kalmaktadır (11).

Yeniden Programlamadan Kaçış Mekanizmaları

Genomda bazı bölgelerin epigenetik işaretleri, yeniden programlama mekanizmalarından kaçarak sonraki jenerasyonlara olduğu gibi aktarılmaktadır. Bu gen bölgelerine en önemli örnek, anneden ya da babadan kalıtılmasına bağlı olarak tek allelin ifade edildiği imprint genlerdir. Ayrıca, imprint genler dışında bazı lokuslarda çevresel etkilerin meydana getirdiği epigenetik değişiklikler benzer kaçış mekanizmaları ile korunarak kalıtılmaktadır.

Yeniden programlamadan kaçış özellikle preimplantasyon döneminde gerçekleşmekte ve protein düzeyinde özgül maternal faktörlerin etkisi ve DNA üzerinde bulunan tekrar dizileri aracılığı ile gerçekleşmektedir.

Süreçte görevli maternal faktörler; STELLA (Developmental pluripotency associated 3) ve TRIM28 (Tripartite motif containing 28) kompleksi bileşenleridir (12). Erken embriyonik dönemde yüksek oranda ifade olan STELLA imprint bölgelerin histon H3 lizin 9 dimetile (H3K9me2) bölgelerine bağlanmaktadır. Bu sayede TET enziminin bağlanmasını engelleyerek bu bölgeleri demetilasyondan korumaktadır (12). Bir iskelet proteini olan TRIM28 ise, DNA dizisi üzerindeki KRAB domainlerine bağlanan ZFP57 (Zinc-finger protein 57) proteini aracılığıyla korunmuş bölgelere yönlendirilmektedir. KRAB domainleri çoğunlukla, imprint genlerin diferansiyel metilasyon bölgelerinde (DMR) bulunmaktadır (13). SETDB1 (SET domain, bifurcated 1) ve UHRF1 (Ubiquitin-like with PHD and ring finger domains 1) gibi gen susturulmasında görevli proteinlerin komplekse katılması ile aktive olan DNMT1 ve DNMT1o H3K9me3 işaretinin devamlılığını sağlamaktadır. Böylece, imprint DMR bölgelerinin metilasyon profilini korunmaktadır (14). Farede *Trim28* ve *Zfp57* delesyonu, bazı imprinted DMR bölgelerinde metilasyon kaybına neden olmakta, ancak yeniden programlamadan kaçış mekanizmalarının

tamamen baskılanmaması, başka faktörlerin de süreçte görevli olabileceğini düşündürmektedir (13).

Genom üzerinde bulunan "İntrasisternal A partikülleri (IAP)" adı verilen tekrar dizilerinin de epigenetik yeniden programlamadan kaçışta önemli olduğu gösterilmiştir. IAP dizileri demetilasyona dirençlidir ve buldukları bölgenin metilasyon profilinin korunmasını sağlamaktadır (15). Yapılan çalışmalarda IAP'lara yakın yerleşim gösteren CpG bölgelerinin de yeniden programlama mekanizmalarından kaçtığı ve bu mekanizmanın transjenerasyonel kalıtımda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (9).

Epigenetik Hafıza

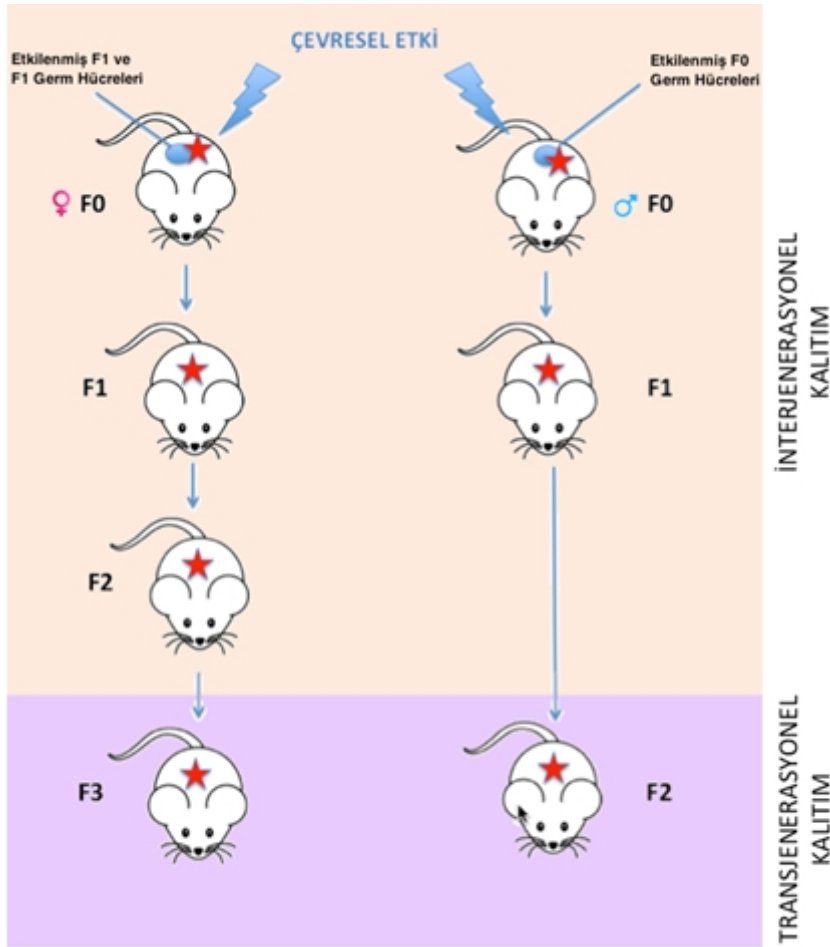
Epigenetik işaretler kararlı veya dinamik olarak ikiye ayrılabilir (16). Kararlı epigenetik işaretler X kromozomu inaktivasyonu, genetik imprinting, tekrar dizilerinin susturulması gibi canlının yaşamı boyunca nispeten değişkenlik göstermeyen epigenetik değişiklikleri kapsamaktadır. Diğer yandan gelişim, farklılaşma ve çevresel etkilere cevaben oluşan gen ifadesindeki düzenlemeler dinamik epigenetik süreçleri yansıtmaktadır. Dinamik epigenetik değişikliklerin olması, epigenetik hafızanın oluşması ile ilişkilendirilmektedir. Epigenetik hafıza, daha önceden maruz kalınan bir gelişimsel veya çevresel uyarın tarafından tetiklenen ve gen ifadesini etkileyen kalıtsal değişiklikleri kapsamaktadır (16). Epigenetik hafızanın, DNA metilasyonuna göre daha dinamik olan histon modifikasyonları ve kromatinin yapısal değişiklikleri ile kontrol edildiği düşünülmektedir (17). Epigenetik hafıza; hücrel hafıza, transkripsiyonel hafıza ve jenerasyonlar arası hafıza olmak üzere üçe ayrılmaktadır. Hücrel hafıza, gelişim esnasında çeşitli uyarınlar sonucunda oluşan farklılaşma ile ilişkili gen ifade değişikliklerinin mitoz yolu ile aktarılmasıdır. Transkripsiyonel hafıza, canlının önceden maruz kaldığı çevresel uyarılara cevaben meydana gelen ve mitoz boyunca aktarılan değişikliklerdir. Son olarak jenerasyonlar arası hafıza canlının önceki jenerasyonların deneyimleri sonucunda fizyolojisinde ve gen ifadesinde meydana gelen değişikliklerin mayoz yolu ile kalıtılmasıdır. Çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan epigenetik işaretlerin jenerasyonlar boyunca aktarılması, epigenetik hafıza mekanizmaları aracılığıyla gerçekleştirilmektedir (16).

İnterjenerasyonel ve Transjenerasyonel Kalıtım

Genetik bilginin DNA aracılığıyla ebeveynlerden yavruya aktarılması yanında, epigenetik işaretlerin de kalıtılabildiği bilinmektedir. Epigenetik değişiklikler, sporadik olarak veya stres, toksik maddeler ve beslenme gibi çevresel etkenlere maruz kalınması sonucu meydana gelebilmektedir. Çevresel etkilerin yarattığı epigenetik değişiklikler, hem embriyonik dönemde preimplantasyon yeniden programlamadan kaçabilmekte hem de yetişkin dönemde devamlılığını koruyarak aktarılabilmektedir. Ebeveynlerden (F0), yavruya epigenetik bilginin kalıtıldığına dair en önemli kanıt imprint genlerdir. Bu genlerde korunmuş epigenetik modifikasyonlar, preimplantasyon programlamadan kaçarak bir sonraki jenerasyona (F1) aktarılmakta ve F1'in somatik hattında da korunmaktadır. Ancak, F1 jenerasyonunda

implantasyon sonrası germ hattı yeniden programlama gerçekleşerek cinsiyete özgül yeni metilasyon profili kurulmaktadır. Bu sebeple F1 jenerasyonundan oluşacak yavrularda (F2) aynı epigenetik modifikasyonlar aktarılmamaktadır. Bu kalıtım modeli "İnterjenerasyonel kalıtım" olarak tanımlanmaktadır (2). Çevresel etkiler sonucu oluşan epigenetik modifikasyonların, yeniden programlama mekanizmalarından kaçıp, çevresel etki ortadan kalktığına bile jenerasyonlar boyunca aktarılması "Transjenerasyonel kalıtım" olarak adlandırılmaktadır (2). Hamilelik döneminde maruz kalınan çevresel faktörler anne (F0) ile birlikte uterus çevresi ve plasenta aracılığı ile direkt olarak fetüsü (F1) de etkilemekte ve epigenetik modifikasyonlara neden olmaktadır. Embriyonik dönemdeki yeniden programlama sürecinde çevresel etkenlere maruz kalan F1 fetusundaki epigenetik değişiklikler germ hattı aracılığıyla F2

jenerasyonuna da aktarılmaktadır. F2 jenerasyonundaki bireyin çevresel etkiye direkt olarak maruz kalmamasına rağmen, kalıtılan epigenetik bilgiyi F3 jenerasyonuna aktarılması durumunda transjenerasyonel epigenetik kalıttan bahsedilmektedir. Paternal epigenetik modifikasyonlar ise sadece spermler aracılığı ile kalıtılmaktadır. Çevresel etkilere maruz kalan erkek (F0), etkilenmiş olan spermler aracılığı ile epigenetik değişikliği F1 jenerasyonuna interjenerasyonel olarak aktarmaktadır. Çevresel etki devam etmediği halde, F1 jenerasyonu bu değişikliği F2 yavrularına aktarırsa bu durum paternal transjenerasyonel kalıtımı göstermektedir. Transjenerasyonel epigenetik kalıttımda değişiklikler jenerasyonlar boyunca stabil olarak fenotipte etki gösterebilir veya çevresel etkinin devam etmemesi nedeniyle zamanla fenotipteki etkisi azalabilir (2) (Şekil 2).



Şekil 2. İnterjenerasyonel ve transjenerasyonel kalıtım mekanizmaları.

Somadan Germ Hattına Epigenetik Bilginin Aktarımı

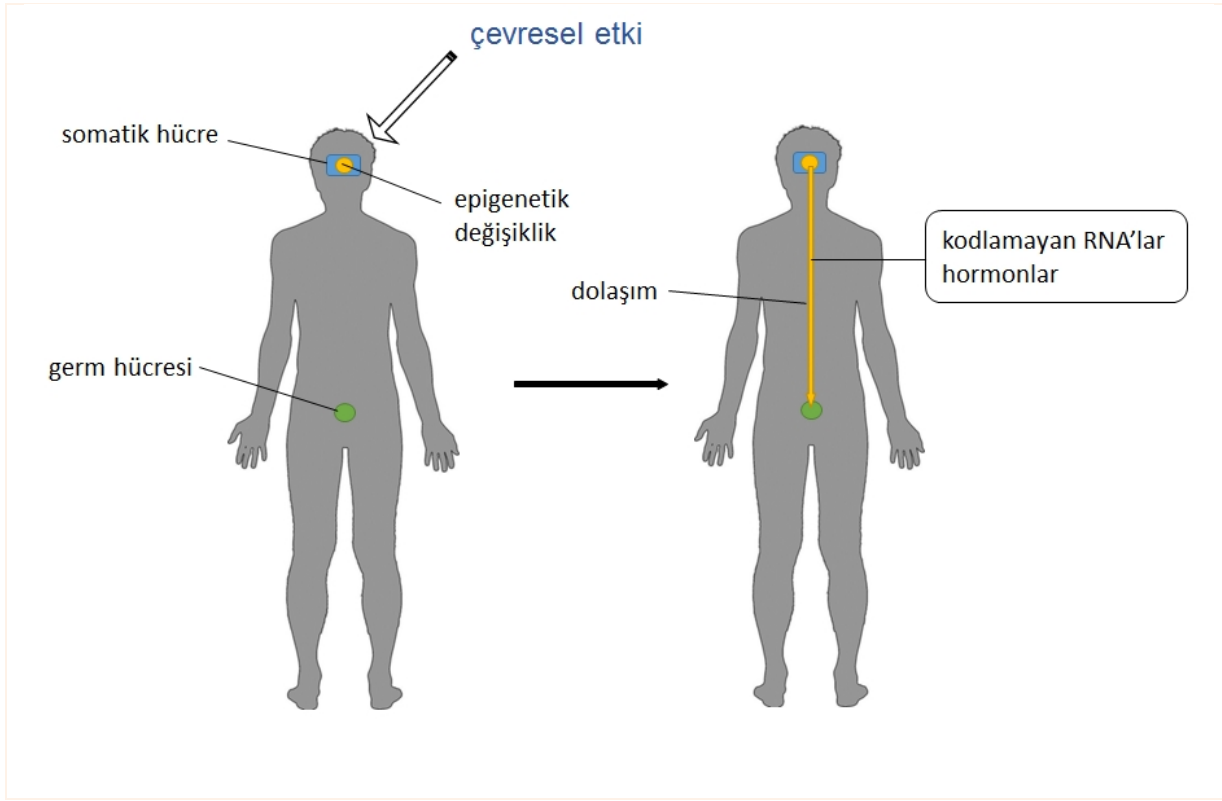
Santral dogma hipotezine göre kalıtım bilgisi tek taraflı olarak germ hattından somaya aktarılmaktadır. Çevresel etkenlerin doğrudan germ hattında epigenetik değişikliklere neden olması durumunda, bu değişikliklerin sonraki jenerasyonlara kalıtımını anlamak mümkündür. Ancak son yıllarda, çevresel uyaranlara cevaben kazanılan fenotipik özelliklerin

transjenerasyonel olarak kalıtıldığını kanıtlayan çalışmalar, somadan germ hattına bilgi transferinin mümkün olabileceğini göstermektedir. Genetik olmayan bilginin hangi faktörler aracılığı ile somadan germ hattına aktarıldığı henüz bilinmemekle birlikte, deneysel bulgular kodlamayan RNA'ları (ncRNA) ve hormonları güçlü adaylar olarak öne çıkarmaktadır (Şekil 3) (18). Kısa ncRNA'ların transkripsiyonel ve post-transkripsiyonel gen ifadesi regülasyonunun önemli

Epigenetic inheritance and disease susceptibility

düzenleyicileri olduğu bilinmektedir. Kısa ncRNA'ların önemli kısmını siRNA'lar (small interfering RNA), mikroRNA'lar ve piRNA'lar (piwi-interacting RNA) oluşturmaktadır. Bu moleküller tüm ökaryotlarda korunmuş olan RNA interferans (RNAi) yolları ile mRNA yıkımı, histon modifikasyonları ve DNA metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar aracılığı ile gen susturumunda görevlidir. Bitkilerde RNAi yoluyla sistemik ve kısa ncRNA'lar floem aracılığı ile bitkinin çeşitli bölgelerine yayılabilmektedir. Bitkilerde germ hattı gelişiminin geç evrelerinde somadan farklılaşmaktadır. Bu nedenle kazanılan somatik özelliklerin, germ hücrelerinde korunup aktarılmasının mümkün olabileceği düşünülmektedir (19). *Arabidopsis* bitkisinde otobur direnç kazanımının transjenerasyonel olarak aktarımında siRNA'ların rol aldığı gösterilmiştir. *C. elegans*'ta RNAi yolunun sistemik olması, somatik dokuya enjekte edilen kısa RNA'ların germ hattında

etki göstermesini sağlamaktadır. *C. elegans* germ hücrelerinde ifade olan genlerin RNAi ile susturumunun birkaç jenerasyon boyunca aktarıldığı gösterilmiştir ancak somatik hücrelerde ifade olan genlerin susturumunun yalnızca bir sonraki kuşağa kalıtıldığı bulunmuştur (20). Strese maruz kalan F1 erkek farelerin spermelerinden F2'ye aktarılan miRNA'ların F2 jenerasyonu yavruların davranışlarını etkilediği gösterilmiştir (21). Benzer bir şekilde, yüksek yağlı diyetin erkek farelerin sperminde parçalanmış taşıyıcı RNA (tRNA) miktarını artırdığını ve aktarılan tRNA'ların sonraki nesillerde metabolik hastalığa neden olduğu gösterilmiştir (22). İnsan plazma, serum, tükürük, idrar ve sütünde işlevselliğini kaybetmeden dolaşan miRNA'lar olduğu tespit edilmiştir. Bu miRNA'ların hücreler arası iletişimde hormonlar gibi görev aldıkları düşünülmektedir.



Şekil 3. Somadan germ hattına epigenetik bilginin aktarımı.

Hormonlar hücreler arası sinyal iletiminin ana molekülleri olmaları sebebi ile somadan germ hattına bilgi transferini sağlayabilecek önemli adaylardır. Bitkilerde transjenerasyonel otobur direncini sağlayan jasmonik asit uygulaması, genom boyu metilasyon değişikliklerine neden olmaktadır. Hormonların epigenetik mekanizmalarda rol aldıkları bilinmektedir. Hormon reseptörlerinin oositlerdeki ifadeleri, gelişim esnasında epigenetik yeniden programlama ile korelasyon göstermektedir (23). Ancak günümüze kadar hayvanlarda bulunan hormonların, transjenerasyonel kalıtımda rol aldığına dair herhangi bir bulgu elde edilmemiştir.

Transjenerasyonel Epigenetik Kalıtım ve Çevresel Etkiler

i. Toksik Maddeler

Endokrin sistem işlevini bozan kimyasallar (endokrin bozucular), inorganik kontamine edici ajanlar, ilaçlar, fitoöstrojenler, fungusit ve pestisit gibi toksik kimyasalların epigenetik değişiklikler yaratarak endokrin ve metabolik bazı bozukluklara neden oldukları bilinmektedir. Transjenerasyonel yolla epigenom üzerindeki etkisi gösterilen bazı çevresel toksik maddeler, hastalık fenotipine neden olmakta veya yatkınlığı arttırmaktadır.

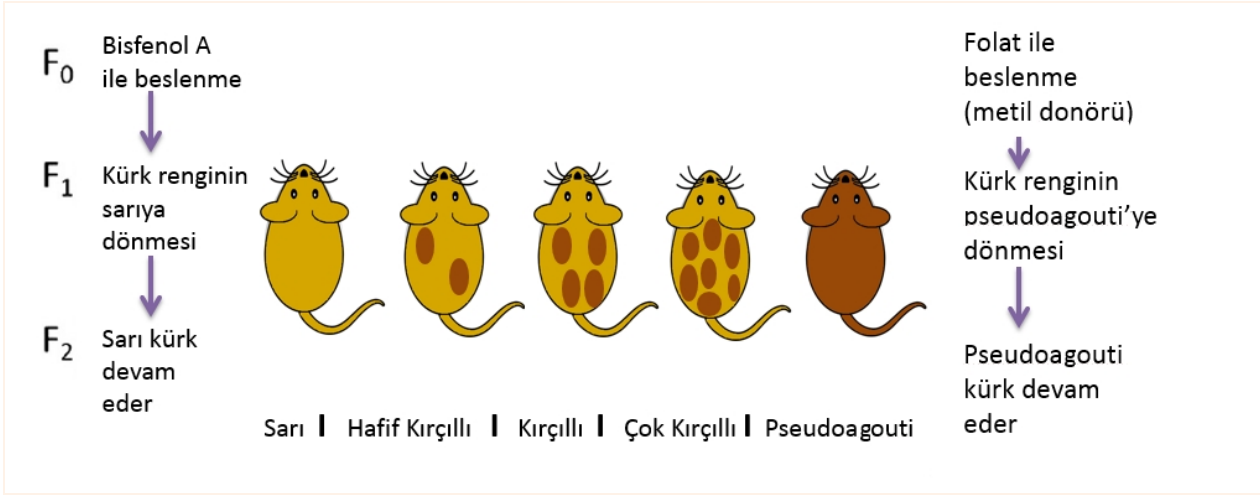
Endokrin bozucular, hormonları mimik veya bloke ederek hormon sinyalini değiştiren ve hormon üretimini

engelleyerek endokrin sistem işlevini bozan çevresel kimyasallardır. Gonadal cinsiyet belirlenmesi sırasında endokrin disruptorlara maruz kalan hamile sıçanlardan (F0) doğan F1 ve F3 jenerasyonlarında, yumurtalık hastalıklarının geliştiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada endokrin bozuculara maruz kalmayan F3 jenerasyonunun granüloza hücrelerinde, transkriptom ve epigenom yönünden transjenerasyonel kalıtım olduğu kanıtlanmıştır (24).

Vinclozolin bir endokrin bozucudur ve fungusit özelliği nedeniyle tarımda yaygın olarak kullanılır. Vinclozolinin anti-androjenik aktivitesi olduğu gösterilmiştir. Gelişim döneminde vinclozoline maruziyet erkek germ hattında kalıtılabilen DNA metilasyon değişikliklerine neden olarak ilgili dokuları etkilemekte; testiküler, prostat, renal anomaliler ve tümör insidansının artmasına yol açmaktadır (25). Gonadal cinsiyet belirlenmesi sırasında maternal olarak vinclozoline maruz kalan sıçan embriyolarında meydana gelen epigenetik değişiklikler sonucunda oluşan infertilitenin F4 jenerasyonuna kadar aktarıldığı gösterilmiştir (26). Ayrıca, vinclozolinin imprint

genlerde metilasyon değişiklikleri yarattığı ve değişen gen metilasyonunun F3 jenerasyonuna kalıtıldığı gösterilmiştir (27).

Farede *agouti* lokusunda bulunan IAP dizilerinin metilasyon düzeyi kürk rengini belirleyen A^{vy} (*agouti* viable yellow) allelinin ifadesini etkilemektedir. Lokusun hipometilasyonu fenotipte sarı kürk renginin görülmesine neden olurken, metilasyon düzeyi arttıkça A^{vy} alleli baskılanarak fenotipte koyu kürk rengi (*pseudoagouti*) görülmektedir. Hamilelik döneminde farelerin Bisfenol-A (BPA) endokrin bozucusuna maruz kalması, A^{vy} allelinde hipometilasyona neden olarak farenin kürk rengini değiştirdiği gösterilmiştir. Folik asit gibi metil donörlerinin beslenme yoluyla alınması sonucu, sarı-*agouti* yavrunun kürk renginin *pseudoagouti* kürk rengine döndüğü saptanmıştır (Şekil 4) (28). Ayrıca perinatal dönemde BPA'ya maruz kalan sıçanlarda, testiküler steroid reseptör koregülatörlerinin ifadesi değiştiği ve testis anomalilerine neden olan bu etkinin BPA'ya maruz kalmayan F3 jenerasyonuna da yansıdığı gösterilmiştir.



Şekil 4. Farede *agouti* lokusunun metilasyon değişikliklerinin kürk rengi üzerindeki etkileri.

Bazı tropikal meyvelerde bulunan bir toksin olan dioksinin, uterus anomalilerine neden olduğu ve doğrudan maruziyet olmadığı halde F3 jenerasyonunda etkisinin görüldüğü kanıtlanmıştır. F0 sıçanların hamileliğin 8-14. günleri arasında, pestisit metoksikloro maruz kalması ile yavruların sperm genomunda oluşan epimutasyonların böbrek, yumurtalık hastalıkları ve obezite gibi geç başlangıçlı hastalıkları F3 jenerasyonuna kadar taşıdığı ortaya koyulmuştur (29).

ii. Beslenme

Epigenetik değişikliklere yol açan çevresel faktörlerden biri de beslenmedir. Yapılan hayvan deneylerinde paternal/maternal beslenme alışkanlıklarının epigenetik değişikliklere yol açtığı ve bu değişikliklerin jenerasyonlar boyunca aktarılabilirdiği gösterilmiştir. Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, paternal yüksek yağlı diyet ile beslenme sonucunda, dişi yavrularda insulin düzenlenmesi ve glukoz metabolizması ile ilişkili genlerin ifadelerinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir (30). Düşük protein diyeti ile beslenen erkek farelerin hem dişi hem de erkek

yavrularının karaciğerlerinde lipit ve kolesterol metabolizması ile ilişkili bazı genlerin ifadesinin belirgin şekilde değiştiği saptanmıştır (30). Prediyabetik fare modelinde, yüksek yağlı diyetle beslenen erkek farelerin spermalarında oluşan metilasyon değişikliklerinin transjenerasyonel olarak F2 yavrularına aktarıldığı ve yavrularda glukoz intoleransı ve insulin direnci oluştuğu gösterilmiştir (31).

A^{vy} farelerle yapılan çalışmada, hamilelik döneminde folat gibi metil donörlerinin eksikliğinde *agouti* lokusunun hipometile olduğu ve yavrularda obezite prevalansının ve kanser riskinin arttığı gösterilmiştir (32). *Inbred axin fused* ($Axin^{fu}$) dişi farelere doğum öncesinde metil donör gruplarınca zengin diyet uygulandığında ise, $Axin^{fu}$ allellerinde meydana gelen DNA metilasyon artışının interjenerasyonel olarak yavrulara aktarıldığı gösterilmiştir (33). Hamile dişi farelerde yüksek yağlı diyet uygulamasının, sonraki iki jenerasyonda boy artışı ve insulin direncine neden olduğu gösterilmiştir (34). Hamilelik döneminde yetersiz beslenmeye maruz kalan farelerin F1 ve F2

yavrularında, düşük doğum ağırlığı, glukoz intoleransı ve obezite gelişimi rapor edilmiştir (30). Düşük protein diyeti uygulanan dişi sıçanların F1 ve F2 yavrularında yüksek kan basıncı, endotel bozukluklar (35), insülin direncinde artış ve organ ağırlıklarında belirgin azalma saptanmıştır. Ayrıca başka bir çalışmada, maternal düşük protein diyetinin glukoz/insülin metabolizmasında bozukluklarına neden olduğu ve bu durumun F3 jenerasyonuna kadar aktarıldığı tespit edilmiştir (30).

iii. Stres

Çevresel faktör olarak stresin epigenetik düzenlemelere neden olarak etkisinin jenerasyonlar boyunca aktarıldığı bilinmektedir. Hayvan modellerinde özellikle maternal davranış ve yavru bakımı sürecinde oluşabilecek stres faktörlerinin yavrularda korku ve stres hafızası oluşturabileceği gösterilmiştir (36). Yapılan bir çalışmada, sıçanlarda yavru bakımı esnasında annelerin strese maruz kalması, yavrularda hipokampus bölgesinde glukokortikoid reseptörünün (GR) baskılanmasına neden olduğu tespit edilmiştir. DNA metilasyonu ve histon deasetilasyonu artışı ile baskılanan GR ifadesinin, GR tarafından kontrol edilen strese duyarlı genlerin baskılanmasına yol açtığı ve bu düzenlemenin sonraki jenerasyonlara kalıtıldığı gösterilmiştir (37). Bir başka çalışmada, maternal bakımın yavruların beyinde kalıcı epigenetik değişikliklere yol açtığı ve kazanılan stres ve kaygı fenotiplerinin üç kuşağa kadar aktarıldığı tespit edilmiştir (38). Yao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, dişi fareye gebeliğin 12-18. günleri arasında kronik stres uygulanmasının F1, F2 ve F3 farelerde gebelik süresinde azalma, gebelik döneminde kilo alımı ve kan glukoz düzeyinde artış gözlenmiştir (21). Stres uygulaması ayrıca yavrularda büyüme geriliğine ve davranış bozukluklarına yol açarken, F2 annelerde beyin ve uterusu miR-200 ailesine ait miRNA'ların ifadelerinde değişiklikler saptanmıştır (21).

Yapılan çalışmalarda, paternal stres sonucu sperm hücrelerinde oluşan epigenetik düzenlemelerin de sonraki jenerasyonlara aktarılarak yavrularda stres ile ilişkili fenotiplerin ortaya çıkmasına neden olduğu saptanmıştır (39). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, ergenlik veya yetişkinlik döneminde kronik strese maruz bırakılan erkek farelerin spermelerinde 9 miRNA'nın ifade düzeylerinin değiştiği ve bu miRNA'ların yavruların beyinlerinde stres ile ilişkili genlerin ifadesini düzenlediği ve yavrularda stres fenotipine neden olduğu rapor edilmiştir (40). Aynı çalışmada, ifadesi değişen miRNA'ların kontrol grubuna verildiğinde yine beyinde stres ile ilişkili genlerin ifadesinin değiştiği ve kontrol grubunda da stres fenotipi olduğu gözlenmiştir. Bir başka çalışmada kronik stres uygulanan erkek farelerin sperm miRNA ifade seviyelerindeki değişikliğe bağlı olarak yavrularda hiperglisemisinin arttığı ve stres faktörleri ile oluşan epigenetik düzenlemelerin glikoz metabolizmasını düzenlediği tespit edilmiştir (41).

Transjenerasyonel Epigenetik Kalıtımın İnsan Sağlığı Üzerinde Etkileri

İnsanlarda transjenerasyonel epigenetik kalıtım ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte, ebeveynlerin

maruz kaldığı stres, beslenme ve toksik maddeler gibi çevresel faktörlerin sonraki nesillerde hastalık riski oluşturabileceğine dair çalışmalar rapor edilmiştir (42). II. Dünya Savaşı döneminde Hollanda'da yaşanan kıtlık sırasında, kıtlığa maruz kalan hamile kadınların çocukları incelendiğinde, bu çocukların prematüre doğdukları ve yetişkin dönemlerinde yüksek glukoz intoleransı riski taşıdıkları saptanmıştır (43). In utero açlığa maruz kalınması sonucu F2 jenerasyonunda da prematüre doğum oranının arttığı tespit edilmiştir (44). Beslenme şekillerinin neden olduğu epigenetik değişikliklerin sonraki nesillere aktarıldığını gösteren bir başka çalışmada, kırsal Gambiya bölgesinde yaşayan hamile kadınların, hamileliğin erken dönemlerinin kuru veya ıslak sezona denk gelmesine bağlı olarak beslenme şekillerinin değişmesi sonucunda plazma metil-donör proteinleri düzeyinde farklılıklar olduğu gösterilmiştir (45). Maternal olarak artan/azalan biyobelirteç düzeylerinin, yavrularda metastable epiallellerin metillenme profilleri ile korelasyon gösterdiği ve böylece hamilelik döneminde beslenmenin insanlarda metastable epiallellerin metillenmesi üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (45). İnsanlarda transjenerasyonel epigenetik kalıtım ile ilgili yapılan başka bir çalışmada, hamilelik döneminde düşük tehlikesini engellemek için dietilstilbestron içeren ilaçların kullanımının, F1 jenerasyonunda üreme bozukluklarına ve kansere neden olduğu gösterilmiştir (46). Yapılan çalışmalar, dietilstilbestronun etkisinin ilaca direkt olarak maruz kalmayan F3 jenerasyonuna da yansıdığı ve bu geçişin anne tarafından kalıtıldığı gösterilmiştir (47). Son yıllarda yapılan çalışmalar insanlarda sigara kullanımı gibi toksik çevresel faktörlerin de interjenerasyonel veya transjenerasyonel olarak sonraki nesillere aktarımı üzerine yoğunlaşmaya başlamıştır. Yapılan çalışmalarda, maternal ve paternal sigara kullanımının bir sonraki jenerasyonlarda diyabet, obezite ve kardiyovasküler riskleri arttırdığı bildirilmiştir (48).

SONUÇ-YORUM

Hücrede epigenetik mekanizmalar uygun gen ifade profillerinin oluşturulmasından sorumludur ve hücre bölünmeleri boyunca korunabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, çevresel etkenlerin meydana getirdiği epigenetik değişikliklerin sonraki jenerasyonlara korunarak aktarıldığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin çevresel uyaranlara direkt olarak maruz kalmamış olan jenerasyonların fenotipine yansması epigenetik hafızanın oluşturulduğuna işaret etmektedir. Oluşan bu epigenetik hafızanın, çevresel değişikliklere adaptasyonu kolaylaştırabileceği ve evrimsel seçim mekanizmalarına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Çevresel faktörlerin somada oluşturduğu epigenetik değişikliklerin germ hücrelerine aktarılması veya kodlamayan RNA'lar aracılığıyla aktarılabilen gösteren bulgular, Lamarck'ın öne sürmü olduğu kazanılmış karakterlerin kalıtımı hipotezini açıklar niteliktedir (49). Tüm bu sonuçlar göz önüne alındığında, epigenetik kalıtım mekanizmalarının varlığının deneysel olarak ispatlanması, genetik olan ve genetik olmayan kalıtım mekanizmalarını bütün halinde değerlendirerek çoğulcu bir kalıtım modelinin

düşünüldüğünü gerektirmektedir. Kalıtılan epigenetik değişiklikler organizmaların çevreye adaptasyonuna katkı sağlamakla birlikte, bazı durumlarda hastalık yatkınlığına da sebep olabilmektedir (6). Özellikle beslenme, toksik maddeler ve stres gibi çevresel faktörlerin bireyde oluşturduğu epigenetik değişiklikler, sonraki jenerasyonlarda metabolizma ve fizyolojiyi etkileyerek psikolojik rahatsızlıklar, obezite, kanser ve kalp rahatsızlıkları gibi birçok hastalığın patogenezinde rol oynamaktadır.

Şimdiye kadar transjenerasyonel epigenetik kalıtım ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları, bu mekanizmaların çevresel koşullar ile tetiklendiğini ve jenerasyonlar boyunca kalıtıldığını göstermektedir. Tüm bu epigenetik mekanizmaların açıklanması ve gen-çevre etkileşimlerinin fizyolojik etkilerinin araştırılması için hem yüksek ölçekli genom boyu analizler hem de tek hücre düzeyinde uygulanabilecek hassas tekniklerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmaların sabit laboratuvar koşulları altında gerçekleştirilmesi ve hayvanların benzer genetik alt yapıya sahip olması epigenetik kalıtımın etkisini izlemeyi kolaylaştıracağından deney gruplarının dikkatli seçilmesi önemlidir (50). Benzer bir şekilde, insanlar üzerinde yapılacak çalışmalarda izole toplumların seçilmesi farklı genetik alt yapıyı ve çevrenin meydana getirebileceği heterojeniteyi azaltması açısından oldukça önemlidir.

Son olarak, epigenetik kalıtım mekanizmalarının aydınlatılmasında DNA metilasyonunun yanı sıra histon modifikasyonları ve kromatin yapısı gibi diğer düzenlemelerin de etkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Tüm bu mekanizmaların anlaşılması, multifaktöriyel hastalıkların patogenezinin ve hastalığa yatkınlığı sağlayan epigenetik faktörlerin aydınlatılmasına ve olası yeni tedavi moleküllerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Wang Y, Liu H, Sun Z. Lamarck rises from his grave: Parental environment-induced epigenetic inheritance in model organisms and humans. *Biological Reviews* 2017.
2. Heard E, Martienssen RA. Transgenerational epigenetic inheritance: Myths and mechanisms. *Cell* 2014; 157(1): 95-109.
3. Weismann A. The germ plasm: A theory of heredity. 1893.
4. Waddington C. Preliminary notes on the development of the wings in normal and mutant strains of drosophila. *Proc Natl Acad Sci USA* 1939; 25(7): 299-307.
5. Peaston AE, Whitelaw E. Epigenetics and phenotypic variation in mammals. *Mamm Genome* 2006; 17(5): 365-74.
6. Nilsson EE, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease susceptibility. *Transl Res* 2015; 165(1): 12-7.
7. von Meyenn F, Reik W. Forget the parents: Epigenetic reprogramming in human germ cells. *Cell* 2015; 161(6): 1248-51.

8. van der Heijden GW, Dieker JW, Derijck AA, Muller S, Berden JH, Braat DD, et al. Asymmetry in histone h3 variants and lysine methylation between paternal and maternal chromatin of the early mouse zygote. *Mech Dev* 2005; 122(9): 1008-22.
9. Hackett JA, Sengupta R, Zyllicz JJ, Murakami K, Lee C, Down TA, et al. Germline DNA demethylation dynamics and imprint erasure through 5-hydroxymethylcytosine. *Science* 2013; 339(6118): 448-52.
10. Tachibana M, Ueda J, Fukuda M, Takeda N, Ohta T, Iwanari H, et al. Histone methyltransferases g9a and glp form heteromeric complexes and are both crucial for methylation of euchromatin at h3-k9. *Genes Dev* 2005; 19(7): 815-26.
11. Seisenberger S, Andrews S, Krueger F, Arand J, Walter J, Santos F, et al. The dynamics of genome-wide DNA methylation reprogramming in mouse primordial germ cells. *Mol Cell* 2012; 48(6): 849-62.
12. Nakamura T, Liu Y-J, Nakashima H, Umehara H, Inoue K, Matoba S, et al. Pgc7 binds histone h3k9me2 to protect against conversion of 5mc to 5hmc in early embryos. *Nature* 2012; 486(7403): 415-9.
13. Li X, Ito M, Zhou F, Youngson N, Zuo X, Leder P, et al. A maternal-zygotic effect gene, zfp57, maintains both maternal and paternal imprints. *Dev Cell* 2008; 15(4): 547-57.
14. Ratnam S, Mertineit C, Ding F, Howell CY, Clarke HJ, Bestor TH, et al. Dynamics of dnmt1 methyltransferase expression and intracellular localization during oogenesis and preimplantation development. *Dev Biol* 2002; 245(2): 304-14.
15. Lane N, Dean W, Erhardt S, Hajkova P, Surani A, Walter J, et al. Resistance of iaps to methylation reprogramming may provide a mechanism for epigenetic inheritance in the mouse. *Genesis* 2003; 35(2): 88-93.
16. D'Urso A, Brickner JH. Mechanisms of epigenetic memory. *Trends Genet* 2014; 30(6): 230-6.
17. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science* 2010; 330(6004): 612-6.
18. Sharma A. Transgenerational epigenetic inheritance: Focus on soma to germline information transfer. *Prog Biophys Mol Biol* 2013; 113(3): 439-46.
19. Molinier J, Ries G, Zipfel C, Hohn B. Transgenerational memory of stress in plants. *Nature* 2006; 442(7106): 1046-9.
20. Burton NO, Burkhart KB, Kennedy S. Nuclear rna1 maintains heritable gene silencing in caenorhabditis elegans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(49): 19683-8.
21. Yao Y, Robinson AM, Zucchi FC, Robbins JC, Babenko O, Kovalchuk O, et al. Ancestral exposure to stress epigenetically programs preterm birth risk and adverse maternal and newborn outcomes. *BMC Med* 2014; 12(1): 121.
22. Chen Q, Yan M, Cao Z, Li X, Zhang Y, Shi J, et al. Sperm tsrnas contribute to intergenerational inheritance of an acquired metabolic disorder. *Science* 2016; 351(6271): 397-400.

23. Čikoš Š, Veselá J, Il'ková G, Reháč P, Czikková S, Koppel J. Expression of beta adrenergic receptors in mouse oocytes and preimplantation embryos. *Mol Reprod Dev* 2005; 71(2): 145-53.
24. Nilsson E, Larsen G, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Savenkova MI, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS One* 2012; 7(5): e36129.
25. Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology* 2006; 147(6): s43-s9.
26. Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 2005; 308(5727): 1466-9.
27. Stouder C, Paoloni-Giacobino A. Transgenerational effects of the endocrine disruptor vinclozolin on the methylation pattern of imprinted genes in the mouse sperm. *Reproduction* 2010; 139(2): 373-9.
28. Dolinoy DC, Huang D, Jirtle RL. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol a-induced DNA hypomethylation in early development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(32): 13056-61.
29. Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK. Pesticide methoxychlor promotes the epigenetic transgenerational inheritance of adult-onset disease through the female germline. *PLoS One* 2014; 9(7): e102091.
30. Jimenez-Chillaron JC, Ramon-Krauel M, Ribo S, Diaz R. Transgenerational epigenetic inheritance of diabetes risk as a consequence of early nutritional imbalances. *Proc Nutr Soc* 2016; 75(01): 78-89.
31. Wei Y, Yang C-R, Wei Y-P, Zhao Z-A, Hou Y, Schatten H, et al. Paternally induced transgenerational inheritance of susceptibility to diabetes in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(5): 1873-8.
32. Waterland RA, Jirtle RL. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition* 2004; 20(1): 63-8.
33. Waterland RA, Dolinoy DC, Lin JR, Smith CA, Shi X, Tahiliani KG. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at axin fused. *Genesis* 2006; 44(9): 401-6.
34. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology* 2009; 150(11): 4999-5009.
35. Torrens C, Brawley L, Dance CS, Itoh S, Poston L, Hanson MA. First evidence for transgenerational vascular programming in the rat protein restriction model. *The Journal of Physiology* 2002; 543:41-2.
36. Nestler EJ. Transgenerational epigenetic contributions to stress responses: Fact or fiction? *PLoS Biol* 2016; 14(3): e1002426.
37. Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science* 1999; 286(5442): 1155-8.
38. Franklin TB, Linder N, Russig H, Thöny B, Mansuy IM. Influence of early stress on social abilities and serotonergic functions across generations in mice. *PLoS One* 2011; 6(7): e21842.
39. Yuan T-F, Li A, Sun X, Ouyang H, Campos C, Rocha NB, et al. Transgenerational inheritance of paternal neurobehavioral phenotypes: Stress, addiction, ageing and metabolism. *Mol Neurobiol* 2016; 53(9): 6367-76.
40. Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA, Bale TL. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(44): 13699-704.
41. Wu L, Lu Y, Jiao Y, Liu B, Li S, Li Y, et al. Paternal psychological stress reprograms hepatic gluconeogenesis in offspring. *Cell Metab* 2016; 23(4): 735-43.
42. van Otterdijk SD, Michels KB. Transgenerational epigenetic inheritance in mammals: How good is the evidence? *FASEB J* 2016; 30(7): 2457-65.
43. Lumey L, Stein AD, Kahn HS, Romijn J. Lipid profiles in middle-aged men and women after famine exposure during gestation: The dutch hunger winter families study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(6): 1737-43.
44. Stein AD, Lumey LH. The relationship between maternal and offspring birth weights after maternal prenatal famine exposure: The dutch famine birth cohort study. *Hum Biol* 2000; 641-54.
45. Dominguez-Salas P, Moore SE, Baker MS, Bergen AW, Cox SE, Dyer RA, et al. Maternal nutrition at conception modulates DNA methylation of human metastable epialleles. *Nat Commun* 2014; 5: 3746.
46. Veurink M, Koster M. The history of des, lessons to be learned. *Pharm World Sci* 2005; 27(3): 139-43.
47. Blatt J, Van Le L, Weiner T, Sailer S. Ovarian carcinoma in an adolescent with transgenerational exposure to diethylstilbestrol. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25(8): 635-6.
48. Han T, Hart C, Haig C, Logue J, Upton M, Watt G, et al. Contributions of maternal and paternal adiposity and smoking to adult offspring adiposity and cardiovascular risk: The midspan family study. *BMJ open* 2015; 5(11): e007682.
49. Whitelaw E. Disputing lamarckian epigenetic inheritance in mammals. *Genome Biol* 2015; 16(1): 60.
50. Bohacek J, Mansuy IM. A guide to designing germline-dependent epigenetic inheritance experiments in mammals. *Nat. Methods* 2017; 14(3): 243-9.