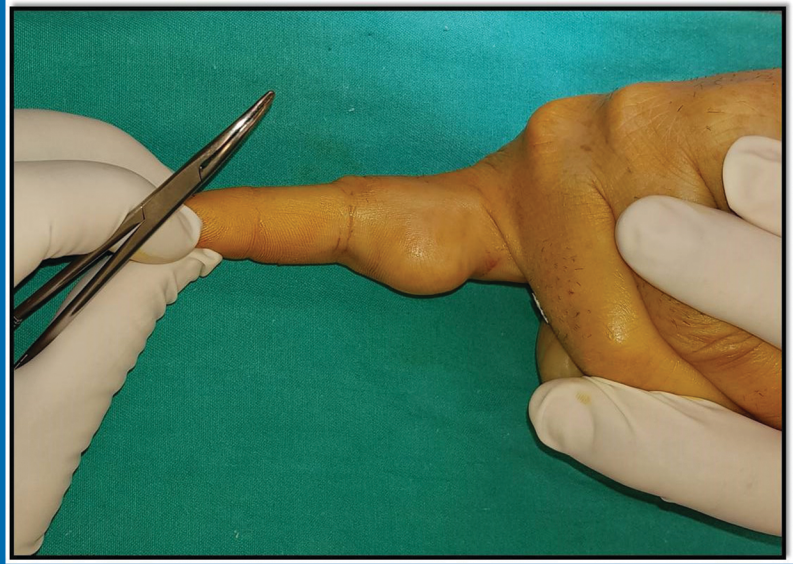


# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

# TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 45 Sayı / Issue 1 Yıl / Year 2019



## Bu Sayıda;

- Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi  
Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUVmax  
Üretral Karüncül Hasta Serisi  
Sitagliptin Monoterapi ve Kombinasyon Tedavileri  
Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Peloidoterapi  
Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin  
Kronik Ürtikerde Etiyolojik Faktörler  
Beyin Ölümü Olgularında Organ Bağışı Oranları  
Hemşire ve Yaşlıya Tutum  
VEM Ünitesindeki Epilepsi Hastalarında Aritmi  
Preeklampside Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi  
Akromegalide AIP  
Acil Serviste Baş Dönmesi  
İnsülin Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükü  
Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisi  
Lokale Amiloidozis  
Panik Atak Tanısı Alan Hastalar  
Acil Serviste Elektrokardiyografi  
Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü  
Üreme ve ADAMTS Genleri

## Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör)  
Dr. İlker ERCAN  
Dr. Ulviye YALÇINKAYA  
Dr. İlker M. KAFA  
Dr. Yavuz PEHLİVAN  
Dr. Özen ÖZ GÜL

# İÇİNDEKİLER

## ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

<b>Tıkaçıcı Uyku Apne Sendromu Hastalarında Farklı Yaş Grupları Arasındaki Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması</b> Süleyman Emre KARAKURT, Nurcan KUM, Mehmet Ali ÇETİN, Serdar ENSARİ, Mehmet Fatih KARAKUŞ, Hüseyin DERE.....	1
<b>Agresif B Hücreli Hodgkin Dışı ve Hodgkin Lenfomada İlk Basamak Tedavi Yanıtının FDG-PET/BT İle Değerlendirilmesinde Rezidüel SUVmax</b> Celal ACAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Ali Tayyar AKPINAR, Fahir ÖZKALEMKAŞ.....	5
<b>Üretral Karünküllerin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri: Olgu Serisi</b> Berna Aytaç VURUŞKAN, Hakan VURUŞKAN, Seçil HASDEMİR.....	13
<b>Sitagliptin Monoterapisi ile Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması</b> Özen ÖZ GÜL, Pınar ŞİŞMAN, Soner CANDER, Canan ERSOY.....	17
<b>Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği</b> Müge KEPEKÇİ, Özgür TAŞPINAR, Yasemin BARUT, İlker GEÇMEN.....	23
<b>Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin Kombinasyonunun Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi</b> Erdem ÇUBUKÇU, Birol OCAK1, Ömer Fatih ÖLMEZ, Adem DELİGÖNÜL, Turgut KAÇAN.....	29
<b>Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi</b> Ümmühan ŞEKER, Esra ÖZSOY ADIŞEN.....	33
<b>Bir Üniversite Hastanesi'nde Beyin Ölümü Tanısı Konan Olgularda Organ Bağışı Oranlarının Retrospektif Analizi</b> Elif KARAN, Ersin ELGİN, Rafet OFLAZ, Kerem SELİMOĞLU, Burhan COŞKUN, Nermin KELEBEK GİRGİN.....	41
<b>Hemşirelerin Yaşlıya Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler</b> Seda PEHLİVAN, Nursel VATANSEVER.....	47
<b>Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde Takip Edilen Epilepsi Hastalarının Retrospektif EKG Kayıtlarının Aritmi Açısından İncelenmesi</b> Pınar UZUN USLU, Aylin BİCAN DEMİR, İbrahim BORA.....	55
<b>Preeklampitik Hastalarda Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi</b> Adnan ORHAN, Mehmet Aral ATALAY, Mehpare TÜFEKÇİ, Işıl KASAPÖĞLU, Orhan GÖRÜKMEZ.....	59
<b>Akromegali Hastalarımızda AIP Mutasyonu Sonuçlarımız</b> İlgün YILDIRIM ŞİMŞİR, Banu ŞARER YÜREKLİ, Aslı Ece SOLMAZ, Füsün SAYGILI.....	67
<b>Acil Servise Vertigo Şikayeti ile Başvuran Hastaların Prospektif İncelenmesi</b> Ayşegül AKTAŞ, Vahide Aslıhan DURAK, Şule AKKÖSE AYDIN.....	71
<b>İnsülin Enjeksiyonu Uygulamalarında Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükünün İncelenmesi</b> Dilek YILMAZ, Perihan ERKAN ALKAN, Cüneyt ÖZAKIN, Gülsev DİRİK.....	77
<b>Altmışbeş Yaş Üstü Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi</b> Erdem ÇUBUKÇU, Birol OCAK.....	83
<b>Vezikula Seminalis ve Duktus Deferens Yerleşimli Lokalize Amiloidozis Olgularının Retrospektif Analizi</b> Mine ÖZŞEN, Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Hakan VURUŞKAN.....	87
<b>Panik Atak Tanısı Alan Hastaların Acil Servise Başvurma Sıklıkları ve Başlatan Stres Etkenleri</b> Burcu ARKAN, Elif ÜNSAL AVDAL, Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN.....	93
<b>Acil Serviste Patoloji Saptanmayan Elektrokardiyografilerin Tekrar Yorumlanması ve Çıkan Sonuçların Analizi</b> Yalçın KATI, Vahide Aslıhan DURAK, Erol ARMAĞAN, Halil KAYA.....	99
<b>El ve El Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi</b> Sercan ÇAPKIN, Tufan KALELİ.....	105

## DERLEMELER

<b>Reproduktif Sistemde ADAMTS Genleri</b> Ziya KALEM, Muberra NAMLI KALEM, Coskun SIMSIR.....	111
---	-----

**Kapak Resmi:** Sercan ÇAPKIN ve ark.'nın "El ve El Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ISSN 1300-414X



# ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

**Cilt 45 / Sayı 1 / 2019**

Volume 45 / Issue 1 / 2019

---

**Tıp Fakültesi Adına Sahibi**

Prof. Dr. Ekrem KAYA

**Editör**

Dr. Özhan EYİGÖR

**Yayın Kurulu**

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /  
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

**ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ**  
Journal of Uludağ University Medical Faculty  
Cilt 45 / Sayı 1 / 2019

---

**Tıp Fakültesi Adına Sahibi**  
Prof.Dr. Ekrem KAYA

**Yayın Kurulu**  
Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /  
Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /  
Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

**DANIŞMA KURULU**

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyeleri /  
Tıp Fakültesi Dergisinin Doğal Danışma Kurulu Üyeleridir.**

Dr.Abdurrahman ÇÖMLEKÇİ Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Feyyaz ÖZDEMİR Karadeniz Teknik Üniversitesi	Dr.Nur KEBAPÇI Osmangazi Üniversitesi	Dr.Serdar KÜÇÜKOĞLU İstanbul Üniversitesi Haseki Kardiyoloji Enstitüsü
Dr. Alp ÇETİN Hacettepe Üniversitesi	Dr.Fulya GÜNŞAR Ege Üniversitesi	Dr.Nursel BİLGİN Mersin Üniversitesi	Dr.Sırrı ÇAM Celal Bayar Üniversitesi
Dr. Alp ERGÖR Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Hüsnü GÖKASLAN Marmara Üniversitesi	Dr.Orhan TARÇIN Acıbadem Kadıköy Hastanesi	Dr.Tayfun HAKAN Memorial Ataşehir Hastanesi
Dr.Babür DORA Akdeniz Üniversitesi	Dr.İbrahim AKDAĞ Etlik Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Osman SAATÇI Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Tayyup ŞİMŞEK Akdeniz Üniversitesi
Dr.Bahriye Oya İTİL Dokuz Eylül Üniversitesi	Dr.Mehmet ERGÜN Gazi Üniversitesi	Dr.Pervin TOPÇUOĞLU Ankara Üniversitesi	Dr.Turan ACICAN Ankara Üniversitesi
Dr.Cemil EKİNCİ Ankara Üniversitesi	Dr.Mehmet SAYARLIOĞLU Sütçü İmam Üniversitesi	Dr.Raşit MİDİLLİ Ege Üniversitesi	Dr.Ulus Ali ŞANLI Ege Üniversitesi
Dr.Cengiz ÇETİN Osmangazi Üniversitesi	Dr.Mehmet UYAR Ege Üniversitesi	Dr.M.Reşat DABAK Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Ülver DERİCİ Gazi Üniversitesi
Dr.Cevdet DURAN Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Murat BİRTANE Trakya Üniversitesi	Dr.Sema DEMİRÇİN Akdeniz Üniversitesi	Dr.Ümit ZEYBEK İstanbul Üniversitesi
Dr.Durmuş ETİZ Osmangazi Üniversitesi	Dr.M.Mümtaz MAZICIOĞLU Erciyes Üniversitesi	Dr.Serdar KAHVECİOĞLU Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi	Dr.Zihni SANUS İstanbul Üniversitesi
Dr.Eray KARAHACIOĞLU Gazi Üniversitesi			

**Biyoistatistik Danışmanları**

Dr.Deniz SİĞİRLİ  
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU  
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA  
Bursa Uludağ Üniversitesi

---

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Organıdır. Yılda 3 kez Nisan / Ağustos ve Aralık aylarında yayınlanır. Dergi basımında asitsiz ve çevreye uyumlu kağıt kullanılmaktadır.

**Yazışma Adresi:** Seyhan Miğal / Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Yayın Kurulu Sekreteri /  
16059 Görükle-BURSA

Tel: (0.224) 4428017 / Faks: (0.224) 4428047 e-posta: tipyayinkom@uludag.edu.tr

**Web sayfası:** <http://www.uludagtipdergisi.org>

**Dizgi-Baskı:** Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2019



# İÇİNDEKİLER

## **ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR**

<b>Tıkaçıcı Uyku Apne Sendromu Hastalarında Farklı Yaş Grupları Arasındaki Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması</b> Süleyman Emre KARAKURT, Nurcan KUM, Mehmet Ali ÇETİN, Serdar ENSARİ, Mehmet Fatih KARAKUŞ, Hüseyin DERE .....	1
<b>Agresif B Hücreli Hodgkin Dışı ve Hodgkin Lenfomada İlk Basamak Tedavi Yanıtının FDG-PET/BT İle Değerlendirilmesinde Rezidüel SUVmax</b> Celal ACAR, Vildan ÖZKOCAMAN, Ali Tayyar AKPINAR, Fahir ÖZKALEMKAŞ .....	5
<b>Üretral Karüneküllerin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri: Olgu Serisi</b> Berna Aytaç VURUŞKAN, Hakan VURUŞKAN, Seçil HASDEMİR .....	13
<b>Sitagliptin Monoterapisi ile Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması</b> Özen ÖZ GÜL, Pınar ŞİŞMAN, Soner CANDER, Canan ERSOY .....	17
<b>Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği</b> Müge KEPEKÇİ, Özgür TAŞPINAR, Yasemin BARUT, İlker GEÇMEN .....	23
<b>Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin Kombinasyonun Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi</b> Erdem ÇUBUKÇU, Birol OCAK1, Ömer Fatih ÖLMEZ, Adem DELİGÖNÜL, Turgut KAÇAN .....	29
<b>Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi</b> Ümmühan ŞEKER, Esra ÖZSOY ADIŞEN .....	33
<b>Bir Üniversite Hastanesi'nde Beyin Ölümü Tanısı Konan Olgularda Organ Bağışı Oranlarının Retrospektif Analizi</b> Elif KARAN, Ersin ELGİN, Rafet OFLAZ, Kerem SELİMOĞLU, Burhan COŞKUN, Nermin KELEBEK GİRGİN .....	41
<b>Hemşirelerin Yaşlıya Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler</b> Seda PEHLİVAN, Nursel VATANSEVER.....	47
<b>Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde Takip Edilen Epilepsi Hastalarının Retrospektif EKG Kayıtlarının Aritmi Açısından İncelenmesi</b> Pınar UZUN USLU, Aylin BİCAN DEMİR, İbrahim BORA.....	55
<b>Preeklampitik Hastalarda Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi</b> Adnan ORHAN, Mehmet Aral ATALAY, Mehpere TÜFEKÇİ, Işıl KASAPOĞLU, Orhan GÖRÜKMEZ .....	59
<b>Akromegali Hastalarımızda AIP Mutasyonu Sonuçlarımız</b> İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR, Banu ŞARER YÜREKLİ, Aslı Ece SOLMAZ, Füsün SAYGILI .....	67
<b>Acil Servise Vertigo Şikayeti ile Başvuran Hastaların Prospektif İncelenmesi</b> Ayşegül AKTAŞ, Vahide Aslıhan DURAK, Şule AKKÖSE AYDIN .....	71

<b>İnsülin Enjeksiyonu Uygulamalarında Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükünün İncelenmesi</b>	
Dilek YILMAZ, Perihan ERKAN ALKAN, Cüneyt ÖZAKIN, Gülsev DİRİK .....	77
<b>Altmışbeş Yaş Üstü Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi</b>	
Erdem ÇUBUKÇU, Birol OCAK .....	83
<b>Vezikula Seminalis ve Duktus Deferens Yerleşimli Lokalize Amiloidozis Olgularının Retrospektif Analizi</b>	
Mine ÖZŞEN, Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Hakan VURUŞKAN .....	87
<b>Panik Atak Tanısı Alan Hastaların Acil Servise Başvurma Sıklıkları ve Başlatan Stres Etkenleri</b>	
Burcu ARKAN, Elif ÜNSAL AVDAL, Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN .....	93
<b>Acil Serviste Patoloji Saptanmayan Elektrokardiyografilerin Tekrar Yorumlanması ve Çıkan Sonuçların Analizi</b>	
Yalçın KATI, Vahide Aslıhan DURAK, Erol ARMAĞAN, Halil KAYA .....	99
<b>EI ve EI Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi</b>	
Sercan ÇAPKIN, Tufan KALELİ .....	105

## **DERLEMELER**

<b>Reproduktif Sistemde ADAMTS Genleri</b>	
Ziya KALEM, Muberra NAMLI KALEM, Coskun SIMSIR .....	111

**Kapak Resmi:** Sercan ÇAPKIN ve ark.'nın "EI ve EI Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Tıkayıcı Uyku Apne Sendromu Hastalarında Farklı Yaş Grupları Arasındaki Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması

Süleyman Emre KARAKURT, Nurcan KUM, Mehmet Ali ÇETİN,  
Serdar ENSARİ, Mehmet Fatih KARAKUŞ, Hüseyin DERE

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği, Ankara.

### ÖZET

Obezite tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak obezitenin TUAS gelişim riski üzerine etkileri, farklı yaş gruplarında farklı bulunmuştur. Bu çalışma ile farklı yaş gruplarında, vücut kitle indeksi (VKİ) ile apne hipopne indeksi (AHİ) arasındaki ilişkinin araştırılması ve obezitenin TUAS ağırlığı üzerine etkilerinin yaş grupları arasındaki farkının araştırılması amaçlandı. TUAS ön tanısı ile tüm gece polisomnografisi yapılan hastaların polisomnografik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 236 hasta, yaş aralıklarına göre 4 farklı gruba ayrıldı. Grupları sırası ile 40 yaş altı, 41-50 yaş arası, 51-60 yaş arası ve 60 yaş üstü hastalar oluşturdu. Tüm hastaların ve her bir grubun VKİ ve AHİ'leri arasındaki korelasyon araştırıldı. Altmış yaş üstü hasta grubu haricindeki tüm gruplarda VKİ ile AHİ arasında istatistiksel anlamlı aynı yönlü korelasyon saptandı. Literatürle uyumlu olarak ileri yaş grubunda obezitenin TUAS şiddeti üzerine etkisi, diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Tıkayıcı uyku apnesi. Beden kitle indeksi. Yaş.

### Comparison of the Relationship Between Body Mass Index and Apnea Hypnoea Index in Different Age Groups in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients

### ABSTRACT

Obesity is a well-defined risk factor for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), but the effects of obesity on OSAS development risk are different in different age groups. The aim of this study was to investigate the relationship between body mass index (BMI) and apnea hypopnea index (AHI) in different age groups and to investigate the effect of obesity on OSAS severity among age groups. Polysomnographic records of patients who underwent whole night polysomnography with OSAS pre-diagnosis were retrospectively reviewed. Two hundred thirty-six patients who met the inclusion criteria were divided into 4 groups according to their age range. The groups were composed of patients under the age of 40, between the ages of 41-50, between the ages of 51-60 and over 60. Correlations between BMI and AHI of all patients and each group were investigated. There was a statistically significant correlation between BMI and AHI in all groups except patients over 60 years of age. In accordance with the literature, the effect of obesity on OSAS severity in the elderly group was found to be lower than in the other age groups.

**Key Words:** Obstructive sleep apnea. Body mass index. Age.

Geliş Tarihi: 04 Mayıs 2018

Kabul Tarihi: 27 Kasım 2018

\* 13. Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde (5-7 Nisan 2018, Ankara) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Süleyman Emre KARAKURT  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniği,  
Ankara.  
Tel.: 0533 810 27 43  
E-posta: suleymanemrekarakurt@gmail.com

Tıkayıcı uyku apne sendromu (TUAS) en sık karşılaşılan uykuda solunum bozukluğudur ve kadınların %3-7'sini, erkeklerin %2-5'ini etkiler<sup>1,2</sup>. Orta yaşta prevalansı %2-4 arasında iken, ileri yaşlarda bu oran %20'nin üzerine çıkar<sup>3-5</sup>. Yaşla birlikte TUAS prevalansı artmakla birlikte, obezite TUAS gelişiminde yaşlanmadan daha büyük bir etkiye sahiptir<sup>1</sup>. Obezite TUAS için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür, ancak, yapılan az sayıda çalışma ile, obezitenin TUAS riski üzerine etkileri, farklı yaş gruplarında, farklı bulunmuştur<sup>1,6</sup>. Bu çalışmanın amacı farklı yaş gruplarında, vücut kitle indeksi (VKİ) ile apne hipopne indeksi (AHİ) arasındaki ilişkiyi araştırmak ve obezitenin TUAS ağırlığı üzerine etkilerinin gruplar arasındaki farkını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Araştırma için Etik Kurul izni alınmıştır (Karar no: E-17-1711). Kliniğimize Ocak 2016-Ocak 2018 tarihleri arasında, horlama, aşırı gündüz uykuluk hali ve tanıklı apne şikayetleri ile başvuran ve TUAS ön tanısı ile tüm gece polisomnografisi yapılan hastaların polisomnografik kayıtları retrospektif olarak incelendi. Uyku etkinliği %60'ın altında olan hastalar ile AHİ'si 5'in altında olan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 236 hasta, yaş aralıklarına göre dört farklı gruba ayrıldı. Grupları sırası ile 40 yaş altı, 41-50 yaş arası, 51-60 yaş arası ve 60 yaş üstü hastalar oluşturdu. Tüm hastaların ve her bir grubun VKİ ve AHİ'leri arasındaki korelasyon araştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verildi. Yaş grupları arasındaki cinsiyet dağılımı farkı Ki-kare testi ile değerlendirildi. VKİ ve AHİ arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon testi ile değerlendirildi.  $P < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS statistical software (SPSS for Windows, version 21.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

## Bulgular

Hastaların 79'u kadın, 157'si erkek hastalardan oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşı  $49.3 \pm 10.43$  olarak saptandı. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldıklarında 40 yaş altı grubu 45 hasta, 41-50 yaş arası grubu 80 hasta, 51-60 yaş arası grubu 79 hasta ve 60 yaş üstü grubu 32 hasta oluşturdu. Hastaların gruplara göre demografik özellikleri tablo I'de gösterilmiştir.

**Tablo I.** Hasta gruplarının demografik özellikleri

	40 yaş altı (n=45)	41-50 yaş (n=80)	51-60 yaş (n=79)	60 yaş üstü (n=32)	p
Kadın	9	21	36	13	0.09
Erkek	36	59	43	19	

Tüm hastalar değerlendirildiğinde VKİ ve AHİ arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.284$ ). Yaş gruplarına göre VKİ ve AHİ korelasyonları değerlendirildiğinde 40 yaş altı grup, 41-50 yaş arası grup ve 51-60 yaş arası grupta pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $p = 0.014$ ,  $r = 0.365$ ;  $p = 0.019$ ,  $r = 0.261$ ;  $p = 0.001$ ,  $r = 0.355$ ). 60 yaş üstü grupta VKİ ve AHİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p = 0.477$ ) (Tablo II).

**Tablo II.** Tüm hastalar ve yaş gruplarındaki VKİ ve AHİ korelasyonu

	p	r
Tüm Hastalar	0.001	0.284
40 yaş altı	0.014	0.365
41-50 yaş arası	0.019	0.261
51-60 yaş arası	0.001	0.355
60 yaş üstü	0.477	

## Tartışma

TUAS uyku esnasında tekrarlayan faringeal kollapslar ile karakterizedir ve oksijen desatürasyonuna, bölünmüş uykuya, gündüz uykululuğuna ve kardiyovasküler komplikasyonlara neden olur<sup>1</sup>. Obezite TUAS gelişiminde risk faktörüdür ve normal aralığın %10'undan fazla kilo artışı, bu hastalığın gelişimi için artmış risk oluşturur<sup>7</sup>. Obezitenin TUAS gelişimi riskini arttırması lateral havayolu duvarındaki yağ dokusunun neden olduğu azalmış faringeal lümen çapı, kas içinde biriken yağ dokusunun neden olduğu azalmış üst havayolu kas gücü ve genişlemiş karnın göğüs duvarı üzerindeki kitle etkisinin neden olduğu azalmış üst havayolu çapı ile açıklanabilir<sup>8-10</sup>. Obezitenin TUAS gelişimi üzerine etkisi birçok araştırmanın konusu olmuştur. Yapılan bir çalışmada vücut ağırlığındaki %1'lik azalmanın, AHİ'de %3'lük azalmaya neden olduğu saptanmıştır<sup>4</sup>. Benzer şekilde bariatrik cerrahi geçiren 25 hastanın incelendiği bir çalışmada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası kilo kaybı ve AHİ değerleri karşılaştırılmış ve ortalama 45 kiloluk kaybın AHİ'de 62'den 13'e düşüşe yol açtığı saptanmıştır<sup>11</sup>. Çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde VKİ ve AHİ arasında aynı yönlü ilişki saptandı.

Obezite TUAS için iyi bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, obezite ve TUAS arasındaki ilişki yaş gruplarına göre farklılık gösterir<sup>12</sup>. Yaşlı hastalarda obezitenin TUAS gelişimi üzerine etkisinin diğer yaş gruplarına göre daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>1,6</sup>. Özellikle 70 yaş üzerinde TUAS ve obezite arasında ilişkinin zayıf olduğu belirtilmektedir<sup>13</sup>. Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile obezite ile AHİ arasındaki ilişkinin yaş gruplarına göre farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Orta yaşlarda VKİ ve AHİ arasında istatistiksel anlamlı korelasyon mevcutken, 30 yaş altı ve 70 yaş üstü hasta grubunda anlamlı korelasyon bulamadıklarını belirtmişlerdir<sup>12</sup>. Çalışmamızda 40 yaş altı, 41-50 yaş arası ve 51-60 yaş arası hasta gruplarında VKİ ve AHİ arasında anlamlı korelasyon bulunurken, 60 yaş üstü grupta VKİ ve AHİ arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Obezite ile TUAS şiddeti arasındaki ilişkinin farklı yaş gruplarında değişkenlik göstermesinin sebebi tam olarak anlaşılamamıştır. Yaş ile birlikte havayolu yapısındaki değişiklikler bu farklılığın sebebini açık-



## Vücut Kitle İndeksi ve Apne Hipopne İndeksi

layabilir<sup>12</sup>. Yaş ile birlikte üst havayolu direnci artmakta ve üst havayolu kas fonksiyonu azalmaktadır<sup>14,15</sup>. Bu faktörlerin yaşlı hasta grubunda TUAS şiddeti üzerine obeziteden daha etkili olmaları mümkündür. Çalışmamızdan elde edilen bulgular, ileri yaş grubunda obezitenin TUAS şiddeti üzerinde etkili bir faktör olmadığını destekler nitelikte bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların sefalometrik incelemelerinin yapılmamış olması ve antropometrik ölçüm olarak sadece vücut kitle indeksinin kullanılması ve boyun çevresi, bel çevresi ve kalça çevresi gibi ek antropometrik ölçümlerin kullanılmamış olması çalışmamızın zayıf yönünü oluşturmaktadır. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı, sigara kullanımı, komorbid hastalık varlığı ve ilaç kullanımı gibi TUAS ağırlığını etkileyebilecek faktörlerin yaş grupları arasında homojen olarak dağılmasıdır.

Obezite TUAS gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Obezitenin TUAS şiddeti üzerine etkisi yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Özellikle ileri yaş grubunda VKİ'nin AHİ üzerine, dolayısı ile obezitenine TUAS şiddeti üzerine etkisi, diğer yaş gruplarına göre daha düşüktür. Bu farklılığın sebebi, ileri yaşlarda artan üst havayolu direnci ve üst havayolu kas fonksiyonundaki azalmanın TUAS patojenezi üzerine obeziteden daha etkili faktörler olması ile açıklanabilir.

### Kaynaklar

1. Degache F, Sforza E, Dauphinot V, et al. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep* 2013;36:501-7.
2. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99:1592-1599.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
5. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486-95.
6. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *ObesRes* 2000;8:632-637.
7. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2001;154:50-9.
8. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. *Eur Respir J* 1989;2:613-22.
9. Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest* 2001;120:1442-7.
10. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:280-3.
11. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1048-54.
12. Lee YG, Lee YJ, Jeong DU. Differential effects of obesity on obstructive sleep apnea syndrome according to age. *Psychiatry Investig* 2017;14:656-661.
13. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2408-2413.
14. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest* 2007;131:1702-1709.
15. Veldi M, Vasar V, Hion T, Kull M, Vain A. Ageing, soft-palate one and sleep-related breathing disorders. *Clin Physiol* 2001;21:358-364.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Agresif B Hücreli Hodgkin Dışı ve Hodgkin Lenfomada İlk Basamak Tedavi Yanıtının FDG-PET/BT İle Değerlendirilmesinde Rezidüel SUV<sub>max</sub>

Celal ACAR<sup>1</sup>, Vildan ÖZKOCAMAN<sup>2</sup>, Ali Tayyar AKPINAR<sup>3</sup>, Fahir ÖZKALEMKAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Denizli Devlet Hastanesi Hematoloji Kliniği, Denizli.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada; lenfomada ilk basamak tedavi sonrasında Flor-18 fluorodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET/BT) rezidüel SUV<sub>max</sub> değerine göre duyarlılık ve özgünlüğünün geriye dönük olarak klinik takip veya biyopsi sonuçları doğrultusunda belirlenmesi amaçlandı. Çalışmaya Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş üzeri, agresif B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (Yüksek dereceli sınıflandırılmamış B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma [DBBHL], mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma) ve Hodgkin lenfoma (klasik ve nodüler predominant) tanılı 69 hasta dahil edildi. Tedavi sonu FDG-PET/BT'leri değerlendirilen hastaların ortalama takip süresi 40 ay olup ortalama yaş 49,7 ± 15,5 yılı olarak hesaplandı. Klinik takipte standart tedavi sonrası 23 Hodgkin lenfoma olgusunun sadece birinde, 46 Hodgkin dışı lenfoma olgusunun 10'unda (%21) relaps gözlemlendi. Hodgkin dışı lenfomalı 7 olgu (%15) ise tedaviye dirençli idi. Hastaların ortalama relaps süresi 20 ay idi. Rezidü SUV<sub>max</sub> > 3,5 kabul edildiğinde duyarlılık, özgüllük, olumlu öngörü, olumsuz öngörü, doğruluk oranları sırası ile %66,6, %94,1, %80, %88,9, %87 olarak hesaplandı. Sonuç olarak; Gallamini kriterleri ile benzer şekilde tedavi sonu FDG-PET/BT'deki en yüksek doğruluğa sahip rezidüel SUV<sub>max</sub> sınır değerinin >3,5 olduğu saptandı. ROC analizlerinde ise SUV<sub>max</sub> >4 değerinin %96 özgüllüğe sahip olduğu ve görsel değerlendirmenin şüpheli olduğu lenfomalarda bu sınır değerinin anlamlı olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Lenfoma. Tedavi sonu FDG-PET/BT. Rezidüel SUV<sub>max</sub>. Yanıt değerlendirme.

### Residual SUV<sub>max</sub> in FDG-PET/CT Evaluation after First-Line Treatment in Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's and Hodgkin's Lymphoma

#### ABSTRACT

The purpose of this study was to assess the sensitivity and specificity of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) according to the residual SUV<sub>max</sub> value in patients with lymphoma after firstline therapy using clinical follow-up or the biopsy results, retrospectively. Total 69 patients diagnosed with aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma (high grade unclassified B-cell lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma [DLBCL], mantle-cell lymphoma, Burkitt's lymphoma) and Hodgkin's lymphoma (classic and nodular predominant) who were clinically followed up between January 2004 - May 2012 and older than 18 were included in the study. The median follow-up time was 40 months and the mean age was 49.7 ± 15.5 years in patients whose end-of-treatment FDG-PET / CT were assessed. Only one of the 23 patients with Hodgkin's lymphoma and 10 (21%) of the 46 non-Hodgkin's lymphoma patients were relapsed after the standard therapy in clinical follow-up. 7 (15%) non-Hodgkin's lymphoma patients were resistant to the therapy. Median time to relapse of the patients was 20 months. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy rates were calculated as 66.6%, 94.1%, 80%, 88.9%, 87%, respectively when the residual SUV<sub>max</sub> cut-off value > 3.5 was accepted. In conclusion; residual SUV<sub>max</sub> cut-off value > 3,5 has the highest accuracy in the end-of-treatment FDG-PET/CT similar to the Gallamini criteria. It was thought that SUV<sub>max</sub> cut-off value > 4 which has 96% specificity in ROC analyzes also could be used in lymphomas which has a suspicious visual assessment.

**Key Words:** Lymphoma. End-of-treatment FDG-PET/CT. Residual SUV<sub>max</sub>. Response evaluation.

Geliş Tarihi: 27 Eylül 2018  
Kabul Tarihi: 28 Kasım 2018

Dr. Celal ACAR  
Denizli Devlet Hastanesi,  
Hematoloji Kliniği  
Sırapapılar Mah. Şehit Albay Karaoğlanoğlu Cad. No:3  
Merkezefendi  
DENİZLİ  
Tel.: 0533 360 85 93  
E-posta: celalacar@yahoo.com

Lenfomalar, immün sistemden köken alan ve tüm kanserlerin yaklaşık % 3-4'ünü oluşturan malignitelere dir. Yüksek tedavi başarısına rağmen önemli oranda tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeniyle lenfomaların tedavi ve takip planı önemlidir. Bu nedenle lenfomada tedavi sonrası yanıtın değerlendirilmesinde tümöral dokudaki metabolizma artışını saptayan fonksiyonel bir görüntüleme yöntemi olan FDG-PET/BT

sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle, Hodgkin ve diffüz büyük B hücreli lenfoma gibi tedavi edilebilir lenfoma alt tiplerinde prognozun belirlenmesi için FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmenin önemi büyüktür<sup>1</sup>. Ancak, klinik pratikte yanıtın değerlendirilmesi her zaman kolay olmamaktadır. FDG-PET’de görülen yanlış pozitif tutulumlar, kas ve kahverengi yağ dokusu, intestinal sistem ve üriner atılım ile ilişkilendirilebilir. Granülamatöz hastalıklar, enflamasyon, enfeksiyon, nekroz gibi glikolizin arttığı durumlarda veya tiroid nodülleri gibi benign neoplazilerde yanlış pozitif FDG tutulumları görülebilir. Ayrıca, negatif FDG-PET/BT kesin olarak relaps hastalığı dışlayamamaktadır. Bazı durumlarda yanlış pozitif ve negatifliği dışlamak için klinik özellikler, diğer görüntüleme uygulamaları ve/veya biyopsi gerekebilmektedir.

FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmede tutulumun değerlendirilmesi; kısmen nicel (yarı kantitatif) bir gösterge olan SUV değeri ile veya tutulumun arka planını, karaciğeri ve dalağı, mediastinal kan havuzunu referans olarak tutulumun pozitif veya negatif olarak tanımlandığı görsel yöntem ile yapılabilir.

İlk olarak 1999 yılında klinisyenler, radyologlar ve patoloğlardan oluşan bir grup araştırmacı tarafından, lenfomada BT ile yanıt değerlendirilmesi ile ilgili IWC (International workshop criteria) kriterleri adını taşıyan ve birçok araştırma için yol gösterici olan bir kılavuz yayınlanmıştır<sup>2</sup>. Bu kılavuzda, tam yanıt; tedavi öncesinde 1,5 santimetreden büyük olan lezyonların en az 1,5 santimetreye ve 1,1 ile 1,5 santimetre arasındaki lezyonların 1 santimetrenin altına gerilemesi olarak kabul edilmiştir. PET kullanımının yaygınlaşması sonrasında yanıt değerlendirmenin standardize edilmesi amacı ile 2007 yılında PET’in kısmen nicel bir değer olan SUV yerine mediastinal kan akımının referans alındığı uluslararası harmonizasyon projesi (IHP, International Harmonization Project) geliştirilmiştir. İHP’de 2 santimden büyük ve mediastinal kan havuzundan fazla FDG tutulumu olan lezyonlar ile arka plandan daha fazla FDG tutulumu olan 2 santimden küçük lezyonların varlığı pozitif kabul edilmiştir<sup>3</sup>. Uluslararası harmonizasyon projesi sonrasında karaciğer ve mediastinal kan akımına göre lezyonların tanımlandığı 5 puanlı bir ölçek olan Deauville skorlama sistemi yaygınlaşmıştır<sup>4</sup>.

Bu çalışmada, tedavi sonu yanıt değerlendirilen hastalardaki gerçek ve yanlış pozitif FDG-PET/BT sonuçları klinik ve patolojik olarak incelenmiştir. Biyopsi ve klinik takip sonuçlarına göre rezidüel lezyonların uygun SUV<sub>max</sub> değerleri bulunmaya çalışılmıştır. Tedavi sonu FDG-PET/BT’deki SUV<sub>max</sub> değerlerinin duyarlılık ve özgünlüğü araştırılmıştır.

## Yöntem ve İstatistik

Bu çalışmaya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalında Ocak 2004-Mayıs 2012 tarihleri arasında takip edilen, 18 yaş üzeri, tedavi sonu FDG-PET/BT çekilmiş olan agresif B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (Yüksek dereceli sınıflandırılmamış B hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma [DBBHL], mantle hücreli lenfoma, Burkitt lenfoma) ve Hodgkin lenfoma (klasik ve nodüler predominant) tanılı hastalar dahil edildi. Yerel merkezin (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, 13 Mart 2012 tarih ve 2012-6/9 numaralı onay) etik kurul onayı alındıktan sonra hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada toplam 69 hastanın biyopsi sonuçlarına ve klinik takiplerine göre FDG-PET/BT’lerdeki SUV<sub>max</sub> değerleri niceliksel olarak değerlendirildi. Hastaların rezidüel SUV<sub>max</sub> değerleri fizyolojik olabilecek tutulumlar da dahil edilerek kaydedildi. FDG-PET/BT’de malign düşünülmemen ve raporda SUV verilmeyen minimal tutulumlar SUV<sub>max</sub> ≤2,5 olarak kabul edildi. Fizyolojik olduğu düşünülen veya hastalık ilişkili düşünülmemen tiroid nodüllerinin SUV değerleri değerlendirilmeye alınmadı.

Tedavi yanıtları IWC kriterleri ve kantitatif SUV<sub>max</sub> değerlerine göre değerlendirildi. IHP kriterlerinin çalışma verilerinin toplandığı dönemde yaygınlaşmamış olması nedeni ile IHP’ye göre değerlendirme yapılmadı. Tedavi sonu FDG-PET/BT’nin prognostik değeri takipte nüks, yanıtızlık veya ikincil malignite görülmesine göre belirlendi. Biyopsi ve klinik veriler doğrultusunda tedavi sonu ve takipte sonu FDG-PET/BT kullanımının duyarlılık, özgüllük, olumlu ve olumsuz öngörü hesaplamaları yapıldı. Değişkenler sayı, yüzde (%) olarak, sürekli ölçümler ortalama (± standart sapma), ortanca değer (en az-en çok) olarak verildi. İstatistiksel veriler SPSS 13,0 programı kullanılarak değerlendirildi.

## Bulgular

Hodgkin lenfoma (HL) veya B hücreli Hodgkin dışı lenfoma (HDL) tanısı almış birinci basamak standart tedavi sonrası FDG-PET/BT ile yanıt değerlendirmesi ve takibi yapılan 69 hasta çalışmaya alındı. Ortalama yaş 49,7 ± 15,5 yıl olarak hesaplandı. Hastaların ortanca takip süresi 40 ay olarak hesaplandı. Takipte standart tedavi sonrası Hodgkin lenfomalı 23 olgunun sadece birinde relaps gözlemlendi. HDL tanılı 46 hastada ise 10 (%21) relaps, 7 (%15) dirençli hastalık görüldü. Hastaların ortanca relaps süresi ile 20 ay (Dağılım 4-55 ay) olarak hesaplandı. Hastaların cinsiyet, tanı ve aldığı tedavilerin dağılımı aşağıdaki Tablo I’de ifade edilmiştir.



## Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUV<sub>max</sub>

**Tablo I.** Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	Erkek	43 (%67)		
	Kadın	26 (%33)		
Tanı	Hodgkin	23 (%33)	Klasik HL	21 (%91)
			NLPD HL	2 (%9)
	Hodgkin dışı	46 (%67)	DBBHL	34 (%74)
			Sınıflandırılmayan B hücreli	6 (%13)
			Mantle	4 (%8)
Burkitt	2 (%4)			
Tedavi	Hodgkin	ABVD		
	Hodgkin dışı	R-CHOP		
		CHOP		
		R-CVP		
		CVP		
		R-CNOP		
	23 (%100)			
37 (%80)				
6 (%13)				
1 (%2)				
1 (%2)				
1 (%2)				
Evre	Hodgkin	Evre I-II		
		Evre III-IV		
	Hodgkin dışı	Evre I-II		
		Evre III-IV		
		7 (%30)		
		16 (%70)		
		19 (%41)		
		27 (%59)		

### a. Tedavi sonunda yapılan biyopsilere göre FDG-PET/BT'lerin analizi

Tedavi sonu yanıtızsızlık düşünülerek 10 hastaya biyopsi yapıldığı görüldü. Biyopsi ile 6 olguda benign lezyon saptandı. Benign biyopsilerden biri gastrointestinal perforasyonu olan bir Burkitt olgusunun kolostomi çevresindeki SUV 8,7 nodüler lezyon idi. Bu olgu kolostomi işlemine reaktif kabul edildiği için değerlendirilmeden dışlandı. Tiroid dokusunda SUV 5 nodüler tutulumu olan DBBHL olgusunun benign biyopsisi de fizyolojik durum olarak kabul edildiği için dışlandı ve yanlış pozitif olarak kabul edilmedi. Boyun bölgesini içeren mantle alana radyoterapi öyküsü olan bir DBBHL olgusunun benign sonuçlanan SUV 3,6 tutulumlu tonsil biyopsisi yanlış pozitif (YP) olarak kabul edildi. Tedavi sonrası 10 mm boyutlu, ılımlı SUV<sub>max</sub> ( $\leq 2,5$ ) tutulumuna sahip mediastinal lenf nodu olan DBBHL tanılı olgu ile SUV tutulumu olmayan 25 mm inguinal lenf nodu bulunan DBBHL tanılı olgu ve dalakta SUV tutulumu olmayan 25 mm nodül nedeni ile splenektomi yapılan HL tanılı olgunun biyopsileri benign olarak saptandı. Bu 3 olgunun FDG-PET/BT değerlendirmesi gerçek negatif (GN) olarak değerlendirildi. Tedavi sonu yapılan biyopsisi malign saptanan 4 olguda gerçek pozitiflik (GP) saptandı. Gerçek pozitifliklerin sadece biri DBBHL olarak yanıtızsızlık lehine idi. Diğer 3 gerçek pozitiflik ise renal hücreli karsinom, akciğer ve kolon adenokarsinom ile uyumlu idi. Tablo II'de tedavi sonu FDG-PET/BT'lerin biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmesi özetlenmiştir.

**Tablo II.** Tedavi sonunda FDG-PET/BT'lerin biyopsi sonuçlarına göre değerlendirilmesi

	Tanı	Biyopsi SUV <sub>max</sub>	Biyopsi yeri	FDG-PET/BT değerlendirmesi			Yorum
				YP	GP	GN	
Benign biyopsiler	HDL	8,7	Kolostomi	+			Reaktif süreç nedeni ile yanlış pozitiflik dışlandı
	HDL	3,6	Tonsil	+			Yanlış pozitif (RT kullanımı)
	HDL	5	Tiroid nodülü	+			Reaktif süreç nedeni ile yanlış pozitiflik dışlandı
	HDL	$\leq 2,5$	Mediastinal lenf nodu			+	Gerçek negatif
	HDL	0	Inguinal lenf nodu			+	Gerçek negatif
	HL	0	Abdominal lenf nodu			+	Gerçek negatif
Malign biyopsiler	HDL	16,1	Böbrek		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	9,7	Akciğer		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	21,3	Kolon		+		Gerçek pozitif (Sekonder malignite)
	HDL	22,6	Mediastinal lenf nodu		+		Gerçek pozitif (Primer refrakter)

YP: Yanlış pozitif; GP: Gerçek pozitif; GN: Gerçek negatif

### b. FDG-PET/BT'deki ortalama, ortanca ve sınır SUV<sub>max</sub> değerleri

Hastalar değerlendirilirken yüksek klinik şüpheye sahip olan SUV 16,4 tutulumlu tiroid dokusu dışındaki tiroid tutulumları fizyolojik kabul edilip dışlandı. Ayrıca, saptanan 3 ikincil malignite olgusu da sonuçların lenfomaya özgü değerlendirilebilmesi için dışlandı. Takiplerinde remisyonunda olan hastaların ortalama SUV<sub>max</sub> değerleri tüm olgular için ( $n=47$ )  $1,3 \pm 1,8$ ; Hodgkin lenfomada ( $n=22$ )  $1,2 \pm 1,6$ ; Hodgkin dışı lenfomada ( $n=25$ )  $1,4 \pm 2$  olarak saptandı. Relaps veya dirençli olan hastalardaki tedavi sonu ortalama ve ortanca SUV<sub>max</sub> değerleri tüm olgular için ( $n=18$ )  $8,1 \pm 8,5$  ve  $5,3$  (0-24,1) olarak hesaplandı. Hodgkin lenfoma grubunda tedavi sonrası SUV<sub>max</sub> değeri 4,9 bir olguda relaps görüldü.

Tedavi sonu biyopsilerin ve klinik verilerin sonuçlarına göre uygun SUV<sub>max</sub> değerlerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. İkincil maligniteler ve reaktif kabul edilen biyopsiler yukarıdaki ve tablo II'de ifade edildiği gibi hesaplamaya dahil edilmedi. ROC analizinde eğri altındaki alan ve uygun SUV<sub>max</sub> değerleri Tablo III'de ifade edilmiştir.

**Tablo III.** Tedavi sonu SUV<sub>max</sub> değerlerinin ROC analizi sonuçları

	Eğri Altındaki alan	SUV <sub>max</sub>	Duyarlılık	Özgüllük
Tüm lenfomalar	0,74	4	%66	%96
Hodgkin lenfomalar	0,95	3,95	%100	%95
Hodgkin dışı lenfomalar	0,73	4	%65	%96

### c. FDG-PET/BT'deki rezidüel $SUV_{max}$ değerlerinin tedaviye yanıtın belirlenmesindeki etkisi

Olgularımızın tedavi yanıtları, verilerin toplandığı zamanlarda İHP kriterlerinin rutin olarak kullanılmaması nedeni ile tomografinin kullanıldığı İWC kriterleri kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca tedavi sonrası rezidüel kantitatif  $SUV_{max}$  değerlerinin yanıt değerlendirmesindeki yeri araştırıldı. Bir önceki analizlerdeki gibi reaktif ve lenfoma ile ilişkili olduğu düşünülmeyen tiroid nodülleri ile biyopsi sonucuna göre ikincil malignite saptanan FDG-PET/BT'ler FDG tutulumu görülmesine rağmen lenfoma açısından yanıtı olarak kabul edildi. Rezidüel lezyonların  $SUV_{max}$  değerlerinin kantitatif değerlendirilmesi  $SUV_{max} > 2,5$ ;  $> 3,5$ ;  $> 5$  olarak 3 şekilde yapıldı. Tedavi sonunda FDG-PET/BT ile değerlendirmenin İWC kriterlerine göre daha yüksek doğruluğu sahip olduğu görüldü. Lenfomalar arasında ise Hodgkin lenfomada FDG-PET/BT'nin daha yüksek doğruluğa sahip olduğu görüldü. Özellikle, Hodgkin'de rezidü  $SUV_{max} > 3,5$  varlığında %100 duyarlılık ve %95,4 özgünlük oranları görüldü. Hodgkin dışı lenfomada ise rezidü  $SUV_{max} > 3,5$  varlığında duyarlılıkta Hodgkin lenfomaya göre azalma izlendi. Tablo IV'de İWC ve rezidü  $SUV_{max}$  değerlendirmesinin duyarlılık, özgünlük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları belirtilmiştir.

### Tartışma

Lenfomalardaki yüksek tedavi başarısına rağmen önemli sayıda hastada tedavi direnci veya nüks görülmesi nedeni ile tedavi ve takip planı önemlidir. Tedavi sonunda rezidü tutulum saptanması durumunda erken dönemde tedavi veya yakın klinik takip gibi seçenekler değerlendirilir. Bu nedenle rezidü tutulum varlığında mümkünse biyopsi ile hastalık gösterilmelidir. Biyopsinin yapılamadığı veya net bir bilgi veremediği bir durum ile karşılaşılabileceği için görüntülemenin özgüllüğü önem kazanmaktadır.

FDG-PET/BT kullanımı; Hodgkin ve agresif Hodgkin dışı lenfomaların evrelendirilmesinde, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takibinde standart yöntemler arasında kabul edilmiştir<sup>1</sup>. Yüksek özgünlük ve duyarlılığına rağmen FDG-PET/BT incelemesinde yanlış pozitiflikler ve negatiflikler görülebilir. Tedavi sonu yanıt değerlendirmede FDG-PET/BT kullanımı ile ilgili çalışmalar, FDG-PET/BT yorumlanması farklılıklar nedeni ile heterojendir. FDG-PET/BT yorumlanmasında kantitatif ( $SUV$  temelli) veya görsel yöntemler (İHP veya Deauville) kullanılmaktadır. Son yıllarda Deauville kriterlerinin kullanımı yaygınlaşmış olmakla beraber  $SUV$  temelli kantitatif yöntemlerde sıklıkla kullanılmaktadır. Kantitatif değerlendirme ile ilgili çalışmalarda rezidüel  $SUV_{max}$ , tedavi sonrası  $SUV_{max}$  değerindeki değişim oranları, metabolik tümör hacmi ve tümör ile karaciğer gibi tümör dışı bir organın tutulum oranları kullanılmaktadır.  $SUV_{max}$  rapörtörleri arasında tekrarlanabilirliğe sahip ve kısmen hacim etkilerinden etkilenmeyen ve rutin klinik uygulamalarda iyi bilinen bir parametredir. Bununla birlikte,  $SUV_{max}$  görüntülerin istatistiksel kalitesine bağımlıdır ve özellikle küçük voksel varlığında ve düşük tutulumda sorun yaratabilir<sup>5</sup>. Ayrıca, hastanın kilosuna veya vücut yüzey alanına göre yapılan  $SUV$  hesaplanmasında ve PET'in görüntüleme şemasında olan farklılıklar  $SUV$  temelli PET değerlendirmelerinin güvenilirliğini azaltabilir<sup>6</sup>.

Tedavi yanıtlarının  $SUV_{max}$  ile değerlendirildiği çalışmalar genellikle ara değerlendirme ile ilgilidir. Bu çalışmada, tedavi sonu FDG-PET/BT'deki gerçek ve yalancı pozitiflikler klinik takiplerde görülen relaps veya yanıtızlık durumuna göre ve patoloji sonuçlarına göre (8 hastada) belirlendi. Sonuç olarak; tedavi sonu FDG-PET-BT'deki rezidüel lezyonların sınır  $SUV_{max}$  değerleri belirlenmeye çalışıldı.

Çalışmadaki hastaların çoğunluğu klasik HL ve DBBHL tanısına sahip idi. Tüm HL olguları ABVD ile tedavi edilmişken. HDL olgularının çoğu R-CHOP gibi ritüksimab temelli tedaviler almış idi. Dirençli ve

**Tablo IV.** Yanıt değerlendirmede İWC ile rezidü  $SUV_{max}$  değerlendirmesinin duyarlılık, özgünlük, olumlu ve olumsuz öngörü oranları

Hasta grubu	Kriter	GP	YP	YN	GN	Duyarlılık	Özgünlük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk
Tüm	İWC	8	12	10	39	%44,4	%76,4	%40	%79,6	%68,1
	$SUV_{max} > 2,5$	12	9	6	42	%66,6	%82,3	%57,1	%87,5	%78,2
	$SUV_{max} > 3,5$	12	3	6	48	%66,6	%94,1	%80	%88,9	%87
	$SUV_{max} > 5$	10	2	8	49	%55,5	%96	%83,3	%86	%85,5
Hodgkin	İWC	1	5	0	17	%100	%77,2	%16,6	%100	%78,2
	$SUV_{max} > 2,5$	1	3	0	19	%100	%86,3	%25	%100	%87
	$SUV_{max} > 3,5$	1	1	0	21	%100	%95,4	%50	%100	%95,6
	$SUV_{max} > 5$	1	0	0	22	%100	%100	%100	%100	%100
Hodgkin dışı	İWC	7	7	10	22	%41,2	%75,8	%50	%68,7	%63
	$SUV_{max} > 2,5$	11	6	6	23	%64,7	%79,3	%64,7	%79,3	%73,9
	$SUV_{max} > 3,5$	11	2	6	27	%64,7	%93,1	%84,6	%81,8	%82,6
	$SUV_{max} > 5$	10	1	7	28	%58,8	%96,5	%90,9	%80,0	%82,6

GP: Gerçek pozitif; YP: Yanlış pozitif; YN: Yanlış negatif; GN: Gerçek negatif

## Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUV<sub>max</sub>

relaps olan 18 hastanın sadece biri HL (mikst sellüler) tanılı iken relaps olan HDL grubunda ise 13 hasta DBBHL tanılı idi.

İkincil maligniteler, tiroid nodülleri gibi lenfoma ilişkili düşünülmemen tutulumlar dışlandığında SUV<sub>max</sub> >3,5 olan 3 adet yanlış pozitif lezyonun radyoterapi (RT) öyküsü olan DBBHL tanılı bir hastanın tonsil dokusu, yine RT almış olan bir hastanın servikal lenf nodu idi. Son yanlış pozitiflik ise kolonda 8,9 tutulumun görüldüğü bir DBBHL olgusu idi. Olasılıkla radyoterapi ve kolonda görülebilecek fizyolojik tutulumların yanlış pozitifliklere neden olduğu düşünülmüştür. Çalışmadaki 3 hastada tedavi sonu değerlendirilmede ikincil malignitenin saptanması ilgi çekmektedir.

Metzer ve ark. çalışmasında pozitif ve negatif lezyonların ortalama SUV<sub>max</sub> değerleri 9,73 ± 6,72 ve 1,94 ± 0,99 idi. Bizim çalışmamızda da ortalama SUV<sub>max</sub> değerleri remisyonadaki hastalarda 1,3 ± 1,8; remis-

yonda olmayan hastalarda 8,1 ± 8,5 olarak saptanmıştır<sup>7</sup>.

Çalışmadaki tüm hastalar klinik takipleri ile beraber değerlendirildiğinde en iyi doğruluk Gallamini kriterleri ile benzer şekilde rezidüel SUV<sub>max</sub> > 3,5 kabul edildiğinde elde edilmiştir<sup>8</sup>. Ancak Gallamini kriterleri HL tanılı hastalardaki ara değerlendirme sonuçlarına göre belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda, Hodgkin lenfomada SUV tabanlı değerlendirme yapıldığında olumsuz öngörü oranının %100 olması Hodgkin lenfomada PET'in oldukça özgün olduğunu işaret etmektedir. Yeterli HL tanılı hasta olmasa da Hodgkin lenfoma için rezidü SUV<sub>max</sub> > 5 değerinin %100 doğruluğa sahip olduğu görülmüştür. Agresif HDL ile ilgili Manohar ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında yanlış pozitifliğin Gallamini kriterlerinde en aza indiği ve olumlu öngörünün arttığı görülmüştür. Olumsuz öngörü açısından Gallamini, İHP ve Deauville kriterlerinin benzer olduğu ifade edilmiştir<sup>9</sup>. Yanıt değerlendirme kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün

**Tablo V.** Yanıt değerlendirme kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün karşılaştırıldığı çalışmalar

Çalışmacı (değerlendirme zamanı)	Tanı (n= hasta sayısı)	Kriter	Duyarlılık	Özgüllük	Olumlu öngörü	Olumsuz öngörü	Doğruluk	Referans
Naumann ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 43)	SUV <sub>max</sub> >3	%100	%93	%25	%100	%93	(11)
	HDL (n= 15)	SUV <sub>max</sub> >3	%71	%100	%100	%80	%87	
	HL ve HDL (n= 58)	SUV <sub>max</sub> >3	%75	%94	%67	%96	%91	
Lin ve ark. (2 kür sonu)	DBBHL (n= 92)	SUV <sub>max</sub> >5	-	-	%84,6	%73,4	%75	(12)
Freudenberg ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 27)	SUV <sub>max</sub> >2,5	%92,9	%100	%100	%92,9	%96,3	(13)
Itti ve ark. (4 kür sonu)	DBBHL (n= 80)	IHP kriterleri	%60	%83,6	%62,5	%82,1	%76,3	(14)
		SUV <sub>max</sub> >2,8	%56	%87,3	%66,7	%81,4	%77,5	
Brepeels ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 56)	IHP kriterleri	%55,6	%91,5	%55,6	%91,5	%85,7	(15)
		IWC kriterleri	%88,9	%29,8	%19,5	%93,3	%39,3	
Brepeels ve ark. (Tedavi sonu)	HDL (n= 55)	IHP kriterleri	%56,5	%93,8	%86,7	%75	%78,2	(16)
		IWC kriterleri	%78,3	%34,4	%46,2	%68,8	%52,7	
Manohar ve ark. (Tedavi sonu)	HDL (n= 69)	IHP kriterleri	%82,1	%63,4	%60,5	%83,9	%71	(9)
		Gallamini kriterleri	%82,1	%92,7	%88,5	%88,3	%88,4	
		Deauville kriterleri	%82,1	%85,3	%79,3	%87,5	%84	
Le Roux ve ark. (2 kür sonu) **Deauville skor 5 hastalar	HL (n= 90)	IHP kriterleri	%46,2	%74,0	%23,1	%89,1	%70	(17)
		Gallamini kriterleri	%46,2	%81,8	%30	%90	%76,7	
		Deauville kriterleri	%46,2	%93,5	%54,5	%91,1	%86,7	
Schaefer ve ark (Tedavi sonu) ** tüm pozitif olgular biyopsi ile kontrol edilmiş	HL (n= 66)	Patolojik FDG tutulumu	%100	%91	%85	%100	%100	(18)
		IWC	%87	%73,6	%51,9	%94,5	%77,7	
Cerci ve ark. (Tedavi sonu) ** PET, BT'de rezidüel hastalığı olanlara çekilmiş	HL (BT n= 127, PET n= 50)	Patolojik FDG tutulumu	%100	%92	%92,3	%100	%95,9	(19)
		IWC	%87	%73,6	%51,9	%94,5	%77,7	
Gallamini ve ark. (2 kür sonu)	HL (n= 260)	Deauville kriterleri	%73,3	%94,4	%73,3	%94,4	%90,8	(8)
Kajary ve ark. (Tedavi sonu)	HL (n= 66)	IHP kriterleri	%90,9	%89,1	%62,5	%98	%89,4	(20)
		Deauville kriterleri	%90,9	%92,7	%71,4	%98,1	%92,4	
		Gallamini kriterleri	%81,8	%92,7	%69,2	%96,2	%90,9	
Fallanca ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 101)	IHP kriterleri	%97	%67	%57	%98	%76	(21)
		Deauville kriterleri	%92	%87	%74	%92	%86	
Metzer ve ark. (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 137)	IHP kriterleri	%97,2	%79,2	%62,5	%98,7	%83,9	(22)
		Deauville kriterleri	%97,2	%92	%81,4	%98,9	%93,4	
Bizim çalışmamız (Tedavi sonu)	HL ve HDL (n= 69)	IWC	%44,4	%76,4	%40	%79,6	%68,1	
		SUV <sub>max</sub> > 2,5	%66,6	%82,3	%57,1	%87,5	%78,2	
		SUV <sub>max</sub> > 3,5	%66,6	%94,1	%80	%88,9	%87	
		SUV <sub>max</sub> > 5	%55,5	%96	%83,3	%86	%85,5	
	HL (n= 23)	IWC	%100	%77,2	%16,6	%100	%78,2	
		SUV <sub>max</sub> > 2,5	%100	%86,3	%25	%100	%87	
		SUV <sub>max</sub> > 3,5	%100	%95,4	%50	%100	%95,6	
		SUV <sub>max</sub> > 5	%100	%100	%100	%100	%100	
	HDL (n= 46)	IWC	%41,2	%75,8	%50	%68,7	%63	
		SUV <sub>max</sub> > 2,5	%64,7	%79,3	%64,7	%79,3	%73,9	
SUV <sub>max</sub> > 3,5		%64,7	%93,1	%84,6	%81,8	%82,6		
SUV <sub>max</sub> > 5		%58,8	%96,5	%90,9	%80,0	%82,6		

karşılaştırıldığı çalışmaların ve bizim çalışmamızın verileri tablo V'de özetlenmiştir. Bizim çalışmamızda Gallamini kriterlerini desteklemektedir.

Birçok çalışmada, Deauville kriterlerinin SUV tabanlı değerlendirmeye göre daha etkin olduğu ifade edilmiştir. Bu yüzden günümüzde SUV<sub>max</sub> yerine sıklıkla Deauville kriterleri kullanılmaktadır. Deauville ve SUV<sub>max</sub> arasındaki ilişki Biggi ve ark. çalışmasında irdelenmiştir. Deauville skorları ve SUV<sub>max</sub> değerleri 240 Hodgkin lenfomalı olguda karşılaştırıldığında skor artışı ile SUV<sub>max</sub> artışı arasında korelasyon gözlenmiştir. Ancak, skorlar ve ortalama SUV<sub>max</sub> değerindeki arasında standart sapmalar nedeni ile çakışmalar görülmüştür. Bu nedenle; Deauville ve SUV<sub>max</sub> arasında optimal bir bağlantı görülmemiştir. Çalışmada pozitif kabul edilen Deauville 4 ve 5 skoru olan hastalarda ortalama SUV<sub>max</sub> sırası ile  $4,1 \pm 1,2$  (2,1 - 7) ve  $10,1 \pm 7,5$  (4,5 - 33,9) saptanmıştır<sup>10</sup>. Bu bulgulara dayanarak Deauville skoru yüksek ancak SUV<sub>max</sub> değeri düşük olan bir olgunun dikkatle ele alınması gerektiği düşünülmüştür.

Çalışmamızın en önemli olumsuz yanı zamanlama olarak yanıt kriterlerinin standardize edilmediği dönemlerde yapılması ve dosyadaki raporlara göre verilerin toplanması nedeni ile Deauville veya İHP kriterlerinin kullanılamamasıdır. Ayrıca, geriye dönük bir çalışma olması nedeni ile az hasta sayısı da diğer olumsuzluklardandır.

Tümörlerin SUV<sub>max</sub> değerlerinin bir çok teknik faktör ve cihazdan etkilenebileceği ve merkezler arası değişkenliğe yol açabileceği bilinmektedir. Yine de; İHP kriterlerinde kısmi yanıt varlığında veya Deauville kriterlerinde şüpheli görülen lezyonlarda (bazı olgularda skor 3 gibi) SUV<sub>max</sub> değerinin önemi artmaktadır. Çalışmada; Gallamini kriterleri ile benzer şekilde rezidüel SUV<sub>max</sub> > 3,5 kabul edildiğinde özgülükteki azalma ile beraber duyarlılığın artması ile en yüksek doğruluğun elde edildiği görülmüştür. Çalışmamızdaki ROC analizlerine bakıldığında ise (Tablo-III) en yüksek özgülüğe sahip rezidü SUV<sub>max</sub> değerinin >4 olduğu görülmüştür. Biggi ve ark. çalışmasında Deauville skoru 4 olan Hodgkin hastalarında ortalama SUV<sub>max</sub> 4,1 olup bu değer kısmen bizim çalışmamız içinde uygundur<sup>10</sup>. Özellikle görsel değerlendirmede şüpheli olan ancak düşük SUV<sub>max</sub> (SUV<sub>max</sub> <4) varlığında hastalar daha dikkatle değerlendirilmelidir.

## Kaynaklar

- Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography (PET) for response assessment of lymphoma: consensus of the imaging Subcommittee of International Harmonization Project (IHP) in lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 571- 8.
- Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1244- 53
- Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579-86.
- Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009; 50: 257- 60.
- Biggi A, Bergesio F, Chauvie S. Monitoring response in lymphomas: qualitative, quantitative, or what else?. *Leuk Lymphoma* 2018 Jul 22: 1- 7 (Baskıda).
- Hoekstra CJ, Paglianiti I, Hoekstra OS, Smit EF, Postmus PE, Teule GJ, Lammertsma AA. Monitoring response to therapy in cancer using [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose and positron emission tomography: an overview of different analytical methods. *Eur J Nucl Med* 2000;27: 731-43.
- Ur Metsler, Ravi Mohan, Vaughan Beckley, Hadas Moshonov, David Hodgson, Grainne Murphy. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50: 46- 53.
- Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, et al. Early interim 2-[18F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-52.
- Manohar K, Bhagwant RM, Raja S, Bhattacharya A, Malhotra P, Varma S. Comparison of various criteria in interpreting end of therapy F-18 labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013; 54 : 714- 9.
- Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, et al. International validation study for interim PET in ABVD treated, advanced stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013; 54: 683- 90.
- Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Ehninger G. Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001; 115: 793- 800.
- Lin C, Itti E, Haioun C, Petegnief Y, Luciani A, Dupuis J, Paone G, Talbot JN, Rahmouni A, Meignan M. Early 18F-FDG PET for prediction of prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment versus visual analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1626-32.
- Freudenberg LS, Antoch G, Schutt P, et al: FDG-PET/CT in restaging of patients with lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 325- 9.
- Itti E, Lin C, Dupuis J, Paone G, Capacchione D, Rahmouni A, Haioun C, Meignan M. Prognostic value of interim 18F-FDG PET in patients with diffuse large B-cell lymphoma: SUV-based assessment at 4 cycles of chemotherapy. *J Nucl Med* 2009; 50: 527- 33.
- Brepeols L, Stroobants S, De Wever W, et al. Hodgkin lymphoma: Response assessment by revised International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1539- 47.
- Brepeols L, Stroobants S, De Wever W, et al. Aggressive and indolent non- Hodgkin's lymphoma: response assessment by integrated International Workshop Criteria. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1522- 30.
- Le Roux PY, Gastinne T, Le Gouill S, et al. Prognostic value of interim FDG PET/CT in Hodgkin's lymphoma patients treated with interim response-adapted strategy: comparison of International Harmonization Project (IHP), Gallamini and London criteria. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2011) 38: 1064- 71.
- Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy-is biopsy of FDG-avid lesions still needed?. *Radiology* 2007; 244: 257- 62.



## Lenfomada Tedavi Yanıtı ve Rezidüel SUVmax

19. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1415- 21.
20. Kajárya K, Molnár Z, Györke T, Szakáll S Jr, Molnár P, Lengyel Z. Comparison of the International Harmonization Project, London and Gallamini criteria in the interpretation of 18F-FDG PET/CT examinations after first-line treatment in Hodgkin's lymphoma. *Nucl Med Commun* 2014; 35(2): 169-75.
21. Fallanca F, Alongi P, Incerti E, et al. Diagnostic accuracy of FDG PET/CT for clinical evaluation at the end of treatment of HL and NHL: a comparison of the Deauville Criteria (DC) and the International Harmonization Project Criteria (IHPC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43(10): 1837- 48.
22. Metser U, Mohan R, Beckley V, Moshonov H, Hodgson D, Murphy G. FDG PET/CT Response Assessment Criteria for Patients with Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma at End of Therapy: A Multiparametric Approach. *Nucl Med Mol Imaging* 2016; 50: 46- 53.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Üretral Karünküllerin Klinik ve Histopatolojik Özellikleri: Olgu Serisi

Berna Aytaç VURUŞKAN<sup>1</sup>, Hakan VURUŞKAN<sup>2</sup>, Seçil HASDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Üretral karünküller, postmenopozal kadınlarda daha sık gözlenen üretral meatusun benign polipoid kitleleridir. Çalışmada 2005 – 2013 yılları arasında, üretral karünkül tanısı almış olgular, geriye dönük incelenerek, klinik ve histopatolojik özellikleri ortaya konuldu. Üretral karünküller benign ve malign tümörleri taklit edebilen lezyonlardır. Özellikle semptomatik veya malignite şüphesi taşıyan üretral karünküllerden biyopsi örnekleme yapılmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kadın. Karünkül. Üretra.

### Clinical and Histopathological Features of Urethral Caruncle; Series of Patients

### ABSTRACT

Urethral caruncle is a benign polypoid mass of the urethral meatus in primarily postmenopausal women. This study analyzes patients with urethral caruncle which were diagnosed between 2005-2013. Their clinical and histopathological features were evaluated retrospectively. Demographics of patients, clinical history, clinical diagnosis and pathologic characteristics of the specimen were assessed. Urethral caruncle may clinically mimic benign and malignant conditions. Biopsy should be indicated only if the mass has other characteristics that raise suspicion of malignancy.

**Key Words:** Women. Caruncle. Urethra.

Üretral karünküller (ÜK), sıklıkla menopoz sonrası kadınlarda görülen üretranın benign lezyonlarıdır<sup>1</sup>. Genellikle eksternal üretral meatus posterior duvarından kaynaklanan kolay dağılılabilen damardan zengin polipoid kitlelerdir<sup>1,2</sup>. Klinik olarak asemptomatik olmakla birlikte bazı hastalarda kanama ve ağrı görülebilir<sup>3</sup>. Literatürde ürolojik tümörlerle ilişkisi veya malign dönüşümü tanımlanmamıştır<sup>4</sup>. Ancak makroskopik olarak üretra kaynaklı diğer benign veya malign tümörlerle karışabileceği için histopatolojik tanı doğrulamasına ihtiyaç duyulur<sup>3</sup>. Çalışmamızda ÜK'ların klinikopatolojik özelliklerini ortaya koyarak, bu lezyonlarla karşılaşılabilecek olguların tanı ve tedavilerine katkıda bulunmayı amaçladık.

### Gereç ve Yöntem

Retrospektif çalışmamıza 2005- 2013 yılları arasında ÜK tanısı almış 15 hasta dahil edildi. Olguların tüm preparatları patoloji bölümü arşivinden çıkartılarak histopatolojik parametreleri tekrar değerlendirildi. Hastaların semptomları ve laboratuvar değerleri elektronik arşiv kayıtlarından hasta dosyaları taranarak elde edildi.

### Bulgular

Üretral karünkül tanılı olguların tümü kadındı. Hastaların yaş dağılımı 50-95 yıldı. Tüm olgularda üretral meatusta polipoid tarzda büyüme göstermiş lezyon mevcuttu. Olguların 7'sinde ağrı, 12'sinde hematurisi ve dizüri şikayetleri tespit edildi. On iki olguda klinik olarak karünkül ön tanısı mevcuttu. Bir olguya ürotelyal polip şüphesi ile eksizyon yapılmıştı. İki olguda herhangi klinik ön tanı bulunamadı (Tablo I). Altı olguda sigara içme öyküsü not edilmişti. Olguların hiçbirinde radyoterapi veya kemoterapi tedavi öyküsü

Geliş Tarihi: 24 Mayıs 2018  
Kabul Tarihi: 03 Aralık 2018

Dr. Seçil HASDEMİR  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa  
Tel.: 0544 462 23 50  
E-posta: secilalabay@gmail.com

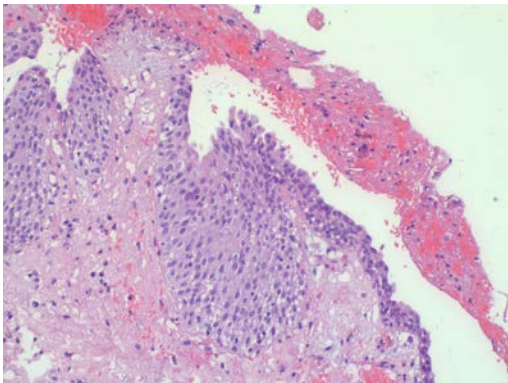
saptanmadı. Hastaların klinik özgeçmişleri incelendiğinde eşlik eden herhangi bir malignite bulgusu görülmedi.

**Tablo I.** Üretral karüncül olgularının klinikopatolojik özellikleri

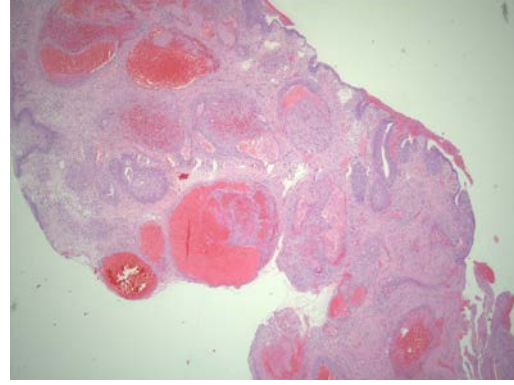
Olgu	Yaş	Başlıca semptom	Boyut (cm)	Klinik ön tanı	Takip
1	57	Ağrı	0,5	Karüncül	Sorunsuz
2	95	Ağrı	2	Karüncül	Sorunsuz
3	84	Kanama	3	Polip	Sorunsuz
4	63	Ağrı	1	Tanısız	Sorunsuz
5	66	Dizüri	0,5	Tanısız	Sorunsuz
6	75	Kanama	1,7	Karüncül	Sorunsuz
7	75	Dizüri	1,3	Karüncül	Sorunsuz
8	65	Dizüri	0,5	Karüncül	Sorunsuz
9	65	Kanama	0,6	Karüncül	Rekürrens
10	65	Ağrı	1,5	Karüncül	Sorunsuz
11	50	Kanama	1	Karüncül	Sorunsuz
12	77	Dizüri	1,5	Karüncül	Sorunsuz
13	62	Ağrı	1	Karüncül	Sorunsuz
14	58	Ağrı	1,5	Karüncül	Sorunsuz
15	71	Ağrı	2	Karüncül	Sorunsuz

Klinik takipleri 10-75 ay arasında değişmekteydi. Tüm hastalara eksizyon uygulandı. Bir olguda eksizyondan 24 ay sonra 2 kez rekürrens saptandı. Hastaların hiçbirisi eksizyon öncesi topikal medikal tedavi almamıştı.

Makroskopik incelemede lezyonlar, 0,5 - 3 cm boyutları arasında, gri pembe renkte düzensiz veya polipoid şekilli yumuşak kitleler şeklinde saptandı. İki olguda biyopsi örnekleri parçalı görünümdeydi. Histopatolojik incelemede ise bazıları hafif tabakalanma artışı gösteren ürotelyal veya skuamöz epitelle döşeli polipoid mukozal dokular izlendi (Şekil 1). Beş olguda Von Brunn adaları saptandı. Üç olguda Von Brunn adalarında kistik genişlemeler, psödoglandüler yapılanmalar mevcuttu. Bir olguda yüzey epitelinde ülserasyon görüldü. Epitelde atipi veya atipik mitoz tespit edilmedi. Lamina propriada ödem, kan damarlarında dilatasyon, kanama ve akut-kronik inflamasyon gözlemlendi (Şekil 2). Üç olguda submukozal kanama belirlendi. İki olguda kan damarlarında fibrin trombuslar izlendi.



**Şekil 1:**  
Ürotelyal ve skuamöz epitelle döşeli karüncül  
(H.E X 100)



**Şekil 2:**  
Lamina propriada ödem, kan damarlarında dilatasyon,  
kanama ve inflamasyon (H.E X 25)

## Tartışma ve Sonuç

Üretral karüncül, kadın üretrasında en sık görülen benign polipoid lezyondur. Postmepozal kadınlarda ve az sayıda genç hastada rapor edilmiştir. Çok nadir erkek hastalarda da gelişmektedir<sup>5</sup>. Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Üretrada konjesyon, iritasyon, travma, mukozal prolapsus ve östrojen eksikliği olası sebepler arasında sayılabilmektedir<sup>6</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda sigara kullanımının ve pelvik bölgeye radyasyon verilmesinin hazırlayıcı faktör olabileceği üzerinde durulmaktadır. Conces ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %10'u daha önceden pelvik bölgeye radyasyon tedavisi almış ve %37'sinin geçmişinde sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Bu çalışmada ilginç olarak daha önceden ürotelyal karsinoma tanısı almış olguların bazılarında da ÜK geliştiği bildirilmiştir. Ancak yazarlar bu ilişkinin nedenini açıklamamıştır<sup>7</sup>. Bizim çalışmamızda da 6 (%40) hastada sigara içme öyküsü not edilmişti ve bu oran çalışmada bahsedilen oranlarla benzerdir. Ancak olgularımız arasında radyasyon tedavisi veya kemoterapi alan hasta bulunmamaktadır.

ÜK klinik olarak asemptomatik olabilir. Semptomatik formları ise üretral meatusta polipoid kitle görünümü, ağrı, dizüri, kanama gibi bulgular sergileyebilir<sup>8</sup>. Bu lezyonların malignitelerle ve diğer ürolojik hastalıklarla ilişkisi olmamasına rağmen klinik olarak kitle görüntüsü oluşturduğu için diğer üretral veya periüretral kitlelerden ayırımının yapılması gereklidir<sup>9</sup>. Kondiloma, üretral prolapsus, periüretral gland abseleri veya diğer benign, malign tümörlerle makroskopik olarak çok benzerlik gösterebilir. Özellikle bu bölge yerleşimli adenokarsinoma, ürotelyal karsinoma, yassı epitel hücreli karsinoma, malign melanoma, lenfoma ve sarkoma üretral karüncülü taklit edebilir<sup>9-11</sup>.

ÜK'ların boyutları 1-2 mm ile 1-2 cm arasında değişmektedir ve histopatolojik olarak tipik proliferatif, benign epitelle döşeli polipoid lezyonlardır<sup>3</sup>. Epitel yassı epitel ve ürotelyal epitelin karışımı şeklindedir.

## Üretral Karünkül Hasta Serisi

Submukozada dilate kan damarları, konjesyon ve lenfoplazmositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur<sup>3,7</sup>. Epitelde sitolojik atipi ve polarite kaybı söz konusu değildir. Becker ve ark. yaptığı sınıflamaya göre granülatöz, papillomatöz ve anjiomatöz olarak sınıflandırılmaktadır. Granülatöz lezyonlar öncelikli olarak granülasyon dokusundan oluşur. Papillomatöz ve anjiomatöz tipler ise lobüler, ağaç benzeri büyüme paterni gösterir ve stromal kan damarları belirgindir<sup>12</sup>. ÜK alt tiplerini patolojik olarak her zaman ayırt etmek mümkün olamamaktadır ancak ayırt etmenin tedaviye yada prognoza etkisi yoktur<sup>13</sup>. Çalışmamızdaki olguların hepsi histopatolojik olarak anjiomatöz tip özellik göstermekteydi.

Histopatolojik incelemede ayırıcı tanıları arasında kondiloma aküminatam, hemanjioma, fibroepitelyal polip alınabilir. Kondiloma aküminatam, human papilloma virüs enfeksiyonu ile ilişkili lezyondur. Daha çok papiller lezyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır ve mikroskopik olarak en önemli farkı koilositik hücre içermesidir<sup>13</sup>. Karünkül, hematurî ve ağrı semptomları göstermesi nedeniyle hemanjiomlar ile karışabilir, ancak submukozal yoğun lenfoplazmositik infiltrasyon hemanjiomların tipik özelliği değildir<sup>14</sup>. Fibroepitelyal polip, ürotelyal epitelde çevrili fibrovasküler stromadan oluşan polipoid kitlelerdir. Belirgin erkek baskınlığı gösterir ve daha genç yaşlarda saptanır<sup>15</sup>.

Tedavi sıklıkla topikal östrojen ve antiinflamatuvar ajanların kullanıldığı medikal konservatif yaklaşımdır. Ancak geniş, tedaviye dayanıklı veya semptomatik lezyonlarda eksizyon önerilen tedavi şeklidir<sup>2,16</sup>.

Sonuç olarak üretral karünküller postmenopozal kadınlarda en sık görülen polipoid lezyonlardır ancak malign tümörlerle makroskopik olarak çok benzerlik gösterebilirler. Benign davranış göstermelerine rağmen kesin tanıda histopatolojik incelemenin rolü oldukça önemli yer tutmaktadır.

## Kaynaklar

1. AbdullGaffar B, Keloth TR, Raman LG, Mahmood S, Almulla A, AlMarzouqi M, Al-Hasani S. Unusual benign polypoid and papular neoplasms and tumor-like lesions of the vulva. *Ann Diagn Pathol.* 2014 Apr;18(2):63-70.
2. Coban S, Bıyık I. Urethral caruncle: Case report of a rare acute urinary retention cause. *Can Urol Assoc J.* 2014 Mar;8(3-4):E270-2.
3. Chiba M, Toki A, Sugiyama A, Sugauma R, Osawa S, Ishii R, Nakagami T, Suzuki J, Watarai Y, Kawano S, Suzuki K. Urethral caruncle in a 9-year-old girl: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2015;9:71.
4. Tomita H, Takeyama N, Hayashi T, Tanihiji S, Yamamoto K, Sasaki H, Ohike N, Nakajima Y, Hashimoto T. Magnetic Resonance Imaging of a Urethral Caruncle and the Pathologic Correlation: A Report of 3 Cases. *J Comput Assist Tomogr* 2017;41: 962-4.
5. Turkeri L, Simsek F, Akdas A. Urethral caruncle in an unusual location occurring in prepubertal girl. *Eur Urol* 1989;16:153-4.
6. Burkland CE. Common lesions of the urethra in women. *Calif Med.* 1952;76:69-73.
7. Conces MR1, Williamson SR, Montironi R, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Cheng L. Urethral caruncle: clinicopathologic features of 41 cases. *Human Pathology* (2012) 43, 1400-4.
8. Hall ME, Oyesanya T, Cameron AP. Results of surgical excision of urethral prolapse in symptomatic patients. *Neurourol Urodyn.* 2017 Nov;36(8):2049-55.
9. Omar A, Thomas A, Thompson I. Primary urethral transitional cell carcinoma presenting as a urethral caruncle. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:1227-8.
10. Kaneko G, Nishimoto K, Ogata K, et al. A case of intraepithelial squamous cell carcinoma arising from urethral caruncle. *Can Urol Assoc J* 2011;5:E14-6.
11. Safadi A, Schwalb S, Ben-Shachar I, Katz R. Primary malignant urethral melanoma resembling a urethral caruncle. *Urol Case Rep.* 2017 Sep 9;15:28-9.
12. Becker LE. Urethral caruncle: a herald lesion for distal urethral stenosis? *J Natl Med Assoc* 1975;67:228-30.
13. Cheng L, Leibovich BC, Cheville JC, Ramnani DM, Sebo TJ, Nehra A, Malek RS, Zincke H, Bostwick DG. Squamous papilloma of the urinary tract is unrelated to condyloma acuminata. *Cancer* 2000;88:1679-86.
14. Tabibian L, Ginsberg DA. Thrombosed urethral hemangioma. *J Urol* 2003;170:1942.
15. Presentation of a benign fibroepithelial polyp with frank haematuria: an unusual diagnosis. Dolan R, Morton S, Granitsiotis P. *Scott Med J.* 2015 Feb;60(1):e24-6.
16. Oyesanya T, Cameron AP Results of surgical excision of urethral prolapse in symptomatic patients. Hall ME. *Neurourol Urodyn.* 2017 Nov;36(8):2049-55.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Sitagliptin Monoterapisi ile Kombinasyon Tedavilerinin Karşılaştırılması

Özen ÖZ GÜL<sup>1</sup>, Pınar ŞİŞMAN<sup>2</sup>, Soner CANDER<sup>1</sup>, Canan ERSOY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Medica Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Bursa.

### ÖZET

Çalışmamızda sitagliptinin monoterapide ve kombinasyon (metformin veya pioglitazon) tedavilerinde kullanımlarının glisemik kontrol, lipid profili ve insülin direnci üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Yeni tanı almış ve daha önce antidiyabetik tedavi almamış olan toplam 46 tip 2 diyabetik hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara rastgele olarak sitagliptin (grup 1), sitagliptin+metformin (grup 2), sitagliptin+pioglitazon (grup 3) tedavileri başlandı. Tedavide sitagliptin 100mg/gün, metformin 2000mg/gün ve pioglitazon 30mg/gün dozlarında kullanıldı. Altı aylık izlem süresini tüm hastalar tamamladı. Hastalar başlangıçta ve çalışma sonunda antropometrik ölçümler, glisemik parametreler ve lipid düzeyleri açısından değerlendirildi. Hastaların başlangıç antropometrik ölçümleri, glisemik parametreleri ve lipid profilleri benzerdi. Altıncı ay sonunda yapılan değerlendirmede grup 1'de istatistiksel anlamlı vücut kitle indeksi (VKİ) düşüşü gözlenirken, grup 2 ve 3'te istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı. Hemogloblin A1c her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldı, gruplar arasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Altıncı ay sonunda serum trigliserid düzeyleri grup 3'te anlamlı olarak azalırken diğer lipid profili üzerine etkileri açısından her üç grup arasında farklılık saptanmadı. HOMA-IR değerlendirildiğinde 6 ay sonunda grup 1 ve grup 2'de farklılık saptanmazken, grup 3'te anlamlı azalma olduğu görüldü (p<0.05). Çalışmamız sonucunda sitagliptin monoterapisi sitagliptin+metformin ve sitagliptin+pioglitazon kombinasyon tedavilerinin glisemik değerler ve lipid profili üzerine olan etkileri benzerdi. Sitagliptin pioglitazon kombinasyon tedavisinin insülin direnci ve trigliserid düzeylerini düşürmede daha üstün olduğu saptanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Tip 2 diyabet. İnsülin direnci. Sitagliptin. Pioglitazon. Metformin.

### Comparison of Sitagliptin Monotherapy with Combination Therapy

### ABSTRACT

The aim of this study was to compare the effects of sitagliptin in monotherapy and combination (metformin or pioglitazone) treatments on glycemic control, lipid profile and insulin resistance. A total of 46 type 2 diabetic patients, who were newly diagnosed and who had not previously received antidiabetic therapy, were included in the study. Patients were randomly assigned to receive sitagliptin (group 1), sitagliptin + metformin (group 2) or sitagliptin + pioglitazone (group 3). Sitagliptin 100 mg/day, metformin 2000 mg/day and pioglitazone 30 mg/day were used in the treatment. All patients completed the six-month follow-up period. Patients were evaluated at baseline and at the end of the study in terms of anthropometric measurements, glycemic parameters and lipid levels. Initial anthropometric measurements, glycemic parameters and lipid profiles were similar. At the end of the sixth month, a statistically significant decrease in body mass index (BMI) was observed in group 1, while there was no statistically significant difference in group 2 and 3. Hemoglobin A1c was significantly decreased in all three groups and no statistically significant difference was found between the groups. Serum triglyceride levels were significantly decreased in group 3 at the end of the sixth month and no difference was found between the three groups in terms of their effects on the other lipid profile. When HOMA-IR was evaluated, there was no significant difference in group 1 and group 2 at the end of 6 months, whereas there was a significant decrease in group 3 (p <0.05). The effects of sitagliptin monotherapy, sitagliptin+metformin and sitagliptin+pioglitazone combination treatments on glycemic values and lipid profile were similar. Sitagliptin+pioglitazone combination therapy was found to be superior in reducing insulin resistance and triglyceride levels.

**Key Words:** Type 2 diabetes. Insulin resistance. Sitagliptin. Pioglitazone. Metformin.

Geliş Tarihi: 08 Kasım 2018

Kabul Tarihi: 12 Aralık 2018

Dr. Özen ÖZ GÜL  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,  
Görükle, Bursa.  
Tel.: 0532 261 44 10  
E-posta: drozenoz@gmail.com

Tüm dünyada hızla artan insidansa sahip tip 2 diyabet, mortalite, yaşam kalitesinde azalma ve yüksek sağlık harcamaları gibi pek çok soruna yol açmaktadır. 2030 yılı itibarıyla insidansın tüm dünyada 552 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir<sup>1</sup>. Tip 2 diyabetik hastalarda, insülin direnci ve pankreatik beta hücre fonksiyonlarında ilerleyici kayıp, zamanla hiperglisemiye yol açmakta ve hedeflenen HbA1c değerlerine ulaşmak için kombinasyon tedavilerine gerek duyulmak-

tadır. Yapılan çalışmalar HbA1c düzeylerindeki her %1'lik düşüşün diyabete bağlı mikrovasküler komplikasyonları %35 oranında azalttığını göstermiştir<sup>2</sup>. Bu nedenle Amerika Diyabet Cemiyeti (American Diabetes Association- ADA) hastalığın erken evrelerinden itibaren tedavide optimal glisemik kontrolün (HbA1c <7.0%) sağlanmasını önermektedir<sup>3</sup>.

Tip 2 diyabette beta hücre yetmezliği tanıdan önce başlamakta ve tanı anında beta hücre fonksiyonlarında %80'in üzerinde kayıp gelişmiş olmaktadır. Bu nedenle erken antihiperglisemik tedavi, kalan pankreatik beta hücre fonksiyonların korunması açısından olumlu etkiye sahiptir<sup>4</sup>. Oral antidiyabetik ilaçlar arasında yer alan dipeptil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, etkilerini, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid (Glucose-dependent Insulin releasing Polypeptide- GIP) ve glukagon like peptid-1 (Glucagon-like Peptide 1- GLP-1) gibi biyoaktif peptidleri deaktive eden DPP-4 enzimini inhibe ederek gösterirler. GIP ve GLP-1'nin etkisiyle postprandiyal insülin sekresyonu uyarılır, glukagon sekresyonu baskılanır, gastrik boşalma gecikir ve muhtemel erken doyma sağlanır<sup>5</sup>. DPP-4 inhibitörlerinin pankreas adacık hücreleri üzerinde koruyucu etkilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bununla birlikte kardiyovasküler riski azalttıkları düşünülmektedir<sup>1</sup>. Sitagliptin, tek başına kullanıldığında hipoglisemi ve kilo aldırıcı etkisi düşük, iyi tolere edilebilen ve günde tek doz uygulanan bir selektif DPP-4 inhibitörüdür<sup>6</sup>.

Her ne kadar biguanidler ve tiyazolidinedionlar insülin duyarlılaştırıcı ajanlar sınıfında yer alsalar da etki mekanizmaları birbirinden farklıdır<sup>1</sup>. Biguanid sınıfında yer alan metforminin majör etkisi glukoneogenezin inhibisyonu yoluyla hepatik glukoz outputunu azaltması ve bunun yanında özellikle öğün sonrası olmak üzere periferel dokularda insülin ilişkili glukoz utilizasyonunu arttırmasıdır. Monoterapide açlık kan glukoz düzeylerinde yaklaşık %20 oranında ve HbA1c düzeylerinde ise %1.5'lik düşüş sağlar<sup>7</sup>. Glisemik etkinliği, hipoglisemi ve kilo alımı riskinin düşük olması ve kardiyovasküler olayları azaltabilmesi nedeniyle tip 2 diyabet tedavisinde en yaygın kullanılan antidiyabetik ilaçtır<sup>8</sup>. Tiazolidinedionlar ise Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\gamma$  - PPAR-  $\gamma$ )'lerine bağlanır ve aktive eder. Böylelikle yağ doku, kas ve karaciğerde insülin sensitivitesini arttırarak glukoz utilizasyonunu arttırıcı ve glukoz üretimini azaltıcı etki gösterir. Monoterapide beklenen HbA1c düşüşü %0.5-1.4'tür<sup>9</sup>.

Sitagliptin, metformin ve pioglitazon farklı etki mekanizmasına sahip olup, birlikte kullanıldıklarında tedavide tamamlayıcı role sahiptir<sup>2</sup>. Çalışmamızda tip 2 diyabetik hastalarda sitagliptinin monoterapide ve kombinasyon (metformin veya pioglitazon) tedavilerinde kullanımının glisemik kontrol, lipid profili ve insülin direnci üzerine etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

**Hastalar:** Çalışmamız merkezimiz Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay ve hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam formu alınarak yapıldı. Çalışmaya, yeni tanı almış ve daha önce antidiyabetik tedavi almamış, 18 yaş üzerinde olan toplam 46 tip 2 diyabetik hasta dahil edildi. Diyabet tanısı için açlık kan şekerinin en az 2 kez 126mg/dl veya üzerinde bulunması, rastgele KŞ ölçümünün 200 mg/dl veya üzerinde olması, 75 gr ile yapılan oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2.saat kan şekerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması kriter olarak aranmıştır<sup>3</sup>. Tip 1 diyabet, gestasyonel diyabet ve diğer spesifik diyabet tipleri sınıfına dahil olan ve daha önce oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

**Çalışma protokolü:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri ile ilgili eğitimleri verildi ve rastgele olarak 3 gruba ayrıldı. 1. gruba sitagliptin 100 mg/gün, 2. gruba sitagliptin 100 mg/gün + metformin 2000 mg/gün ve 3. gruba sitagliptin 100 mg/gün + pioglitazon 30 mg/gün başlandı. Hastalar tedavilerini 6 ay süresince kullandılar ve bütün hastalar çalışmayı tamamladılar. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların başlangıç vizitinde vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, yağ oranı ölçümleri yapıldı. VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine oranı ile hesaplandı. Bel, kalça ölçümleri elastik olmayan bir mezura ile hastalar ayakta dik pozisyonda iken yapıldı. Bel çevresi, arkus kostaryum ile prosesus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çaptan, kalça çevresi kalçanın en geniş olduğu çaptan ölçüldü. Vücut yağ oranı-yüzdesi günlük kalibre edilen Tanita aleti ile ölçüldü ve kaydedildi (Tanita, Body Fat Monitor, Tanita Corporation, Tokyo, Japan). Tüm hastaların kan basıncı ve nabız ölçümleri yapıldı. Laboratuvar değerlendirmesinde serum açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), HbA1c, üre, kreatinin, AST, ALT, total kolesterol (TK), HDL-kolesterol (HDL-K), LDL-kolesterol (LDL-K), trigliserid (TG), insülin ve HOMA-IR ölçümleri yapıldı. Hastaların 6. ayın sonunda yapılan değerlendirmesinde, başlangıçta yapılan tüm antropometrik ve biyokimyasal ölçümler tekrarlandı.

**İstatistiksel Yöntem:** Hastaların antropometrik ve klinik özelliklerini gösteren değişkenler için frekans değerleri ve/veya tanımlayıcı istatistikler hesaplanmıştır. Değişkenlik ölçüsü ise ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. Shapiro-Wilk testi ile sürekli değişkenlerin normal dağılım varsayımlarına uygun olup olmadığı belirlenmiştir. Gruplar arası değerlendirmelerde üç grup için Kruskal Wallis ve ikili karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Tedavi öncesi ve sonrası bağımlı değişken analizlerinde non-parametrik testler kullanılmıştır. Verilerin



## Sitagliptin Monoterapi ve Kombinasyon Tedavileri

analizlerinde IBM SPSS versiyon 20 (IBM Acquires SPSS Inc., Somers, NY, USA) programı kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde  $p < 0.05$  değeri sonuçlar için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmamıza yeni tanı diyabetik toplam 46 hasta dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama yaşı  $53.8 \pm 8.1$  yıl idi. Sitagliptin monoterapisi alan hasta grubunda (Grup I) 16 hasta, sitagliptin metformin kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda (Grup II) 14 hasta ve sitagliptin pioglitazon kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda (Grup III) 16 hasta mevcuttu. Hastaların başlangıç antropometrik ölçümleri, glisemik parametreleri ve lipid profilleri benzerdi. Hastaların başlangıç demografik verileri tablo I'de verilmiştir.

**Tablo I.** Hastaların başlangıç demografik ve laboratuvar değerleri

	Grup 1 (n=16)	Grup 2 (n=14)	Grup 3 (n=16)	p
Yaş (yıl)	55.1±7.3	53.0±9.6	53.3±7.8	AD
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.1±5.6	31.5±5.0	32.3±3.8	AD
Bel çevresi (cm)	109.9±11.5	106.5±11.1	107.1±7.6	AD
Yağ oranı (%)	36.1±9.0	30.9±11.7	35.9±8.5	AD
AKŞ (mg/dL)	139.8±21.4	167.0±48.0	159.5±42.1	AD
TKŞ (mg/dL)	209.3±55.8	282.1±110.8	232.6±79.2	AD
HbA1c (%)	7.5±0.9	8.1±0.8	8.2±1.3	AD
TK (mg/dL)	207.9±37.5	203.5±38.0	216.8±44.8	AD
LDL-K (mg/dL)	133.2±30.1	128.7±34.3	132.3±39.0	AD
HDL-K (mg/dL)	45.4±11.7	42.5±7.1	50.8±8.2	AD
TG (mg/dL)	144.7±60.0	160.0±56.7	160.2±69.2	AD
İnsülin (mIU/L)	12.0±5.4	16.5±10.1	16.5±13.7	AD
HOMA-IR	4.1±1.9	7.4±6.1	6.3±5.1	AD

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1c: Hemoglobulin A1c, TK: Total kolesterol, LDL-K: LDL-kolesterol, HDL-K: HDL-kolesterol, TG: Trigliserid, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

Hastalar 6 ay süresince takip edildi ve 6. ay sonunda antropometrik ve laboratuvar ölçümleri tekrarlandı (Tablo II). Hastaların 6.ay sonunda başlangıca göre antropometrik ve laboratuvar ölçümlerinin yüzde değişimleri hesaplandı. Yüzde değişimleri açısından gruplar arasında farklılık görülmedi. Altıncı ay sonunda yapılan değerlendirmede grup 1 ve grup 2'de VKİ'de azalma gözlenirken, grup 3'te ise VKİ'nde artış saptandı. VKİ ile orantılı olarak grup 1'de bel çevresinde anlamlı azalma mevcuttu ( $p=0.005$ ). Bununla birlikte her üç grupta yağ yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Hastaların glisemik parametrelerine bakıldığında AKŞ'nde sadece grup 3'te anlamlı azalma, TKŞ ve HbA1c'de ise tüm gruplarda anlamlı düşüş mevcuttu (Tablo II). Hastaların lipid profilleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda TK ve LDL-K düzeylerinde istatistiksel anlamlı olmayan azalma, HDL düzeylerinde artma mevcuttu. TG düzeylerindeki düşüş sadece grup 3'de istatistiksel olarak anlamlı idi. HOMA-IR seviyesinin grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı azalmış olduğu gözlemlendi ( $p=0.004$ ).

### Tartışma

Sitagliptin potent bir DPP-4 inhibitörüdür. Tip 2 diyabetik hastalarda plazma DPP-4 aktivitesini %80'den fazla inhibe eder. Böylelikle aktif GLP-1 ve GIP düzeylerinde 2-3 kat artış sağlar. Aschner ve ark.nın yaptıkları çalışmada 741 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve sitagliptin 100 mg/gün doz tedavi ile HbA1c düzeylerinde ortalama %0.79 ve AKŞ düzeylerinde 17.1 mg/dl düşüş sağlanmıştır<sup>9</sup>. Çalışmamızda sitagliptin monoterapisi alan hastalarda 6. ayın sonunda ortalama 2.5 kg kilo kaybı gözlemlendi. VKİ ve bel çevresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Serum HbA1c'de %0.92, serum AKŞ düzeylerinde ortalama 5.8 mg/dl ve TKŞ düzeylerinde 47.3 mg/dl düşüş

**Tablo II.** Hastaların başlangıç ve 6. ay demografik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n:16)			Grup 2 (n:14)			Grup 3 (n:16)		
	Başlangıç	6. ay	p	Başlangıç	6. ay	p	Başlangıç	6. ay	p
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	33.1±5.6	32.2±5.5	0.020	31.5±5.0	31.3±6.0	AD	32.3±3.8	32.7±3.7	AD
Bel çevresi (cm)	109.9±11.5	104.7±9.0	0.005	106.5±11.1	104.0±10.9	AD	107.1±7.6	106.7±8.6	AD
Yağ oranı (%)	36.1±9.0	36.0±10.0	AD	30.9±11.7	30.9±11.7	AD	35.9±8.5	35.9±8.1	AD
AKŞ (mg/dL)	139.8±21.4	134.0±36.4	AD	167.0±48.0	135.4±26.0	AD	159.5±42.1	116.1±27.0	0.001
TKŞ (mg/dL)	209.3±55.8	162.0±62.8	0.023	282.1±110.8	196.1±60.6	0.011	232.6±79.2	162.1±46.3	0.011
HbA1c (%)	7.5±0.9	6.6±0.8	0.002	8.1±0.8	7.0±0.9	0.004	8.2±1.3	6.7±0.8	0.001
TK (mg/dL)	207.9±37.5	195.1±30.9	AD	203.5±38.0	192.3±43.8	AD	216.8±44.8	212.2±38.8	AD
LDL (mg/dL)	133.2±30.1	118.4±26.1	AD	128.7±34.3	120.0±26.6	AD	132.3±39.0	134.7±35.4	AD
HDL (mg/dL)	45.4±11.7	47.1±12.9	AD	42.5±7.1	44.5±5.3	AD	50.8±8.2	53.8±9.1	AD
TG (mg/dL)	144.7±60.0	148.5±58.4	AD	160.0±56.7	146.0±66.0	AD	160.2±69.2	117.6±56.8	0.013
İnsülin (mIU/L)	12.0±5.4	18.8±14.6	0.044	16.5±10.1	13.3±6.7	AD	16.5±13.7	8.9±2.8	0.029
HOMA-IR	4.1±1.9	6.7±5.9	AD	7.4±6.1	4.6±2.9	AD	6.3±5.1	2.6±1.1	0.004

AD: İstatistiksel olarak anlamlı değil, VKİ: Vücut kitle indeksi, AKŞ: Açlık kan şekeri, TKŞ: Tokluk kan şekeri, HbA1c: Hemoglobulin A1c, TK: Total kolesterol, LDL-K: LDL-kolesterol, HDL-K: HDL-kolesterol, TG: Trigliserid, HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance.

gözlendi. Serum HbA1c ve TKŞ'ndeki azalma istatistiksel olarak anlamlı idi. Kan basıncı, lipid parametreleri ve insülin direncinde ise istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Charbonnel ve ark. metformin tedavisi ile yetersiz glisemik kontrol sağlanan 701 tip 2 diyabetik hastada sitagliptinin etkinliğini araştırmış ve 24. haftada sitagliptin eklenen grupta plaseboya göre istatistiksel anlamlı HbA1c düşüşü gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada hedef HbA1c düzeyine (HbA1c <%7) ulaşma oranı metformin+sitagliptin grubunda %47.0 iken metformin+plasebo grubunda %18.3 saptanmıştır<sup>10</sup>. Çalışmamızda sitagliptin+ metformin kombinasyon tedavisi alan hasta grubunda 6. ay sonunda vücut ağırlığında, AKŞ'de, TKŞ'de ve HbA1c'de azalma gözlemlendi. Sitagliptin monoterapisi ile sitagliptin metformin kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında iki grup arasında antropometrik, glisemik ve lipid parametreleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi.

Tip 2 diyabetik 408 hastanın dahil edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada 15 mg/gün, 30 mg/gün ve 45 mg/gün pioglitazon monoterapisi HbA1c düzeylerinde %0.3-0.9 ve açlık kan şekeri düzeylerinde 29.6-55.9 mg/dl düşüş sağlanmıştır<sup>11</sup>. Bir başka çalışmada, pioglitazon tedavisine eklenen sitagliptin 12 haftada açlık kan glukozu, postprandiyal glukoz ve HbA1c düzeylerinde istatistiksel anlamlı düşüş sağlamıştır<sup>12</sup>. SUCCESS-2 çalışmasında da sülfonilüre tedavisine eklenen sitagliptin alfa glukozidaz inhibitörleri karşılaştırılmış, 12. haftada HbA1c düzeylerindeki düşüş sitagliptin grubunda daha fazla olmuştur<sup>13</sup>. Takihata ve ark. Japon tip 2 diyabetik hastalarda sitagliptin ve pioglitazon tedavisinin etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmalarında sitagliptin pioglitazona göre daha etkin saptanmıştır<sup>14</sup>. Jamehorani ve ark. ise metformin ile yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı hastalarda sitagliptin ve pioglitazon tedavi etkinliğini karşılaştırmış, iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada yazarlar iki çalışmanın sonuçları arasındaki farklılığın nedenini Japon tip 2 diyabetik hastalarda diğer ırklara göre insülin direncinin daha düşük olabileceği şeklinde yorumlamışlardır<sup>2</sup>. Yapılan çalışmalarda sitagliptin ve pioglitazon kombinasyon tedavisinin genel olarak iyi tolere edildiği ve hipoglisemi riskini arttırmadığı gözlenmiştir. Bu nedenle diyare gibi metformine bağlı yan etkiler ve sülfonilürenin neden olduğu hipoglisemi varlığında DPP-4 inhibitörleri ve pioglitazonun birlikte kullanılabilirliği önerilmektedir<sup>5</sup>.

Kilo alımı tiazolidinedion sınıf ilaçların en sık görülen yan etkisidir. Dormandy ve ark. yaptıkları bir çalışmada ortalama 34.5 ay izlem sonrasında pioglitazon kullanan grupta plaseboya oranla ortalama 4 kg kilo alımı gözlenmiştir<sup>15</sup>. Buna karşılık, bir başka çalışmada DPP-4 inhibitörlerinin kilo üzerindeki nötr etkisi nedeniyle, pioglitazon 30-45 mg/gün tedavisine eklen-

nen sitagliptin 100 mg/gün 24 hafta sonunda istatistiksel anlamlı kilo artışına yol açmamıştır<sup>16</sup>. Çalışmamızda sitagliptin+pioglitazon tedavisi alan grupta vücut ağırlığı ve VKİ'nde istatistiksel anlamlı olmayan artış gözlemlendi. Serum AKŞ'i, TKŞ'i ve HbA1c'de azalma saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi. Hastaların 6 ay sonundaki serum insülin düzeyi ve insülin direncinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı. Sitagliptin monoterapisi ve sitagliptin+pioglitazon kombinasyon tedavisi karşılaştırıldığında glisemik ve lipid parametreleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken HOMA-IR düzeyinin sitagliptin+pioglitazon tedavisi alan grupta anlamlı azaldığı gözlemlendi. Çalışmamızın kısıtlılıkları tek merkez ve hasta sayılarının azlığı idi. Çalışmaya dahil edilen hiçbir hastada ilaç intoleransı ya da ilaca bağlı yan etkiler saptanmadı.

## Sonuç

Çalışmamız sonucunda sitagliptin monoterapisi, sitagliptin metformin ve sitagliptin pioglitazon kombinasyon tedavilerinin glisemik değerler ve lipid profili üzerine olan etkilerinin benzer olduğu görülmüştür. Sitagliptin pioglitazon kombinasyonunun insülin direncini azaltmada, AKŞ'leri ve TG düzeylerini düşürmede daha üstün olduğu gözlenmiştir. Sitagliptin pioglitazon kombinasyon tedavisinin insülin direnci belirgin olan hastalarda tercih edilebileceği düşünülmüştür.

## Kaynaklar

1. Yokoh H, Kobayashi K, Sato Y, et al, on behalf of the SUCCESS Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidil peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study for an Ultimate Combination Therapy to Control Diabetes with sitagliptin-1): A multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. *J Diabetes Invest.* 2015; 6: 182-91.
2. Jameshorani M, Sayari S, Kiahshemi N, Motamed N. Comparative study on adding pioglitazone or sitagliptin to patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with metformin. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017; 5: 955-62.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. American Diabetes Association; European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193-203.
4. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17: 267-75.
5. Mikhail N. Combination therapy with DPP-4 inhibitors and pioglitazone in type 2 diabetes: theoretical consideration and therapeutic potential. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 1221-7.
6. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H, Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidil peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in

## Sitagliptin Monoterapi ve Kombinasyon Tedavileri

- patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-71.
7. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Eng J Med* 1996; 334: 574-9.
  8. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
  9. Aschner P, Kipnes M, Lunceford JK, Sanchez M, Mickel C, Williaams-Herman DE, Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 2632-7.
  10. Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-43.
  11. Aronoff S, Rosenblatt S, Braitwaite S, Egan JW, Mathisen AL, Schneider RL. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes: a 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. The pioglitazone 001 Study Group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1605-11.
  12. Kashiwagi A, Kadowaki T, Tajima N, et al. Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2011; 2: 381-90.
  13. Kobayashi K, Yokoh H, Sato Y, et al, SUCCESS Study Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with  $\alpha$ -glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized, open-label, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 761-5.
  14. Takihata M, Nakamura A, Tajima K, et al. Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 455-62.
  15. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al, PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-89.
  16. Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stain P; Sitagliptin Study 019 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556-68.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Subakromiyal Sıkışma Sendromlu Hastalarda Peloidoterapinin Etkinliği

Müge KEPEKÇİ<sup>1</sup>, Özgür TAŞPINAR<sup>2</sup>, Yasemin BARUT<sup>3</sup>, İlker GEÇMEN<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul.
- <sup>2</sup> Adakent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul.
- <sup>3</sup> İstanbul Beylikdüzü Devlet Hastanesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Kliniği, İstanbul.
- <sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Kliniği, İstanbul.

### ÖZET

Çalışmamızın temel amacı subakromiyal sıkışma sendromunda evde uygulanan ve hastanede uygulanan peloidoterapinin etkinliği araştırmaktır. Tek taraflı omuzunda subakromiyal sıkışma sendromu tanısı almış olan 73 kadın hasta çalışmaya alındı. Hastalar tedavi grubu (n=42) ve kontrol grubu (n=31) olmak üzere iki farklı gruba ayrıldı. Tedavi grubundaki hastalara peloid tedavisi deriye direk temas olacak şekilde peloidoterapi ünitesinde uygulandı. Kontrol grubundaki hastalar ise peloidi evde kendi imkanlarıyla uyguladı. Her iki grup rutin medikal tedavilerine ve ev egzersiz programlarına devam ettiler. Değerlendirilmelerde hastaların omuz fonksiyonlarını değerlendirmek için DASH-T (Kol, omuz ve el yaralanması anketi) skorları, ağrı için VAS (Visual Ağrı Skalası) ve genel durumları için sağlık değerlendirme anketi HAQ (Sağlık Değerlendirme Anketi) kullanıldı. Çalışma grubunda DASH ve HAQ skorları bakımından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0.05). Yaptığımız çalışmada çalışma grubundaki peloidoterapi uygulamalarında kontrol grubundaki peloidoterapi uygulamalarına göre ağrı parametrelerinde daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. İleride yapılacak vaka sayısının artırıldığı çalışmalarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Subakromiyal Sıkışma Sendromu. Ağrı. Peloidoterapi.

### Efficacy of Peloidotherapy in Patients with Subacromial Impingement Syndrome

### ABSTRACT

The main purpose of our study is to investigate the efficacy of peloidotherapy applied at home in subacromial impingement syndrome and applied at the hospital. 73 female patients who were diagnosed with subacromial impingement syndrome were enrolled on one-sided shoulder. The patients were divided into two different groups, the treatment group (n = 42) and the control group (n = 31). Peloid therapy was performed in the Peloid therapy unit to direct contact with the skin in patients with treatment group. The patients in the control group applied the Peloid therapy at home with their own facilities. Both groups continued their routine medical treatment and home exercise programs. In the evaluation, DASH-T (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand) scores were used to assess the patient's shoulder functions. VAS (Visual Analogue Scale) was used for pain and health Assessment Questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire) was used for general conditions. In the study group, in terms of DASH and HAQ scores, there was no significant difference after treatment (P > 0.05). In the study of Peloidotherapy in the study group, more positive results were obtained in pain parameters according to peloidotherapy applications in the control group. Studies are needed to increase the number of cases in the future.

**Key Words:** Subacromial impingement Syndrome. Pain. peloidotherapy.

Geliş Tarihi: 06 Eylül 2018  
Kabul Tarihi: 18 Aralık 2018

Dr. Müge KEPEKÇİ  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,  
İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği,  
İstanbul.  
Tel.: 0530 697 99 39  
E-posta: dr.mugekepekci@gmail.com

Subakromiyal sıkışma sendromu (SSS); supraspinatus tendonunun, bisipital tendon ve subakromiyal bursanın humerus ile korokoakromial ark arasında sıkışması sonucu gelişir. Omuz ağrısının en sık nedenlerinden biridir. Araştırmalara göre rotator kaf lezyonları, %90-95 oranında aşırı kullanma, aşırı yüklenme ve mikro travmalara bağlıdır<sup>1</sup>.

SSS'nin tedavisi mümkün olduğunca erken; çoğunlukla ağrı ve eklem sertliğini azaltmak, kas gücünü art-

tırmak, problemlerin ilerlemesini önlemek, omuz fonksiyonunu en üst düzeye taşımak ve kişiyi günlük aktivitelere adapte etmek amacıyla konservatif yöntemlerle gerçekleştirilmektedir<sup>2</sup>. Bu konservatif yöntemler, rotator manşet ve skapular kaslar için egzersiz programları, çeşitli ilaçlar, manüel terapi teknikleri, günlük aktivitelerin modifikasyonu ve çeşitli fizik tedavi modalitelerini içerir<sup>3</sup>.

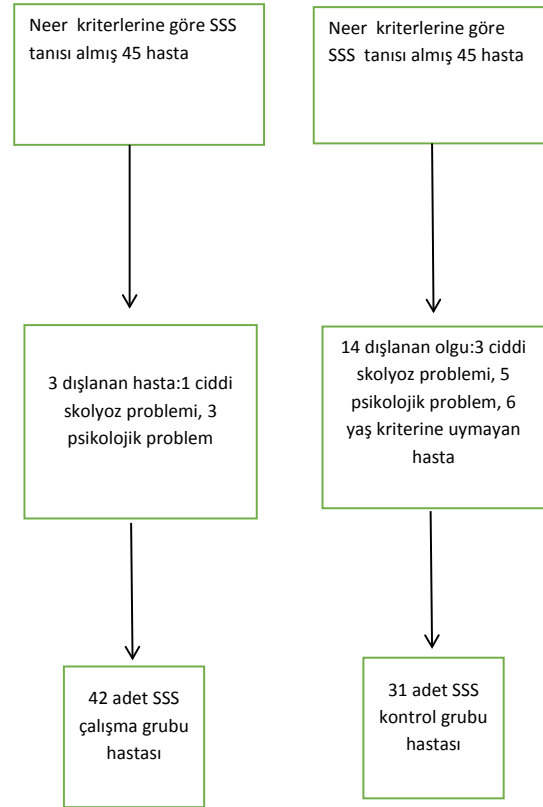
Genel uygulamada, fizik tedavi ve rehabilitasyon genellikle yumuşak doku ağrısını hafifletmek için ısı uygulamasıyla başlar ve farklı elektroterapi yöntemleri ile devam eder. Transkutanöz elektriksel sinir uyarımı (TENS), interferansiyel akım ve ultrason ağrıyı kontrol etmek, kan dolaşımını arttırmak ve hastayı egzersize hazırlamak için en popüler uygulamalardır<sup>4</sup>.

Peloidoterapi; jeolojik ve biyolojik olaylar sonucu oluşan organik ve inorganik maddeler olan peloidlerin (tıbbi çamur) banyo, paket, sarma ve maske şeklinde uygulanmalarıyla yapılan bir tedavi yöntemidir. Balneoterapi, mineraller içeren sıcak veya ılık sularla terapidir, banyo olarak uygulanan fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olup, uygulandığında mekanik, kimyasal ve fiziksel etkiler oluşturur. Doğal dolaşım yoluyla meydana gelen termo-mineral sular, belirli bir sıcaklık seviyesine ulaşır ve bir dereceye kadar çözülmüş mineraller ve materyaller içerir, ayrıca özel kimyasal bileşime sahiptir. Termo-mineralli sular yeraltından yüzeye kendiliğinden veya suni yöntemlerle sondajla ortaya çıkar. Peloidoterapi ve balneoterapi yıllardan beri çeşitli kas iskelet sistemi bozukluklarında tedavide kullanılmaktadır<sup>5,6</sup>.

Çalışmamızın temel amacı subakromiyal sıkışma sendromunda evde uygulanan ve hastanede uygulanan peloidoterapinin etkinliği araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız randomize, prospektif, kontrollü, tek kör olarak Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji bölümünde Peloid Ünitesinde yapıldı. Randomizasyon yapılırken rastgele sayılar tablosu kullanılarak (tek sayılarda çalışma grubu, çift sayılarda kontrol grubu) olacak şekilde hastalar gruplara dağıtıldı. Çalışmaya tek taraflı omuzunda subakromiyal sıkışma sendromu tanısını manyetik rezonans görüntülemeyle almış olan, Neer sınıflandırmasına göre evre 1 ve evre 2 fibrozis ve tendinitin eşlik ettiği (ödem ve hemorajinin olmadığı) hastalar dahil edildi. Çalışmayı subakromiyal sıkışma sendromu olan 73 kadın hasta tamamlayabildi (Şekil 1).



Şekil 1.  
Çalışma akış şeması

Hastalar çalışmanın yürütüldüğü Mayıs 2018 ve Ağustos 2018 tarihleri arasında tedavi grubu (n=42) ve kontrol grubu (n=31) olmak üzere iki farklı gruba randomize edildi. Tüm hastaların demografik verileri, dominant kullandıkları elleri, etkilenen omuzun sağ mı sol mu olduğu kaydedildi.

Tedavi grubundaki hastalara 2 hafta süreyle haftanın 5 günü toplam 10 seans, 20 dakika 42°C sıcaklıktaki peloid paketleri deriye direk olarak peloid ünitesinde hemşire refakatinde uygulandı. Kontrol grubundaki hastalara ise 2 hafta süreyle haftanın 5 günü toplam 10 seans, 20 dakika 42°C sıcaklıktaki peloid paketi evde hasta refakatçisi gözetiminde kendi imkanlarıyla uygulandı. Peloidin Tuzla Kaplıcaları yöresine ait peloid olduğu ve içeriğindeki peloidin mineralizasyonunun 3406 mg/L olmasına özen gösterildi. Her iki grup rutin medikal tedavilerine, oral 750 mg naproksen alımına ve günde üç kere topikal naproksen cilt üzeri uygulamasına devam ettiler. Tüm hastalar günde 3 defa ev egzersiz programlarına devam ettiler. Günlük yaşam aktiviteleri düzenlendi, özellikle baş seviyesinin üzerindeki hareketlerden kaçınılması yaşam şekli modifikasyonu öğretildi. Tüm hastalara eklem hareket açıklığı egzersizleri, Codman'ın pandüler egzersizleri, germe egzersizleri, omuz çevresi kasları güçlendirmeye yönelik egzersizleri gösterildi.

## Subakromiyal Sıkışma Sendromunda Peloidoterapi

Endokrinolojik, romatolojik, immünolojik veya sistemik ko-morbid hastalığı olanlar nörolojik defisite neden olabilecek kronik sistemik ek hastalık öyküsü bulunanlar, travma, yer kaplayıcı lezyonları olan, omuz instabilitesi olanlar, omuz boyun torakal bölgeye yönelik geçirilmiş cerrahi operasyon veya son altı ayda uygulanmış enjeksiyonu olanlar, bes dereceyi geçen skolyozu, kifozite ve/veya farklı postur bozuklukları saptananlar, disk herniasyonu tanımlayanlar, majör travma öyküsü olanlar, poliakrilat ve benzer yapıdaki maddelere alerjisi olduğu bilinenler, geçirilmiş malignite öyküsü olanlar, uygulama yapılacak bölgede aktif selülit, deri irritasyonu, açık yaralar, derin ven trombozu veya varisi olan hastalar, ciddi kardiyak ve psikiyatrik sorunu olan hastalar, BMI 30'dan büyük olan obez hastalar, akut inflamasyon ve belirgin nörolojik defisiti saptananlar, servikal spinal ve/veya periferik sinirleri ilgilendiren nörolojik hastalığı olanlar, her iki omuzunda şikayeti olanlar, anatomik varyasyona sahip omuzlar, son altı ayda fizik tedavi-elektrotterapi almış olanlar, glenohumeral osteoartrit, adeziv kapsüliti olanlar dışlanmıştır

Hastalar başlangıçta yani tedavi öncesi ve ilk değerlendirmeden 30 gün sonra yani kısa dönem sonuç olmak üzere toplamda iki kere hangi hastanın hangi grupta olduğunu bilmeyen değerlendiriciler tarafından değerlendirilecekler. Sonuçlar kısa dönem yani 30 günlük sonuçları yansıtmaktadır. Değerlendirilmelerde hastaların omuz fonksiyonlarını değerlendirmek için Kol Omuz ve El Sorunları Anketi DASH-T skorları, ağrı için VAS ve genel durumları için sağlık değerlendirme anketi HAQ kullanıldı. Kol Omuz ve El Sorunları Anketinde her bir bölümde 0 hiç özür yok 100 maksimum özür var demektir. VAS skorları 0 ile 10 arasında değişmektedir. Sıfır hiç ağrı yok on ise bir insanın hayatında hissettiği en şiddetli ağrı olarak tanımlanmıştır. Sağlık Değerlendirme Anketinde en fazla skor 60 en az skor 0 olabilir. Skor arttıkça günlük aktivitelerde kişinin bağımsızlığı azalır.

Çalışmaya alınan olgular çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam formlarını imzaladı. Çalışmayla ilgili yerel Etik Kurul onay belgesi edinildi. Tüm deneklerden gruplara rastgele atama için onay alındı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile test edilmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalar t testi ve paired t testi ile, normal dağılmayan değişkenler için ise Mann Whitney testi ve Wilcoxon testi ile yapılmıştır. Parametrik testlerin uygulanması durumunda betimleyici değerler ortalama±standart sapma olarak, non-parametrik testlerin kullanılması durumunda ise medyan(min:max) olarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında chi-square, Fishers exact test ve Fisher-Freeman-Halton testi ile yapılmıştır. Kategorik veriler n(%) olarak

verilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak  $\alpha=0.05$  alınmıştır.

## Bulgular

Grupların demografik bilgilerini karşılaştırdığımızda yaş, BMI, sigara ve alkol kullanımı, baskın olan el, etkilenen omuz, medeni durum bakımından gruplar homojendir ( $p>0.05$ )(Tablo-I). Tedavi öncesi başlangıç değerleri VAS, HAQ ve DASH skorları bakımından da gruplar homojendir ( $p>0.05$ ) (Tablo-I).

**Tablo I.** Gruplar arasında homojenite karşılaştırmaları ve betimleyici değerleri

Değişkenler	Çalışma (n=42)	Kontrol (n=31)	P
Yaş [mean±SD]	48.02±10.08	48.13±8.94	0.963
BMI [median(min:max)]	23(19:34)	21(19:30)	0.280
Sigara içen [n (%)]	13 (31.0)	9 (29.0)	1.000
Alkol kullanan [n (%)]	9 (21.4)	9 (29.0)	0.638
Sağ dominant el [n (%)]	31 (73.8)	24 (77.4)	0.937
Sağ Etkilenen omuz [n (%)]	29 (69.0)	21 (67.7)	1.000
Medeni durum [n (%)]			
Bekar	13 (31.0)	8 (25.8)	0.663
Evlü	26 (61.9)	22 (71.0)	
Dul	3 (7.1)	1 (3.2)	
Önce Vas [median(min:max)]	5(2:7)	5(1:9)	0.655
Önce Haq [median(min:max)]	24.5(10:45)	31(1:52)	0.183
Önce Dash [mean±SD]	16.02±6.52	15.61±6.88	0.796

Çalışma grubuna baktığımızda VAS skorları bakımından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görülürken ( $p<0.001$ ); DASH ve HAQ skorları bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo-II)

**Tablo II.** Çalışma grubunda VAS, DASH ve HAQ ölçeklerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Çalışma Grubu (n=42)	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	P
VAS [median(min:max)]	5(2:7)	3(0:7)	<0.001
DASH [mean±SD]	16.02±6.52	15.26±6.54	0.092
HAQ [median(min:max)]	24.5(10:45)	21.5(3:45)	0.043

Kontrol grubuna baktığımızda VAS skorları bakımından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı bir azalma görülmüştür ( $p<0.001$ ) (Tablo-III)

**Tablo III.** Kontrol grubunda VAS, DASH ve HAQ ölçeklerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırılması

Kontrol grubu (n=31)	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	P
VAS [median(min:max)]	5(1:9)	4(0:8)	<0.001
DASH [mean±SD]	15.61±6.88	15.19±7.30	0.469
HAQ [mean±SD]	30.23±12.94	29.23±13.77	0.157

Kontrol grubunda DASH ve HAQ skorları bakımından tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo-III) VAS skorunda, çalışma grubunda son ölçümde ilk ölçüme göre 2 puanlık azalış olmuştur. Çalışma grubundaki değişim bakımından ise VAS skoru hiç değişmeyen hastalar olmakla birlikte, VAS skorunda 5 puanlık azalma olan hastalar görülmüştür. Kontrol grubunda ise 1 puanlık azalma görülmekle birlikte, VAS skoru hiç değişmeyen hastalar ve 3 puanlık azalma olan hastalar görülmektedir. Çalışma grubunda kontrol grubuna göre tedavi sonrasında VAS skorunda azalma daha fazladır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.004$ ) (Tablo-IV).

**Tablo IV.** VAS, DASH ve HAQ ölçekleri için son değerlendirme ve ilk değerlendirme arasındaki değişimim (fark skoru=son-ilk) gruplar arasında karşılaştırılması

Skorlar [median(min:max)]	Çalışma (n=42)	Kontrol (n=31)	P
Vas	-2 (-5 : 0)	-1 (-3 : 0)	0.004
Dash	0 (-11 : 5)	0 (-10 : 10)	0.773
Haq	0 (-20 : 0)	0 (-20 : 0)	0.723

DASH ve HAQ skorları bakımından son ölçümde ilk ölçüme göre değişim bakımından anlamlı bir farklılık görülmemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo-IV).

## Tartışma

Çalışmamızın en önemli sonucu hastane ve evde uygulanan peloidoterapi uygulamalarında hastane grubunda uygulayan hastaların VAS skorlarında evde uygulayanlara göre anlamlı oranda azalma gözlenmiştir. Ancak DASH-T ve HAQ skorlarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çeşitli nedenlerle hastaneye gelemeyen hastaların peloid tedavisi sonunda varolan ağrısındaki azalma; hastanede peloid ünitesinde tedavi alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azdır.

Tefner ve ark'nın yaptığı kronik omuz ağrılı 46 hastalık bir çalışma yapmışlar. Hastalar 23'er kişilik iki tedavi grubuna ayrılmış. Kontrol grubuna fizik tedavi seanslarına girmiş, diğer gruba da balneoterapi uygulanmış. Çalışmanın sonuçlarına baktığımızda iki grup-

ta da ağrı ve fonksiyonellik skorlarında iyileşme saptanmıştır. Balneoterapi grubundaki değişiklikler daha fazla olduğu görülmüştür<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda hastalarımızın VAS değerlerinde hastane peloidoterapi grubundaki değişiklikler ev peloidoterapi grubuna göre daha fazla azalmıştır. Ancak bizim çalışmamızda fonksiyonel durumlarda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Şen ve ark'nın yaptığı subakromial sıkışma sendromlu 29 hastalık bir çalışmada hastalara 45°C sıcaklığında ve 30 dakika süre ile günde bir seans lokal peloid paket uygulandı. Tedaviye hafta içi beş gün olarak üç hafta 15 seans devam edildi Ağrının şiddetini değerlendirmek için Görsel Analog Skala (VAS) ve omuz fonksiyonlarını değerlendirmek için Constant, UCLA ve Omuz Özürlülük Skorlaması (OÖS) kullanıldı. Hastalar tedavi öncesi, tedavi sonrası ve üçüncü ayın sonunda yeniden değerlendirildi. Tedavi sonrası ve üçüncü ayın sonundaki kontrollerde VAS, Constant, UCLA, OÖS parametrelerinde anlamlı düzelme saptandı<sup>9</sup>. Ağrı durumlarındaki değişiklik çalışmamızla uyumludur.

Kas iskelet sistemi hastalıklarında kullanılan balneoterapinin bir çeşidi olan peloidoterapi ile ilgili yüz güldürücü sonuçlar elde edilmektedir. Yurdumuzda balneoterapi ve peloidoterapi açısından zengin bir ülkedir. Peloidoterapi ağrıyı iyileştirmekte ve hastalıkların akut fazlarını önlemektedir. Peloidoterapi termal uyarı sonucu noradrenalin, kortizol ve b-endorfinlerin serum seviyelerini ve doku düzeylerini arttırarak antienflamatuar ve analjezik etki oluşturur<sup>10</sup>. Uygulama sırasında derin kaslarda kan akımı artar, dokulardaki artmış oksijen sonucu kemik, eklem ve dokularda iyileşme patansiyeli artar<sup>11</sup>. Ayrıca balneoterapi ve peloidoterapinin anksiyete ve depresyon üzerine de yararlı etkileri vardır. Bunlara dayalı olarak da ağrı ve fonksiyonellikte ilerlemeler kaydedilmiştir<sup>12</sup>.

Şen ve ark'nın diz osteoartritli ve kronik bel ağrılı hastalarda yapmış olduğu çalışmalarda da lokal peloid uygulamalarının ağrı ve fonksiyonel durum parametrelerinde anlamlı düzelmeler sağladığı ve yaşam kalitesini arttıran bir yöntem olarak güvenle kullanılabilceği sonucuna varılmıştır<sup>13,14</sup>.

Peloidoterapi hidroklimatoloji kliniklerinde kullanılmasına rağmen ülkemizde bu tür kliniklerin sayısı azdır. Bu tedavinin olumlu sonuçları günden güne çeşitli yayınlara kanıtlanmaktadır. Fizik tedavi kliniklerimizde kullanımı kısıtlıdır. Bu açıdan bu tedaviye olan farkındalığın artırılarak standart tedavi protokollerine alternatif tamamlayıcı tedavi yöntemi olarak eklenmesi yerinde olacaktır. Yaptığımız çalışmada hastane grubundaki peloidoterapi uygulamalarında ev peloidoterapi uygulamalarına göre daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamız çok küçük bir örneklem üzerinde kısa dönem sonuçları değerlendirmiştir, bu ve benzeri çalışmaların vaka sayısı artırılarak uzun dönem çalışmalarla desteklenmesi uygun olacaktır.



### Kaynaklar

1. Akgün K. [Shoulder Pains]. In: Tüzün F, Eryavuz M, Akarınmak Ü, eds. Hareket Sistemi Hastalıkları. 1st ed. Istanbul: Nobel Tıp Bookstores; 1997. p.193-210
2. Cools MA, Johansson FR, Borms D, Maenhout A. Prevention of shoulder injuries in overhead athletes: a science-based approach. *Braz J Phys Ther*, 2015;19 (5): 331-339.
3. Dong W, Goost H, Lin XB, et al. Treatments for shoulder impingement syndrome *Medicine*, 2015; 94 (10): 1-17.
4. Yuruk O. Omuz Rehabilitasyonunda Kullanılan Fiziksel Ajanlar ve Elektroterapi Yöntemleri. G. Baltacı (Ed.), Omuz Yaralanmalarında Rehabilitasyon, Pelikan Yayıncılık, Ankara, 2015.
5. M.Z. Karagülle, Thermal, mineral and thermo-mineral waters for hot springs, in: *Balneologia and Thermal Spring Medicine*, M.Z. Karagülle, ed., (Turkish book) Nobel press, Istanbul, 2002, pp. 37-50.
6. Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis-a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39: 894-902.
7. Düger T, Yakut E, Öksüz Ç, Yörükkan S, Bilgütay BS, Ayhan Ç, ark. Kol, omuz ve el sorunları anketi Türkçe uyarlamasının güvenilirliği ve geçerliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2006;17(3):99,107.
8. Tefner IK, Kovács C, Gaál R, Koroknai A, Horváth R, Badrudin RM, Borbély I, Nagy K, Bender T. The effect of balneotherapy on chronic shoulder pain. A randomized, controlled, single-blind follow-up trial. A pilot study. *Clin Rheumatol*. 2015 Jun;34(6):1097-108. doi: 10.1007/s10067-013-2456-3. Epub 2013 Dec 17.
9. Şen U, Karagülle M, Erkorkmaz Ü. Subakromial Sıkışma Sendromlu Hastalarda Balneoterapinin Etkinliği. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2010;30(3).
10. Bender T, Karagülle Z, Bálint GP, Gutenbrunner C, Bálint PV, Sukenik S. Hydrotherapy, balneotherapy, and spa treatment in pain management. *Rheumatol Int* 2005;25(3):220-4.
11. Becker BE (2009) Aquatic therapy: scientific foundations and clinical rehabilitation applications. *PM R* 1:859-872
12. Dubois O, Salamon R, Germain C, Poirier MF, Vaugeois C, Banwarth B, Mouaffak F, Galinowski A, Olié JP. Balneotherapy versus paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. *Complement Ther Med* 2010;18:1-7.
13. Şen U, Karagülle M.Z, Karagülle M. The efficacy of peloidotherapy on knee osteoarthritis. *Türk Romatoloji Derg* 2007;(2)22:55-9.
14. Şen U, Karagülle M.Z, Karagülle M, Erkorkmaz Ü. [The efficacy of peloidotherapy on the patients with chronic low back pain]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(1):5-11.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin Kombinasyonunun Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Erdem ÇUBUKÇU<sup>1</sup>, Birol OCAK<sup>1</sup>, Ömer Fatih ÖLMEZ<sup>2</sup>, Adem DELİGÖNÜL<sup>3</sup>, Turgut KAÇAN<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul.

<sup>3</sup> İnegöl Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İnegöl, Bursa.

<sup>4</sup> S.B.Ü. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Bursa.

### ÖZET

Tüm dünyada meme kanseri kadınlarda kanserin ve kanser ilişkili ölümlerin en sık nedenidir. Meme kanserli hastaların %17-30 HER2 overekspresyonu olup hastalık, kötü prognoz, hastalık progresyon riskinde artış, genel sağkalım ve progresyona kadar geçen sürenin her ikisinde azalma ile birliktedir. Lapatinib, HER2 ve epidermal büyüme faktör reseptör(EGFR) ün ilk dual tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu çalışma da antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavisi sonrasında progresse olan metastatik meme kanserli hastalarda kapesitabin ve lapatinib kombinasyonunun etkisini ve tolerabilitesini inceledik. Medyan yaş 56 (34-76) olan toplam 24 hasta dosyası Eylül 2010-Mayıs 2018 arasında 3 merkezde retrospektif olarak incelendi. Tüm hastalar taksan ve antrasiklin içeren kemoterapi ve trastuzumab sonrası progresse olan HER2 pozitif metastatik meme kanseri hastalarıdır. Genel cevap oranı %29.1, 2 komplet yanıt (CR, 8.3%), 5 parsiyel yanıt (PR, 20.8%) ve 7 stabil hastalık (SD, 29.1%) olmak üzere sağlandı. Kapesitabin ve lapatinib kombinasyon tedavisi antrasiklin, taksan ve trastuzumab tedavisi sonrasında progresse olan metastatik meme kanserli hastalarda etkili ve iyi tolere edilmiştir.

### Anahtar Kelimeler:

### Retrospective Evaluation of the Efficacy of Lapatinib Capecitabine in the Treatment of Metastatic Breast Cancer

### ABSTRACT

Worldwide, breast cancer is the most common malignancy and cause of cancer-related death in women. In the 17%–30% of breast cancer patients who overexpress ErbB2 (HER2), the disease is associated with poorer prognosis, greater risk for disease progression and reductions in both progression free survival (PFS) and overall survival (OS). Lapatinib is the first dual tyrosine kinase inhibitor of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2/neu) and epidermal growth factor receptor (EGFR). The present study evaluated the efficacy and tolerability of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with metastatic breast cancer (MBC) who progressed after therapy with trastuzumab, a taxane and/or anthracycline. A total of 24 patients with a median age of 56 (34-76) were evaluated retrospectively in 3 centers between September 2010 and May 2018. All the patients had HER2 positive MBC progressing after trastuzumab and chemotherapy including an anthracycline and/or taxane. An overall response rate (ORR) of 29.1% was achieved including 2 complete responses (CR, 8.3%), 5 partial responses (PR, 20.8%), and 7 stable disease (SD, 29.1%). Lapatinib and capecitabine combination therapy is effective and well tolerated in patients with MBC who had progressive disease after trastuzumab, taxane, and/or anthracycline therapy.

### Key Words:

Geliş Tarihi: 20 Kasım 2018  
Kabul Tarihi: 20 Aralık 2018

Dr. Erdem ÇUBUKÇU  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0532 524 55 31  
E-posta: erdemcubukculudag.edu.tr

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser olup tüm dünyada kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır<sup>1</sup>. Metastatik meme kanseri kadınlarda en sık kanser ilişkili ölüm nedenidir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 400.000 kadın metastatik meme kanseri nedeni hayatını kaybetmektedir. Günümüzde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen metastatik meme kanseri mevcut tedavi modaliteleri ile kür sağlanabilen

bir hastalık değildir. Bu evredeki hastalarda tedavideki amaç progresyona kadar geçen süre ile genel yaşam süresini uzatmak, tümör büyümesini önlemek, semptom ve palyasyonu sağlamaktır.

Meme kanserleri; klinik, morfolojik, immunohistokimyasal özelliklerine göre farklı gruplara ayrılır. Son yıllarda meme kanserlerinin tanı ve tedavisinde östrojen/progesteron reseptör varlığı ve Cerb B2 boyanma düzeyi önem kazanmıştır. Tüm meme kanserlerine baktığımızda insan büyüme faktör reseptörü 2 (HER2) yaklaşık %15-20 lik kısmını oluşturmaktadır<sup>2,3</sup>. HER2 pozitifliği olan hastalarda prognoz kötü olup daha kötü genel yaşam süreleri daha kısa olmaktadır<sup>4,5</sup>. HER2 temelli tedavilerin metastatik meme kanserinde kullanılmaya başlanması ile beraber progresyona kadar sürelerde ve hastaların genel yaşam sürelerinde belirgin iyileşmeler sağlanmıştır. Metastatik meme kanserinde 1. basamak tedavide yaygın olarak kullanılan trastuzumab ve pertuzumab bu hastalarda yaşam sürelerine önemli derecede katkı sağlamış olup bu tedaviler altında progresyon gelişen hastalarda 2. basamak tedavide yine HER2 temelli ilaçların kullanılması ile beklenen yaşam sürelerinde belirgin faydalar sağlanmıştır<sup>6,7</sup>.

Lapatinib, HER2 ve epidermal büyüme faktör reseptör 1 in her ikisini de inhibe eden tirozin kinaz inhibitörüdür<sup>8</sup>. Bir çok çalışma göstermiştir ki metastatik meme kanserinde hem kemoterapi hemde hormonoterapi ile kombine olarak ya da monoterapi kullanıldığında etkinliği gösterilmiş bir ajandır<sup>9,10</sup>. Genellikle iyi tolere edilen bir ajan olup yan etkileri kolay yönetilebilmektedir. Trastuzumab tedavisi altında progresse olan metastatik meme kanserlerinde yeni ajanlar daha sıklıkla tedavi de kullanılmaya başlanılmış olsa da lapatinib ikinci basamak ve sonrasında gerek monoterapi de gerekse kapesitabin ile kombinasyon tedavisinde kullanılmaktadır<sup>11,12</sup>.

Biz bu çalışmada merkezimizde lapatinib tedavisinin yaştan bağımsız olarak trastuzumab altında progresyon gelişen hastalarda 2. basamak ve sonrasında tek ajan yada kombinasyon tedavisinde kullanımı ile ilgili deneyimlerimizi retrospektif olarak paylaşmayı amaçladı.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Eylül 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, başvurmuş trastuzumab, taxan, antrasiklin kemoterapileri sonrasında progresyon gelişen ve tedavide lapatinib kapesitabinle tedavi edilen HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya sadece metastatik olup daha öncesinde trastuzumab tedavisi altında progresyon gelişen hastalar dahil edildi.

HER2 pozitifliği immunohistokimyasal boyanma olarak 3 pozitif ya da 2 pozitif olup Fluorescence In Situ Hybridisation (FISH) ile saptanmıştır. Hastalarda cevap değerlendirmeleri Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) kriterlerine göre yapılmıştır.

Tedavide lapatinib dozu 1250 mg/gün sabit doz devamlı ve kapesitabin dozu 2000 mg /m<sup>2</sup> gün 14 gün verilip 1hafta boş geçilmiş siklus 21 günde bir tekrarlanmıştır. Yan etki durumuna göre doz modifikasyonları yapılmıştır.

Yan etki ölçümleri National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) skorlama ile yapılmıştır. Hastalarda kardiyak değerlendirme tedavi önce yapılmış ve hastaların kardiyak fraksiyonları ekokardiyografi ile ölçülmüştür.

## Bulgular

Ocak 2010 ve Eylül 2018 meme kanseri tanısı almış ve HER2 pozitif metastatik meme kanserli tüm hastalar tarandı ve 24 hasta değerlendirildi. Hastaların ortalama yaşı 56 (34-76) idi. Hastalardan 12 tanesi (%50) 2. basamak tedavide, 6 tanesi (%25) 3. basamak tedavide ve diğer hastalar 4. basamak ve sonrasında lapatinib + kapesitabin almışlardır. (Tablo I) Hastalardan 4 tanesi (%16.6) tedaviye devam ediyor olup 2 hastada (%8.3) tedavi süresi 2 yılın üzerindedir. 2 hastada (%8.3) komplet yanıt, 5 hasta (%20.8) parsiyel yanıt, 7 hastada (%29.1) stabil hastalık elde edilirken, 10 hastada (%41.6) progresif hastalık saptanmıştır. Tedavinin genel cevap oranları %29.1 iken, klinik fayda oranı %58.4 olarak bulunmuştur. Medyan progresyona kadar geçen süre 8 ay iken medyan genel yaşam süresi 13 ay bulunmuştur. (Tablo II) Hastalardan 6 tanesi (%25) tedaviye başlamadan önce kranial metastazı mevcut iken, 4 tanesinde (%16.6) takiplerinde kranial metastataz gelişmiştir.

**Tablo I.** Hasta genel özellikleri

Hasta sayısı	24
Medyan yaş	56 (34-76)
Tedavi basamağı	
2.basamak	12 tanesi (%50)
3.basamak	6 tanesi (%25)
4. basamak ve ötesi	6 tanesi (%25)

**Tablo II.** Tedavi cevap oranları

Yanıt oranları	
Komplet yanıt	2 (%8.3)
Parsiyel yanıt	5 (%20.8)
Stabil hastalık	7 (%29.1)
Progresif hastalık	10 (%41.6)

## Metastatik Meme Kanseri Tedavisinde Lapatinib Kapesitabin

Kombinasyon tedavisi genellikle iyi tolere edildi. En sık gözlenen yan etkiler yorgunluk diyare el ayak sendromu ve kusma olarak saptandı. 3 hasta grade 3 ve üstü diyare nedeniyle tedaviye devam edemedi. 2 hastada total 1000 mg lapatinib dozu ile tedaviye devam edildi. Kapesitabine bağlı bir hastada grade 4, 3 hastada grade 3 el ayak sendromu gelişti. Toplam 6 hastada el ayak ve mukozit nedeniyle kapesitabin dozu 1500 mg/m<sup>2</sup> günlük doza inildi. Hastalarda yönetilebilir nötropeni görülmele beraber febril nötropeni gözlenmedi. (Şekil I)



Şekil 1.  
El ayak sendromu gelişen hastada tırnak deformitesi ve ciltte deskuamasyon

## Tartışma

Metastatik meme kanserinde 1. basamak tedavide son yıllarda standart tedavi haline gelen trastuzumab ve pertuzumab yaşam sürelerine önemli derecede katkı sağlamış olsada tam kür edilen hasta sayısı çok azdır<sup>13-15</sup>. Bu tedaviler altında progresyon gelişen hastalarda 2. basamak tedavide yine HER2 temelli ilaçların kullanılması ile beklenen yaşam sürelerinde belirgin faydalar sağlanmıştır<sup>16,17</sup>. Laptinib ve kapesitabin kombinasyon tedavisi 2. basamakta yaklaşık 10 yıldır ülkemizde kullanılmakla birlikte son yıllarda yeni nesil anti HER2 tedavilerden trastuzumab emtansine (TDM-1) kullanılmaya başlanması ile beraber hastalarda kullanım daha ileri basamaklara kalmıştır.

Retrospektif olan deneyimizde trastuzumab, taxan, antrasiklin kemoterapileri sonrasında progresyon gelişen metastatik HER2 pozitif meme kanseri hastalarında lapatinib ve kapesitabin kombinasyonunun iyi tolere edildiği ve cevap oranlarını %29.1 olarak saptadık. Yapılan iki büyük çalışma olan Lapatinib Expanded Access Program<sup>18</sup> ve EGF100151<sup>19</sup> çalışmaları ile kıyaslandığında yan etki oranlarımızın ve genel cevap oranlarımızın daha az olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmamızın tek merkezli yapılan az hasta sayılı ve retrospektif küçük bir çalışma özelliğinden kaynaklanmakta olduğunu düşündürmektedir.

Metastatik meme kanserinde beyin metastazı sıklıkla karşılaşılan bir klinik durumdur. Genel olarak neredeyse tüm metastatik meme kanserli hastaların yaklaşık %10 oranında saptanabilirken triple negatif meme kanserinde otopsi serilerinde bu oran %30-40 oranlarına kadar çıkmaktadır. Trastuzumab tedavisi alan hastalarda nerdeyse üçte bir oranında kranial metastaz gelişebilmektedir. Bazen klinik olarak tüm metastazlar tedavi altında cevaplı hatta tam yanıtı iken hastalarda yaygın kranial metastaz gelişebilmektedir<sup>20-22</sup>. Geyer ve arkadaşlarının 2006 yılında New England Journal of Medicine de yayınladıkları faz 3 çalışmada<sup>23</sup> tek ajan kapesitabin tedavisine lapatinib eklendiğinde kranial metastazlı hastalar da daha etkin yanıt aldıklarını göstermişlerdir. Çalışmamızda 6 hastada tedaviye başlarken beyin metastazı saptanmış olup tedavi altında 2 hastada yeni beyin metastazı gelişmiştir.

Retrospektif olan çalışmamızda en sık gözlenen yan etkiler literatüre benzer şekilde yorgunluk, diyare, el ayak sendromu ve kusma olarak saptandı. 3 hasta da grade 3 ve üstü diyare nedeniyle tedaviye devam edemedi. Kapesitabine bağlı 1 hastada grade 4, 3 hastada grade 3 el ayak sendromu gelişti. Toplam 6 hastada el ayak ve mukozit nedeniyle kapesitabin dozu düşürülmüş ya da doz atlanması yapılmış olduğu saptandı. Hastalarda yönetilebilir nötropeni görülmele beraber febril nötropeni gözlenmedi. Kardiyak problem nedeniyle tedaviye devam edememe durumu saptanmadı. Çalışmamızda yan etkiler incelendiğinde literatürle kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur. Bu durum retrospektif bu çalışmada yan etkilerin düzenli not edilmemesine bağlı olabilir. Çalışmamızda altmış beş yaş üstü 4 hastada da benzer sonuçlar elde edilmiş olup 1 hasta ishale bağlı lapatinib dozunu 750 mg olarak devam etmiştir.

Sonuç olarak, metastatik meme kanserinde yeni tedavilerin kullanılmaya başlanması ile beraber genel yaşam sürelerinde belli oranda düzelmeler sağlanmıştır. Özellikle HER2 pozitif metastatik meme kanserli hastalarda bu fayda kayda değer derecede yüksektir. Bu hastalarda tedavinin tüm aşamalarında HER yolunun inhibe edilmesi önemlidir. Günümüzde 2 basamak tedavide her ne kadar yeni ajan bir olan TDM-1 tercih edilse de, uygun hastalarda 2. basamakta ya da sıralı tedavide sonraki basamaklarda HER2 inhibisyonu için kolay yönetilebilir yan etki ve kullanım kolaylığı ile lapatinib kapesitabin kombinasyonu seçenek olarak yerini korumaktadır.

## Kaynaklar

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics,2016. CA Cancer J Clin2016;66:7-30.
2. Zahnow CA. ErbB receptors and their ligands in the breast. Expert Rev Mol Med 2006; 8: 1-21.

3. Zhang H, Berezov A, Wang Q et al. ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest* 2007; 117: 2051–58
4. Badache A, Goncalves A. The ErbB2 signaling network as a target for breast cancer therapy. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2006; 11: 13–25.
5. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA et al. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707–12.
6. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2015; 19:372(8):724-34.
7. Gamucci T, Pizzuti L, Natoli C, Mentuccia L, Sperduti I, Barba M, A multicenter RETrospective observational study of first-line treatment with PERTuzumab, trastuzumab and taxanes for advanced HER2 positive breast cancer patients. *RePer Study. Cancer Biol Ther.* 2018; 7:1-9.
8. Medina PJ, Goodin S. Lapatinib: a dual inhibitor of human epidermal growth factor receptor tyrosine kinases. *Clin Ther.* 2008;30(8):1426-47.
9. Johnston S, Pegram M, Press M et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 Trial. Abstract presented at 31st Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 10–14, 2008;
10. Ro J, Park S, Kim S, et al. Clinical outcomes of HER2-positive metastatic breast cancer patients with brain metastasis treated with lapatinib and capecitabine: an open-label expanded Access study in Korea. *BMC Cancer.* 2012;28;12:322-3.
11. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as firstline treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:5544–52.
12. Gomez HL, Doval DC, Chavez MA, et al. Efficacy and safety of lapatinib as firstline therapy for HER2-amplified locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2999–3005
13. Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2–positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:2078–99.
14. Leung HWC, Leung JH, Chan ALF. Efficacy and safety of a combination of HER2-targeted agents as first-line treatment for metastatic HER2-positive breast cancer: a network meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17(1):1-7.
15. Tian T, Ye J, Zhou S. Effect of pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel inHER2-positive metastatic breast cancer: A meta-analysis . *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017;55(9):720-727.
16. Perez EA, Barrios C, Eiermann W et al. Trastuzumab Emtansine With or Without Pertuzumab Versus Trastuzumab Plus Taxane for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Advanced Breast Cancer: Primary Results From the Phase III MARIANNE Study. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 10;35(2):141-48.
17. Fabi A, De Laurentiis M, Caruso M, et al.. Efficacy and safety of T-DM1 in the 'common-practice' of HER2+ advanced breast cancer setting: a multicenter study. *Oncotarget* 2017 18;8(38):64481-89.
18. Capri G, Chang J, Chen SC, et al. An open-label expanded access study of lapatinib and capecitabine in patients with HER2-overexpressing locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2010;21(3):474-80.
19. Cameron D, Casey M, Press M, et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112:533–43.
20. Clayton AJ, Danson S, Jolly S, et al. Incidence of cerebral metastases in patients treated with trastuzumab for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2004;91:639–43.
21. Lin NU, Bellon JR, Winer EP. CNS metastases in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:608–17.
22. Cetin B, Benekli M, Oksuzoglu B, et al. Lapatinib plus capecitabine for brain metastases in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer. *Oncologie* 2012;35:740–45.
23. Geyer CE, Orster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer *N Engl J Med.* 2006;355:2733– 43.

## Kronik Ürtikerli Hastalarda Etyolojik Faktörlerin Değerlendirilmesi

Ümmühan ŞEKER<sup>1</sup>, Esra ÖZSOY ADIŞEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

### ÖZET

Çalışmamızda kronik ürtiker (KÜ)'e neden olabilecek faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular, rutin tanısal testler ile otolog serum ve plazma deri testlerinin (OSDT ve OPDT) yeterliliği ve gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlandı. Çalışmaya altı haftadan uzun süre ürtiker ve/veya anjioödem semptomları tarifleyen 52 erişkin hasta dahil edildi. Tüm hastalar allerjik, otoimmün, enfeksiyöz ve dahili hastalıklar açısından tetkik edildi. Ürtiker-ürtikeryal vaskülit (ÜV) ayrımında kesin tanı histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Otolog serum ve plazma deri testi 51 hasta ve 28 sağlıklı gönüllüye uygulandı. Hastaların %32,7'sinde fiziksel ürtiker (FÜ) tespit edildi. Emosyonel stres, en sık (%75) tetikleyici olarak belirlendi. Kronik spontan ürtiker (KSÜ)'li hastalarda OSDT ve OPDT sırasıyla %55,5 ve %16 oranında pozitif bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,021$ ). Tiroid otoantikörleri ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0,031$ ). Fiziksel ürtiker, kronik ürtikeryal semptomlarla başvuran hastalarda öncelikle dışlanması gereken ürtiker alt tipidir. Hastalığın yönetiminde emosyonel stres kontrolü göz önünde bulundurularak hastalara gereken psikososyal destek sağlanmalıdır. Otolog serum deri testi pozitif olan hastaların tiroid otoimmünitesi açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Rutin ve geniş laboratuvar incelemelerinin yerine anamnez ve fizik muayene ile elde edilmiş verilere dayanılarak etyolojik araştırmalar planlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik ürtiker. Etyoloji. Tanısal testler. Otolog serum deri testi. Otolog plazma deri testi.

### Etiologic Factors in Patients with Chronic Urticaria

#### ABSTRACT

In our study, we aimed to evaluate the sufficiency and necessity of anamnesis, clinical findings, routine diagnostic tests, and autologous serum and plasma skin tests (ASST and APST) in determining the factors that may cause chronic urticaria. Fifty-two adult patients with urticaria and/or angioedema symptoms for more than six weeks were included in the study. All patients were investigated for allergic, autoimmune, infectious and internal diseases. Differential diagnosis of urticaria and urticarial vasculitis was made by histopathological evaluation. Autologous serum and plasma skin tests were applied to 51 patients and 28 healthy volunteers. Physical urticaria was detected in 32.7% of all patients. Emotional stress was the most frequent (75%) trigger. Autologous serum and plasma skin tests were found positive in 55.5% and 16% respectively in patients with chronic spontaneous urticaria and the difference was statistically significant ( $p = 0.021$ ). There was a statistically significant relationship between thyroid autoantibodies and ASST positivity ( $p=0.031$ ). Physical urticaria is the subtype of urticaria that should be excluded primarily in patients presenting with chronic urticarial symptoms. Psychosocial support should be provided to patients by taking emotional stress control into consideration in management of the disease. Patients with positive ASST should be evaluated for thyroid autoimmunity. Instead of routine and extensive laboratory studies, etiologic investigations should be planned based on the data obtained by anamnesis and physical examination.

**Key Words:** Chronic urticaria. Etiology. Diagnostic tests. Autologous serum skin test. Autologous plasma skin test.

Geliş Tarihi: 19 Ekim 2018  
Kabul Tarihi: 25 Aralık 2018

Dr. Ümmühan ŞEKER  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı,  
Görükle, BURSA  
Tel.: 0224 295 09 40  
E-posta: md.u.seker@gmail.com

Kronik ürtiker, genel popülasyonun %0,5-1'inde görülen ve altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjioödem atakları ile seyreden bir hastalık olup, hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir<sup>1</sup>. Hastalığın etyopatogenezinde ve tetiklenmesinde rolü olan faktörlerin tespiti ve uzaklaştırılması en ideal tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, KÜ'lü olguların %50'sinde spesifik bir tetikleyici faktör tespit edilememektedir<sup>2</sup>. Son yıllarda KÜ'lü hastalarda tarama esasına dayanan rutin incelemelerin yapılması yerine, tetkiklerin anamnez ve fizik muayene bulguları doğrultusunda

planlanması önerilmektedir<sup>3</sup>. Ancak hasta beklentisi ya da alta yatan bir hastalığın tanısının atlanması endişesiyle ayrıntılı laboratuvar testleri uygulanmaya devam edilmektedir.

Çalışmamızda, KÜ'ye neden olan faktörlerin tespitinde anamnez, klinik bulgular, OSDT, OPDT ve rutin laboratuvar tetkiklerinin yeterliliği ve gerekliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntemler

En az altı hafta süreyle tekrarlayan ürtiker ve/veya anjiödem yakınmaları nedeniyle değerlendirilen on sekiz yaş üstü 52 ardışık hasta prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Gebelik ve emzirme döneminde olan hastalar çalışma dışında tutulmuştur. Ototolog serum ve plazma deri testi için daha önce ürtiker atağı geçirmemiş, bilinen sistemik hastalığı ve ilaç kullanımı olmayan, yaş ve cinsiyet özellikleri çalışma grubundaki hastalara benzer 28 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam alınarak, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Standart bir anket formu ile hastaların sosyodemografik özellikleri, hastalık süreleri, ataklara eşlik eden semptom ve bulguları, olası tetikleyicileri, eşlik eden atopik ve sistemik hastalıkları, ilaç kullanımları, ailesel atopi öyküleri, başvuru anına kadar aldıkları tedaviler ve bu tedavilere yanıtları kaydedilmiştir.

Çalışmamızda hastalar klinik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır<sup>3</sup>. Anamnez ve klinik özellikleri ile FÜ düşünülen olgularda tanı provokasyon testleriyle doğrulanmıştır<sup>4</sup>. Ürtikeryal vaskülit tanısı histopatolojik değerlendirme ile konulmuştur. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda tam kan sayımı (CBC), açlık kan şekeri (AKŞ), karaciğer fonksiyon testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), tam idrar tetkiki (TİT), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C-reaktif protein (CRP), anti-streptolizin O (ASO), hepatit belirteçleri, tiroid fonksiyon testleri (TFT) ve tiroid otoantikörleri (Anti T, Anti TPO, Anti TSH reseptör blokeri), anti-nükleer antikor (ANA), kompleman (C3, C4) ve immünglobulin düzeyleri (IgA, IgG, IgM, IgE) incelemeleri yapılmıştır. Gizli enfeksiyon odaklarının tespitine yönelik hastalar boğaz kültürü, sinüs (Water's) grafisi, postero-anterior akciğer grafisi, dışkıda parazit taraması ve *H.pylori* enfeksiyonuna yönelik C14-üre nefes testi ile değerlendirilmiştir. Klinik şüphe varlığında olgular, kadın hastalıkları ve doğum, ağız ve diş sağlığı ve psikiyatri bölümlerine konsülte edilmiştir.

Deri prik testi, almakta oldukları antihistaminik ve/veya immünsüpresif tedavileri kesilebilen 18 hastaya, hastalığın remisyon döneminde uygulanmıştır; 11 inhalan ve 20 besin (Allermed Laborato-

ries&Allergenic Extracts, San Diego, CA, USA) olmak üzere toplam 31 standart allerjen kullanılmıştır. İşlemden on beş dakika sonra negatif kontrol ile reaksiyon yokluğunda allerjenin oluşturduğu endurasyon çapının 3 mm ve üzerinde olması durumunda yanıt pozitif kabul edilmiştir.

Hastalığın aktif döneminde toplam 51 hastaya OSDT ve OPDT uygulanmıştır. Bir hasta OSDT ve OPDT uygulamasını kabul etmemiştir. Ototolog serum ve plazma deri testi için 0,05 mL steril otolog serum, son konsantrasyonu 0,125 mol/L olacak şekilde trisodymsitrat ile muamele edilmiş otolog plazma, negatif kontrol (%0,9 serum fizyolojik ve 0,105 M trisodyum sitrat) ve pozitif kontrol (10 mg/mL histamin) kullanılmıştır<sup>5</sup>. Serum fizyolojik ve trisodyum sitrat ile reaksiyon yokluğunda, otolog serum ve plazmanın neden olduğu eritemli papülün çapının 1,5 mm'den büyük olması durumunda testler pozitif kabul edilmiştir.

**Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi:** Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11.5 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) olarak; kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle, medyan değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-Whitney U testiyle araştırılmıştır. Kategorik değişkenler, Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Kronik spontan ürtiker grubunda OSDT ve OPDT prevalansları arasındaki farkın önemliliği ise McNemar testiyle değerlendirilmiştir. Sonuçlar  $p < 0,05$  için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

**Demografik/Klinik Özellikler:** Çalışmamıza %34,6'sı (n=18) erkek, %65,4'ü (n=34) kadın toplam 52 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın yaşı 20 ile 79 arasında değişmekte olup yaş ortalaması  $41,3 \pm 13,6$  dır.

Hastaların %36,5'i (n=19) KSÜ, %32,7'si (n=17) FÜ, %19,2'si (n=10) ÜV, %5,8'i (n=3) kronik epizodik ürtiker (KEÜ), %5,8'i (n=3) ürtikerin eşlik etmediği anjiödem (ÜEA) tanısı almıştır. Fiziksel ürtikerli hastaların %88,2'sine (n=15) semptomatik dermatografizm (SD), %5,9'una (n=1) akkiz soğuk ürtikeri ve %5,9'una (n=1) kolinerjik ürtiker tanısı konulmuştur. Fiziksel ürtikerli hastaların %23,5'inde (n=4) eş zamanlı ikinci bir FÜ formu saptanmıştır. Kronik spontan ürtikerli hastaların %31,5'inde (n=6) ve ÜV'li hastaların %40'ında (n=4) ikinci bir ürtiker formu olarak SD ve/veya gecikmiş basınç ürtikeri tespit edilmiştir. Hastalık süresi medyan değeri 19 (4-480) ay olarak belirlenmiştir.



## Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

Kronik spontan ürtikerli olguların %73,7'si (n=14), FÜ'lü olguların %5,9'u (n=1), ÜV'li olguların %90'ı (n=9) ile KEÜ'lü olguların %100'üne (n=3) anjiödem tablosunun eşlik ettiği belirlenmiştir. Kronik spontan ürtikerli, KEÜ'lü ve ÜV'li hastalar arasında anjiödem sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=1,000).

En sık aspirin ve diğer non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİ) olmak üzere hastalarımızın %9,6'sı tarafından ilaçlar tetikleyici faktör olarak tanımlanmıştır. Şikayetlerini spesifik bir gıda tüketimi ile ilişkilendiren 12 hastada (%23) kuruyemiş, katkılı gıdalar ve deniz ürünleri tetikleyici olarak kaydedilmiştir. Diş-diş eti, üst solunum yolu ve genito-üriner sistem enfeksiyonları ile ürtikeryal ataklarını ilişkilendiren hasta oranı %7,7 (n=4) olarak belirlenmiştir. Kadın olguların %5,9'u (n=2) şikayetlerinin premenstrüel dönemde artış gösterdiğini bildirmiştir. Yünlü kıyafetler, iki hasta (%5,9) tarafından kontakt tetikleyici olarak belirtilmiştir.

Kronik spontan ürtikerli hastalar arasında kişisel ve ailesel atopi öyküsü, sırasıyla %5,2 (n=1) ve %31,5 (n=6) hasta tarafından bildirilmiştir.

Olguların %19,2'si (n=10) eş zamanlı otoimmün bir hastalığa sahip olduğunu ifade etmiştir.

**Fizik Muayene Bulguları:** Beş olguda dermatofit enfeksiyonu, üç olguda akne, bir olguda vitiligo, bir olguda rekürren aftöz stomatit ve bir olguda verruka vulgaris olmak üzere olguların %23'8'inde (n=10) ürtikere eşlik eden başka bir dermatolojik hastalık saptanmıştır.

İlgili bölümlerce değerlendirme sonucu hastaların %21,1'inde (n=11) dental, kadın hastaların %26,4'ünde (n=9) vajinal enfeksiyon tespit edilmiştir.

Emosyonel uyarıların atakların başlamasına ve mevcut atağın şiddetlenmesine etkisi sorgulandığında, hastaların %75'i (n=39) emosyonel stresin hastalığın seyir ve şiddetini etkilediğini belirtmiş ve psikiyatri bölümüne konsülte edilmiştir. Bir hasta psikiyatrik değerlendirmeyi kabul etmemiştir. Ürtiker alt grupları arasında tanımlanmış psikiyatrik bozuklukların görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo I).

**Tablo I.** Tanı gruplarına göre hastaların tanımlanmış psikiyatrik bozuklukları

Tanı	KSÜ (n=19) n (%)	FÜ (n=16) n (%)	ÜV (n=10) n (%)	ÜEA (n=3) n (%)	p
Depresyon	5 (%26,3)	4 (%25)	4 (%40)	-	0,657
Yaygın anksiyete bozukluğu	1 (%5,2)	-	-	-	-
Obsesif kompulsif kişilik özelliği	2 (%10,5)	3 (%18,7)	-	-	0,570
Algılanan stres	3 (%15,8)	4 (%25)	2 (%20)	3 (%100)	0,330
Alkol bağımlılığı	-	-	1 (%10)	-	-
Patoloji saptanmayan	4 (%21,0)	1 (%6,2)	1 (%10)	-	-

\*her bir durum için kolon yüzdesi

**Laboratuvar Bulguları:** Hastalarımızın laboratuvar bulguları detaylarıyla Tablo II'de gösterilmiştir. Laboratuvar bulgularında anormal değerler saptanan olgu sayısı az olduğundan sadece ESR ve CRP değerleri yönünden KSÜ, FÜ ve ÜV alt grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı değerlendirilmiştir.

**Tablo II.** Tanı gruplarına göre hastaların laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	Kronik spontan ürtiker (n=19)	Fiziksel ürtiker (n=17)	Ürtikeryal vaskülit (n=10)	Kronik epizodik ürtiker (n=3)	ÜEA (n=3)	p
CBC anormallikleri	3	2	2	3	-	
AKŞ yüksekliği	1	2	1	-	-	
KCFT anormallikleri	3	-	1	-	1	
BFT anormallikleri	-	-	-	-	-	
TİT anormallikleri	2	-	-	-	-	
ESR yüksekliği	7	1	4	1	-	0,049*
CRP yüksekliği	13	2	6	2	-	0,003*
ASO yüksekliği	-	-	-	-	-	
TFT anormallikleri	2	-	-	-	-	
Tiroid otoantikörleri	5	6	3	1	1	
Hepatit belirteçleri	-	1	-	-	1	
HIV pozitifliği	-	-	-	-	-	
ANA pozitifliği	3	5	-	-	-	
IgE yüksekliği	1	-	-	-	-	
Hipokomplementemi	-	-	-	-	1	
Gamopati	-	-	-	-	-	
Gaytada parazit**	-	-	1	-	-	

\* KSÜ, FÜ ve ÜV grupları arasında

\*\* 51 olguda, en az 1 değerlendirme

CBC:Hb (11-17,5) g/dL>), Beyaz küre (4,5-11x10.97/uL), Trombosit (130-400 x10.97/uL)

AKŞ:(70-100 mg/dl)

KCFT:AST: 0-40 U/L, ALT: 0-40 U/L, Alkalen fosfataz:53-141 U/L, GGT:0-50 U/L, T.bilirubin:0,2-1,3 mg/dl, D.bilirubin:0-0,5 mg/dl

BFT:BUN:5-25 mg/dl, Kreatinin:0,5-1,4 mg/dl

TİT:Hematüri, piyüri bulgularından en az birinin varlığı

ESR:(0-20 mm/h);CRP:(0-6 mg/L)

ASO:(0-200 IU/ml)

TFT:sT3:2,3-4,2 pg/ml, sT4: 0,89-1,76 ng/dl, TSH:0,35-5,5 mIU/ml

Tiroid otoantikörleri: Anti T:0-60 U/ml, Anti TPO: 0-60 U/ml

ANA:(+ ile ++++ arasında)

Total C3:79-152 mg/dl Total C4:16 -38 mg/dl

Total IgG:751-1560 mg/dl, Total IgM: 46-304 mg/dl, Total IgA:82-453 mg/dl, Total IgE:10-506 IU/ml

**Diğer incelemeler:** Hastaların %55'inin (n=29) sinüs (Water's) grafisinde mukozal kalınlaşma veya havalanmada azalma bulgularından en az biri izlenmiş olup hiçbirinde polipoid kalınlaşma, hava-sıvı seviyesi ve tam opasifikasyon izlenmemiştir. Grafisinde patolojik bulgu tespit edilen hastaların %19,2'si (n=10) eşlik eden sinonazal semptomlar nedeni ile kronik sinüzit tanısı almıştır.

Olguların %94'ünün (n=49) postero-anterior akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmaz iken bir olguda kostofrenik sinüs küntlüğü, bir olguda şüpheli nodül ve bir olguda retikülodümler dansite artışı saptanmıştır.

Olgularımızın %57,7'sinde (n=30) C14-üre nefes testi ile *H.pylori* pozitifliği tespit edilmiştir. *H.pylori* enfeksiyonu belirlenen olguların %50'sinde hastalık semptomatik seyretmiştir. Kronik spontan ürtiker grubunun %52,6'sında (n=10), FÜ grubunun %58,8'inde (n=10) pozitiflik tespit edilmiş olup ürtiker alt grupları arasında *H.pylori* enfeksiyonu görülme sıklığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,544).

**Deri Testleri:** Deri prik testi uygulanabilen 18 hastanın %27,8'inde (n=5) en az bir allerjene karşı pozitif reaksiyon saptanmıştır. Bu beş hastanın ikisinde aeroallerjenler ile, birinde gıda allerjenleri ile, diğer ikisinde ise hem aeroallerjen hem de gıda allerjenleri ile pozitif reaksiyon elde edilmiştir.

Kronik spontan ürtiker ile yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından bu gruptan farklı olmayan (p=0,874) sağlıklı kontrol grubunun OSDT ve OPDT sonuçları Tablo III'te belirtilmiştir. Kronik spontan ürtikerli bir hasta otolog serum ve plazma deri testi uygulanmasını kabul etmediği için 18 KSÜ'lü hasta değerlendirilmiştir. Kronik spontan ürtikerli hasta grubunda OSDT'nin OPDT'ye göre pozitif olma oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (p=0,021). Otolog serum ve plazma deri testi uygulanan 17 FÜ'lü hastanın birinde negatif kontrol alanında reaksiyon saptanması üzerine 16 hastanın sonucu değerlendirmeye alınmıştır. Fiziksel ürtikerli 16 hastanın %31,2'sinde (n=5) OSDT pozitif, %68,8'inde (n=11) negatif; OPDT ise %6,2'sinde (n=1) pozitif, %93,8'inde (n=15) negatif tespit edilmiştir. Kronik spontan ürtiker ile FÜ grupları arasında OSDT ve OPDT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (sırasıyla p:0,193 ve p=0,401).

Kronik spontan ürtiker grubunda olguların OSDT sonuçlarına göre klinik ve laboratuvar bulguları Tablo IV'te özetlenmiştir. Birinci basamak tedaviye yanıt verme yönünden OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (p=1,000).

**Tablo III.** Kronik spontan ürtiker grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında OSDT ve OPDT sonuçlarının karşılaştırılması

	Kronik spontan ürtiker (n=18)	Sağlıklı kontrol grubu (n=28)	p
OSDT			
Negatif	8 (%44,5)	20 (%71,4)	0,037
Pozitif	10 (%55,5)	8 (%28,6)	
OPDT			
Negatif	15 (%83,3)	28 (%100)	0,176
Pozitif	3 (%16,7)	-	

**Tablo IV.** Kronik spontan ürtiker grubunda OSDT sonuçlarına göre olguların klinik ve laboratuvar bulguları

Değişkenler	OSDT (-) (n=8)	OSDT (+) (n=10)	p
Yaş (yıl)**	36,5±11,7	33,2±13,4	0,179
Cinsiyet *			
Kadın	4 (%50)	7 (%70)	0,278
Erkek	4 (%50)	3 (%30)	
Hastalık süresi (ay)***	7 (4-262)	7 (5-120)	0,470
Anjiödem sıklığı*	4 (%57,1)	9 (%90,0)	0,156
ESR (mm/h)***	31 (5-65)	11 (6-31)	0,150
CRP (mg/L)***	9,6 (4,2-51,9)	9,3 (1,9-14,7)	0,347
TFT anormallığı*	2 (%28,6)	2 (%20,0)	1,000
Tiroid otoantikorları*	-	5 (%50,0)	0,031
ANA pozitifliği*	1 (%14,3)	2 (%20,0)	1,000
H.pylori pozitifliği*	5 (%62,5)	6 (%60,0)	1,000
Serum IgE düzeyi (IU/ml)***	59,6 (12-7860)	125 (31,9-258)	0,890

\*n (%), \*\* ortalama±ss, \*\*\* medyan (min-max)

## Tartışma

Kronik ürtiker, genel popülasyonda %0,5-1 sıklığında görülen, altı haftadan uzun süren ürtiker ve/veya anjiödem atakları ile seyreden bir hastalıktır<sup>1</sup>. Çalışmamızda olduğu gibi genel olarak kadınlarda ve 30-40 yaş grubunda daha sık görülmektedir<sup>6-9</sup>.

Çalışmamıza dahil olan 52 hasta, sıklık sırasına göre KSÜ (%36,5), FÜ (%32,7), ÜV (%19,2), KEÜ (%5,8) ve ÜEA (%5,8) şeklinde tanı almıştır. Hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde belirlediğimiz FÜ sıklığı, literatür verisi ile benzer olup (%13,2-33,2), KÜ etyolojisi araştırılırken ilk aşamada FÜ'nün dışlanması gerektiğini düşündürmektedir<sup>6,8-12</sup>. Çalışmamızda olgularımızın %19,2'si histopatolojik olarak ÜV tanısı almıştır. Literatürde KÜ'lü hastalarda ÜV sıklığı %2-20 arasında değişen oranlarda bildirilmekte; oranlar arasındaki büyük fark vaskülit tanısında kullanılan histopatolojik kriterlerin uniform olmayışına bağlanmaktadır<sup>13</sup>.

## Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

Kronik ürtikerde ilaç reaksiyonları sıklıkla psödoallerjik reaksiyonlarla gelişir. Literatürde KÜ etyolojisinde ilaçlar %1,2-9,1 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir<sup>1,6,7,11</sup>. Çalışmamızda hastalarımızın %9,6'sı ilaçları tetikleyici faktör olarak tanımlamış ve ilaç kullanımı ile alevlenme en sık aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar ile bildirilmiştir.

Çalışmamızda KSÜ'lü hastaların %27,8'sinde deri prik testi ile atopi belirlenmiştir. Ancak gerek gıda, gerekse aeroallerjenler ile pozitiflik saptanan hastaların hiçbirinde deri testi pozitifliği ürtiker kliniği ile ilişkilendirilmemiştir. Kronik ürtikerin IgE aracılı hipersensitivite reaksiyonlarından çok farklı nedenlerle gelişen bir inflamatuvar hastalık olduğu düşünülmekte ve anamnezde şüphelenilmedikçe deri prik testinin rutin olarak yapılması önerilmemektedir<sup>1</sup>.

Kronik ürtiker etyolojisinde enfeksiyöz hastalıkların rolü yüz yılı aşkın süredir tartışma konusu olmuştur<sup>14</sup>. Genel popülasyonla kıyaslandığında KÜ'lü hastalarda bakteriyel, viral, parazitik ve fungal enfeksiyon prevalansının daha yüksek olmadığı bilinmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz durumların eradikasyonunun faydasını bildiren çalışmalar mevcuttur<sup>14-17</sup>.

Çalışmamızda sadece iki (%3,8) hastada HBsAg pozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HCV antikor pozitifliği ise hastalarımızın hiçbirinde saptanmamıştır. Hepatit A, B ve C enfeksiyonlarının özellikle prodromal dönemlerinde akut ürtiker görülebilir. Bu nedenle ürtiker, viral hepatitlerin pre-ikterik semptomlarından biri kabul edilmektedir<sup>16,18</sup>. Bununla birlikte literatürde hepatit B virüsünün KÜ ile ilişkilendirildiği az sayıda olgu vardır<sup>16</sup>. Hepatit C enfeksiyonu ve KÜ arasında ise ilişki olmadığı düşünülmektedir<sup>14,18</sup>. Bu veriler, KÜ etyolojisi araştırılırken hastanın anamnez veya klinik bulguları spesifik olarak bir riske işaret etmiyorsa viral hepatit açısından tetkik edilmesinin gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Kronik ürtikerli hastalarda konvansiyonel radyolojik grafilerle tanısı konulmuş kronik sinüs enfeksiyonları %2-9 oranında bildirilmektedir. Bununla birlikte bu enfeksiyonların tedavisinin KÜ seyrine etkisi tartışmalıdır<sup>19</sup>. Çalışmamızda hastalarımız direkt grafi ile değerlendirilerek %55'inde patolojik bulgu saptanmıştır. Ancak sadece %19,2'si kronik sinüzit tanısı almıştır. Genel olarak kronik sinüzit tanısında konvansiyonel grafilerin sınırlı yararı olduğu kabul edilmekte, bulguların anamnez ve fizik muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>20</sup>.

Çalışmamızda dental enfeksiyonlar %21,1 oranında tespit edilmiştir. Dental enfeksiyonların eliminasyonu ile iyileşen KÜ'lü olgular bildirilmekle birlikte geniş serilerde yapılan çalışmalarda KÜ ile kronik dental enfeksiyonların ilişkisi desteklenmemiştir<sup>1,14,21</sup>.

Çalışmamızda 10 (%29,4) kadın hastada genitoüriner sistem enfeksiyonu tespit edilmiştir. Kozel ve ark., 220 KÜ'lü hastadan oluşan çalışmalarında 132 kadın

hastanın %19,6'sında vajinit, %13,6'sında sistit saptadıklarını ancak enfeksiyona yönelik tedavi sonrası KÜ seyrinde değişiklik izlemediklerini bildirmişlerdir<sup>6</sup>.

Son yıllarda KÜ ile ilişkili enfeksiyonlar arasında *H.pylori*'nin ön plana çıktığı görülmektedir. Çalışmamızda KÜ'lü hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu prevalansı %57,7 olarak saptanmıştır. Kronik ürtiker ve *H.pylori* enfeksiyonu arasında nedensellik ilişkisi netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte kronik enfeksiyon varlığında otoimmünitenin tetiklenebileceği belirtilmekte ve enfeksiyona yönelik uygun eradikasyon tedavisinin yapılması önerilmektedir<sup>3,14</sup>. Çalışmamızda *H.pylori* saptanan hastalarımızın sadece % 50'sinde enfeksiyonun semptomatik seyretmesi prevalansı yüksek olan *H.pylori* enfeksiyonunun asemptomatik olarak da seyredebileceğini ve KÜ'lü hastalarda gastrik yakınmalar olmasa da araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Emosyonel stres, çalışmamızda hastalarımız tarafından en sık tanımlanan (%75) tetikleyici faktör olmuştur. Tespit edilen spesifik psikiyatrik patolojilerin yanısıra hastaların bir kısmında algılanan stres düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmalarda, KÜ'nün özellikle idiyopatik formlarında emosyonel stres %80, psikiyatrik komorbiditeler ise %60 oranında bildirilmektedir<sup>7,9,11,22</sup>. Bu oranlar genel popülasyonda ve atopik dermatit, psoriasis gibi dermatolojik hastalıklarda belirlenen oranlardan daha yüksektir<sup>23,24</sup>. Hastaların %51'inde ürtikerin başlangıcının stres yaratan yaşam olayları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>23</sup>. Olgularımızda psikiyatrik komorbiditenin yüksek olmasının hastalık sürelerinin nispeten uzun oluşu ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu veriler, hastalığın yönetiminde hastalara psikososyal destek sağlanmasının gerekliliğine işaret etmektedir.

Son yıllarda KÜ'nün patogenezi ile ilgili bilgiler arttıkça hastalığın alt tipleri önem kazanmaya başlamış ve otoimmün ürtiker üzerinde en çok çalışılan ürtiker alt tipi olmuştur. Otolog serum deri testi, KÜ hastalarında otoimmüniteyi önemli ölçüde ortaya koyabilen, fonksiyonel otoantikörlerin varlığını gösterebilen bir in vivo test olarak kabul edilmekte ve tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir<sup>25</sup>. Ülkemizde yapılmış çalışmalarda KSÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği %42,9-63 olarak bildirilmiştir<sup>26-30</sup>. Çalışmamızda KSÜ'lü hastalarda OSDT pozitifliği %55,5 saptanmış olup, bu oran sağlıklı kontrollerden (%28,6) yüksek bulunmuştur. Kronik spontan ürtikerli hastalarda OSDT pozitif ve negatif gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı ile hastalık şiddetiyle ilişkili olabilecek parametreler (hastalık süresi, anjiödem varlığı, ESR-CRP düzeyleri ile 1. basamak tedavisine yanıt verme oranları) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Otolog serum deri testi pozitifliği ve hastalık şiddeti ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir<sup>28,30-38</sup>. Has-

ta sayımız genelleme yapmamıza olanak vermemekle birlikte bulgularımız OSDT pozitifliğinin hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tiroid otoantikörleri ile OSDT pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu konuyla ilgili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir<sup>26,30,32,33,35,39,40</sup>. Kronik ürtiker ve tiroid otoimmünitesi birlikteliğinin sebebi kesin olarak bilinmemektedir. Herhangi bir tiroid otoantikörünün KÜ etyopatogenezinde rolü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur. Bu iki tablonun sık birlikteliği, poliendokrin otoimmün sendromlar spektrumunda olduğu gibi, herhangi bir otoimmün hastalığın başka otoimmün hastalığın gelişimi için artmış risk oluşturması teorisi ile açıklanmaktadır<sup>41</sup>. Bulgularımız literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, klinik olarak tiroid hastalığı bulunmayan olgularda OSDT pozitifliği saptanması durumunda hastanın tiroid otoantikörleri yönünden araştırılmasının uygun olacağını düşündürmektedir.

Asero ve ark., serum hazırlanırken pıhtılaşma sırasında oluşan bradikinin ve C5a'nın OSDT yanlış pozitifliğine neden olabileceği görüşünden yola çıkarak, sodyum sitrat ile antikoagüle edilmiş OPDT ile daha spesifik yanıt elde edilebileceğini savunmuşlardır. Ancak çalışmalarında OSDT ile %53, OPDT ile %86 oranında pozitiflik elde etmişlerdir<sup>5</sup>. Aynı popülasyonda, trombin üretiminin in vivo güvenilir bir göstergesi olan plazma protrombin fragment F<sub>1+2</sub> seviyelerinin yüksek olduğu ve yüksekliğin ürtiker şiddeti ile korele olduğu gözlemlenmiştir. Toplam 200 hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada, OSDT pozitifliği %37,5, OPDT pozitifliği ise daha önce bildirilenden daha düşük (%43) bulunmuştur<sup>42</sup>. Daha sonra yapılan karşılaştırılmalı çalışmalarda Kocatürk ve ark. OSDT, Kumaran ve ark. ise OPDT duyarlılığının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir<sup>30,34</sup>. Başka yazarlar tarafından ise OSDT ve OPDT pozitiflik oranlarının benzer olduğu bildirilmiştir<sup>28,37,38</sup>. Çalışmamızda hastalarımızın %16,7'sinde (n=3) OPDT pozitifliği saptanmıştır. Her üçünde aynı zamanda OSDT pozitif bulunmuştur. Çalışmamızda daha düşük oranda OPDT pozitifliği elde edilmesi, testin uygulanış veya yorumlanış biçimi ile ilişki olabilir. Asero ve ark., OPDT pozitifliği için 3 mm'den büyük kızarıklık gelişmesini yeterli bulmuşlardır. Çalışmamızda ise pozitiflik kriteri olarak ürtikeryal papülün gözlenmesi koşulu aranmıştır. Öte yandan herediter anjiödem ve büllöz pemfigoid gibi mast hücre degranülasyonu ile karakterize olmayan dermatolojik hastalıklarda da koagülasyon kaskadının ekstrinsik yolunun aktive olduğu gösterilmiştir<sup>43,44</sup>. Bu durumda koagülasyon sisteminin aktivasyonu ürtiker patogenezinde sekonder bir olay (otoimmünite teorisinde olduğu gibi) olarak ortaya çıkmış olabilir. Bununla birlikte gerek Asero ve ark.'nın çalışmasında gerekse bizim çalışmamızda tespit edilen ve göz ardı

edilmemesi gereken durum OPDT'nin sağlıklı hastaların hiçbirinde pozitiflik göstermemesidir. Sonuç olarak, bu veriler KÜ hastalarında otoimmünite değilse bile otreaktivitenin değerlendirilmesinde OSDT'nin tarama testi olarak tek başına yeterli olduğunu düşündürmektedir. Otolog plazma deri testinin klinik öneminin anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kronik ürtiker heterojen bir hastalıktır. Birden fazla patogenetik faktörün etkileşimi ile hastalık provoke olmaktadır. Allerji ve hiperreaktivite varlığı, eşlik eden enfeksiyöz hastalıklar, olası sistemik hastalıklar (özellikle otoimmün) ile ilişki yönünden detaylı araştırmamızın sonuçları, hastalığın multipl etyolojiye sahip olduğu görüşünü destekler niteliktedir. Sanıldığının aksine, geniş klinik çalışmalar KÜ'nün büyük oranda altta yatan şiddetli bir hastalıkla ilişkili olmadığını göstermiştir. Çalışmalarda rutin araştırmalara ayrılan zaman ve bütçenin gereksizliği üzerinde durulmakta ve ayrıntılı anamnez alınmasının ve fizik muayene bulgularına dayanılarak tanısal testlerin planlanmasının önemi vurgulanmaktadır<sup>6,8,45</sup>. Kronik ürtikerde öncelikle ürtiker alt tipi belirlenmelidir. Kronik spontan ürtikerde ilk basamakta istenmesi gereken rutin incelemeler tam kan sayımı, ESR ve CRP'yi içermelidir<sup>2,3</sup>.

## Sonuç

Çalışmamızda rutin araştırmaların sonunda elde edilen anormal değerlerin sıklıkla rastlantısal olarak saptandığı ve ürtiker kliniği ile ilişkili olmadığı gözlenmiştir. Kronik ürtikeryal lezyonlarla başvuran hastalarda öncelik ürtiker alt tipini belirlemek olmalıdır. Kronik ürtiker ile olası tetikleyici faktör(ler) arasındaki sebep-sonuç ilişkisini kanıtlamak için sebebe yönelik uygun tanı, uygun eradikasyon protokolü, uygun eradikasyon doğrulama yöntemi, eradikasyonun doğrulanması için geçmesi gereken süre, KÜ'de iyileşmeyi değerlendirmek için geçmesi gereken süre, iyileşme tanımı gibi noktalar standardize edilmeli ve çalışmalar büyük ölçekli hasta ve uygun kontrol grubunda prospektif ve plasebo kontrollü olarak planlanmalıdır. Hastalığın psikososyal yönü göz önünde bulundurulmalı, hastalar bu açıdan desteklenmelidir. Seçilmiş bir grup hastada anamnezden elde edilen bilgiler doğrultusunda ileri laboratuvar ve in vivo testler planlanabilir.

## Kaynaklar

1. Başkan EB. Etiology and pathogenesis of chronic urticaria. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2015;8(1):13-9.
2. Göncü EK, Aktan S, Atakan N, et al. The Turkish guideline for the diagnosis and management of urticaria-2016. *Turkderm* 2016; 50(3): 82-98.

## Kronik Ürtikerde Etyolojik Faktörler

- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.
- Magerl M, Borzova E, Giménez-Arnau A, et al. The definition and diagnostic testing of physical and cholinergic urticarias-EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus panel recommendations. *Allergy* 2009;64(12):1715-21.
- Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, et al. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(5):1113-7.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134(12):1575-80.
- Silvares MR, Coelho KI, Dalben I, et al. Sociodemographic and clinical characteristics, causal factors and evolution of a group of patients with chronic urticaria-angioedema. *Sao Paulo Med J* 2007;125(5):281-5.
- Buss YA, Garrelfs UC, Sticherling M. Chronic urticaria-which clinical parameters are pathogenetically relevant? A retrospective investigation of 339 patients. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(1):22-9.
- Humphreys F, Hunter JA. The characteristics of urticaria in 390 patients. *Br J Dermatol* 1998;138(4):635-8.
- Irinyi B, Széles G, Gyimesi E, et al. Clinical and laboratory examinations in the subgroups of chronic urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144(3):217-25.
- Sibbald RG, Cheema AS, Lozinski A, et al. Chronic urticaria. Evaluation of the role of physical, immunologic, and other contributory factors. *Int J Dermatol* 1991;30(6):381-6.
- Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, et al. Natural course of physical and chronic urticaria and angioedema in 220 patients. *J Am Acad Dermatol* 2001;45(3):387-91.
- Venzor J, Lee WL, Huston DP. Urticarial vasculitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2002;23(2):201-16.
- Wedi B, Raap U, Wiczorek D, et al. Urticaria and infections. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):10.
- Minciullo PL, Cascio A, Barberi G, et al. Urticaria and bacterial infections. *Allergy Asthma Proc* 2014;35(4):295-302.
- Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, et al. Association between urticaria and virus infections: A systematic review. *Allergy Asthma Proc* 2016;37(1):18-22.
- Al FD, Adışen E, Kuştımur S, et al. The role of protozoan parasites in etiology of urticaria. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2009;33(2):136-139.
- Cribier B. Urticaria and hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30(1):25-9.
- Wedi B, Raap U, Kapp A. Chronic urticaria and infections. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(5):387-96.
- Konen E, Faibel M, Kleinbaum Y, et al. The value of the occipitontal (Waters') view in diagnosis of sinusitis: a comparative study with computed tomography. *Clin Radiol* 2000;55(11):856-60.
- Demirdağ HG, Karıncaoğlu Y, Çaylı S, et al. Relationship between periodontal findings and chronic urticaria. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2011;18(4):232-5.
- Ozkan M, Oflaz SB, Kocaman N, et al. Psychiatric morbidity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99(1):29-33.
- Chung MC, Symons C, Gilliam J, et al. Stress, psychiatric comorbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25(4):477-90.
- Gupta MA, Gupta AK. Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatologic disorders: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol* 2003;4(12):833-42.
- Sabroe RA, Grattan CE, Francis DM, et al. The autologous serum skin test: a screening test for autoantibodies in chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 1999;140(3):446-52.
- Emre S, Özçelik S, Akyol M. The relationship between autologous serum skin test and thyroid antibodies in patients with chronic idiopathic urticaria. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2004;14(3):149-55.
- Taskapan O, Kutlu A, Karabudak O. Evaluation of autologous serum skin test results in patients with chronic idiopathic urticaria, allergic/non-allergic asthma or rhinitis and healthy people. *Clin Exp Dermatol* 2008;33(6):754-8.
- Alpay A, Solak Tekin N, Tekin İÖ, et al. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic spontaneous urticaria. *Dermatol Res Pract* 2013;2013:267278. doi: 10.1155/2013/267278.
- Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, et al. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol* 2011;165(6):1205-9.
- Kocatürk E, Kavala M, Kural E, et al. Autologous serum skin test vs autologous plasma skin test in patients with chronic urticaria: evaluation of reproducibility, sensitivity and specificity and relationship with disease activity, quality of life and anti-thyroid antibodies. *Eur J Dermatol* 2011;21(3):339-43.
- Nettis E, Dambra P, D'Oronzio L, et al. Reactivity to autologous serum skin test and clinical features in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Dermatol* 2002;27(1):29-31.
- Kulthanan K, Jiamton S, Gorvanich T, et al. Autologous serum skin test in chronic idiopathic urticaria: prevalence, correlation and clinical implications. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2006;24(4):201-6.
- Caproni M, Volpi W, Giomi B, et al. Chronic idiopathic and chronic autoimmune urticaria: clinical and immunopathological features of 68 subjects. *Acta Derm Venereol* 2004;84(4):288-90.
- Kumaran MS, Mangal S, Narang T, et al. Autologous serum and plasma skin tests in chronic spontaneous urticaria: A reappraisal. *Indian Dermatol Online J* 2017;8(2):94-99. doi: 10.4103/2229-5178.202266.
- Kumar YH, Bhaskar S, Shankar K. Comparative study of positive versus negative autologous serum skin test in chronic spontaneous urticaria and its treatment outcome. *N Am J Med Sci* 2016;8(1):25-30.
- Staubach P, Onnen K, Vonend A, et al. Autologous whole blood injections to patients with chronic urticaria and a positive autologous serum skin test: a placebo-controlled trial. *Dermatology* 2006;212(2):150-9.
- Boonpiyathad T, Sangasapaviliya A. Autologous serum and plasma skin test to predict 2-year outcome in chronic spontaneous urticaria. *Asia Pac Allergy* 2016;6(4):226-235.
- Sajedi V, Movahedi M, Aghamohammadi A, et al. Comparison between sensitivity of autologous skin serum test and autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria for detection of antibody against IgE or IgE receptor (FcεR1α). *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2011;10(2):111-7.
- Asero R. Sex differences in the pathogenesis of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):425-6.
- Bakos N, Hillander M. Comparison of chronic autoimmune urticaria with chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2003;42(8):613-5.
- Konstantinou GN, Asero R, Ferrer M, et al. EAACI taskforce position paper: evidence for autoimmune urticaria and proposal for defining diagnostic criteria. *Allergy* 2013;68(1):27-36.
- Metz M, Giménez-Arnau A, Borzova E, et al. Frequency and clinical implications of skin autoreactivity to serum versus

- plasma in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(3):705-6.
43. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood* 1997;89(9):3213-8.
44. Marzano AV, Tedeschi A, Fanoni D, et al. Activation of blood coagulation in bullous pemphigoid: role of eosinophils, and local and systemic implications. *Br J Dermatol* 2009;160(2):266-72.
45. Kozel MM, Bossuyt PM, Mekkes JR, et al. Laboratory tests and identified diagnoses in patients with physical and chronic urticaria and angioedema: A systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(3):409-16.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Bir Üniversite Hastanesi'nde Beyin Ölümü Tanısı Konan Olgularda Organ Bağışı Oranlarının Retrospektif Analizi

Elif KARAN<sup>1</sup>, Ersin ELGİN<sup>2</sup>, Rafet OFLAZ<sup>2</sup>, Kerem SELİMOĞLU<sup>2</sup>,  
Burhan COŞKUN<sup>3</sup>, Nermin KELEBEK GİRGIN<sup>4</sup>

- <sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, 6. Sınıf Öğrencisi, Bursa.
- <sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Organ ve Doku Nakli Koordinatörlüğü, Bursa.
- <sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.
- <sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Bu çalışmada, hastanemizde 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında beyin ölümü tanısı konan 48 olgunun kayıtları retrospektif incelenerek, beyin ölümü tanısı konan olguların demografik ve klinik özellikleri ile organ bağış oranları araştırıldı. Olgular ortalama 39.88±20.57 (1-84) yaşında olup, en sık iskemik veya hemorajik inme (%52.1) ve travma (%27.1) sonrası beyin ölümü gelişmişti. Yoğun bakım yatışı ile beyin ölümü tanısı arasında geçen süre 35.15±33.58 saattir. Tüm olgulara apne testi yapılmış, 15 olguya (%31.25) ise destekleyici test uygulanmıştır. Yirmi olgunun ailesi (%41.7) organ bağışına olumlu yanıt vermişti. Yaş, cinsiyet, hastane yatışı tanısı ve yoğun bakım yatışı zamanı ile beyin ölümü saptanması arasında geçen süre aile bağış oranını etkilememiştir (sırasıyla  $p = 0.796$ ,  $p = 0.461$ ,  $p = 0.078$ ,  $p = 0.392$ ). Aile onayı ile organ bağışı izni alınan 20 donörün 3'ünün organları tıbbi nedenlerle kullanılamamış, 17 donörden toplam 31 organ alınarak başka hastalara nakledilmiştir. Hastanemizde organ bağış oranının aynı dönemdeki Türkiye ortalamasının (%26.4) üzerinde olduğunu, hastanın demografik verilerinin ve tanı için geçen sürenin bağış oranında etkili olmadığını saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin ölümü. Yoğun bakım. Organ donörü. Organ donasyonu.

### Retrospective Analysis of Organ Donation Rates in Patients with Brain Death Diagnosis in a University Hospital

### ABSTRACT

In this study, demographic and clinical characteristics and organ donation rates of patients diagnosed with brain death were investigated by reviewing the records of 48 patients, who were diagnosed with brain death between 01.01.2015 and 31.12.2017 in our hospital. The mean age was 39.88±20.57 (1-84) and the brain death occurred mostly after ischemic and hemorrhagic stroke (52.1%) and trauma (27.1%). The time period between intensive care hospitalization and brain death diagnosis was 35.15±33.58 hours. Apnea test was performed in all cases and supportive tests were applied to 15 cases (31.25%). Twenty family members (41.7%) responded positively to organ donation. Age, gender, hospital admission, and the time between intensive care hospitalization and brain death detection did not affect the family donation rate ( $p = 0.796$ ,  $p = 0.461$ ,  $p = 0.078$ ,  $p = 0.392$ , respectively). Three donors were found unsuitable for medical reasons. 31 organs from 17 donors were transplanted. We have determined that organ donation rate in our hospital is above Turkey's average rate (26.4%) in the same period. Also, we found the demographic data of the patients and the duration of brain death diagnosis did not affect the rate of donation.

**Key Words:** Brain death. Intensive care. Organ donor. Organ donation.

Geliş Tarihi: 20 Eylül 2018  
Kabul Tarihi: 28 Aralık 2018

İnt. Dr. Elif KARAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dönem 6 Öğrencisi  
Bursa  
Tel.: 0555 552 78 65  
E-posta: elifkaran@gmail.com

Sağlık alanındaki gelişmelerle pek çok hastalığın tanı ve tedavi süreçlerinde olumlu ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, organ yetmezlikleriyle sonuçlanan birçok hastalıkta hala kesin tedavi yöntemi organ naklidir. Günümüzde immün sistem baskılayıcı ilaçların kullanımını ve operasyon sonrası bakım şartlarının iyileşmesi nakil sonrası sağ kalım oranlarını arttırmakta ve hastanın yaşam kalitesini iyileştirmektedir<sup>1</sup>.

Organ nakli konusundaki temel problem, nakledilecek organların teminidir. 1959'da yapılan "coma dépassé"

tanımı ve 1968 yılında yayınlanan Harvard kriterleri, “beyin ölümü” tanımının yapılmasını sağlamıştır<sup>2,3</sup>. Ülkelerde yasal düzenlemeler ve mevzuatlarla “beyin ölümü” tanımlanmış ve organ nakli havuzu oluşturulması konusunda önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Türkiye’de “Beyin ölümü ve organ nakli”ne dair ilk mevzuat 1979 yılında çıkarılmış olup, 2012 yılında yapılan son düzenlemeler ile bu mevzuat dünya standartlarına uygun hale getirilmiştir<sup>4</sup>. Sağlık Bakanlığı tarafından kurulan “Merkezi Organ Nakli Koordinasyon Sistemi” ile de ‘Organ Nakli Bölge Koordinatörleri’ arasında gerekli iletişim kurularak hem donör havuzunun genişletilmesi hem de hastalara ihtiyacı olan organların ulaştırılması konusunda önemli adımlar atılmıştır. Ancak ülkemizde kadavradan yapılan nakil oranları halen dünya ortalamasının oldukça gerisindedir.

Organ havuzu, tüm dünyada gereken ihtiyaçları karşılamada yetersizdir. Bu nedenle “sirkülatuar ölümden sonra bağış (actual deceased donor after circulatory death: DCD)” tanımı yapılarak donör sayısı artırılmaya çalışılmaktadır<sup>5,6</sup>. Türkiye’de de organ nakli ve beyin ölümü konusunda hem merkezi koordinasyon merkezlerinin çalışması, hem de tıbbi personelin eğitiminin ve farkındalığının sağlanması toplantıları ile donör sayısının artırılmasına yönelik çabalar devam etmektedir.

Bu çalışmada hastanemizde 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında beyin ölümü tanısı konulmuş olguların kayıtları incelenerek, demografik özellikler, beyin ölümü tanı süreleri, organ bağış oranı ve demografik özelliklerin organ bağışına etkisi araştırılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayından sonra 01.01.2015-31.12.2017 tarihleri arasında hastanemizde beyin ölümü tanısı almış olguların kayıtları retrospektif incelendi. Olguların demografik özellikleri, tedavi edildikleri yoğun bakım (YB), YB yatış tanıları, YB yatışı ile beyin ölümü tanısı arasında geçen süre, beyin ölümü tanısı için uygulanan testler (apne testi, destekleyici tetkik), aile organ bağış oranları ve her donörden alınan organlar kaydedildi.

Çalışmamızda beyin ölümü tanısı “beyin ölümü tanı kriterlerine” göre konmuş (2-4) ve ülkemize halen geçerli olan yönetmeliğe<sup>7</sup> uygun olarak 2 uzman hekim (1- Anesteziyoloji ve Reanimasyon ya da Yoğun Bakım Uzmanı, 2- Beyin Cerrahisi ya da Nöroloji Uzmanı) tarafından beyin ölümü raporu düzenlenmiştir. Beyin ölümü kesinleştikten sonra organ bağışı için aile ile görüşmeyi, hastanemizin organ nakli koordinatörleri yapmıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistik değerlendirmeler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 24.0 paket programı kullanıla-

rak yapıldı. Değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort  $\pm$  SD), minimum-maksimum ve yüzde olarak verildi. Değişkenler arasındaki ilişkiler Chi-Square testi ve Fisher's exact test ile değerlendirildi.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma süresi içinde 48 olgu beyin ölümü tanısı aldı. Ortalama yaşları  $39.88 \pm 20.57$  yıl (1-84 yıl) olan olguların 32 (%66.7)’si erkek ve 7’si 18 yaşın altında idi (Tablo-I).

**Tablo I.** Olguların demografik verileri, beyin ölümü tanısı konulan klinikler ve hastane yatış tanıları

	n (%)
Yaş	
≥ 18	41 (85.42)
< 18	7 (14.58)
Cinsiyet (E/K)	32/16 (66.7/33.3)
Klinik	
Anestezi YB	21 (43.8)
Beyin Cerrahisi YB	20 (41.7)
Nöroloji YB	3 (6.3)
Genel Cerrahi YB	2 (4.2)
Çocuk Hastalıkları YB	2 (4.2)
Hastane yatış tanısı	
İskemik-hemorajik intrakraniyal olay*	25 (52.1)
Travma	13 (27.1)
Kardiyak	4 (8.3)
Diğer**	6 (12.5)

E: Erkek, K: Kadın, YB: Yoğun bakım, BDH: Beyin-damar hastalığı

\* İntraserebral hemoraji, subaraknoid kanama, serebral infarkt

\*\* Anafoksi, menenjit, neoplazi

Olguların %43.8 (n=21)’i anestezi, %41.7 (n=20)’si beyin cerrahisi yoğun bakımında tedavi edilmişti. Yedi olgu ise nöroloji, genel cerrahi ve çocuk sağlığı ve hastalıklarına ait yoğun bakımlarda tedavi edilmiş ve tedavi sonunda beyin ölümü tanısı almışlardı. Olguların demografik verileri, hastanede tedavi edildikleri yoğun bakımlar Tablo-I’de görülmektedir.

Olguların YB yatış tanıları 4 grupta incelendi. İntraserebral hemoraji, serobrovasküler hastalıklar, subaraknoid kanama, serebral infarkt gibi hastalıklar “kanayıcı-tıkayıcı intraserebral olay” hastalıkları kategorisinde incelenirken, travma, kardiyak nedenler ayrı birer kategori olarak ele alındı. Anafoksi, menenjit, neoplazi gibi hastalıklar ise “diğer” kategorisinde gruplandırıldı. Olgular hastaneye en sık kanayıcı ya da tıkayıcı intraserebral olay tanısı (%52.1) ile yatırılmıştı, bu tanıyı travma (%27.1) takip etmekte idi (Tablo-I).



## Beyin Ölümü Olgularında Organ Bağışı Oranları

Hem erkek hem de kadın olgularda en sık hastane yatış tanısının tıkaçıcı ya da kanayıcı intraserebral olay olduğu saptandı (sırasıyla %43.8, %68.8). Hastane yatış tanıları ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p = 0.074$ ).

Olguların hastanede yatış süreleri ortalama  $6.60 \pm 11.12$  (1-71) gün idi. Olguların YB'de beyin ölümü şüphesi ile takip edilmeye başlanmasını takiben beyin ölümü tanısı konana kadar geçen süre ortalama  $35.15 \pm 33.58$  (8-237) saat saptandı.

Beyin ölümü tanısı konulma sürecinde tüm hastalara apne testi uygulanmıştı. Ayrıca tüm olguların kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi mevcuttu. Ek olarak 9 hastaya kraniyal BT anjiyografi, 4 hastaya beyin perfüzyon SPECT (tc-99m hmpao) ve 2 hastaya da hem kraniyal BT angiografi hem de beyin perfüzyon SPECT görüntüleme yöntemleri ek destekleyici test olarak kullanılarak beyin fonksiyonlarının geri dönüşümsüz olarak yitirilmiş olduğu ortaya konmuştu.

Tanı konulmasını takiben hastanemiz "Organ Nakli Koordinatörleri" tarafından yapılan aile görüşmeleri sonucunda ailelerin %41.7 (n=20)'si organ bağışına onay vermişti. Bu rakam, 2015-2017 tarihlerinde Bursa ve Türkiye Bölge Koordinasyon Merkezleri (BKM)'nde beyin ölümü tanısı konan ve aile onamı olan hasta sayıları ile karşılaştırıldığında, Bursa rakamları ile uyumlu, diğer BKM'lere göre yüksekti (Tablo-II)<sup>8</sup>.

**Tablo II.** Bursa ve Türkiye'nin BKM'lerinde beyin ölümü tanısı konan ve aile onamı olmayan hasta sayıları

BKM	2015			2016			2017		
	Bağış	İzin yok	Toplam	Bağış	İzin yok	Toplam	Bağış	İzin yok	Toplam
Adana	33	220	253	53	212	265	29	161	190
Ankara	51	178	229	39	138	177	51	180	231
Antalya	38	112	150	64	107	171	62	151	213
Bursa	80	146	226	117	125	242	88	153	241
Diyarbakır	13	121	134	16	110	126	22	126	148
Erzurum	8	69	77	7	51	58	13	50	63
İstanbul	101	290	391	122	334	456	135	310	445
İzmir	97	189	286	104	216	320	102	229	331
Samsun	44	151	195	41	142	183	52	129	181
Tanımsız	7	22	29	-	-	-	-	-	-
Toplam	472	1.498	1.970	563	1.435	1.998	554	1.489	2.043

BKM: Bölge koordinasyon merkezi

Hastaların yaşı, cinsiyeti, hastane yatış tanısı ve beyin ölümü şüphesi ile beyin ölümü tanısı arasında geçen süre ailelerin organ bağışı kararlarını etkilememiştir (sırasıyla  $p = 0.796$ ,  $p = 0.461$ ,  $p = 0.078$ ,  $p = 0.392$ ).

Aile onayı ile organ bağışı izni alınan 20 donörün 3'ünün organları tıbbi nedenlerle kullanılmadı. Üç donörün karaciğeri, böbrekleri ve korneası; 6 donörün karaciğer ve böbrekleri; 3 donörün karaciğer ve korneası; 3 donörün sadece böbrekleri ve 2 donörün ise sadece karaciğeri başka hastalara nakledilebildi (Tablo-III).

**Tablo III.** Donör olan hastaların kullanılan organları

Olgu sayısı (n:17)	Kullanılan organlar			
	Karaciğer	Böbrek	Kornea	Kalp, akciğer, pankreas
6	+	+	-	-
3	+	+	+	-
3	+	-	+	-
3	-	+	-	-
2	+	-	-	-
Toplam	14	11	6	-

20 donörden gerçekleşen nakillerin 2'si dışında tamamı hastanemizde uygulandı.

## Tartışma

Çalışmamızda hastanemizde 01 Ocak 2015 – 31 Aralık 2017 tarihleri arasında 48 olguya beyin ölümü tanısı konduğu, YB yatış ile beyin ölümü tanısı konması arasındaki sürenin 35.15 saat, aile bağış oranının %41.7 olduğu ve hasta yaşının, cinsiyetinin, YB yatış-beyin ölümü tanısı arasında geçen sürenin bağış oranını etkilemediği saptandı.

Beyin ölümü tanısı konan hastaların cinsiyeti ülkelere göre değişmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda beyin ölümü tanısı konanların çoğunluğunun erkek cinsiyet olduğu bildirilmektedir<sup>9-11</sup>. İran'dan Aghighi ve ark.<sup>12</sup> tarafından yapılan çalışmada erkeklerde beyin ölümü tanısı oranının kadınların 2.1 katı olduğu, Han ve ark.<sup>13</sup>'ün Güney Kore'de yaptıkları bir çalışmada ise kadınlara daha fazla beyin ölümü tanısı konduğu (%65) bildirilmiştir. Çalışmamızda beyin ölümü tanısı konanların %66.7'si erkek cinsiyetti.

Beyin ölümü sürecine neden olan en sık hastane yatış tanıları çoğunlukla ani gelişen kanayıcı ve/veya tıkaçıcı intrakraniyal olaylardır<sup>9,14,15</sup>. Karasu ve ark.<sup>9</sup> çalışmalarında beyin ölümü tanısı alan 79 hastanın 58'inin (%73.4) hastaneye yatış nedeninin kanayıcı-tıkaçıcı beyin damar hastalığı olduğunu bildirmişlerdir. De Eira ve ark.<sup>14</sup> tarafından Portekiz'de yapılan bir çalışmada en sık beyin ölümü nedeninin hemorajik (%55.3) ve iskemik (%17.4) inmelere olduğu saptanmıştır. Escudera ve ark.<sup>15</sup> da 1844 beyin ölümü olgusunu incelediklerinde beyin ölümüne en sık intraserebral hemoraji, travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama ve inmenin neden olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda da olguların %52.1'inin hastane yatış

tanısı iskemik ya da hemorajik intrakraniyal olaylar idi.

Beyin ölümü klinik bir tanıdır. Ayrıntılı nörolojik muayene ile birlikte apne testi yapılarak beyin ölümü kararı verilmektedir. Ancak nörolojik muayene tam olarak yapılamadığında (örn: yüz travması varlığında okülosefalik, oküluvestibüler, korneal refleksler etkin değerlendirilemez), apne testi yapılması uygun olmadığında (hipoksemi varlığı) ya da tanı süresini kısaltmak amacıyla destekleyici testler de yapılmaktadır.<sup>2, 15</sup> Dünya’da organ bağış oranı en yüksek ülke olan İspanya’dan yapılan bir çalışmada destekleyici test yapılma oranının %95 olduğu bildirilmiştir<sup>15</sup>. Bu çalışmada yatak başında yapılması kolay olduğu için elektroensefalografi (EEG) ya da transkraniyal doppler ultrasonografi (USG) yaygın olarak kullanılmıştı. Çalışmamızda ise 15 (%31.25) olguya destekleyici test yapılmış ancak BT anjiyografi ya da perfüzyon SPECT gibi yatak başında yapılamayan yöntemler tercih edilmişti. Hastanemizde transkraniyal doppler USG için yeterli deneyime sahip doktor sayısının az olmasının ve kullanılmakta olan EEG cihazının YB’deki elektronik aletler ile etkileşmesine bağlı EEG sonucunun her zaman tam değerlendirilememesi nedeniyle diğer yöntemler tercih edilmişti.

Beyin ölümü tanısını takiben yapılan aile görüşmeleri sonrasında, aile organ bağışına olumlu yanıt verirse hastanın donör olma kararı alınmaktadır. Beyin ölümü tanısı konan olgularda aile bağış oranı ülkelere hatta aynı ülkede şehirlere göre değişmektedir. Karasu ve ark.<sup>9</sup> Bursa Yüksek İhtisas EAH’de 7 yıllık dönemde beyin ölümü tanısı konan 79 hastadan 27 (%34.2)’sinin ailelerinin organ bağışına onay verdiklerini, Kıraklı ve ark.<sup>10</sup> da İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH)’nde yaptıkları 2 yıllık bir çalışmada YB’de yatan 1759 hastadan 48’ine beyin ölümü tanısı konduğunu ve 33 olgunun (%69) yakınlarının organ bağışını kabul ettiğini saptamışlardır. Uludağ ve ark.<sup>11</sup> Adıyaman Üniversitesi EAH’de 2008-2014 arasında 59 hastaya beyin ölümü tanısı koyduklarını ve 5 hastanın (%8.7) donör olduğunu bildirmişlerdir. Han ve ark.<sup>13</sup> ise çalışmada 107 beyin ölümü tanısı alan vakayı incelenmişler ve organ bağış oranını %58 (n:62) saptamışlardır. İran’da yapılan bir çalışmada da aile onamının %74.2 olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Dünya’da bağış oranı en yüksek ülke olan İspanya’dan yapılan bir çalışmada beyin ölümü gelişen 1844 hastanın 1291 (%70)’inin donör olduğu, tüm hastalar içinde sadece 244 hastanın (%13.2) aile reddi nedeniyle donör olamadığı saptanmıştır<sup>15</sup>. Ülkemize baktığımızda organ bağış oranlarının bölgeler arasında değiştiğini görmekteyiz. 2015-2017 yılları arasında ülkemizde toplam 6011 hastaya beyin ölümü tanısı konmuş, 1589 hastanın ailesi organ bağışına olumlu yanıt vermiştir. Son iki yılda tüm Türkiye’de organ bağış oranı %26.43 olarak saptanmıştır. Önemli nakil merkezlerinin ve geniş organ havuzunun bulun-

duğu İstanbul Bölge Koordinasyon Merkezi (BKM)’nde bağış oranı %27.7 iken Ankara BKM’de bu oran %22.1’dir. Hastanemizin de içinde bulunduğu Bursa BKM’nin organ bağış oranı %40.19’dur<sup>8</sup>. Çalışmamızda hastanemizde organ bağış oranının (%41.7) Türkiye ortalamasından yüksek ve Bursa BKM sonuçlarıyla uyumlu olduğunu saptadık.

Beyin ölümü tanı koyma süresinin aile bağış oranı üzerine etkisi de araştırılmıştır. Bu sürenin bağış oranını etkilediğini düşünenler yanında<sup>10,17</sup>, sürenin bağış etkilemediğini ileri süren yazarlar da bulunmaktadır<sup>13</sup>. Kıraklı ve ark.<sup>10</sup>’ın çalışmasında beyin ölümü kesin tanı süresi 7 (5-26) saat saptanmış ve organ bağışını kabul edenlerde bu sürenin anlamlı olarak kısa olduğu bildirilmiştir [kabul edenler: 6 (5-16) saat, reddedilenler: 22 (6-90) saat]. Çalışmacılar beyin ölümü kesin tanı süresinin kısalmasının ailelerin organ nakli kabul oranlarını artırabileceğini ileri sürmüşlerdir. Lustbader ve ark.<sup>17</sup> da çalışmada beyin ölümü tanı süresi uzadıkça donör oranının %57’den %45’e düştüğünü bildirmişlerdir. Han ve ark.<sup>13</sup>’ün çalışmasında beyin ölümü tanısı alan 107 olgu incelenmiş ve organ bağış oranı %58 (n:62) saptanmıştır. Bu çalışmada olgular “erken tanı konan grup (YB yatışını takiben 48 saatten önce beyin ölümü tanısı konan) (n:92; %86)” ve “geç tanı konan grup (YB yatışını takiben 48 saatten sonra tanı konan) (n:15; %14)” olarak ayrılmış ve erken tanı konan grupta bağış oranı %73, geç tanı konanlarda ise %55 bulunmuştur. Yazarlar bağış oranının geç tanı konan grupta daha düşük olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Portekiz’den yapılan başka bir çalışmada da bu süre 32 saat olarak bildirilmiştir<sup>14</sup>. Çalışmamızda da YB yatış süresi ve beyin ölümü tanısı arasında geçen sürenin 35.15 saat olduğunu ve bu sürenin bağış oranını etkilemediğini saptadık. Beyin ölümü tanı süresi uzadıkça ailelerin stres ve üzüntüleri yanında özellikle iyi bilgilendirilmemiş ailelerde hastalarının yaşama ihtimali beklentileri artmaktadır. Beyin ölümü tanı sürecinde nörolojik muayene ve apne testi dışında, olası beyin ölümü tanısı düşünüldüğünde kraniyal BT ve BT anjiyografi gibi görüntüleme yöntemlerinin hızlı yapılması tanı süresinin kısalmasında etkili olabilecektir. Ayrıca hasta YB’ye kabul edildiği andan itibaren aile ile kurulan olumlu iletişim ve tedavi basamaklarındaki yeterli bilgilendirme, bağış oranına “zamanın” yaratacağı olumsuz etkiyi ortadan kaldırabilir.

Hastanın YB yatışı ile beyin ölümü tanı koyma ve bağış sürecinde hasta yakınları-YB ekibi ve organ nakli koordinatörlerinin uyumlu çalışmasının ve yeterli bilgi-eğitime sahip koordinatörlerin aile görüşmesi yapmasının bağış üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir. Kıraklı ve ark.<sup>10</sup> organ bağışını kabul eden hasta yakınlarının %64’ünde, Uludağ ve ark.<sup>11</sup> da %60’ında organ nakli koordinatörünün etkisinin ön planda olduğunu bildirmişlerdir. Mandavi-Mazdeh ve ark.<sup>16</sup> yaptıkları çalışmada organ bağışında aile red

## Beyin Ölümü Olgularında Organ Bağışı Oranları

oranının Tahran'da 2007 yılında %30.4 iken 2011'de %20'ye, İran'ın diğer şehirlerinde ise aynı tarihlerde %57.1'den %51.6'ya düştüğünü saptamışlar ve red oranlarının azalmasında halkın eğitimi yanında organ nakil koordinatörlerinin de etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar tecrübeli ve eğitilmiş koordinatörlerin aile üyelerinin sorularına anlaşılır yanıtlar verebildiklerini ve aileden onam almada çok etkin olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından organ nakil koordinatörlerine düzenli olarak hem tıbbi bilgi hem de iletişim becerileri üzerine hizmet içi eğitimler verilerek organ nakil koordinatörlerinin bağış üzerindeki olumlu etkisi artırılmaya çalışılmaktadır.

Organ bağışına olumsuz yaklaşanlarda dini faktörlerin önemli etkisinin olduğu ileri sürülmektedir<sup>10,11</sup>. Kıraklı ve ark.<sup>10</sup>'nın çalışmasında bağış yapmayı reddedenlerde %87 ile dini faktörlerin en sık neden olduğu saptanmıştır. Aghigni ve ark.<sup>12</sup> ramazan ayının organ bağışına etkisini araştırmış ve 10 yıllık dönemde 1758 potansiyel olgunun %26.4'ünün donör olduğunu saptayarak diğer aylarla karşılaştırıldığında ramazan ayında organ bağış oranının değişmediğini bildirmişlerdir. Yazarlar halkın eğitiminin yanı sıra dini inançlarının da bağışı reddetmede önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Organ bağışı ve transplantasyon hakkında hukuk, eczacılık ve tıp fakültesi öğrencilerinin bilgi düzeylerini ve bu konudaki düşüncelerini araştıran Köse ve ark. (18), öğrencilerin %71.7'inin organ bağışına olumlu baktıklarını saptamışlardır. Bu öğrencilere olumlu bakma nedeni sorulduğunda %30.7'si dini nedenleri ileri sürmüştür. Olumsuz düşünenlerin %65'i hiçbir neden belirtmez iken, %9.8'i ise dini nedenlerden dolayı bağış yapmak istemediğini, %4.9'u ise bağışın günah olacağını belirtmiştir. Sağlık Bakanlığı'nın Diyanet İşleri Başkanlığı ile yaptığı iş birliğine rağmen Türkiye'de organ bağışı oranlarını düşüren en önemli etkenler arasında halen yeterli bilgiye sahip olmamak ve dini nedenler ön planda görülmektedir.

Türkiye organ nakli konusunda dünyanın önde gelen ülkelerinden biri olarak yerini almaktadır. Sadece 2016 yılında 4.911 nakil ameliyatı yapılmıştır. Ancak bu sayı, 24.742 kişilik bekleme listesinin %19'unu oluşturmaktadır. Türkiye'de kadavradan organ bağışı oranı 7.06 pmp'dir (1 milyon nüfusa düşen organ bağışı oranı)<sup>19</sup>. Bu oran dünya genelinde 15.72 pmp olmakla beraber İspanya için 43.8 pmp'dir. Yani 2016 yılında Türkiye'de yapılan 4.911 nakilin sadece %25.9'u kadavradan yapılmıştır. Karasu ve ark.<sup>9</sup>'nın çalışmasında organ bağışını kabul eden 27 donörün 22'sinin (%81.48), Han ve ark.<sup>13</sup> çalışmasında ise 62 donörün 43'ünün (%69.4) organları kullanılabilmiştir. Çalışmamızda donör olan 20 olgunun %85 (17 olgu)'ünün organları kullanılabilmişti. Geri kalan 3 olgunun organları ise tıbbi nedenlerle kullanılamamıştı. Genellikle en sık kullanılan organların böbrek ve

karaciğer olduğu bildirilmektedir<sup>14</sup>. Çalışmamızda da benzer olarak en sık böbrek ve karaciğer kullanılmıştır.

Organ nakli, organ yetmezlikleriyle seyreden pek çok hastalıkta son tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Sağlık alanındaki gelişmeler, nakil sonrası hasta bakımındaki ilerlemeler, rejeksiyon oranlarının düşürülmesi gibi gelişmeler ile organ nakli etkili bir tedavi yöntemi olarak tüm dünyada başarıyla uygulanmaktadır. Ancak canlı donörden yapılan nakillerin sağlıklı vericiler için komplikasyon riski taşıması nedeniyle yaygın kabul gören yaklaşım, organ havuzunun kadaverik donörlerden karşılanmasıdır. Dünya'da ve Türkiye'de en büyük sorun kadaverik organ havuzunun mevcut ihtiyacı karşılayamamasıdır. Bu durumun başlıca nedenleri donör tespitinde gecikilmesi, aile onamının alınamaması ya da donör bakımında yetersiz kalınmasıdır<sup>9,11,16</sup>. Bu noktada Sağlık Bakanlığı kontrolünde kurulan Organ Nakli Koordinasyon Merkezleri ülkemizde önemli bir atılım sağlamıştır. Hastanemizin de dahil olduğu Bursa Bölge Koordinasyon Merkezi'nin sık aralar ile yaptığı sağlık çalışanlarının beyin ölümü ve organ bağışı konusunda eğitilmesi ve farkındalıklarının artırılması toplantıları bölgemizin ve hastanemizin yakaladığı başarılı oranları açıklayabilir.

Tek merkez verilerini içermesi ve retrospektif olması çalışmamızı sınırlamasına rağmen, hastanemizin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Sonuç olarak, hastanemiz yoğun bakımlarında 2 yıl içinde beyin ölümü tanısı konan 48 olgunun retrospektif değerlendirilmesi sonucunda organ donasyon oranlarının ülke ortalamasının üstünde olduğu, organ donasyon oranının hastanın yaşı, cinsiyeti ve yoğun bakım yatışıyla, beyin ölümü tanısı arasında geçen süre ile ilişkili olmadığı saptandı.

## Teşekkür

Beyin ölümü ön tanısı/tanısı ile takip edilmiş hastaların tedavi edildiği hastanemiz yoğun bakımlarında çalışan doktor, hemşire ve diğer sağlık personeline, organ nakil koordinatörlerine, halkla ilişkiler bölümü çalışanlarına ve en acılı zamanlarında herşeyi bir yana bırakarak başka insanlara hayat olması için organ bağışında bulunmuş ya da bu kararı alamamış tüm hasta yakınlarına teşekkür ederiz.

## Kaynaklar

1. Chudoba P, Krajewski W, Wojciechowska J, Kamińska D. Brain death-associated pathological events and therapeutic options. *Adv Clin Exp Med* 2017;26:1457-64.
2. Drake M, Bernard A, Hessel E. Brain death. *Surg Clin North Am* 2017;97:1255-1273.
3. Çil O, Görkey Ş. Beyin ölümü kriterlerinin tarihsel gelişimi ve kadavradan organ nakline etkisi. *Marmara Medical Journal* 2014;27:69-74.

4. <https://www.saglik.gov.tr/TR,10528/organ-ve-doku-nakli-hizmetleri-yonetmeligi.html> (erişim tarihi: 07.03.2018)
5. Morrissey PE, Monaco AP. Donation after circulatory death: current practices, ongoing challenges, and potential improvements. *Transplantation* 2014;15:258-64.
6. Manyalich M, Nelson H, Delmonico FL. The need and opportunity for donation after circulatory death worldwide. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;23:136-41.
7. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.2238.pdf> (erişim tarihi: 04.08.2018)
8. <https://organkds.saglik.gov.tr> (erişim tarihi: 05.08.2018)
9. Karasu D, Yılmaz C, Karaduman İ, Çınar YS, Buyukkoyuncu Pekel N. Beyin ölümü olgularının retrospektif analizi. *Yoğun Bakım Derg* 2015;6:23-6.
10. Kıraklı C, Uçar ZZ, Anıl AB, Özbek İ. Yoğun bakım'da beyin ölümü kesin tanı süresinin kısalmasının organ bağıışı oranlarına etkisi. *Yoğun Bakım Derg* 2011;1:8-11.
11. Uludağ Ö, Sabuncu Ü, Kuşderci H, Kaplan F, Tutak A, Doğukan M. Organ bağıışında neredeyiz? *J Turk Soc Intens Care* 2016;14:86-92.
12. Aghighi M, Mahdavi-Mazdeh M, Saberi Isfeedvajani M, et al. Brain-dead donation rate in month of Ramadan and the other months: 2005-2014. *Int J Organ Transplant Med* 2017;8:165-7.
13. Han SY, Kim JI, Lee EW, et al. Factors associated with a family's delay of decision for organ donation after brain death. *Ann Transplant* 2017;22:17-23.
14. Eira CSLD, Barros MIT, Albuquerque AMP. Organ donation: the reality of an intensive care unit in Portugal. *Rev Bras Ter Intensiva* 2018;30:201-7.
15. Escudero D, Valentín MO, Escalante JL, et al. Intensive care practices in brain death diagnosis and organ donation. *Anaesthesia* 2015;70:1130-9.
16. Mahdavi-Mazdeh M, Khodadadi A, Tirgar N, Riazi N. Rate of family refusal of organ donation in dead-brain donors: the Iranian tissue bank experience. *Int J Organ Transplant Med* 2013;4:72-6.
17. Lustbader D, O'Hara D, Wijdicks EF, et al. Second brain death examination may negatively affect organ donation. *Neurology* 2011;76:119-24.
18. Kose OO, Onsuz MF, Topuzoglu A. Knowledge levels of and attitudes to organ donation and transplantation among university students. *North Clin Istanbul* 2015;2:19-25.
19. <http://www.transplant-observatory.org/>, WHO Global Observatory on Donation and Transplantation (erişim tarihi: 30.08.2018)

## Hemşirelerin Yaşlıya Yönelik Tutumları ve Etkileyen Faktörler

Seda PEHLİVAN<sup>1</sup>, Nursel VATANSEVER<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Bölümü, Cerrahi Hastalıklar Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Çalışma, hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumlarının ve etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla tanımlayıcı olarak yapıldı. Araştırma, çalışmaya katılmayı kabul eden 217 hemşire ile yapıldı. Çalışmanın verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan "Hemşire Bilgi Formu", "UCLA Yaşlı Tutum Ölçeği" ve "KOGAN Yaşlı Tutum Ölçeği" ile toplandı. Verilerin değerlendirilmesinde, student t testi, ANOVA, Pearson korelasyon analizleri yapıldı. Hemşirelerin yaş ortalamasının  $33.79 \pm 7.05$  yıl, çalışma sürelerinin  $11.40 \pm 7.69$  yıl olduğu belirlendi. Hemşirelerin %70.5'i evli, %83.9'unun ailesinde en az bir yaşlı yakını olduğu ve %34.1'inin çalıştığı klinikte yatan hastaların yarısından fazlasının yaşlı olduğunu ifade etti. Hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumlarının olumlu olduğu, yaş ve çalışma yılı arttıkça yaşlıya yönelik tutum puanının arttığı saptandı ( $p < 0.05$ ). Evli, çocuk sahibi olan, yaşlı yakını olan, anne/babası vefat etmiş olan hemşirelerin yaşlıya yönelik tutum puan ortalamalarının daha yüksek olduğu ve özel birimlerde çalışanların en düşük yaşlı tutum puan ortalamasına sahip olduğu belirlendi ( $p < 0.05$ ). Hemşirelerin geriatri hemşireliği dersini alma durumunun yaşlıya yönelik tutumunu etkilemediği belirlendiğinden, toplumsal, kültürel ve bireysel değerlerin yaşlıya yönelik tutumu etkilediği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşlı. Hemşire. Tutum.

**Attitudes of Nurses towards the Elderly and Affecting Factors**

### ABSTRACT

This study was descriptively conducted to determine the attitudes towards the elderly of nurses and affecting factors. The study was conducted with 217 nurses who agreed to participate in the study. Data were collected with prepared by the researchers "Nurse Information Form", "UCLA Geriatric Attitude Scale" and "KOGAN's Attitudes Toward Aging Scale. In the evaluation of the data, student t testi, ANOVA and Pearson correlation analyzes were performed. The mean age of the nurses were  $33.79 \pm 7.05$  years and the mean duration of nurses' work were  $11.40 \pm 7.69$  years. 70.5% of nurses were married and 83.9% were at least one elderly relative, and 34.1% were stated that more than half of the inpatients were elderly. Attitudes towards the elderly of nurses were positive, and the attitudes towards the elderly increased as the age and working year increased ( $p < 0.05$ ). It was determined that nurses who have married, children, elderly relatives and whose parents have died have a higher mean attitude towards elderly people and nurses who working in private units have the lowest attitude towards elderly scores ( $p < 0.05$ ). Because nurses taking geriatric nursing course does not affect the elderly attitude, it was concluded that social, cultural and individual values affect attitude towards elderly.

**Key Words:** Elderly. Nurse. Attitude.

Geliş Tarihi: 09 Ekim 2018  
Kabul Tarihi: 02 Ocak 2019

Dr. Seda PEHLİVAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Bölümü,  
İç Hastalıkları Hemşireliği AD,  
BURSA  
Tel.: 42462, 0505 591 21 65  
E-posta: pehlivans@uludag.edu.tr

Son yıllarda tıp alanındaki gelişmeler, koruyucu sağlık uygulamaları, teknolojik gelişmeler ve bireylerin sağlık bilgilerine ulaşma kolaylığı ile birlikte yaşam süresi uzaması sonucunda dünya çapında yaşlı nüfus artmıştır<sup>1,2</sup>. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2014-2016 istatistik verilerine göre; doğuştan beklenen yaşam süresi, Türkiye geneli için toplamda 78 yıl, erkeklerde 75,3, kadınlarda 80,7 yıl olarak hesaplanmıştır. Bu verilerle birlikte, ülkemizde son beş yılda yaşlı nüfus oranının %17 arttığı ve artmaya da devam edeceği bildirilmektedir<sup>3</sup>. Yaşlı nüfusun artması, farklı toplumsal sorunları da beraberinde getirmektedir. Yaşlı-

larla ilgili en yaygın toplumsal sorunlar; genel yaşam standartlarının yükseltilmemesi, yoksulluk ve düşük gelir, sosyal güvenlik politikalarındaki değişiklikler, tek başına yaşayan yaşlı sayısındaki artış, uygun olmayan konut koşulları, aile bakımındaki azalmalar, yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan hastalıklar, yaşlılığa yönelik olumsuz görüşler ve olumlu rolleri kabullenme güçlükleri şeklinde sıralanabilir<sup>2</sup>.

Son istatistiklere göre; ülkemizde yaşlı yetişkinler (65 yaş ve üstü) toplam nüfusun %8.5'ini oluşturmaktadır ve bu oran ülkemizin yaşlı toplum sınıfına girdiğini göstermektedir<sup>3</sup>. Toplum yaşlanması ile birlikte sağlık alanında hizmet verilen bireylerin özellikleri de değişmektedir. Yaşlılara sunulacak olan bakımın kalitesi sağlık profesyonellerinin yaşlıya yönelik tutumlarından etkilenmektedir<sup>1,4</sup>. Sağlık sistemleri ve sağlık çalışanları tarafından yaşlılara karşı farklı tutumlar sergilenmekle birlikte, bu tutumlar yaşlılar açısından genellikle olumsuz yönde olmaktadır<sup>5</sup>. Yaşlılar, sağlık kurumları ve çalışanları tarafından "yatak işgal eden", "uzun süre hastanede yatışı gereken", "hastanenin etkinliğini azaltan" ve "tedavi edilemedikleri için de sağlık sisteminde başarısızlık" olarak nitelendirilen bir grup olarak algılanabilmektedir<sup>4,6</sup>. Yaşlılığa ilişkin bu olumsuz görüşler ve yaşlılara yönelik negatif tutumlar hizmetin ve bakımın kalitesini de olumsuz yönde etkilemektedir<sup>5-7</sup>. Ayrıca, yaşlı bireylerce algılanan olumsuz önyargı ve tutumların, çeşitli sağlık problemlerine de yol açtığı, yüksek kan basıncı problemi ve daha fazla kardiyovasküler stres yaşama ile ilişkili olduğu bildirilmektedir<sup>8</sup>.

Tüm dünyada değişen nüfus demografisi nedeniyle, sağlık bakım hizmeti verilen kurumlarda yaşlılar konusunda bilgi sahibi olan hemşirelere ihtiyaç duyulmaktadır<sup>9,10</sup>. Ancak yaşlılar genellikle artan iş yükü olarak görüldüğünden, geriatri hemşireliği genellikle popüler kabul edilmemektedir<sup>10</sup>. Hastanede yatarak tedavi gören hastaların yarısının, hatta dahili yoğun bakım gibi bazı özel birimlerde %60'ının yaşlı hastalardan oluştuğu ve yaşlı hastaların daha uzun yatış gününe sahip olduğu bildirilmektedir<sup>11,12</sup>. Yaşlı bakımı, interdisipliner bir ekip yaklaşımı gerektirmektedir. Yaşlı bireylere sağlık hizmeti sağlayan bu ekibin önemli bir parçası olan hemşirelerin yaşlılığa ve yaşlılara karşı pozitif tutumlarının olması, verecekleri bakımın kalitesini olumlu yönde etkileyecektir<sup>5,7,11,12</sup>. Bu nedenle, hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumlarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Olumsuz görüş ve tutumların ve bunların nedenlerinin belirlenmesi ile birlikte uygun hizmet içi eğitim programları ile bakımın kalitesi artırılabilir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamız, hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumları ve bunu etkileyen faktörlerin belirlenmesi amacıyla yapıldı.

## Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı nitelikte olan çalışma, 01/10/2015 tarihinden itibaren üç aylık sürede bir üniversite hastanesinde görev yapan hemşireler ile yapıldı. Çalışmanın evrenini, çalışmanın başladığı tarihte kurumda çalışan 760 hemşire oluşturdu. Çalışmaya, araştırmanın uygulama süresi içinde ulaşılabilen ve çalışmaya katılmayı kabul eden toplam 217 hemşire alındı. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, çalışmanın yapıldığı tarihlerde izin, rapor, vb. nedenlerle ulaşılamayan ve anketin tamamını doldurmayanlar çalışma dışında bırakıldı.

## Veri Toplanması

Araştırmanın verileri, araştırmacılar tarafından hazırlanan "Hemşire Bilgi Formu", "UCLA Yaşlı Tutum Ölçeği" ve "KOGAN Yaşlı Tutum Ölçeği" ile toplandı. Çalışmamızda yaşlı tutumu belirlemek için iki ölçek birlikte kullanıldı. UCLA yaşlı tutum ölçeğinde daha az soru bulunmaktadır ve değerlendirmesi de daha kolaydır. Ancak yapılan çalışmaların çoğunluğunda soru sayısı fazla olan KOGAN yaşlı tutum ölçeğinin kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle, iki ölçeğin korelasyonu değerlendirildi.

**Hemşire Bilgi Formu:** hemşirelerin sosyodemografik özelliklerinin (yaş, cinsiyet, medeni durum, çocuk sahibi olma, ebeveynlerin durumu, geriatri eğitimi alma, gibi) yanı sıra çalışılan klinik (çalıştığı klinik, klinikteki yaşlı hasta oranı, gibi) ve yaşlılar (yaşlı yakın varlığı, yaşlı ile birlikte yaşama, yaşlı yakınına ziyaret sıklığı, huzurevi ziyareti yapma, gibi) ile ilgili araştırmacılar tarafından hazırlanan 30 soru bulunmaktadır.

**UCLA Yaşlı Tutum Ölçeği:** Reuben ve arkadaşları (1998) tarafından geliştirilmiş, Şahin ve arkadaşları (2012) tarafından ülkemiz için geçerlik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır<sup>9,13</sup>. Ölçek, 5 olumlu ve 9 olumsuz olmak üzere toplam 14 maddeden oluşmaktadır. Beşli likert tipinde olan ölçeğin hesaplanması; "kesinlikle katılmıyorum=1", "katılmıyorum=2", "kararsızım=3", "katılıyorum=4" ve "kesinlikle katılıyorum=5" şeklindedir. Olumsuz maddeler tersine puanlanmaktadır. Ölçekten alınabilecek puan 14-70 arasında değişirken, yüksek puan olumlu tutumu ifade etmektedir<sup>9</sup>. Ölçeğin cronbach alfa değeri 0.67 bulunmuştur<sup>9</sup>. Çalışmamızda ise cronbach alfa değeri 0.68 olarak belirlendi.

**KOGAN Yaşlı Tutum Ölçeği:** Kogan (1961) tarafından geliştirilen ölçeğin ülkemiz için birden fazla geçerlik güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Ölçek, 17 olumlu ve 17 olumsuz olmak üzere toplam 34 maddeden oluşmaktadır. Altılı likert tipinde olan ölçekten alınacak puan 34-238 arasında değişmektedir. Ölçeğin hesaplanması; "kesinlikle katılmıyorum=1", "katılmıyorum=2", "biraz katılmıyorum=3", "biraz katılıyorum=5" "katılıyorum=6" ve "tamamen katılıyorum=7"

## Hemşire ve Yaşlıya Tutum

şeklinde. Olumsuz maddeler tersine puanlanmaktadır. Yüksek puanlar olumlu tutumu göstermektedir<sup>1,14-16</sup>. Ölçeğin cronbach alfa değeri 0.64 bulunmuştur<sup>14</sup>. Çalışmamızda ise cronbach alfa değeri 0.67 olarak belirlendi.

Anketler, katılımcıların kendileri tarafından yaklaşık 10-15 dakikada dolduruldu.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov Z testi ile belirlendi. Veriler normal dağılım gösterdiğinden analizlerde parametrik testler kullanıldı. Sürekli değişkenlerin, iki grup karşılaştırmasında student t testi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında çok yönlü varyans analizi ve değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon analizlerinden yararlanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

### Etik boyutu

Çalışmanın etik kurul izni Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 29.09.2015 ve Karar No: 2015-17/12). Ayrıca çalışmaya dahil edilen hemşirelerden bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışmanın yapıldığı kurumdan da yazılı izin alındı.

## Bulgular

Hemşirelerin yaş ortalamasının  $33.79\pm 7.05$  ve çalışma süresi ortalamasının  $11.40\pm 7.69$  yıl olduğu belirlendi. Çalışmaya katılan hemşirelerin sosyodemografik ve çalışma özelliklerinin dağılımı Tablo I'de görülmektedir. Hemşirelerin %87.6'sının kadın, %70.5'i evli ve %42.4'ünün çocuk sahibi olduğu belirlendi. Hemşirelerin %85.3'ünün ebeveynlerinin sağ ve birlikte olduğu, %83.9'unun en az bir yaşlı yakınının olduğu, %15.7'sinin yaşlı ile birlikte yaşadığı ve %36.3'ünün yaşlı yakını bayramlarda ziyaret edebildiği saptandı. Hemşirelerin %33.2'si dahili kliniklerde çalıştığını, %34.1'i klinikte yatan hastaların yarısından fazlasının yaşlı olduğunu ifade etti. Hemşirelerin %28.6'sının hemşirelik eğitimi sırasında geriatri eğitimi aldığı, %21.2'sinin geriatri hemşireliği dersi aldığı ve %44.2'sinin mesleki eğitimi sırasında huzurevi ziyaretinde bulunduğu belirlendi.

Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerine göre UCLA ve KOGAN yaşlı tutum puan ortalamalarının dağılımı Tablo II'de görülmektedir. Evli ve yaşlı yakını olan hemşirelerin KOGAN yaşlı tutum puan ortalamalarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu belirlendi ( $p<0.05$ ). Evli, yaşlı yakını olan, çocuk sahibi olan, ebeveyni vefat etmiş olan ve yaşlı ile birlikte yaşayan hemşirelerin UCLA yaşlı tutum puan ortalamasının diğer gruplardan yüksek olduğu belir-

lendi ( $p<0.05$ ). Cinsiyet ve yaşlı ziyaret sıklığı açısından UCLA ve KOGAN yaşlı tutum puan ortalamasında fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tablo I.** Hemşirelerin sosyodemografik ve çalışma özelliklerinin dağılımı

Özellikler	n (%)
<b>Cinsiyet</b>	
Kadın	190 (87.6)
Erkek	27 (12.4)
<b>Medeni durum</b>	
Evli	153 (70.5)
Bekar	54 (24.9)
Dul	10 (4.6)
<b>Çocuk sahibi olma</b>	
Evet	92 (42.4)
Hayır	125 (57.6)
<b>Ebeveynler</b>	
Birlikte yaşıyor	185 (85.3)
Boşanmış	10 (4.6)
Vefat etmiş	22 (10.1)
<b>Yaşlı yakın varlığı</b>	
Evet	182 (83.9)
Hayır	35 (16.1)
<b>Yaşlı ile birlikte yaşama</b>	
Evet	34 (15.7)
Hayır	183 (84.3)
<b>Yaşlı ziyaret sıklığı (n=182)</b>	
Her gün	15 (8.2)
Haftada 1-3	55 (30.2)
Ayda 1-3	46 (25.3)
Bayramlarda	66 (36.3)
<b>Çalışılan klinik</b>	
Dahili	72 (33.2)
Cerrahi	48 (22.1)
Özel birimler	78 (35.9)
Poliklinik	19 (8.8)
<b>Klinikte yaşlı hasta oranı</b>	
Hiç	6 (2.8)
Yarıdan az	66 (30.4)
Yarıdan çok	54 (24.9)
Tamamına yakın	74 (34.1)
<b>Geriatriden eğitim alma</b>	
Evet	62 (28.6)
Hayır	155 (71.4)
<b>Geriatriden hemşireliği dersi alma</b>	
Evet	46 (21.2)
Hayır	171 (78.8)
<b>Huzurevi ziyareti</b>	
Var	96 (44.2)
Yok	121 (55.8)
<b>Toplam</b>	<b>217 (100.0)</b>

**Tablo II:** Hemşirelerin sosyodemografik özelliklerine göre yaşlı tutum puan ortalamasının dağılımı

Özellikler	n (%)	UCLA-GA Ortalama±SS	KOGAN Ortalama±SS
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	190 (87.6)	47.46±5.51	144.32±15.58
Erkek	27 (12.4)	46.18±4.69	140.00±14.18
<i>p değeri</i>		0.253	0.174
<b>Medeni durum</b>			
Evli	153 (70.5)	47.97±5.60	145.50±15.64
Bekar	54 (24.9)	45.87±4.68	139.25±14.91
Dul	10 (4.6)	44.80±4.36	142.00±10.71
<i>p değeri</i>		0.016	0.035
<b>Çocuk sahibi olma</b>			
Evet	92 (42.4)	47.98±5.25	145.55±14.87
Hayır	125 (57.6)	46.38±5.54	141.39±15.98
<i>p değeri</i>		0.031	0.050
<b>Ebeveynler</b>			
Birlikte yaşıyor	185 (85.3)	46.98±5.11	143.09±14.57
Boşanmış	10 (4.6)	47.00±5.47	142.60±13.10
<b>Vefat etmiş</b>	22 (10.1)	50.09±7.16	150.13±21.79
<i>p değeri</i>		0.039	0.126
<b>Yaşlı yakın varlığı</b>			
Evet	182 (83.9)	47.78±5.46	144.69±15.76
Hayır	35 (16.1)	44.79±4.57	139.23±13.11
<i>p değeri</i>		0.003	0.036
<b>Yaşlı ile birlikte yaşama</b>			
Evet	34 (15.7)	49.55±4.51	148.17±18.47
Hayır	183 (84.3)	46.88±5.48	142.97±14.74
<i>p değeri</i>		0.008	0.071
<b>Yaşlı ziyaret sıklığı (n=182)</b>			
Her gün	15 (8.2)	51.06±5.35	149.80±19.44
Haftada 1-3	55 (30.2)	47.25±5.77	144.40±15.91
Ayda 1-3	46 (25.3)	47.67±4.87	141.04±13.42
Bayramlarda	66 (36.3)	47.54±5.48	140.31±16.04
<i>p değeri</i>		0.107	0.191
<b>Toplam</b>	<b>217 (100.0)</b>	<b>47.30±5.42</b>	<b>143.78±15.45</b>

Hemşirelerin çalışma özelliklerine göre UCLA ve KOGAN puan ortalamalarının dağılımına bakıldığında (Tablo III); özel birimlerde (ameliyathane ve yoğun bakımlar) çalışan hemşirelerin diğer kliniklerde çalışan hemşirelere göre UCLA ve KOGAN yaşlı tutum puan ortalamalarının düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Klinikteki yaşlı hasta oranını tamamına yakın olarak belirten hemşirelerin UCLA yaşlı tutum puan ortalamasının diğerlerine göre daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Hemşirelerin huzurevi ziyaretinde bulunma, geriatri eğitimi ve geriatri hemşireliği dersini alma durumunun UCLA ve KOGAN yaşlı tutum puanını etkilemediği saptandı ( $p>0.05$ ).

Hemşirelerin yaş, çalışma süresi ile yaşlı tutum ölçekleri puanlarının korelasyonu Tablo IV'de görülmektedir. Yaş ( $p<0.001$ ) ve çalışma yılı ( $p<0.05$ ) ile UCLA ve KOGAN yaşlı tutum puanları arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi. Ayrıca yaşlı tutumu saptamak için kullanılan UCLA ve KOGAN puanları arasında pozitif korelasyon saptandı ( $p<0.001$ ).

**Tablo III:** Hemşirelerin mesleki ve çalışma özelliklerine göre yaşlı tutum puan ortalamasının dağılımı

Özellikler	n (%)	UCLA-GA Ortalama±SS	KOGAN Ortalama±SS
<b>Çalışılan klinik</b>			
Dahili	72 (33.2)	47.25±4.81	143.56±13.46
Cerrahi	48 (22.1)	48.37±5.51	148.75±15.26
<b>Özel birimler</b>	78 (35.9)	45.94±5.42	140.50±16.77
Poliklinik	19 (8.8)	50.36±5.95	145.57±14.93
<i>p değeri</i>		0.005	0.032
<b>Klinikte yaşlı hasta oranı</b>			
Hiç	6 (2.8)	47.83±3.43	151.83±19.36
Yarıdan az	66 (30.4)	48.81±5.27	145.18±16.04
Yarıdan fazla	54 (24.9)	47.94±5.37	146.40±14.72
Yarıdan çok	74 (34.1)	46.13±5.17	140.82±15.74
<b>Tamamına yakın</b>	17 (7.8)	44.29±5.95	140.11±10.13
<i>p değeri</i>		0.005	0.115
<b>Geriatride eğitimi alma</b>			
Evet	62 (28.6)	47.19±4.68	144.98±15.58
Hayır	155 (71.4)	47.34±5.70	143.30±15.43
<i>p değeri</i>		0.850	0.472
<b>Geriatride hemşireliği dersi alma</b>			
Evet	46 (21.2)	48.21±4.57	146.58±14.49
Hayır	171 (78.8)	47.05±5.62	143.03±15.66
<i>p değeri</i>		0.199	0.167
<b>Huzurevi ziyareti</b>			
Var	96 (44.2)	47.76±5.73	144.69±16.84
Yok	121 (55.8)	46.94±5.16	143.06±14.29
<i>p değeri</i>		0.271	0.441
<b>Toplam</b>	<b>217 (100.0)</b>	<b>47.30±5.42</b>	<b>143.78±15.45</b>

**Tablo IV.** Hemşirelerin yaş ve çalışma süresi ile yaşlı tutumu korelasyonu

	UCLA-GA		KOGAN	
	r	p	r	p
<b>Yaş</b>	0.354	<0.001	0.211	0.002
<b>Çalışma süresi</b>	0.339	<0.001	0.186	0.006
<b>UCLA-GA</b>	-	-	0.481	<0.001

## Tartışma

Hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumları ve etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla yaptığımız tanımlayıcı çalışmada, hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumlarının olumlu olduğu, yaş ve çalışma yılı arttıkça UCLA ve KOGAN yaşlıya yönelik tutum puanının arttığı belirlendi. Evli ve yaşlı yakını olanların UCLA ve KOGAN, çocuk sahibi olan, anne/babası vefat etmiş olan ve yaşlıyla birlikte yaşayan hemşirelerin UCLA yaşlı tutum puan ortalamalarının diğer gruplara göre daha yüksek olduğu saptandı. Özel birimlerde çalışan hemşirelerin UCLA ve KOGAN, yaşlı hasta oranı en fazla olan kliniklerde çalışan hemşirelerin UCLA yaşlı tutum puan ortalamasının diğer gruplarla karşılaştırıldığında en düşük olduğu belirlendi. Geriatri hemşireliği dersi almış olmanın yaşlıya tutumu etkilemediği saptandı.



## Hemşire ve Yaşlıya Tutum

Yaşlıya yönelik tutum ve davranışlar toplumlara göre değişiklik göstermektedir<sup>17</sup>. Ülkemizde ve dünyada yapılan çalışmalarda, sağlık çalışanlarının yaşlıya yönelik tutumlarının olumlu<sup>6,7,18,19</sup> veya olumsuz<sup>8,20</sup> olduğunu gösteren farklı sonuçları bulunmaktadır. Türk toplumunda kültürel olarak büyüklere saygı büyük önem taşımaktadır ve yetişkinlerden ebeveynlerinin bakımlarını üstlenmesi beklenmektedir<sup>6,17,18</sup>. Değişen toplumsal yapıya rağmen ülkemizde halen güçlü aile ilişkileri sürdürülmekte ve yaşlı bireylere bakma sorumluluğu çoğunlukla aile üyeleri tarafından yerine getirilmeye çalışılmaktadır<sup>6,18,21</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Türkiye’de kültürel, dini ve sosyal değerlerin yaşlıya yönelik tutumda önemli belirleyiciler olduğu ve bu faktörlerin yaşlıya yönelik tutumu etkilemede geriatri eğitiminin etkisinin önüne geçebileceği belirtilmiştir<sup>22</sup>. Çalışmamızda da geriatri hemşireliği dersi almanın yaşlıya yönelik tutuma etkisinin olmadığı belirlendiğinden; bu toplumsal değerlerin, hemşirelerde yaşlıya ilişkin olumlu tutumun gelişmesini sağlayan ve destekleyen en önemli faktör olduğu düşünülmektedir.

Literatürde, bazı sosyodemografik özelliklerin yaşlılara yönelik tutumu etkilediğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte<sup>23,24</sup>, etkilemediğini gösteren çalışmalar da vardır<sup>5,18,25,26</sup>. Ayoğlu ve arkadaşları (2014) hemşirelik ve tıp öğrencilerinin yaşlıya ilişkin tutumlarını inceledikleri çalışmalarında, olumlu tutumu etkileyen faktörlerin; cinsiyet, ailenin sosyoekonomik durumu, yaşlı insanlarla çalışmaya yönelik ilgi olduğu saptanmıştır<sup>7</sup>. Hemşirelik öğrencileri ile yapılan çalışmalarda, kadınların, 25 yaşından büyük olanların, evinde yaşlı bireyi ile yaşayan, yaşlı aile üyelerine bakım veren, yaşlı bireyler ile her gün iletişim kuranların yaşlılara yönelik tutum ölçeği ortalama puanının daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>6,23,27</sup>. Arun ve Pamuk (2014); eğitim düzeyi düşük olanların ve yasal çalışma saatinin üzerinde çalışmak zorunda bırakılanların yaşlıya yönelik olumsuz tutuma sahip olduğunu saptamıştır<sup>8</sup>. Çalışmamızda ise; yaş, medeni durum, çocuk sahibi olma, yaşlı yakın varlığı, yaşlı ile birlikte yaşama, anne/babanın vefatı gibi özelliklerin hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumlarını etkilediği belirlendi. Yaşlıya yönelik tutumu olumlu etkileyen; yaşın artması, yaşlı yakın varlığı ve yaşlı ile birlikte yaşama gibi faktörler daha önceki çalışma sonuçlarını desteklemektedir. Ayrıca çocuk sahibi olanların ve anne/babasını kaybedenlerde daha yaşlıya yönelik daha olumlu tutum, anne/babanın dolayısıyla yaşlıların değerinin daha iyi anlaşılması ile açıklanabilir.

Hemşirelerin yaşlıya yönelik tutumları olumlu olsa da, yaşlı hasta bakımında bilgi, beceri, deneyim eksikliği nedeniyle zorluk yaşadıkları ve bu nedenle gerontolojik değerlendirme ve uygulamalara ilişkin eğitim gereksinimi dikkat çekmektedir. Ayrıca yönetimin bakış açısı ve personel yetersizliği gibi nedenlerle hastanelerde yaşlı hastalar için ayrı bir geriatri kliniğinin

olmamasının, yaşlı hastalara yeterli zaman ayrılmamasına ve bakımın olumsuz etkilenmesine neden olduğu belirtilmektedir<sup>18</sup>. Ayrıca, yaşlılıkta görülen hastalıklar, sağlık çalışanları tarafından yaşa bağlı ortaya çıkan hastalıklar olarak algılandığında; yaşlı bakımı düşük mesleki itibarla ilişkili görüldüğünden istenilen bir çalışma alanı da olamamaktadır<sup>4,28</sup>. Adıbelli ve ark. (2013) yaptığı çalışmada, hemşirelik öğrencilerinin mezuniyet sonrası çok düşük bir oranının yaşlı grup (%4.2) ile çalışmak istedikleri ve yaşlılığı “bağımlılık, pasiflik, yoksulluk” olarak algıladıkları saptanmıştır<sup>5</sup>. Araştırmamızın yapıldığı kurumda geriatri kliniği bulunmamaktadır ve yaşlılara profesyonel bakım verilmesinin önündeki önemli etkenlerden biri olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da yaşlı hasta oranı yüksek olan kliniklerde UCLA yaşlıya yönelik tutum puan ortalamasının düşük olması bu bilgilerle açıklanabilir.

Türkiye’de 65 yaş üzerindeki bireylerin %56’sının kronik sağlık sorunları yaşadığı bildirilmektedir. Yaşam süresi uzasa da kapsayıcı sağlık ve bakım hizmetlerinin yeterli olmaması, yaşlılar için bir dezavantaja dönüşerek hastalıklı yılların artması anlamına gelmektedir ki; bu durumda bakım kurumlarına duyulan ihtiyaç da artmaktadır<sup>8</sup>. Hastanede yatarak tedavi gören yaşlıların çoğunluğunun yaşlı ayrımcılığını deneyimledikleri ve karşılaşılan olumsuz tutumların; yaşlı yerine aile bireyi ile konuşma gibi yaşlıdan kaçınma, katlanamama, tartışmayı kontrol etme, yüksek sesli ve abartılı tonlama ile konuşma, bebecsi konuşma, basitleştirilmiş konuşma ya da aşırı samimi konuşma, bağırma, yaşlı bireyin konuşmasını dinlememe, yaşlının konuşmasına karşı dışlayıcı yorumlar, aşırı anaç tavırlar ya da şefkat ile yapabileceği işlerin bile sorumluluğunu başkalarına verme, bağımlı davranışa karşı seçici takviye, kınama vb. olduğu bildirilmektedir<sup>8,29</sup>. Olumsuz tutumlar, ancak eğitim ile değiştirilebilir, bu nedenle öncelikle tutumların belirlenmesi oldukça önemlidir. Yaşlıya yönelik olumlu tutumları artırmak ve sağlık profesyonellerinin bu konudaki güçlü ve zayıf yönlerini tespit etmek amacıyla yararlı ve yeterli bilgiyi sağlayabilecek güvenilir ve geçerli bir ölçme aracı gerekmektedir<sup>30</sup>. Yaşlıya yönelik tutumu belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda KOGAN yaşlı tutum ölçeğinin kullanıldığı görülmektedir<sup>5-7,18</sup>. Elbi ve arkadaşlarının (2015) yaptığı çalışmada, UCLA ve KOGAN yaşlı tutum değerlendirme ölçekleri birlikte kullanılmış ve iki ölçek arasında korelasyon olduğu saptanmıştır<sup>31</sup>. Çalışmamızda da UCLA ve KOGAN ölçeklerinden alınan yaşlı tutum puan ortalamaları arasında pozitif korelasyon saptanması bu bulgu ile uyumludur. Kısa ve net olan UCLA yaşlı tutum ölçeğinin<sup>9</sup> daha fazla değişkenle ilişkili olduğu göz önüne alındığında; klinik uygulama öncesi öğrencilere veya yeni göreve başlayan hemşirelere kısa sürede uygulanıp değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Hastane ortamındaki yaşlı hastalar savunmasızdır ve büyük ölçüde başka birinin yardımına ihtiyaç duyarlar. Bu hastaların bakımını üstlenen hemşirelerin, yaşlıların özellikleri hakkında bilgi sahibi olması, bireysel özellikleri ve gereksinimleri konusunda değerlendirme yapması gerekir<sup>32</sup>. Yaşlı bakımında temel amaç; üst düzey fiziksel, psikolojik ve sosyal fonksiyonun sürdürülmesi, bozulması halinde onarılması ve öz bakım gücünün geliştirilmesi gibi uygulamaları kapsamaktadır ve yaşlı bakımında hemşireden hasta merkezli bakıma odaklanması beklenmektedir<sup>33</sup>. Ancak hemşirelerin yaşlı hastaya bakım verirken, karar verme güçlerini hastalarla paylaşmada ve hasta otonomisine saygı duymada zorluk yaşadıkları bildirilmektedir. Karar verme gücünü, kendileri ya da aile üyelerinin kullanması yönünde tutum geliştirdikleri görülmektedir. Bunun nedenleri araştırıldığında; fiziksel bağımlılık, bilişsel durumda bozulma, iletişimde güçlük, yaşlıların sürece katılmadığı isteksizliği ve bir uzmanın en doğru kararı vereceğine inanılması gibi durumların etkili olduğu sonucuna ulaşılmaktadır<sup>28,32</sup>. Yapılan çalışmalarda, gerontoloji hemşireliği eğitimi ve klinik deneyimlerin yaşlı insanlara karşı olumlu tutumlara sahip olmanın anahtarı olduğu gösterilmiştir<sup>7,33</sup>. Yaşlılara yönelik olumlu tutumların geliştirilmesine yönelik stratejilerin; gerontolojik eğitim derslerinin müfredata eklenmesi, öğrencilerin yaşlanma ile ilgili kişisel görüşlerinin değerlendirilmesi, eğitimcilerin ve uygulama alanlarındaki rol modellerin olumlu tutumları desteklemesi, yaşlılarla çalışma fırsatları oluşturarak öğrenme deneyimi yaşamalarının sağlanması ve bu konuda hemşirelik okullarında araştırma yürütülmesi olduğu bildirilmektedir<sup>5,11</sup>. Yaşlılara karşı olumlu tutumun artırılması ve sürekliliğinin sağlanması için lisans eğitimi içeriğinde yaşlılık dönemi ve yaşlı bakımına ilişkin konulara ve uygulamalara daha fazla yer verilmesi, yaşlı bakımına yönelik farkındalığı artıracak etkinliklere katılımın sağlanması, mezuniyet öncesi ve sonrası geriatri hemşireliği konusunda eğitim programlarının düzenlenmesi önerilmektedir<sup>6,22</sup>.

Sonuç olarak yaşlı nüfusun giderek artıyor olması, hemşirelerin yaşlılarla daha çok çalışacak olması anlamına gelmektedir. Bu nedenle, yaşlıya yönelik tutumu olumlu yönde etkileyen faktörlerin iyi belirlenmesi, hem yaşlıların sağlık hizmeti alırken ayrımcılık yaşadığını hissetmemesi hem de sağlık çalışanlarının yaşlıya bakım verirken yeterli bilgi ve beceri ile donatılmış olduğundan daha duyarlı olması açısından eğitim müfredatlarının düzenlenmesi gerekmektedir. Hemşirelerin tutumlarının toplumsal tutumlardan bağımsız olmadığı göz önünde bulundurularak, toplumun yaşlıya yönelik olumlu tutumlarını desteklemeye ve geliştirmeye yönelik kapsamlı girişimlerin uygulanması da ayrıca önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Küçükgüçlü Ö, Mert H, Akpınar B. Reliability and validity of Turkish version of attitude toward old people scale. *J Clin Nurs* 2011;20:3196-203.
2. Kurt G, Beyaztaş YF, Erkol Z. Yaşlıların sorunları ve yaşam memnuniyeti. *Adli Tıp Dergisi* 2010;24(2):32-9.
3. www.tuik.gov.tr. Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni. Sayı:27595, 15 Mart 2018.
4. Kulakçı H. Hemşirelik lisans programı birinci ve dördüncü sınıf öğrencilerinin yaşlılık ve yaşlanmaya ilişkin düşüncelerinin ve görüşlerinin değerlendirilmesi. *DEUHYO ED* 2010;3(1):15-22.
5. Adıbelli D, Türkoğlu N, Kılıç D. Öğrenci hemşirelerin yaşlılığa ilişkin görüşleri ve yaşlılara karşı tutumları. *DEUHYO ED* 2013;6(1):2-8.
6. Ayaz Alkaya S, Birimoğlu Okuyan C. Hemşirelik öğrencilerinin yaşlı bireylere yönelik tutumları. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2017;4(1):43-52.
7. Ayoğlu FN, Kulakçı H, Ayyıldız TK, Aslan GK, Veren F. Attitudes of turkish nursing and medical student toward elderly people. *J Transcult Nurs* 2014;25(3):241-8.
8. Arun Ö, Pamuk D. Kurumsal bakım sektöründe ageism: yaşlı bakım personelinin yaşlanma ve yaşlılığa ilişkin ayrımcı tutumlarının nedenleri ve müdahale önerileri. *Mediterranean Journal of Humanities* 2014;4(2):19-33.
9. Sahin S, Mandiracioglu A, Tekin N, Senuzun F, Akcicek F. Attitude toward the elderly among the healthcare providers: reliability and validity of Turkish version of the UCLA Geriatrics Attitudes (UCLA-GA) scale. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;55:205-9.
10. Liu YE, Norman IJ, While AE. Nurses' attitude toward older people: a systematic review. *Int J Nurs Stud* 2013;50(9):1271-82.
11. Cozort RW. Student nurses' attitudes regarding older adults: Strategies for fostering improvement through academia. *Teaching and Learning in Nursing* 2008;3:21-5.
12. Neville C. Undergraduate nurse attitude toward older adults and perceptions of working with older adults: an analysis of measurement instruments. *Nurse Educ Today* 2015;35(1):183-8.
13. Reuben DB, Lee M, Davis JW Jr, Eslami MS, Osterweil DG, Melchiorre S, Weintraub NT. Development and validation of a geriatrics attitude scale for primary care residents. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(11):1425-30.
14. Uğurlu N, Karakaya MG, Çıtak Karakaya İ, et al. Turkish version of kogan's old people scale: a validity and reliability study. *Turkish Journal of Geriatrics* 2011;14(2):145-53.
15. Duyan V, Gelbal S. Yaşlılara yönelik tutum ölçeğinin bir grup üniversite öğrencisi üzerinde türkçeye uyarlama çalışması. *Turkish Journal of Geriatrics* 2013;16(2):202-9.
16. Kogan N. Attitude toward old people: the development of a scale and an examination of correlates. *J Abnorm Soc Psychol* 1961;64:44-54.
17. Kalaycı I, Yazıcı SÖ, Özkul M, Helvacı G. Sağlık çalışanları ve öğrencilerinin yaşlılara yönelik tutumları: sistematik derleme. *Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi* 2017;2(1):21-30.
18. Adıbelli D, Kılıç D. Difficulties experienced by nurses in older patient care and their attitude toward the older patients. *Nurse Educ Today*. 2013;33(9):1074-8.
19. Cheong SK, Wong TY, Koh G. Attitude toward the elderly among Singapore medical students. *Ann Acad Med Singapore* 2009;38:857-61.
20. Aud MA, Bostick JE, Marek KD, McDaniel RW. Introducing baccalaureate student nurse to gerontological nursing. *J Prof Nurs* 2006;22:73-8.

## Hemşire ve Yaşlıya Tutum

21. Kalinkara V, Kalaycı I. Yaşlıya evde bakım hizmeti veren bireylerde yaşam doyumu, bakım yükü ve tükenmişlik. Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi 2017;10(2):19-39.
22. Tufan F, Yuruyen M, Kizilarslanoglu MC, et al. Geriatric education is associated with positive attitude toward older people in internal medicine residents: a multicenter study. Arch Gerontol Geriatr 2015;60(2):307-10.
23. Söderhamn O, Lindencrona C, Gustavsson SM. Attitude toward older people among nursing students and registered nurses in Sweden. Nurse Educ Today 2001;21(3):225-9.
24. Yılmaz E, Özkan S. Hemşirelik öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları. Maltepe Üniversitesi Hemşirelik Bilim ve Sanatı Dergisi 2010;3(2):35-53.
25. Duru-Aşiret G, Türten-Kaymaz T, Canbolat Ö, Kapucu S. Hemşirelerin yaşlıya ilişkin tutumları. Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi 2015;17(1):10-20.
26. Karadağ E, İnkaya BV, Karatay G. Hemşirelik öğrencilerinin yaşlı ayrımcılığına ilişkin tutumları attitudes of nursing student towards ageism. Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi 2012;28(2):31-40.
27. Usta YY, Demir Y, Yönder M, Yıldız A. Nursing students' attitude toward ageism in Turkey. Arch Gerontol Geriatr 2012;54(1):90-3.
28. McLafferty E. A comparison of nurse teachers' and student nurses' attitude toward hospitalised older adults. Nurse Educ Today 2005;25(6):472-9.
29. Huang YF, Liang J, Shyu YI. Ageism perceived by the elderly in Taiwan following hip fracture. Arch Gerontol Geriatr 2014;58(1):30-26.
30. Erdemir F, Kav S, Citak EA, Hanoglu Z, Karahan A. A Turkish version of Kogan's attitude toward older people (KAOP) scale: reliability and validity assessment. Arch Gerontol Geriatr 2011;52(3):e162-5.
31. Elbi H, Altan S, Rahman S, Özyurt BC, Şahin S, Çam FS. The attitudes of medical student toward the elderly. Turkish Journal of Geriatrics 2015;18(4):299-304.
32. Eloranta S, Arve S, Isoaho H, Aro I, Kalam-Salminen L, Routasalo P. Finnish nurses' perceptions of care of older patients. Int J Nurs Pract 2014;20(2):204-11.
33. Akın B, Seviğ Ü, Karataş N. Türkiye'de gerontoloji hemşireliği eğitimi (I): bir sertifika eğitim programı geliştirme çalışması programın dayandığı temeller, deneyimler ve eğitim programı önerisi. C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi 2001;5(1):33-9.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Video EEG Monitorizasyon Ünitesinde Takip Edilen Epilepsi Hastalarının Retrospektif EKG Kayıtlarının Aritmi Açısından İncelenmesi\*

Pınar UZUN USLU<sup>1</sup>, Aylin BİCAN DEMİR<sup>2</sup>, İbrahim BORA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Eskişehir Şehir Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Eskişehir.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Video EEG monitorizasyon (VEM) ünitelerinde hastalara iki elektrot aracılığıyla eş zamanlı EKG monitörizasyonu yapılmaktadır. EKG kaydının olması, EEG artefaktlarının epileptik deşarjlardan ayırımının yanı sıra, interiktal ya da periiktal dönemde ortaya çıkabilecek kardiyak aritmileri de gösterebilmektedir. Bu aritmilerin ayrıca ani beklenmeyen ölümlere (SUDEP: Sudden unexpected death of epilepsy) yol açabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada VEM ünitelerinde takip edilen hastaların eş zamanlı EEG-EKG kayıtları retrospektif değerlendirilerek aritmilerin tanımlanması ve ilişkili olabilecek faktörlerin belirlenmesi araştırılması amaçlandı. Mart 2014 ile Şubat 2016 arasında VEM ünitesinde takip edilen hastaların EEG-EKG kayıtları retrospektif olarak incelendi. Yaş, cinsiyet, nöbet sınıflandırması, nöbet sayısı, aritmi varlığı, ortaya çıkış zamanı ve tiplendirmesi yapılarak, bunların birbiri ile ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 165 hastanın %45,4'ü (n:75) kadın, %54,5'i (n:90) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 34±3 iken erkeklerin yaş ortalaması 49±5 idi. Tüm bu hastaların EEG- EKG ve nöbet bulguları değerlendirildi. Hastaların %77'si (n:127) fokal, %23'ü (n:38) jeneralize epilepsi hastasıydı. Kayıt edilen toplam 370 fokal nöbetin %62,9'u (n:233) temporal, %24,8'i (n:92) frontal, %9 (n:35) parietoksipital kaynaklıydı. Temporal lob kaynaklı nöbetlerin %35'inde (n:82), frontal lob nöbetlerin %50'sinde (n:46) parietoksipital nöbetlerin %11'inde (n:4) iktal taşikardi saptandı. Tespit edilen 79 jeneralize nöbetin %87'sinde (n:69) iktal taşikardi tespit edildi. Temporal lob kaynaklı nöbetlerin %5,6'sında (n: 13), frontal nöbetlerin %2,2'sinde (n:2) ve primer jeneralize nöbetlerin ise %1'inde (n:8) iktal bradikardi saptandı. Temporal epilepsili 1 (%0,43) hastada ise iktal asistoli tespit edildi. Çalışmamızda epilepside ortaya çıkabilecek ritim bozukluklarının sıklık, nöbet semiyolojisi ve EEG ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İktal EKG. İktal taşikardi. SUDEP. İktal bradikardi.

**Evaluation of the Simultaneous EEG-ECG Recordings of the Patients in Video EEG Monitorization Units in Regard to the Arrhythmias.**

## ABSTRACT

Video EEG monitoring (VEM) units are used for simultaneous ECG monitoring with two electrodes. The presence of ECG recordings may also indicate cardiac arrhythmias, which may occur in the interictal or periictal period, as well as the differentiation of EEG artifacts from epileptic discharges. These arrhythmias are also thought to lead to sudden unexpected deaths (SUDEP: sudden epilepsy death). The aim of this study was to evaluate the simultaneous EEG-ECG recordings of the patients who were followed in VEM units and to determine the factors that may be related to the identification of the arrhythmias. EEG-ECG recordings and seizure semiology of the patients who were followed in VEM unit between March 2014 and February 2016 were retrospectively analyzed. Age, gender, seizure classification, seizure number, presence of arrhythmia, type of arrhythmia and their relation with each other were evaluated. Of the 165 patients included in the study, 45.4% (n: 75) were female and 54.5% (n: 90) were male. The mean age of the females was 34 ± 3 years and the mean age of the males was 49 ± 5 years. EEG-ECG and seizure findings of all these patients were evaluated. 77% (n: 127) of the patients were focal and 23% (n: 38) were generalized epilepsy patients. Of the total recorded 370 focal seizures, 62.9% (n:233) were temporal, 24.8% (n:92) were frontal, 9% (n:35) were from parieto occipital origin. Ictal tachycardia was found in 35% (n:82) of the temporal lobe-induced seizures, 50% (n:46) of the frontal lobe seizures and 11% (n:4) of the parieto-occipital seizures. Ictal tachycardia was detected in 87% (n:69) of 79 generalized seizures. In 5.6% (n:13) of the temporal lobe-induced seizures, 2.2% (n: 2) of frontal seizures and 1% (n: 8) of primary generalized seizures were ictal bradycardia. In patients with temporal epilepsy was detected ictal asystole 0.43% (n:1). The aim of this study was to determine frequency of rhythm disorders that may occur in epilepsy, the relationship between seizure semiology and EEG.

**Key Words:** Ictal ECG. Ictal tachycardia. SUDEP. Ictal bradycardia.

Geliş Tarihi: 07 Ekim 2018  
Kabul Tarihi: 08 Ocak 2019

Dr. Pınar UZUN USLU  
Eskişehir Şehir Hastanesi,  
Nöroloji Kliniği,  
Eskişehir  
Tel.: 0222 237 48 00  
E-posta: drpinaruzun@gmail.com

\* 32.Ulusal Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi'nde (27 Nisan- 1 Mayıs 2016, Bodrum) Sözel Bildiri olarak sunulmuştur.

Uzun süreli Video EEG monitorizasyon (VEM) üniteleri non-epileptik nöbetleri ortaya çıkarma, epileptik nöbetleri ve eş zamanlı EEG'leri ile inceleyerek epilepsi nöbetlerini sınıflandırma, cerrahi aday epilepsi hastalarının ise nöbet başlangıç alanını saptama imkanlarını sunmaktadır.<sup>1</sup> VEM ünitelerinde hastalara ayrıca hastalara rutin olarak iki elektrot aracılığıyla eş zamanlı EKG monitörizasyonu yapılmaktadır. EKG kaydının olması, EEG artefaktlarının epileptik deşarjlardan ayırımının yanı sıra, bu hastaların interiktal ya da periiktal dönemde ortaya çıkabilecek kardiyak aritmilerini de gösterebilmektedir.<sup>2</sup> Nöbet sırasında kalp ritmindeki değişiklikler sık görülür. Aritmiye yol açan mekanizma epileptik nöbetlerde otonomik disfonksiyonun ortaya çıkmasıdır. Bu disfonksiyon parasempatik ve sempatik sistemler arası dengenin bozulması ile ortaya çıkar. Özellikle anterior singulat, insular, posterior orbito-frontal ve ön frontal korteksler, amigdala ve hipotalamus ile birlikte otonomik sinir sistemini etkilemede anahtar rol oynar. Epileptik nöbetlerde bu yapılarda ortaya çıkan veya bu yapılara yayılan iktal deşarjlar sempatik çıkışların artmasına yol açabilir. Sinüs taşikardisi gibi sempatik yanıtlar, en sık görülen değişikliklerdir. Bradikardi, asistoli gibi parasempatik yanıtlar da iktal deşarjların depresyon yanıtlarını yöneten kortikal bölgelere yayılması ile ortaya çıkabilir. Çeşitli nöral yapıların deneysel uyarımını içeren araştırmalar, epileptik deşarjların sağ insular kortekse yayılmasının, kalp atış hızını etkileyen sempatik-parasempatik değişikliklerin birincil nedeni olduğunu ortaya koymaktadır.<sup>3,4</sup> Bu otonomik disregülasyonun kardiyovasküler sistemin katekolamin reseptörleri üzerinden yol açtığı düşülmekle birlikte son zamanlarda kalp ve beyinde ortak olan iyon kanal mutasyonlarının da üzerinde çalışılmaktadır. Epilepsi ve kardiyak aritmiler ilişkisinde tanımlanan mutasyonlardan ilki sodyum kanal geni SCN5A'dır.<sup>5</sup> Mortalitesi yüksek bir epileptik sendrom olan Dravet Sendromunda SCN1A gen mutasyonu olup bu gene ait mutasyonu olan farelerde SUDEP öncesi bradikardi oluştuğu saptanmıştır.<sup>6-8</sup> İktal aritmiler arasında bradikardi ve asistoli daha az sıklıkla görülmekle birlikte daha ciddi sonuçlara yola açabilmektedir. Son zamanlarda fokal epileptik nöbetleri olan hastalarda açıklanamayan atonik düşme atakları olması halinde iktal bradikardi ve asistolinin akla gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Böyle hastalarda uzun süreli EEG ve EKG monitorizasyonu yapmak gerekmektedir. Özellikle iktal asistolinin SUDEP nedeni ile olabileceği bu nedenle böyle hastalarda pace-maker implantasyonunun SUDEP riskini azaltabileceği düşünülmektedir.<sup>9</sup>

## Gereç ve Yöntem

Mart 2014 ve Şubat 2016 tarihleri arasında VEM'de takip edilen anti-epileptik tedavi almayan ya da anti-epi-

leptik tedavileri yatış öncesi kesilmiş olan hastaların EEG- EKG ve nöbet semiyolojisini içeren görüntü kayıtları ünitenin mevcut data sisteminden retrospektif incelendi. Psikojen nöbet saptanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, nöbet sınıflandırması, nöbet sayısı, aritmi varlığı, ortaya çıkış zamanı ve tiplendirmesi yapılarak, bunların birbiri ile ilişkisi değerlendirildi. Epilepsi sınıflaması Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği (ILAE) rehberine göre yapılmış iken ritm bozuklukları Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti/ Avrupa Kardiyoloji Derneği (ACC/AHA/ESC) ortak kılavuzuna göre kategorize edilmiştir. Bu doğrultuda göre nöbetler fokal başlançlı, jeneralize başlançlı ve bilinmeyen olarak üç ana gruba ayrılmıştır. Taşikardi 100atım/dk'nın üzerinde, bradikardisi ise 60 atım/dk altında olan kalp hızları olarak gruplandırılmıştır. Asistoli ise EKG de herhangi bir elektriksel aktivitenin görülmemesidir.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 165 hasta dahil edildi. Hastaların %45,4'ü (n:75) kadın, %54,5'i (n:90) erkekti. Kadın hastaların yaş ortalaması 34±3 iken erkeklerin yaş ortalaması 49± 5 idi (Tablo I). Çalışmaya alınan hastaların VEM ünitesi data sisteminden retrospektif olarak interiktal-iktal EEG, EKG ve nöbet bulguları değerlendirildi. Nöbet semiyolojileri ve EEG leri birlikte değerlendirildiğinde hastaların %77'si (n: 127) fokal ve sekonder jeneralize epilepsi iken %23'ü (n:38) primer jeneralize epilepsiydi (Tablo I). Kayıt edilen toplam 370 fokal nöbetin %62,9'unda (n: 233) temporal, %24,8'inde (n:92) frontal, %9'unda (n:35) parietoksipitalde epileptik odak görüldü (Tablo II). Nöbet semiyolojisi ve EEG si temporal lob kaynaklı olan nöbetlerin %35'inde (n:82), frontal lob nöbetlerin %50'sinde (n:46), parietoksipital nöbetlerin %11'inde (n:4). iktal taşikardi saptandı. Tespit edilen 79 jeneralize nöbetin %87'sinde (n:69) iktal taşikardi tespit edildi. Temporal lob kaynaklı nöbetlerin %5,6'sında (n: 13), frontal nöbetlerin %2,2'sinde (n:2) ve primer jeneralize nöbetlerin ise %1'inde (n:8) iktal bradikardi saptandı. Temporal lob epilepsili %0,43 (n:1) hastada ise iktal asistoli saptandı (Tablo III). Saptanan bu asistoli 13 saniye olup spontan olarak sinüs bazal ritmine döndü.

**Tablo I.** Hastaların demografik özellikleri ve nöbet tipleri

Kadın (dağılım, yaş)	%45,4 (n:75)	34±3
Erkek (dağılım, yaş)	%54,5 (n:90)	49±5
	Fokal ve sekonder jeneralize	Primer jeneralize
Epilepsi türleri	%77 (n: 127)	%23 (n:38)

## VEM Üntesindeki Epilepsi Hastalarında Aritmi

**Tablo II.** Fokal nöbetli hastalarda iktal EEG lerde nöbet odağı

Temporal ,(sağ/sol/bitemporal)	233 (%62,9) , (109/103/21)
Frontal ,(sağ/sol/ bifrontal)	92 (%24,8) , ( 34/48/10 )
Parietooksipital	35 (%9)

**Tablo II.** Ritm bozukluğunun nöbet tipine göre dağılımı

Ritm Bozukluğu	Temporal	Frontal	Primer Jeneralize	Tüm nöbetler tiplerinde
İktal Taşikardi	82 (%35)	46 (%50)	69 (%87,3)	201 (%44,8)
İktal bradikardi	13 (%5,6)	2 (%2,2)	8 (%1)	23 (%5)
İktal asistoli	1 (%0,43)	-	-	1 (%0,2)

## Tartışma ve Sonuç

Sinüs taşikardisi epilepsi nöbetlerinde en sık görülen ritm bozukluğu olup nöbetlerin %80'inde görülebilir.<sup>10</sup> Parsiyel epilepsili hastalarda iktal taşikardi Garcia ve arkadaşları tarafından %32 oranında saptanmıştır.<sup>11</sup> Refrakter nöbetlerin olduğu temporal lob epilepsilerinde ise Zijlmans ve arkadaşları iktal taşikardi sıklığını %73, Moseley ve arkadaşları ise %57 olarak saptanmış iken Di Gennaro ve arkadaşları tarafından iktal taşikardi temporal lob epilepsilerinde %92 oranında saptanmıştır.<sup>12-14</sup> Walker ve fish parsiyel epilepsilerde %64, jeneralize epilepsilerde %89, Opherk ve ark. ise parsiyel epilepsilerde %73, jeneralize epilepsilerde %100 iktal taşikardi saptanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise ilaç tedavisi altında olmayan tüm epilepsiler değerlendirildiğinde iktal taşikardi temporal lob epilepsilerinde %35, frontal lob epilepsilerinde %50, primer jeneralize epilepsilerde %87 oranında saptandı. İktal taşikardi tüm nöbetlerinde en sık görülen aritmi olmakla birlikte tüm literatür gözden geçirildiğinde temporal lob epilepsilerinde ekstraparal lob epilepsilerine oranla iktal taşikardinin daha sık olduğu ve patofizyolojisinin temporal lobtan kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>15</sup> Çalışmamızda jeneralize epilepsilerdeki iktal taşikardinin daha fazla olmasından hızlı jeneralize olan nöbetler ve non-invaziv EEG nin kısıtlılıkları sorumlu tutulabilir. Saçlı deriden çekilen EEG korteksin derin bölgelerinden kaynaklanan nöbet odağını göstermeyebilir. Bunun yanında özellikle hızlı jeneralize olan nöbetlerde kas artefaktı nedeni ile epileptik odak görülemeyebilir. Subdural elektrot aracılığıyla kortekste daha fazla alan doğrudan monitorize edilebilir ayrıca saçlı deriden kaynaklanan artefaktlar minimuma iner. Böylece epileptojenik odak açısından çalışmaların sensitivite ve spesifitesi artırılabilir. İktal taşikardi genellikle asemptomatik seyrederken iktal bradikardi ve iktal asistoli senkop ve hatta SUDEP nedeni olabilir. İktal

bradikardi epilepsi hastalarında %6 oranında görülmekte olup özellikle temporal bölge ile ilişkilendirilmektedir.<sup>16,17</sup>

İktal asistoli ise çok daha nadir görülen bir ritm bozukluğu olup %0,1-%0,4 oranında görülmektedir.<sup>18</sup> İktal asistolinin de daha çok parsiyel nöbetlerde ve özellikle de temporal lob epilepsilerinde görüldüğü saptanmıştır.<sup>19</sup> Çalışmamızda iktal bradikardi ve iktal asistoli sıklık ve lokalizasyonu literatür ile uyumludur. Mosely ve ark. İktal asistoli saptanan hastalarda kardiyak pacemaker ile düşme ataklarının azalabileceğini, Duplyakov ve ark. ise iktal asistoli saptanan hastada fiziksel yaralanma ve ani ölümlerin de azalabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>19,20</sup> Bu nedenle epilepsi nedeni ile takipli hastalarda geçirilen nöbetlerden farklı düşme ya da senkop atakları tanımlanıyorsa uzun süreli kardiyak monitörizasyon planlanmalıdır. Böyle hastalarda epilepsi tedavisinin yönetimi ile birlikte iktal ritm bozukluğunu belirleyebilmek, kardiyak yan etki profili açısından doğru anti-epileptiği seçmek ve pace maker endikasyonu koyabilmek SUDEP riskini azaltmada önemli rol oynamaktadır.

## Kaynaklar

1. Stefan H, Hopfengärtner R. Epilepsy monitoring for therapy: challenges and perspectives. *Clin Neurophysiol* 2009;120(4):653-8.
2. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective longterm study. *Lancet* 2004;364(9452):2212-9.
3. Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure: J Brit Epilepsy Assoc* 2010;19:455-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.008>. pii:S1059-1311(10)00157-3.
4. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-32.
5. Hartmann HA, Colom LV, Sutherland ML, Noebels JL. Selective localization of cardiac SCN5A sodium channels in limbic regions of rat brain. *Nat Neurosci* 1999;2(7):593-5.
6. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav.* 2016;64:69-74.
7. Auerbach DS, Jones J, Clawson BC, Offord J, Lenk GM, Ogiwara I, et al. Altered cardiac electrophysiology and SUDEP in a model of Dravet syndrome. *PLoS One* 2013;8(10):e77843.
8. Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, Yu FH, Oakley JC, Scheuer T, et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest* 2013;123(4):1798-808.
9. Roisin Bartlam, Rajiv Mohanraj. Ictal bradyarrhythmias and asystole requiring pacemaker implantation: Combined EEG-ECG analysis of 5 cases. *Epilepsy & Behavior* 64 (2016) 212-215.
10. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725-37.
11. Garcia M, D'Giano C, Estelles S, Leiguarda R, Rabinowicz A. Ictal tachycardia: its discriminating potential between temporal and extratemporal seizure foci. *Seizure* 2001;10:415-9.
12. Di Gennaro G, Quarato PP, Sebastiano F, Esposito V, Onorati P, Grammaldo LG, et al. Ictal heart rate increase precedes EEG

- discharge in drug-resistant mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1169–77.
13. Zijlmans M, Flanagan D, Gotman J. Heart rate changes and ECG abnormalities during epileptic seizures: prevalence and definition of an objective clinical sign. *Epilepsia* 2002;43:847–54.
  14. Moseley BD, Wirrell EC, Nickels K, Johnson JN, Ackerman MJ, Britton J. Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Res* 2011;95:237–45.
  15. Katherine S. Eggleston, Bryan D. Olin, Robert S. Fisher. Ictal tachycardia: The head–heart connection. *Seizure* 23 (2014) 496–505.
  16. Smith PE, Howell SJ, Owen L, Blumhardt LD. Profiles of instant heart rate during partial seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989;72:207-17.
  17. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:542-8.
  18. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365: 1801-1811.
  19. Lanz M, Oehl B, Brandt A, Schulze-Bonhage A. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011; 20: 167-172.
  20. Moseley BD, Ghearing GR, Munger TM, Britton JW. The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. *Epilepsia* 2011; 52: e16-e19.
  21. Duplyakov D, Golovina G, Lyukshina N, Surkova E, Elger CE, Surges R. Syncope, seizure-induced bradycardia and asystole: Two cases and review of clinical and pathophysiological features. *Seizure* 2014; 23: 506-511.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Preeklampitik Hastalarda Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi

Adnan ORHAN<sup>1</sup>, Mehmet Aral ATALAY<sup>1</sup>, Mehpare TÜFEKÇİ<sup>1</sup>, Işıl KASAPOĞLU<sup>1</sup>,  
Orhan GÖRÜKMEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Bursa.

### ÖZET

Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri ve birçok klinik manifestasyon ile karakterize multisistem bir hastalıktır. Etyopatogenezi henüz tam olarak anlaşılmasa da azalmış plasental perfüzyonun genetik, immünolojik ve inflamatuvar faktörlerden etkilendiği bilinmektedir. Preeklampside artan hücrel immünitenin temel mediatörlerinden adenozin deaminaz (ADA), pürin nükleotidlerinin yıkımında yer alan ve Adenozin'in İnozin'e çevrimini katalizleyen bir enzimdir. Preeklampside hücrel immünitenin artmasına bağlı olarak ADA seviyelerindeki artış saptanmıştır. Bu çalışmanın amacı preeklampitik hastalarda ADA gen polimorfizmini değerlendirmektir. Çalışmaya 45 asemptomatik normal gebe ile 43 preeklampsili gebe alındı. Olgulardan alınan maternal plazma örneklerinden PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction- *Restriction fragment length polymorphism*) tekniği ile 20. kromozom uzun kolu üzerinde bulunan ADA geninin 8. kodon kısmındaki 22. nükleotidinin G (Guanin)'den A (Adenin)'e dönmesi ile karakterize gen polimorfizmi incelendi. Her iki gruptan elde edilen verilerin istatistiksel analizi Fisher exact test ve Ki-kare testleri ile yapıldı. Her iki grup arasında psikososyokültürel ve demografik özellikler açısından fark saptanmadı. Kontrol grubundaki adenozin deaminaz gen polimorfizmi oranı %8,9 iken, preeklampsi grubundaki ADA gen polimorfizmi oranı %4,5 olarak saptandı. Preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p>0.05$ , Odds ratio: 0.9 [%95 confidence interval:0.485-1.693]). Çalışmanın sonucunda preeklampitik hastalardaki immünolojik patogenetik süreçlerin bir mediatörü olarak düşünülen ve pürin metabolizmasının en önemli enzimi olan adenozin deaminazı üreten ADA genindeki polimorfizmin, preeklampitik hastalarda farklı olmadığı görülmüştür. Maternal plazma ADA düzeyleri ile ilgili yapılan birçok çalışma olmasına rağmen, literatürde preeklampitik hastalarda ADA gen polimorfizmini ilk defa araştıran bu çalışma ile, preeklampsinin patogenezi için yapılacak ileri dönem araştırmalara bir katkı sağlayabileceğimizi ümit ediyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Adenozin deaminaz. Preeklampsi. Gen polimorfizmi.

### Adenosine Deaminase Gene Polymorphism in Preeclampsia

### ABSTRACT

Preeclampsia is a severe pregnancy complication characterized by high blood pressure and signs of damage to another organ system. Although the etiopathogenesis of the preeclampsia has not been fully understood, decreased placental perfusion resulting genetic, immunological and inflammatory factors is known to be the main cause. Increased cellular immunity in preeclampsia is a well-known immune response. One of the essential mediators in the cellular immune system is Adenosine deaminase (ADA). This enzyme involves in purine metabolism and catalyzes the irreversible deamination of adenosine and 2'-deoxyadenosine to inosine and 2'-deoxyinosine, respectively. Depending on the increase of cellular immunity in preeclampsia, earlier studies found increased levels of adenosine deaminase. This study aimed to evaluate the ADA gene polymorphism in preeclamptic women. 45 asymptomatic pregnant and 43 preeclamptic patients were included in the study. We investigated the ADA gene -located on the long arm of chromosome 20- codon 8, G22A polymorphism (Asp8Asn). There were no demographic differences between the two groups. The ADA gene polymorphism rate in the control group was 8.9%, while it was 4.5% in the preeclampsia group. Although this difference was not statistically significant and further studies are needed, ADA gene polymorphism in preeclamptic women has been investigated for the first time with this study in the medical literature.

**Key Words:** Adenosine deaminase. Preeclampsia. Gene Polymorphism.

Geliş Tarihi: 21 Haziran 2018

Kabul Tarihi: 09 Ocak 2019

Dr. Adnan ORHAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı  
Bursa  
Tel.: 0505 633 71 02  
E-posta: dr.adnan.orhan@hotmail.com

Gebelikle birlikte görülen hipertansif bozukluklar obstetri pratiğinde sık karşılaşılan ve gebeliği en sık komplike eden bir sağlık sorunudur. Maternal morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer alan gebeliğe bağlı hipertansif bozukluklar tüm gebeliklerin %8-10'unda görülür<sup>1-3</sup>. Preeklampsi, gebelikte hipertansiyona proteinürinin eşlik etmesi ile karakteri-

ze bir klinik durumdur. Her ne kadar preeklampsi, modern obstetrimin bütünüyle çözüme kavuşmamış en önemli ve güncel konuları arasında yer alsada, damar endotel hasarı ve vazospazmın patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Preeklampside görülen endotelial disfonksiyonun nedeni bilinmemekle birlikte, gebeliğe karşı oluşan maternal sistemik inflamasyonun bir parçası olduğu düşünülmektedir<sup>4</sup>. Preeklampside proinflamatuvar sitokinlerin ve C-reaktif protein düzeylerinin yüksek tespit edilmesi, bu hipotezi destekler<sup>5</sup>.

Erken gebelikte plasentasyon esnasında sitokinler vasıtasıyla oluşan lokal inflamatuvar spiral arterlerin trofoblast invazyonunu kolaylaştırır. Preeklampside trofoblastik dokuya karşı oluşan uygunsuz maternal sistemik inflamatuvar yanıt ise trofoblast invazyonunun yetersiz olmasına neden olur. Böylece plasental kan akımı bozulur ve plasental oksidatif stres artar<sup>6</sup>. Preeklampside mevcut olan bu maternal-plasental etkileşim için endotelial hücre disfonksiyonu, immünolojik problemler ve genetik faktörler; major predispozan durumlar olarak görülmektedir<sup>7</sup>.

Adenozin Deaminaz (ADA); adenozinin, inozine ve 2-deoksi adenozinin, 2-deoksi inozine hidrolitik deaminasyonunu katalizleyen bir enzimdir<sup>8</sup>. Bu enzim insanda tüm dokularda bulunmakla beraber, özellikle lenfoid sistemde yoğundur ve sellüler inflamasyonun bir belirteçidir. ADA aktivitesi hematopoetik hücrelerin yüzeyinde saptanmıştır ve T-lenfositlerin yüzeyine yapışır<sup>9</sup>. Bu enzim; özellikle lenfoid hücrelerde yüksek oranlarda bulunur ve lenfoid hücrelerin proliferasyon ve matürasyonuna katılır. İntrasellüler mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyon hastalıklarında (Tüberküloz) ve hematolojik malignitelerde enzim aktivitesi artar<sup>10-13</sup>.

Preeklampside hücrel immünitede bir artış meydana geldiğinden serum ADA aktivitelerinde de değişiklik beklenir. Hücrel immünitenin güçlü bir mediatörü olan ADA aktivitesi ile preeklampsi arasındaki ilişki, ilk olarak Yoneyama tarafından ortaya atılmıştır<sup>14-15</sup>. Maternal ve fetal plazma ADA aktivitelerinin preeklampsi hastalarında, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında anlamlı oranda arttığı saptanmıştır<sup>16</sup>. Gebe olmayan kadınlarda, normal gebelere göre maternal plazma ADA aktivitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Hafif ve ağır preeklampsi gebelerde plazma ADA aktivitesi anlamlı derecede artmıştır<sup>17</sup>.

Maternal serum ADA seviyelerinin preeklampsi hastalarda değerlendirilmesi tıbbi literatürde ancak son on beş yıl içerisinde popüler olmuştur. Aynı şekilde preeklampsi hastalarda maternal ADA gen polimorfizmi ise bugüne kadar literatürde hiç araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı preeklampsi gebelerde maternal ADA gen polimorfizmini değerlendirmek ve hücrel immünitenin bu mekanizmasının preeklampsi etyopatogenezi ne düzeyde etki gösterdiğini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya 1 Temmuz 2012 – 1 Nisan 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yatarak tedavi edilen 43 preeklampsi tanıları gebe ve gebeliği boyunca herhangi bir problemi olmayan 45 asemptomatik gebe alındı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Araştırma Etik Kurulu tarafından 20.07.2010 tarihinde 2010-5/17 sayılı karar numarası ile çalışma onaylandı. Çalışmaya alınan tüm olgular ayrıntılı olarak bilgilendirildi hastalara yazılı aydınlatılmış onam formları imzalatıldı.

Çalışma grubuna alınan hastalar için çalışmaya alınma kriteri; Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsü, NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute), Ulusal yüksek tansiyon eğitim programı çerçevesinde oluşturulan kriterlere göre preeklampsi tanısı almış olmak olarak belirlendi<sup>18</sup>.

Kontrol grubundaki hastalar için çalışmaya alınma kriterleri; 20.gestasyonel haftadan önce kan basıncının normal seyretmesi, gebelik öncesinde herhangi bir renal patolojinin veya hipertansiyon durumunun olmaması, gebenin bulunduğu gestasyonel haftanın erken gebelik USG'si ile doğrulanması, tekil gebelik olması, sigara kullanımının olmaması, fetal anomalinin olmaması, glukoz tarama testinin normal olması olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmak istemeyen ya da katılıp sonradan vazgeçen hastalar, doğum yapmamış kadınlar, sistemik bir hastalığı olan kadınlar, kronik hipertansiyonu olan kadınlar, gestasyonel hipertansiyon saptanan kadınlar, çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların yaş, gravida, parite, abortus, gelir düzeyleri, eğitim ve mesleki durumları kaydedildi. Gelir düzeyleri düşük orta ve yüksek olarak 3 gruba ayrıldı. Mesleki durum ve eğitim durumları sınıflandırıldı. Tüm hastaların gestasyon haftaları son adet tarihine göre ve ultrasonografik olarak belirlendi. Çalışma grubundaki hastalar preeklampsi tanısı aldıktan sonra kendi aralarında hafif ve ağır preeklampsi olarak iki gruba ayrıldılar. Asemptomatik olan kontrol grubundan farklı olarak, preeklampsi grubunda hastaların hastanede kalış süreleri hesaplandı.

## DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol grubundan genotip tayinleri için alınan 2 cc miktarındaki kan -20°C'de EDTA'lı tüplerde saklandı. DNA izolasyonu için 2 cc EDTA'lı kan, steril falkon tüpüne aktarıldı ve üzerine 1:3 oranında (6 cc) "lysis buffer" ilave edildi. Tüp, birkaç defa ters yüz çevrilerek iyi bir şekilde karıştırıldıktan sonra +4°C'de 15 dakika bekletildi. Oluşan nükleer pelleti çöktürmek için dakikada 1500 devirde 10 dk

## Preeklampside Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi

santrifüj edildi ve oluşan süpernatant döküldü. Pellet yeniden süspansiyon edildi. İkinci bir yıkama için yine 6 ml "lysis buffer" eklendi ve 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi, süpernatant atıldı ve pellet tamamen süspansiyon edildi. Süspansiyon olmuş örnek 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüp içine alınarak üzerine 500 µl solüsyon B ve 20 µl solüsyon A eklendi. Karışım vortekslenerek 42°C'de 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrası üzerine 500 µl solüsyon C eklenip vortekslenerek 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Oluşan iki fazdan üstteki berrak faz alınarak temiz 1,5 ml'lik nükleaz içermeyen tüpe konuldu. Üzerine 500 µl solüsyon D konuldu. 10.000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan süpernatant atılarak üzerine 500 µl solüsyon E konulup 10.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Süpernatant atılarak tüpler kurumaya bırakıldı. Kuruduktan sonra 100 µl distile su eklenerek çalıştırma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

### Polimeraz Zincir Reaksiyon (PCR) Protokolü

Bu çalışmada izole edilen DNA'larda ADA genindeki kodon 8 (G22A) polimorfizmi belirlemek için PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi kullanılarak genotipleme yapıldı (LongGene®, Çok Bloklü Hızlı PCR, Thermal Cycler – Isısal Döngü Cihazı). Bunun için PCR reaksiyonu karışımı hazırlandı. Yaklaşık 25 µl'lik PCR karışımı 0,2 ml'lik PCR tüpünde sıra ile karıştırıldı.

ADA genindeki kodon 8 (G22A) polimorfizmini içeren 397 baz çiftlik bölgeyi çoğaltmak için F:5'-GCCCCGCCCCGTTAAGAAGAGC -3' ve R:5'-GGTCAAGTCAGGGGCAGAAGCAGA -3' primerleri kullanıldı (19).

Tüplerde bulunan reaksiyon karışımı PCR cihazına yerleştirildikten sonra ADA genindeki kodon 8 (G22A) polimorfizmi için PCR döngü programı kullanıldı (Şekil-1).



Şekil 1:

ADA geninin sitogenetik lokasyonu. (20q13.12)

### Jel Elektroforez Protokolü

Bu çalışmada PCR ile çoğaltılmış ürünlerin tanımlanması için %2'lik agaroz jel elektroforezi uygulandı. %2'lik jel hazırlanması için 5 mL 10xTris-Borik Asit-EDTA (TBE) solüsyonu 45 ml distile su ile beher içinde karıştırıldı. Karışımın içine 1 gr agaroz eklendi. Çözelti mikrodalga fırında "medium" ayarında agaroz çözününceye kadar ısıtıldı. Eriyen jel içine 3 µL etidyum bromid eklenerek karıştırıldı. Jel, elektroforez aparatına dökülerek soğumaya bırakıldı. Elektroforez tankı, 1xTBE ile doldurularak jel yürütme işlemine hazır hale getirildi. PCR ürünleri brom-fenol mavisi ile muamele edilerek agaroz jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar ilerletildi.

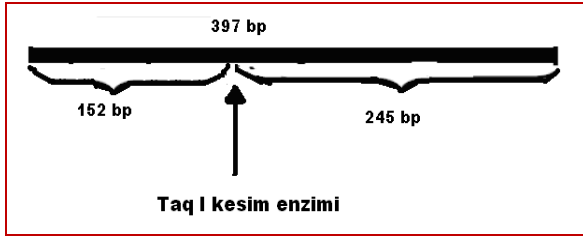
### Restriksiyon Enzim Kesimine Bırakılması

PCR reaksiyonu sonucu ürün elde edilenler genotip tayini için Taq I (Fermentas) kesim enzimi kullanıldı. 0,2 ml'lik tüplere 10 µl hacimdeki PCR ürünü, 2 µl restriksiyon enzim bufferı, 8 µl distile su ve her birey için 5 ünite/µl Taq I kesim enzimi olacak şekilde karışım hazırlandı. Karışım enzimin optimum çalışma sıcaklığı olan 65°C'de 14-16 saat inkübasyona bırakıldı. Restriksiyon enzim kesim sonuçları %2'lik agaroz jelde değerlendirildi. Bu jel için 1 gr agaroz tartılıp 1XTBE solüsyonu ile 50 ml total hacme tamamlandı. Agaroz istenilen konsantrasyonda hazırlandıktan sonra mikrodalga fırında kaynatıldı. İçerisine 3 µl etidyum bromid ilave edildi. İyice karıştırıldıktan sonra jel aparatına döküldü. Taq-I enzimi ile kesim yapılmış ürünlere brom-fenol mavisi ile muamele edilerek jele yüklendi. 90-100V akımda 15 dk kadar ilerletildi.

### Genotiplerin Belirlenmesi

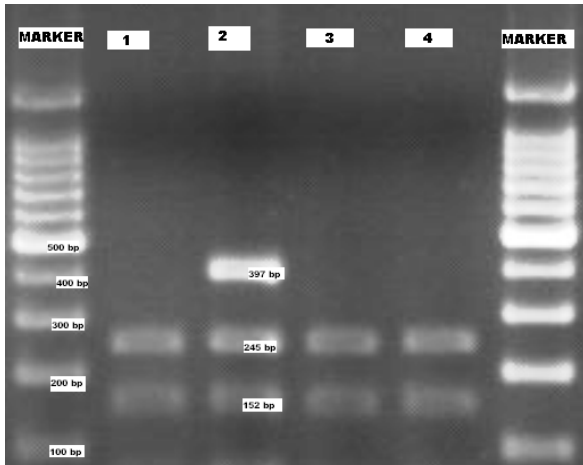
İnsanda adenozin deaminaz geni 20. Kromozomun uzun kolunda yer almaktadır (20q13.11) ve gen ürünü ekson 1'deki 22. nükleotidin G veya A olmasına göre değişir. Nükleotid G olursa oluşan aminoasit Asp (Aspartat) olur. Nükleotid A olursa oluşan aminoasit Asn (Asparajin) olur.

Yürütülen ürünler ultraviyole ışığında değerlendirildi. ADA genine ait 397 bp'lik PCR ürününden Taq-I restriksiyon enzimiyle 245 bp ve 152 bp iki ayrı ürün oluşursa G/G genotipi (Asp/Asp alleli) adı verildi. 397bp, 245 bp ve 152 bp üç ayrı ürün oluşursa G/A genotipi (Asp/Asn alleli) ve 397 bp PCR ürününde kesim olmaz ise A/A genotipi (Asn/Asn alleli) olarak belirlendi (Şekil-2). ADA genindeki kodon 8(G22A) polimorfizminin agaroz jel görüntüsü Şekil-3'de görülmektedir.



Şekil 2:

397 bp'lik PCR ürününün Taq I enzimi için kesim noktasını okla gösterimi. Üründe G alleli varlığında enzimle kesim sonrası iki ayrı ürün oluşurken (G/G fenotipi=Asp/Asp alleli), A alleli varlığında enzimle kesim olmamaktadır (A/A fenotipi=Asn/Asn alleli).



Şekil 3:

ADA genindeki kodon 8 (G22A) polimorfizmi için yapılan PCR-RFLP ürünlerinin Taq I enzim kesimi sonrası %2'lik agaroz jeldeki görüntüsü. İlk ve son kuyucuk 100 bp DNA ladder (Marker), 1,3 ve 4 nolu kuyucuklar G/G genotipine (245bp ve 152 bp), 2 nolu kuyucuk G/A genotipine (397bp, 245bp ve 152 bp) sahip bireyleri göstermektedir.

### İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi, SPSS (Statistical Package for Social Sciences 20.0 for Windows) programı kullanılarak yapıldı. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren veri için gruplar arası karşılaştırmasında bağımsız t-test kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, minimum, maksimum olarak belirtildi. Normal dağılım göstermeyen veri için gruplar arası karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum, maksimum olarak belirtildi. IVF endikasyonu, uygulanan stimülasyon protokolünün dağılımı ve başarısı ki-kare test ile gösterildi. Gen polimorfizm dağılım parametreleri analizleri için Fischer exact test ve ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Tablo-I'te çalışmaya alınan hastaların genel demografik özellikleri ve psikososyokültürel düzeyleri verilmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 88 olgunun yaş ortalaması;  $30.2 \pm 4.3$  yıl, graviditeleri  $2.5 \pm 1.4$  ve ortalama gestasyonel yaşları;  $36.6 \pm 1.7$  hafta olarak hesaplandı. Demografik özellikler açısından bakıldığında her iki grupta; yaş, gravida, parite, abortus sayıları ve gebelik haftaları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Psiko-sosyo-kültürel durumları açısından her iki grup arasında mesleki durum, eğitim ve gelir düzeyi bakımından istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo-II).

**Tablo I.** Çalışma ve kontrol grubunun genel demografik göstergeleri.

	Preeklampsi grubu Ortalama $\pm$ SD	Kontrol grubu Ortalama $\pm$ SD	p
Yaş	30.0 $\pm$ 4.1	30.4 $\pm$ 4.6	0.124
Gravida	2.7 $\pm$ 1.4	2.6 $\pm$ 1.2	0.254
Parite	1.1 $\pm$ 0.7	1.2 $\pm$ 0.9	0.235
Abortus	0.9 $\pm$ 0.7	0.8 $\pm$ 0.9	0.254
Gestasyonel hafta	35.6 $\pm$ 1.2	37.7 $\pm$ 2.2	0.658

SD=Standart deviasyon

**Tablo II.** Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların psiko-sosyo-kültürel durum ve gelir düzeyleri açısından karşılaştırılması

		Preeklampsi grubu (n)	Kontrol grubu (n)	p
MESLEKİ DURUM	Ev hanımı	29	25	0.256
	Çalışıyor	12	20	0.865
EĞİTİM	İlköğrenim	17	18	0.578
	Lise	15	15	0.365
	Üniversite	13	12	0.526
AYLIK GELİR DÜZEYİ	Düşük (<750 L)	13	17	0.357
	Orta (750-1500 L)	16	16	0.255
	Yüksek (>1500 L)	14	12	0.098

Çalışmaya alınan toplam 88 olgunun 20. kromozomunda lokalize olan ADA genindeki 8. kodon G22A polimorfizmi açısından bakıldığında 88 hastanın 5'inde gen polimorfizmi saptandı. Bunlardan 3 tanesi kontrol grubunda, 2 tanesi ise preeklampsi grubundaydı. Kontrol grubundaki ADA gen polimorfizmi oranı %6.6 iken, preeklampsi grubundaki ADA gen polimorfizmi oranı %4.6 olarak saptandı. Preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ , OR: 0.9 [%95 CI:0.485-1.693]) (Tablo III).

## Preeklampside Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi

**Tablo III.** Preeklampsisi grubu ve kontrol grubu arasındaki adenozin deaminaz (ADA) genotip frekansları, Odds ratio:Preeklampsisi grubu / Kontrol grubu

	ADA GENOTİP FREKANSI			Toplam
	Asp/Asp (G/G genotipi)	Asp/Asn (G/A genotipi)	Asn/Asn	
Kontrol Grubu	42* (%92.7)	3* (%6.6)	0 (%0)	45
Preeklampsisi Grubu	41 (%95.4)	2 (%4.6)	0 (%0)	43

\*p>0.05,

Odds ratio: 0.9 (%95 confidence interval:0.485-1.693)

Genotip açısından değerlendirdikten sonra allel sıklığı açısından da değerlendirme yapıldı. ADA geninin allelleri Asp alleli ve Asn allelidir. ADA genotipi allel sıklığı açısından izlendiğinde de preeklampsisi grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05, Odds ratio: 0.9 [%95 CI: 0.574-1.673]) (Tablo IV).

**Tablo IV.** Preeklampsisi grubu ve kontrol grubu arasındaki adenozin deaminaz (ADA) allel frekansları, Odds ratio: Asn alleli taşıyıcıları / Asn alleli taşımayanlar

	ADA ALLEL FREKANSI		Toplam
	Asp	Asn	
Kontrol Grubu	87* (%96.7)	3* (%3.3)	90
Preeklampsisi Grubu	84 (%97.6)	2 (%2.4)	86

\*p>0.05,

Odds ratio: 0.9 (%95 confidence interval:0.574-1.673)

Her ne kadar preeklampsisi grubu ile kontrol grubu arasında ADA geni polimorfizmi ve ADA allel frekansı açısından herhangi bir fark saptanmadıysa da preeklampsisi grubu kendi içerisinde değerlendirildiğinde 43 hastanın 23'ü ağır preeklampsisi, 20'si ise hafif preeklampsisi hastasıydı. ADA gen polimorfizmi saptanan 2 hasta da hafif preeklampsisi grubundaydı. Ağır preeklampsisi olan 23 gebede ADA gen polimorfizmi saptanmadı.

## Tartışma ve Sonuç

Preeklampsisi hastalarda ADA genindeki 22. kodondaki G→A polimorfizminin (G/A=Asp-Asn) önemini değerlendirdiğimiz bu çalışmada preeklampsisi ve kontrol grubu arasında benzer oranlarda AD gen polimorfizmi saptadık.

ADA enzimi ile preeklampsisi arasında muhtemel bir ilişkisinin olması yönünde bir araştırma ilk kez 1996

yılında yayınlandı<sup>20</sup>. Bu çalışmada doppler ultrasonografide anormal pulsatilite indeksi saptanan preeklampsisi hastaların fetal umbilikal ven plazma adenozin düzeylerinin de anlamlı ölçüde yüksek olduğunu gözlemlendi. 1999 yılında Suzuki ve ark. preeklampsisi hastalarda maternal plazma adenozin düzeylerini değerlendirdiler ve preeklampsisi hastaların maternal plazma adenozin düzeylerinin anlamlı derecede artmış olduğunu saptadılar<sup>21</sup>. Başka bir çalışmada plazma adenozin düzeylerinin gebelerde anlamlı derecede arttığı saptanmıştır<sup>22</sup>. Maternal plazma adenozin seviyelerinin hem normal gebelik hem de preeklampsisi hastalarda arttığını gören Suzuki ve Yoneyama, ikiz gebeliklerde de aynı durumun gözlenebileceğini ileri sürmüşlerdir<sup>23</sup>. Pürin katabolizmasının ürünlerinde olan ürik asitin artması, adenozin düzeylerinin artması şeklinde yorumlanabilir. 2001 yılında Suzuki ve ark. preeklampsisi hastalarda plazma adenozin düzeyi ve serum ürik asit düzeyini değerlendirdikleri çalışmalarında preeklampsisi hastalardaki hiperüriseminin kaynağının artmış adenozin düzeyleri olduğu sonucuna vardılar<sup>24</sup>. 2002 yılında Yoneyama ve ark. yaptıkları çalışmada gebe grupta plazma 5'-nükleotidaz ve adenozin düzeyleri anlamlı ölçüde artarken, plazma adenozin deaminaz aktivitesinin azaldığını gözlemlendiler. Aynı araştırmacı ekibi bir yıl sonra ikiz gebeliklerde serum adenozin deaminaz ve plazma adenozin düzeylerini araştırıp, ikiz gebelik grubunda hem adenozin deaminaz, hem de adenozin düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığını saptamışlardır<sup>17</sup>.

Preeklampsisi hastalarda hücre aracılığıyla immünitinin en önemli mediatörlerinden biri olarak düşünülen ADA ölçümünü direkt olarak değerlendiren bir çalışmada normal asemptomatik gebe grubu ile karşılaştırıldığında, preeklampsisi grubunda serum total ADA ve ADA-2 aktivitesinin (serum neopterin düzeyleri ile birlikte) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptandı<sup>11</sup>. Bu bulgular ışığında preeklampside total ADA aktivitesindeki artışın, primer olarak ADA-2 aktivitesindeki artışa bağlı olarak arttığı ve bunun da preeklampsideki hücre aracılığıyla immünite ile ilgili olduğu düşünülebilir<sup>25</sup>.

Yoneyama ve ekibi, preeklampside artmış olduğunu saptadıkları adenozin deaminazın, sitokin üreten T-hücreler ile ne tür bir ilişki olduğunu araştırmak için yaptıkları diğer bir çalışmada ADA aktivitesi ile IFN- $\gamma$  üreten hücreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu<sup>26</sup>. Suzuki ve ark. preeklampsisi olmayan ikiz gebeliklerde hücre aracılığıyla immünitinin varlığını saptamak için yayınladıkları bir makalede ikiz gebelikte belirgin bir Th-2 hücre immünitisinin olduğunu saptadılar<sup>27</sup>. Aynı araştırmacı grubu, 2003'te benzer bir araştırma ile preeklampsisi olmayan ikiz gebeliklerde adenozinin uterin kan akımı regülasyonundaki rolünü araştırdılar ve ikiz gebeliklerdeki vasküler rezistanstaki azalmanın adenozinden bağımsız olabileceği sonucuna vardılar<sup>28</sup>.

Karabulut ve ark. preeklampsi ve immün sistem ilişkisi bağlamında, önceki çalışmalara benzer şekilde preeklampside adenzin deaminaz, ksantin oksidaz ve malondialdehit seviyelerini araştırdılar<sup>16</sup>. Preeklampsi grubunda hem maternal hem de fetal adenzin deaminaz seviyelerinin artması; preeklampitik hastalardaki immünolojik patogenezin ne kadar önemli olduğunu gösteriyordu.<sup>29</sup>

Preeklampsinin patogenezi ile ilgili yapılan araştırmalar neticesinde birçok nokta açıklığa kavuşmuş olmasına rağmen temel mekanizma tüm ayrıntıları ile çözümlenememiştir. Geline son noktada; ortak patogenetik mekanizma olan yaygın endotelial hasarın, hangi faktörlerce tetiklendiği artık bilinmektedir. Bu faktörlerden biri olan preeklampsideki artmış immünolojik sistem yanıtı ve beraberindeki hücrel immünite mediatörü olarak düşündüğümüz adenzin deaminaz seviyelerindeki artış son on yılda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Mevcut patogenetik sürecin daha özünde ise bu enzimin üretiminden sorumlu olan adenzin deaminaz geni yer almaktadır<sup>30-34</sup>.

Her ne kadar araştırmamızda preeklampsi hastalardaki ADA geni polimorfizmini, normal populasyonla benzer düzeylerde saptadıysak da, bu çalışmanın preeklampsi ve sellüler immünite arasındaki patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasına bir katkı sağlayabileceği düşüncesindeyiz.

## Kaynaklar

- Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-99.
- Martin JA, Hamilton BE, Ventura SS, Menacker F, Park MM, Sutton PD. Births: Final data for 2001. *Natl Vital Stat Rep* 2002 Dec 18; 51:1-102.
- Sağlık İstatistikleri Yıllığı. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı 2009 [www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr)
- Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: An excessive and maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:499-506.
- Bulla R, Bossi F, Agostinis C, Tedesco F. The multiple functions of the complement system in pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2006; 56:24-5.
- Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11:309-16.
- Redman CWG, Sargent IL. Preeclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response – a review. *Placenta* 2003;24(Suppl A):21-7.
- Adams A, Harkness RA. Adenosine deaminase activity in thymus and human tissues. *Clin Exp Immunol* 1976; 26:647-9.
- Cristalli G, Costanzi S, Lambertucci C, Lupidi G, Vittori S, Volpini R, Camaioni E. Adenosine deaminase: functional implications and different classes of inhibitors. *Med Res Rev* 2001; 21:105-28.
- Conlon BA, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. *Clin Exp Immunol* 2004; 138:14-20.
- Kato H, Yoneyama Y, Araki T. Fetal plasma lipid peroxide levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43:158-61.
- Davidge ST, Signorella AP, Lykins DL, Gilmour CH, Roberts JM. Evidence of endothelial activation and endothelial activators in cord blood of infants of preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1301-6.
- Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, et al. Fetal plasma levels of cellular fibronectin as a measure of fetal endothelial involvement in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;89:46-8.
- Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, et al. Serum adenosine deaminase activity in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:164-7.
- Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, et al. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activities in preeclampsia. *Clin Chim Acta* 2002; 322:169-73.
- Karabulut AB, Kafkaslı A, Burak F, Gözükar EM. Maternal and fetal plasma adenosine deaminase, xantine oxidase and malondialdehyde levels in preeclampsia. *Cell Biochem Funct* 2005; 23:279-83.
- Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Araki T. Relation between maternal serum adenosine deaminase and plasma adenosine levels in twin pregnancies. *Clin Biochem* 2002; 35:417-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1122.
- Napolioni V, Lucarini N. Gender-specific association of ADA genetic polymorphism with human longevity. *Biogerontology* 2010; 11:457-62.
- Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Shin S, Power GG, Araki T. The relationship between uterine artery doppler velocimetry and umbilical levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(1Pt1):267-71.
- Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Takeuchi T, Power GG, Araki T. Maternal plasma adenosine levels in pregnancies complicated by toxemia. *Placenta* 1999; 13:407-14.
- Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Otsubo Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels increase in women with normal pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1200-3.
- Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine levels in twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 2000; 96:507-10.
- Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Otsubo Y, Takeuchi T, Araki T. Relation between serum uric acid and plasma adenosine levels in women with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51:169-72.
- Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, et al. Regulation of plasma adenosine levels in normal pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:71-4.
- Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, et al. Relation between adenosine deaminase activities and cytokine-producing T cells in women with preeclampsia. *Clin Biochem* 2002; 35:303-6.
- Suzuki S, Kuwajima T, Yoneyama Y, Sawa R, Araki T. Maternal peripheral T-helper 1-type and T-helper 2-type immunity in nonpreeclamptic twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53:140-3.
- Suzuki S, Yoneyama Y. Role of adenosine in regulation of uterine blood flow during nonpreeclamptic twin gestation. *Tohoku J Exp Med* 2003; 201:127-30.
- Kafkaslı A, Karabulut AB, Atmaca R, Laurini R. Clinical correlation between adenosine deaminase activity and preeclampsia severity. *J Int Med Res* 2006; 34:247-55.
- Bottini N, De Luca D, Saccucci P, et al. Autism: evidence of association with adenosine deaminase genetic polymorphism. *Neurogenetics* 2001; 3:111-3.

## **Preeklampside Adenozin Deaminaz Gen Polimorfizmi**

31. Hettinger JA, Liu X, Jeltje J, Holden A. The G22A Polymorphism of the ADA Gene and Susceptibility to Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord* 2008; 38:14–9.
32. Nicotra M, Bottini N, La Torre M et al. Repeated Spontaneous Abortion. Cooperative Effects of ADA and ACP1 Genetic Polymorphisms. *Am J Reprod Immunol* 2007;58:1–10.
33. Kim SH, Kim YK, Park HW, et al. Adenosine deaminase and adenosine receptor polymorphisms in aspirin-intolerant asthma. *Respir Med* 2009; 103:356-63.
34. Riksen NP, Franke B, van den Broek P, et al. The 22G>A polymorphism in the adenosine deaminase gene impairs catalytic function but does not affect reactive hyperaemia in humans in vivo. *Pharmacogenetics and Genomics* 2008; 18:843–6.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Akromegali Hastalarımızda AIP Mutasyonu Sonuçlarımız

İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR<sup>1</sup>, Banu ŞARER YÜREKLİ<sup>1</sup>, Aslı Ece SOLMAZ<sup>2</sup>,  
Fusun SAYGILI<sup>1</sup>

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir.
- 2 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir.

### ÖZET

Aryl hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) gen mutasyonu, genç yaşta başlayan ve ailesel geçiş gösteren akromegali nedenlerinden biridir. Bu mutasyonu olanlarda hastalık daha agresif ve invazif seyrederek, hızlı büyüme göstererek büyük boyutlara ulaşır. Hastalar daha erken yaşta tanı alırlar ve ne yazık ki tedavi direnci ile karakterizedir. Yaptığımız bu çalışmada Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniğinde takipli akromegali hastalarından 40 yaş altında tanı almaları nedeniyle gönderilen AIP gen mutasyonu sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Verilerine ulaşılabilen 26 olgunun 12'si (%46.2) kadın ve 14'ü (%53.8) erkekti. Akromegali tanısı aldıkları yaş ortalaması  $33 \pm 5$  yıldır. Dokuz (%33.3) olgu operasyon sonrası ilaçsız remisyonunda takipteydi. Tanı anında 23 (%85.2) hastada makroadenom, 3 (%11.1) hastada mikroadenom saptanmıştır. On iki (%44.4) hastada kavernöz sinus invazyonu, 5 (%18.5) hastada optik kiasma basısı mevcuttu. Hiçbir hastada AIP mutasyonu saptanmamıştır. Hastalarımızın bazılarında ailesel akromegali olmasına, bazılarının nüks etmesine, bazılarının tedaviye dirençli olmalarına ve bazılarının özellikle 30 yaş öncesinde tanı almalarına rağmen AIP mutasyonunun negatif olması yeni, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzun küçük olması da çalışmamızın en büyük yetersizliğini oluşturmaktadır. Hipofiz adenomlarının genetiği hakkındaki bilgilerimizi arttırmak adenomların yapısı, davranışı ve prognozu üzerindeki yorumlarımıza yön verecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Akromegali. AIP mutasyonu. Hipofiz adenoma.

### AIP Mutation Results in Patients with Acromegaly

### ABSTRACT

Aryl-hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene mutation is one of the causes of acromegaly that starts at a young age and shows familial transition. In patients with this mutation, the disease is more aggressive and invasive. The tumor reaches large sizes with rapid growth. Patients are diagnosed at earlier ages and unfortunately are characterized by treatment resistance. In this study, we retrospectively evaluated the frequency of AIP gene mutation in patients with acromegaly who were younger than 40 years and were followed up in Ege University Medical Faculty Endocrinology and Metabolism Disorders Outpatient Clinic. Of the 26 patients whose data were available, 12 (46.2%) were female and 14 (53.8%) were male. The mean age at the time of diagnosis was  $33 \pm 5$  years. Nine (33.3%) cases were drug-free in-follow up after operation. At the time of diagnosis, macroadenoma was detected in 23 (85.2%) patients and microadenoma was detected in 3 (11.1%) patients. Twelve (44.4%) patients had cavernous sinus invasion and 5 (18.5%) patients had optic compression. None of the patients had AIP mutations. AIP mutation was found to be negative in all of our patients despite some of them were familial acromegaly, some of them had recurrence, some of them were resistant to treatment and especially some of them were diagnosed when they were younger than 30 years old. This result suggests that there may be new and undefined mutations. The small size of our patient group is the biggest handicap of our study. Increasing our knowledge about the genetics of pituitary adenomas will guide our comments on the structure, behavior and prognosis of adenomas.

**Key Words:** Acromegaly. AIP mutation. Pituitary adenoma.

Geliş Tarihi: 26 Eylül 2018  
Kabul Tarihi: 10 Ocak 2019

Dr. İlgin YILDIRIM ŞİMŞİR  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,  
İzmir.  
Tel.: 0532 512 69 17, 0232 390 46 32  
Faks: 0232 343 78 76  
E-posta: ilginyildirim@hotmail.com

Hipofiz adenomları, benign tümörler olup intrakranial neoplazilerin %15-20'sini oluşturmaktadır<sup>1</sup>. Akromegali, %95 oranında büyüme hormonu (GH) salgılayan hipofiz adenomları sonucu ortaya çıkan nadir bir hastalıktır. Bu durum multipl morbidite ve artmış mortalite ile seyrederek. Hipofiz adenomlarının çoğu sporadik şekilde ortaya çıkmasına rağmen, küçük bir kısmı kalıtsal ya da ailesel sendromların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır. Ailesel geçiş gösteren hipofiz adenomları; familyal izole pitüiter adenom (FIPA), izole familyal somatotropinoma (IFS), multipl endok-

rin neoplazi tip 1 (MEN-1), McCune-Albright sendromu, Carney kompleksi ve multipl endokrin neoplazi tip 4 (MEN-4) olarak bilinmektedir<sup>2</sup>. Aryl hidrokarbon reseptör ilişkili protein (AIP) geni kromozom 11q13.2'de lokalize bir tümör supresör genidir. AIP mutasyonları, FIPA'ların %15-20'inde, IFS'lerin %50'sinde ve sporadik akromegalilerin küçük bir kısmında bildirilmiştir<sup>3</sup>. Familial izole hipofiz adenomları düşük penetranslı otozomal dominant hastalıklardır. Gigantik olgularda bu mutasyon sıklığının daha fazla olduğu bildirilmektedir. AIP mutasyonu pozitif hastalar mutasyon negatiflere göre daha genç, erkek cinsiyet ağırlıklı ve daha büyük tümöre sahiptirler<sup>2-4</sup>. Sporadik hipofiz adenomlarında AIP mutasyonlarına genç yaşta tanı alan akromegali hastaları dışında nadir rastlanmaktadır<sup>5</sup>.

Genç yaşta tanı alan akromegali olgularımızda sendromik olmayan germline mutasyonlar içinde tanımlanan AIP mutasyon sıklığını değerlendirdik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları polikliniğinde takipli aile öyküsünde akromegali ya da başka bir hipofiz adenomu öyküsü olan ve olmayan akromegali hastalarının dosyaları incelendi. Hastalardan 40 yaş altında tanı almaları nedeniyle gönderilen AIP gen mutasyonu sıklığı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Hastalardan EDTA'lı tüpe alınan periferik kandan DNA izolasyonu yapılmıştır. Hasta DNA'larından AIP geninin (NM\_003977.3) tüm ekzon ve ekzon-intron birleşkeleri PCR ampifikasyonu sonrası sanger dizi analizi ile değerlendirildi. Saptanan değişiklikler Human Gene Mutation Database (HGMD), Ensembl ve National Center for Biotechnology Information (NCBI) veritabanları ile değerlendirildi.

Çalışmaya ait analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 20 paket programında gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal

dağılıma uygunlukları değerlendirilmiş ve normal dağılımın sağlandığı durumlarda parametrik, sağlanmadığı durumlarda ise nonparametrik analizlerle değerlendirmeler yapılmıştır. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) değerleri ile, sürekli değişkenler ise standart sapma (SD) değeriyle sunulmuştur.

## Bulgular

Değerlendirilen 26 olgunun 12'si (%46.2) kadın ve 14'ü (%53.8) erkekti. Akromegali tanısı aldıkları yaş ortalaması  $33 \pm 5$  yıldır. Tüm olgular içinde bir olguda (%3.8) FİPA tanımlanmıştır.

Üç (%11.5) olgu opere olmamış, 23 (%88.5) olgu opere olmuştu. İki (%7.4) olgu rezidü tümör nedeniyle ikinci kez opere olduktan sonra takip edilmekteydi. Dört (%14.8) olgu takiplerinde radyoterapi (RT) almıştı. On yedi (%62.9) olgu somatostatin analogu (SSA), 12 (%44.4) kabergolin, iki (%7.4) olgu pegvisomant (PEGV) tedavisi almaktaydı. Sadece 9 (%33.3) olgu operasyon sonrası kür olarak ilaçsız izlemdeydi.

Tanı anında 23 (%85.2) hastada hipofiz makroadenomu, 3 (%11.1) hastada hipofiz mikroadenomu saptanmıştır. On iki (%44.4) hastada kavernöz sinus invazyonu, 5 (%18.5) hastada optik kiasma basısı mevcuttu. Hiçbir hastada AIP mutasyonu saptanmamıştır. Veriler Tablo I'de listelenmiştir.

Kavernöz sinus invazyonu olan 12 olgunun tümünde makroadenom mevcuttu. Bu olguların 7'si (%58.3) kadın, 5'i (%41.7) erkekti. Tanı yaşı ortalamaları  $32 \pm 5$  yıldır. Bu grupta 2 (%16.7) olgu opere olmamıştı. Dört (%33.3) olgu RT almıştı. Tüm olgular SSA kullanılmaktaydı. Dokuz (%75) olgu SSA yanında kabergolin kullanılmaktaydı. Bütün grup içindeki PEGV kullanan 2 olgu kavernöz sinus invazyonu olan gruptaydı. Beş (%41.7) olguda optik kiasma basısı izlenmişti. Kavernöz sinus invazyonu olan ve olmayan olgularla makro- ve mikroadenomlu olguların verileri Tablo II ve Tablo III'te listelenmiştir.

**Tablo I.** Kırk yaş altı tanı alan akromegalik hastaların verileri

	Kadın/ Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroade- nomu olanlar n (%)	Mikroade- nomu olanlar n (%)	Kavernöz sinus invazyonu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Tüm grup (n: 26)	12/14 (46.2/53.8)	33 ± 5	23 (88.5)	4 (15.4)	17 (65.4)	12 (46.2)	2 (7.7)	23 (88.5)	3 (11.5)	12 (46.2)	5 (19.2)
Kavernöz sinus invaz- yonu olanlar (n: 12)	7/5 (58.3/41.7)	32 ± 5	10 (83.3)	4 (33.3)	12 (100)	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (100)	0 (0.0)	12 (100)	5 (41.7)
Makroade- nomu olanlar (n:23)	11/12 (47.8/52.2)	33 ± 5	20 (87.0)	4 (17.4)	16 (69.6)	11 (47.8)	2 (8.7)	23 (100)	0 (0.0)	12 (52.2)	5 (21.7)

## Akromegalide AIP

**Tablo II.** Kavernöz sinus invazyonu olan ve olmayan olguların verileri

Kavernöz sinus invazyonu	Kadın/Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroadenomlu olanlar n (%)	Mikroadenomlu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Olanlar (n: 12)	7/5 (58.3/41.7)	32 ± 5	10 (83.3)	4 (33.3)	12 (100.0)	9 (75.0)	2 (16.7)	12 (100)	0 (0.0)	5 (41.7)
Olmayanlar (n: 14)	5/9 (35.7/64.3)	33 ± 6	13 (92.9)	0 (0.0)	5 (35.7)	3 (21.4)	0 (0.0)	11 (78.6)	3 (21.4)	0 (0.0)

**Tablo III.** Makro ve mikroadenomlu olguların verileri

Makroadenomu	Kadın/Erkek n (%)	Tanı yaşı (yıl) ort ± SD	Opere olanlar n (%)	RT alanlar n (%)	SSA kullananlar n (%)	Kabergolin kullananlar n (%)	PEGV kullananlar n (%)	Makroadenomlu olanlar n (%)	Mikroadenomlu olanlar n (%)	Kavernöz sinus invazyonu olanlar n (%)	Optik kiasm basısı olanlar n (%)
Olanlar (n:23)	11/12 (47.8/52.2)	33 ± 5	20 (87.0)	4 (17.4)	16 (69.6)	11 (47.8)	2 (8.7)	23 (100)	0 (0.0)	12 (52.2)	5 (21.7)
Olmayanlar (n:3)	1/2 (33.3/66.7)	32 ± 8	3 (100)	0 (0.0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)

Tüm grup içinde 6 (%23.1) olgu 30 yaş altında tanı almıştı. Tanı yaşı ortalamaları  $25 \pm 4$  yıl saptandı. Bu olguların 3'ü (%50) kadın, 3'ü (%50) erkekti. Hepsisi opere olmuş, 1'i (%16.7) RT almıştı. Beşi (%83.3) SSA, 3'ü (%50) kabergolin ve 1'i (%16.7) PEGV almaktaydı. Otuz yaş altı olguların 5'inde (%83.3) makroadenom vardı, 3'ünde (%50) kavernöz sinus invazyonu ve 2'sinde (%33.3) optik kiasm basısı mevcuttu.

## Tartışma

Hastalarımızın bazılarında ailesel akromegali olması, bazılarının operasyon sonrası tekrar nüks etmesine, tedaviye dirençli olmalarına ve özellikle genç yaşta tanı almalarına rağmen AIP mutasyonunun negatif olması yeni, henüz tanımlanmamış mutasyonlar olabileceğini düşündürmektedir. Hasta grubumuzun küçük olması da çalışmamızın en büyük yetersizliğini oluşturmaktadır. İleride prospektif olarak planlayacağımız çalışmada hasta sayısı arttırılacak ve mutasyon analizleri gerçekleştirilecektir.

Akromegalik hastalarda Fransa ve İtalya'dan sırasıyla 148 akromegalik olguda %4.1 ve 131 akromegalik olguda %3.1 olarak bildirilen AIP mutasyon sıklığı ülkemizden Karaca Z. ve ark.larının çalışmasında 92 akromegalik olguda %1 olarak bildirilmiştir<sup>6-8</sup>.

Ancak yine ülkemizden Yarman S. ve ark.larının 14 FİPA, 90 sporadik pitüiter adenom (somatotrofinoma, prolaktinoma ve kortikotrofinoma) ve 1 gigantik olguyu içeren serisinde de bizim sonuçlarımıza benzer olarak AIP mutasyonu saptanmamıştır<sup>9</sup>.

Yaygın invazyon ve daha büyük çaptaki tümörü olan olguların genellikle daha erken yaşta tanı almaları beklenmektedir. Korbonits M. ve ark.ları; FİPA hasta-

larında, 18 yaşından önce tanı alan bir hipofiz adenomlu ve 30 yaşından önce saptanan hipofiz makroadenomlu hastalarda AIP mutasyonu için genetik inceleme yapılmasını önermektedirler<sup>10</sup>. Karaca Z. ve ark.larının çalışmasında 30 yaş altı olgularda AIP mutasyon sıklığı belirgin artış göstermiş ve %6 olarak bildirilmiştir. Yine 30 yaş altı tanı alan ve makroadenomlu olan olgularda oran %9'a yükselmektedir<sup>8</sup>. Bizim olgu serimizde otuz yaş altı tanı alan olgularda adenomlar daha invazivdi ancak bu grupta da AIP mutasyonu saptanmadı.

## Sonuç

Hipofiz adenomlarının genetiği hakkındaki bilgilerimizi arttırmak adenomların yapısı, davranışı ve prognozu üzerindeki yorumlarımıza yön verecektir. Ayrıca, genetik etiyolojinin bilinmesi klinisyene hastalığın diğer bulgularını ön görme ya da araştırmada kılavuzluk edecektir. Aile üyeleri arasında genetik yakınlık taşıyan bireylerin tespit edilmesi erken teşhis ve tedavi olanağı sağlayabilecektir. Sonuç olarak hipofiz adenomlarının genetiği hakkında edineceğimiz bilgiler gelecekte bu hastalarda hedefe yönelik, küratif tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır.

## Referanslar

1. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(5):257-66.
2. Gadelha M, Kasuki L, Korbonits M. The genetic background of acromegaly. *Pituitary.* 2017; 20:10-21.
3. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev.* 2013;34(2):239-77.

4. Igreja S, Chahal HS, King P, Bolger GB, Srirangalingam U, Guasti L, Chapple JP, Trivellin G, Gueorguiev M, Guegan K, Stals K, Khoo B, Kumar AV, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M; International FIPA Consortium. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat.* 2010;31(8):950-60.
5. Cazabat L, Libe R, Perlemoine K, Rene-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo AP, Dupasquier-Fediaevsky L, Bertagna X, Clauser E, Chanson P, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(1):1-8.
6. Cazabat L, Bouligand J, Salenave S, Bernier M, Gaillard S, Parker F, Young J, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Germline AIP mutations in apparently sporadic pituitary adenomas: prevalence in a prospective single-center cohort of 443 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):E663-70.
7. Occhi G, Trivellin G, Ceccato F, De LP, Giorgi G, Dematte S, Grimaldi F, Castello R, Davi MV, Arnaldi G, Salviati L, Opocher G, Mantero F, Scaroni C. Prevalence of AIP mutations in a large series of sporadic Italian acromegalic patients and evaluation of CDKN1B status in acromegalic patients with multiple endocrine neoplasia. *Eur J Endocrinol* 2010;163(3):369-76.
8. Karaca Z, Taheri S, Tanriverdi F, Unluhizarci K, Kelestimur F. Prevalence of AIP mutations in a series of Turkish acromegalic patients: are synonymous AIP mutations relevant? *Pituitary.* 2015 Dec; 18(6):831-7.
9. Yarman S, Ogret YD, Oguz FS. Do the aryl hydrocarbon receptor interacting protein variants (Q228K and Q307R) play a role in patients with familial and sporadic hormone-secreting pituitary adenomas? *Genet Test Mol Biomarkers.* 2015 Jul;19(7):394-8.
10. Korbonits M, Storr H, Kumar AV. Familial pituitary adenomas: who should be tested for AIP mutations? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(3):351-6.

## Acil Servise Vertigo Şikayeti ile Başvuran Hastaların Prospektif İncelenmesi\*

Ayşegül AKTAŞ<sup>1</sup>, Vahide Aslıhan DURAK<sup>2</sup>, Şule AKKÖSE AYDIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Iğdır Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Iğdır.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Vertigo toplumda hem en sık görülen şikayetlerden hem de acil servis ve polikliniklere en sık başvuru nedenlerinden biridir ve etyolojisine yönelik yapılan çalışmalar önem taşımaktadır. Bu çalışmada, bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran hastalar, 24.10.2017 – 01.05.2018 tarihleri arasında prospektif olarak incelenmiştir. Vertigo ile başvuran hastalardaki santral etyolojilerin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamızda nörolojik sistemi değerlendirmek için kullanılan muayene, testler ve tetkikler açısından hastalar incelendiğinde; Romberg testi pozitif olan hastaların %7,7’de, dismetrisi olan hastaların %15,8’de ve disdiadokinezi olan hastaların %16,7’de beyin magnetik rezonans görüntüleme akut-subakut enfarkt saptanmıştır. Muayenede horizontal nistagmusu olan 5 hastanın hiçbirinde akut- subakut enfarkt saptanmazken (%0), nistagmusu olmayan 45 hastanın 3’ünde (%6,7) akut-subakut enfarkt saptanmıştır. Sonuç olarak vertigo hastalarını değerlendirirken, santral vertigo nedenlerini atlamamak için nörolojik semptomların sorgulanması ve eksiksiz bir nörolojik muayene yapılması gereklidir.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis. Baş dönmesi. Vertigo.

### The Prospective Investigation of Patients with Vertigo in Emergency Department

### ABSTRACT

Vertigo is one of the most common complaints as well as the most frequent reason for referral to emergency departments and outpatient clinics and because of this it is important to study the etiology of this complaint. In this study, the patients who applied to an university hospital emergency department between 24.10.2017-01.05.2018 with vertigo were studied prospectively. It was aimed to determine the central causes of the applicants who had been dizzy. In our study; acute-subacute infarction was found in brain MRI in 7,7% of patients with positive Romberg test, 15,8% of patients with dysmetria and 16,7% of patients with **dysdiadokinezia**. Acute-subacute infarction was found in 3 patients (6,7%) of 45 patients without nystagmus, while no acute-subacute infarction was detected in any of the 5 patients with horizontal nystagmus (0%). When evaluating vertigo patients, the careful examination of neurological symptoms is essential for not missing central vertigo causes.

**Key Words:** Emergency department. Dizziness. Vertigo.

Baş dönmesi en yaygın acil servis başvuru nedenlerinden biridir<sup>1</sup>. Hastalar genellikle vertigo, nonspesifik sersemlik hissi, dengesizlik gibi farklı şikayetleri baş dönmesi şeklinde ifade ederler<sup>2</sup>.

Baş dönmesi etyolojisi de semptomatolojisi gibi çok geniştir; periferik nedenler, santral nedenler, psikiyatrik bozukluklar, anemi ve hipoglisemi gibi sistemik nedenler, ilaç yan etkisi, kardiyovasküler nedenler veya multifaktöryel olarak gelişebilir<sup>3,4</sup>. Vertigo; santral ve periferik tip olmak üzere ikiye ayrılır. Her iki grup için de; altta yatan sebepler önemli oranda benign olmasına karşın, benign olmayan diğer nedenler göz ardı edilemeyecek ölçüde sıktır<sup>5</sup>. Acil servislere başvuruların giderek arttığı çağımızda bu hastalarda etiyolojinin aydınlatılması çoğu zaman zor olmaktadır<sup>6</sup>. Yapılan çalışmalar baş dönmesi ile başvuran hastaların etyolojisinde benign olmayan nedenlerin önemli oranda atlandığını ve bu şikayetin benign nedenlere bağlandığını göstermektedir<sup>7</sup>.

Baş dönmesi şikayetiyle başvuran hastalarda santral etiyolojilerin tespit edilmesi morbidite ve mortalite

Geliş Tarihi: 13 Kasım 2018  
Kabul tarihi: 31 Ocak 2019

\* 6. Avrasya Acil Tıp Kongresi ile birlikte düzenlenen 14. Türkiye Acil Tıp Kongresi’nde (8-11 Kasım, 2018, Antalya) Poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Vahide Aslıhan DURAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0532 446 25 12  
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

açısından kritik önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı; acil servise baş dönmesi ile başvuran 18 yaş üstü hastaların klinik özellikleri, tıbbi öyküleri ve tanıya giden yolda kullanılan yöntemler göz önüne alınarak; santral patoloji saptanma olasılığını artıran risk faktörlerinin belirlenmesidir. Bu sayede ileride bu hastaların yanlış veya eksik tanı problemiyle karşılaşmalarının önlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Baş dönmesi ile yapılan başvuruların santral nedenlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır. Araştırma için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (2017-15/9) sayılı onay alınmıştır. Çalışmaya 24.10.2017 – 01.05.2018 tarihleri arasında acil servise baş dönmesi ile başvuran 65 hasta dahil edilmiştir.

Acil servise farklı bir şikayetle başvurup (göğüs ağrısı, halsizlik, terleme gibi) triaj alanında veya muayenesi esnasında sistem sorgusunda "baş dönmesi" nden farklı bir yakınması olan hastalar, çoklu travma nedeni ile başvuran hastalar, 18 yaş altındaki hastalar, çalışmayı kabul etmeyen veya sonrasında çalışmadan ayrılmak isteyen tüm hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Daha sonra "baş dönmesi" şikayetinin etiyojisi açısından metabolik, kardiyojenik, toksikolojik, hemodinamik veya psikojenik kökenli tanılar alan hastalar "vertiginöz olmayan dizziness" grubu olarak kabul edildi ve "vertigo" grubu dışında bırakıldı.

Vertigo grubundaki 50 hasta ise anamnez, fizik muayene ve diğer incelemelere göre periferik ve santral vertigo olarak ikiye ayrıldı. Hastaların acil servise başvurduklarında triaj alanında geliş şikayetleri, demografik bilgileri ile kan basıncı, nabız sayısı ve ateş içeren vital bulguları hasta dosyasına kaydedildi. Hastalara konulan tanılara göre ileri tetkik ve tedavi planı acil tıp uzmanı veya kıdemli bir acil tıp araştırma görevlisi tarafından yapıp, yine diğer araştırma görevlileri tarafından gerçekleştirildi.

Vertigo olarak değerlendirilen hastaların şikayetlerinin acil serviste yapılan medikal tedavi ile geçmemesi, semptomlarının süresinin uzun olması ve acil serviste bulunduğu sürede şiddetlenmesi durumunda; hastalara acil hekim tarafından ileri görüntüleme yapılması ve takiben de konsülte edilmesi kararı alındı. Son tanılara göre yine bu hastaların acil serviste ya da diğer ilgili servis veya yoğun bakımlarda tedavilerine devam edildi.

## İstatistiksel Analiz

Veriler toplandıktan sonra analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Win-

dows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış ve istatistiksel karşılaştırmalarda anlam düzeyi  $p=0.05$  olarak belirlenmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup, test sonucunda normallik varsayımı sağlanan değişkenler ortalaması±standart sapma değerleriyle sağlanmayan değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) değerleri ile ifade edilmiştir.

Kategorik değişkenler ise sayı (n)-yüzde (%) şeklinde raporlanmış olup kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton testi kullanılmıştır.

## Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen 50 hastanın 19'u kadın (%38), 31'i ise (%62) erkekti.

Ek hastalıklar açısından hastaların dağılımı Tablo-I de görülmektedir.

**Tablo I.** Ek hastalıklara göre hasta dağılımları

Ek hastalıklar	Sayı	Yüzde(%)
Hipertansiyon	20	%40
Diabetes Mellitus	8	%16
Koroner Arter Hastalığı	6	%12
Serebrovasküler Hastalık	4	%8
Disritmi	6	%12
Hiperlipidemi	2	% 4

Hastaların tansiyon, nabız, ateş gibi vital bulguları, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum gibi elektrolitleri, tam kan sayımı, CRP değeri, kardiyak belirteçleri (CK, CK-MB, troponin) çalışmamızda kaydedilmiş, standart sapma ve median(minimum-maksimum) değerleri Tablo-II de gösterilmektedir.

Hastaların şikayetleri incelendiğinde 35 hastada (%70) baş dönmesine ek olarak bulantı şikayeti olduğu, 14 hastada (%28) kusma şikayeti olduğu, 29 hastada (%58) denge bozukluğu olduğu, 1 hastada görme bozukluğu (%2) ve 1 hastada (%2) iştah bozukluğu olduğu görüldü. Hastaların 32 tanesinde (%64) baş dönmesi şikayeti ilk defa saptanırken, 18 hastanın (%36) iki veya ikiden fazla kez bu şikayetle acil servise başvurduğu izlendi.

Hastaların şikayetinin pozisyon ile ilişkisi değerlendirildiğinde 35 hastada (%70) pozisyon ile ilişkisiz bulunurken 15 hastada (%30) baş dönmesi şikayetinin pozisyon ile arttığı görüldü.

Serebellar sistemi değerlendirmek için yapılan muayene ve test sonuçlarına göre hastaların dağılımı Tablo-III'de görülmektedir.

## Acil Serviste Baş Dönmesi

**Tablo II.** Cinsiyet, vital bulgular, kan sayımı ve elektrolit değerlerinin; sayı ve yüzdeye göre, ortalama standart sapmaya göre ve medyan (minimum-maksimum) değerlere göre dağılımı

Cinsiyet*	Kadın:19(%38)	Erkek:31(%62)
Yaş**	63,38±15,89	
SKB***	140(120-230)	
DKB***	80(60-110)	
Nabız**	77,16±12,18	
Ateş***	36,3(36,0-36,8)	
Kan Şekeri***	117(65-197)	
Kreatin**	0,86±0,23	
Sodyum***	139(125-144)	
Potasyum**	4,25±0,41	
Kalsiyum**	9,20±0,61	
WBC***	8,50(4,80-18,40)	
Hemoglobin**	13,25±1,26	
CRP***	0.15(0,1-11,7)	
Troponin***	3,8(0,0-129,0)	
CK***	80,0(9,2-1157,0)	
CK-MB***	22,3(2,9-76,0)	

\*Veriler sayı ve % ile hesaplanmıştır. \*\*Veriler ortalama standart sapma değeri ile hesaplanmıştır. \*\*\*Veriler medyan (minimum-maksimum) değer ile hesaplanmıştır. SKB: sistolik kan basıncı DKB: diastolik kan basıncı WBC: White blood cell CK: Creatin kinaz CK-MB:creatin kinaz-MB

**Tablo III.** Serebellar muayene ve testlere göre hasta dağılımı

Serebellar muayene ve testler	Var		Yok	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Ataksi	50	%100	-	-
Romberg testi (+) olması	13	%26	37	%74
Dismetri	19	%38	31	%62
Disdiadokinezi	18	%36	32	%64

Vestibuler sistemin değerlendirilmesi için yapılan nistagmus muayenesinde 5 hastada (%10) horizontal nistagmus görülürken 45 hastada (%90) nistagmus saptanmadı.

Çalışmaya dahil edilen 50 hastanın 45'inde (%90) EKG normal sinüs ritmi olarak saptanırken, 5 tanesinde (%10) EKG değişikliği saptandı. Görülen ritm anormalliği 5 hastada da atrial fibrilasyon olarak değerlendirildi.

MRG çekilen 19 kadın hastanın 10 tanesinde (%52,6) normal bulgular saptanırken, 3 tanesinde (%15,8) kortikal atrofi, 3 tanesinde (%15,8) iskemik gliotik değişiklikler, 2 tanesinde (%10,5) kortikal atrofi ve iskemik gliotik değişiklikler birlikte olarak saptandı ve 1 tanesinde (%5,3) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,982).

MRG çekilen 31 erkek hastanın ise 16 tanesinde (%51,6) normal bulgular saptanırken, 5 tanesinde (%16,1) kortikal atrofi, 4 tanesinde (%12,9) kortikal atrofi ve iskemik gliotik değişiklikler birlikte olarak, 1 tanesinde (%3,2) kronik enfarkt, 2 tanesinde (%6,5) iskemik gliotik değişiklik, 2 tanesinde (%6,5) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,982).

Çalışmaya alınan hastaların motor sistem muayeneleri normal olarak saptandı, hastaların da 3 tanesinde (%6) akut-subakut enfarkt saptandı.

Çalışmaya dahil edilen, kol ve yüzde duyu defisiti olan 1 hasta (%2) görüldü ve bu hastada akut-subakut enfarkt saptanmadı (p: 1,000).

Koroner arter hastalığı olan 6 hastanın, 5 tanesinde (%83,3) MRG'sinde kortikal atrofi saptanırken, koroner arter hastalığı olmayan gruptaki 44 hastanın 3 tanesinde (%6,8) MRG'sinde akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,006).

İlk defa baş dönmesi şikayeti ile başvuran 32 hastanın 3 tanesinde (%9,4) akut subakut enfarkt saptanırken, şikayetin sıklığı iki veya daha fazla olan 18 kişinin hiçbirinde akut-subakut enfarkt saptanmadı (p: 0,372).

Baş dönmesi şikayeti pozisyon ile değişmeyen 35 hastanın 3 tanesinde (%8,6) akut-subakut enfarkt saptanırken, baş dönmesi pozisyon ile artan hasta grubunda akut-subakut enfarkt saptanmadı (p: 0,008).

Nörolojik muayenede serebellar fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan Romberg testi pozitif olan 13 hastanın 1'inde (%7,7) akut-subakut enfarkt saptandı. Romberg testi negatif olan 37 hastanın 2'sinde hastada (%5,4) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,202).

Fizik muayenede dismetrisi olan 19 hastanın 3 tanesinde (%15,8), disdiadokinezi olan 18 hastanın ise 3 tanesinde (%16,7) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,304) (p: 0,253).

Muayene horizontal nistagmusu olan 5 hastanın hiçbirinde akut- subakut enfarkt saptanmazken (%0), nistagmusu olmayan 45 hastanın 3'ünde (%6,7) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,650).

İstenen konsültasyonlar açısından incelendiğinde 41 hastaya (%82) konsültasyon istenmediği, 8 hastaya (%16) nöroloji konsültasyonu istendiği ve 1 hastaya (%2) kulak burun boğaz konsültasyonu istendiği saptandı. Nöroloji konsültasyonu istenen 8 hastanın 3 tanesinde (%37,5) akut subakut enfarkt saptanırken, kulak burun boğaz konsültasyonu istenen hasta grubunda akut subakut enfarkt saptanmadı (p: 0,057).

Hastaların sonlanma şekline bakıldığında ise; nöroloji kliniğine yatış olan 5 hastanın 2 (%40) tanesinde akut-subakut enfarkt saptandı. Taburculuk veya ayaktan tedavi gözlem yapılan 45 hastanın ise 1 tanesinde (%2,2) akut-subakut enfarkt saptandı (p: 0,073).

## Tartışma

Baş dönmesi toplumda en sık görülen şikayetlerden ve hastaneye en sık başvuru nedenlerinden biridir. ABD’de acil servis başvurularının %4’ünü oluştururken İtalya’da yapılan çalışmalarda insidansı %3,5 olarak bildirilmiştir<sup>8,9</sup>.

Baş dönmesi hastaların hayat kalitesini oldukça olumsuz etkilemektedir. Özellikle tekrarlayan baş dönmesi ataklarının ciddi sosyal ve ekonomik etkileri olup bunlar önemli derecede kısıtlılığa yol açmaktadır<sup>10</sup>. Bu nedenle baş dönmesi etyolojisini ve yaklaşımını belirlemeye yönelik yapılan çalışmaların önemi artmaktadır.

Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 22-91 olup, yaş ortalaması 63,38 (±15,89) olarak bulunmuştur. Bu açıdan literatür ile uyumlu bulunmuştur<sup>11</sup>.

Vertigo şikayetine eşlik eden ek hastalıklar açısından hastalarımız değerlendirildiğinde en yüksek oranları sırasıyla hipertansiyon (%40), DM (%16), koroner arter hastalığı (%12), disritmi (%12), serebrovasküler hastalık (%8) ve hiperlipidemi (%4) olarak bulunmuştur. Blasberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada ek hastalık oranları incelendiğinde hipertansiyon oranı %72,9, serebrovasküler hastalık %52,2, hiperkolesterolemi %36,9, DM %21,8, koroner arter hastalığı %19,2 olarak bulunmuştur<sup>11</sup>. Mosarrezai ve ark. tarafından 55 hastada yapılan vertigo ve beyin iskemisinin ilişkisini araştıran bir çalışmada 32 hastada hipertansiyon 11 hastada DM ve 29 hastada lipid profilinde anormallik olduğu görülmüştür<sup>12</sup>.

Çalışmamızda baş dönmesine eşlik eden en sık şikayetlerin, bulantı olduğu (%70), bunu takiben denge bozukluğu (%58), kusma (%28), görme bozukluğu (%2) ve işitme bozukluğu (%2) olduğu görülmüştür. Yapılan bir hasta serisinde ek şikayet olarak %33 oranında denge bozukluğu, %55 oranında psikiyatrik bozukluk görülmüştür<sup>13</sup>. Literatürdeki diğer çalışmalar incelendiğinde ise hastaların %16’sında dengesizlik ve %10’unda ise nonspesifik sersemlik hissi saptanmıştır<sup>13-15</sup>.

Blasberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada %59 hastada vertigo baş hareketi ile tetiklenmeyip spontan olarak ortaya çıkarken %18 oranında ise baş dönmesi ile tetiklenmektedir<sup>11</sup>. Çalışmamızda %70 hastadaki vertigo pozisyon ile ilişkisiz bulunurken %30 hastada baş dönmesi şikayetinin pozisyon ile arttığı görülmüştür, bu açıdan çalışmamızın literatür ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda nörolojik sistemi değerlendirmek için kullanılan muayene ve testler açısından hastalar incelendiğinde; Romberg testi pozitif olanların %7,7’sinde, dismetrisi olan hastaların %15,8’inde ve disdiadokinezisi olan hastaların %16,7’sinde MRG’de akut-subakut enfarkt saptanmıştır. Bu sonuç-

lar açısından incelendiğinde santral patolojiler ve nörolojik muayene bulguları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde yer alan bir çalışmada ise nörolojik muayenesi tamamen normal olan hastaların etyolojisinin strok olma ihtimali %1’den az olarak bulunmuştur<sup>16</sup>. Tüm bu çalışmalara göre vertigo hastalarını değerlendirirken, santral vertigo nedenlerini atlamamak için nörolojik semptomların sorgulanması ve eksiksiz bir nörolojik muayene yapılması gereklidir.

Çalışmamızda vertigo şikayeti ile gelen ve MRG yapılan hastaların ise %48’inde patoloji saptanmıştır. Akıncı ve ark.’nın yaptığı çalışmada periferik ve santral vertigo hastaları için istenen tüm tüm MRG’lerin ise %43,4’ünde patoloji saptanmıştır<sup>17</sup>. Çalışmamızda daha yüksek pozitiflik oranının olması yeni nesil ve görüntü kalitesi daha iyi cihazların kullanıma girmesi ile ilişkili olabilir.

İstene konsültasyonlar açısından bakıldığında ise; hastaların %16’sına nöroloji konsültasyonu ve %2’sine ise kulak burun boğaz konsültasyonu istendiği görülmüştür. Nörolojiye konsülte edilen grubun %37,5’inde ise akut subakut enfarkt saptanmıştır. Akıncı ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise santral vertigo hastaların %26,3’üne KBB konsültasyonu, %10,3’üne de nöroloji konsültasyonu istenmiştir<sup>17</sup>.

Çalışmamızı sınırlandırabilecek etmenler kısa sürede ve az sayıda hasta üzerinde yapılmış olması olabilir. Baş dönmesi nedeniyle değerlendirilen hastaların tanılarının daha doğru belirlenebilmesi için daha uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerekmektedir. Sonuç olarak baş dönmesi ile gelen hastaya yaklaşımın bilinmesi çoğu zaman sadece anamnez ve fizik muayene ile etyoloji belirlenebileceği için gereksiz tetkiklerin önlenmesi, doğru tanı ve tedavi ile hayat kalitesinin artırılması ve işgücü kaybının önlenmesi, ciddi nörolojik hastalığı olan hastalarda zaman kaybedilmemesine yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Schneider JI, Olshaker JS. Vertigo, vertebrobasilar disease, and posterior circulation ischemic stroke. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(3):681-93.
2. Chu Y-T, Cheng L. Vertigo and dizziness. *Acta Neurol Taiwan* 2007;16(1):50-60.
3. Dieterich M. Dizziness. *Neurologist* 2004;10(3):154-64.
4. Chawla N, Olshaker JS. Diagnosis and management of dizziness and vertigo. *Med Clin North Am* 2006;90(2):291-304.
5. Lee H, Sohn SI, Cho YW, et al. Cerebellar infarction presenting isolated vertigo: frequency and vascular topographical patterns. *Neurology.* Oct 10; 2006 67(7):1178-83
6. Flossmann E, Redgrave JN, Briley D, Rothwell PM. Reliability of clinical diagnosis of the symptomatic vascular territory in patients with recent transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke.* Sep; 2008 39(9):2457-60.
7. Edlow JA, Newman-Toker DE, Savitz SI. Diagnosis and initial management of cerebellar infarction. *Lancet Neurol.* Oct; 2008 7(10):951-64.



## Acil Serviste Baş Dönmesi

8. Crespi V. Dizziness and vertigo: an epidemiological survey and patient management in the emergency room. *Neurol Sci* 2004;25 Suppl 1:S24-5.
9. Newman-Toker DE, Hsieh YH, Camargo CA Jr, Pelletier AJ, Butchy GT, Edlow JA. Spectrum of dizziness visits to US emergency departments: cross-sectional analysis from a nationally representative sample. *Mayo Clin Proc* 2008;83(7):765-75.
10. Yardley L, Owen N, Nazareth I, Luxon L. Prevalence and presentation of dizziness in a general practice community sample of working age people. *Br J Gen Pract* 1998;48(429):1131-5.
11. Blasberg TF, Wolf L, Henke C, Lorenz MW. Isolated transient vertigo: posterior circulation ischemia or benign origin? *BMC Neurol*. 2017 Jun 14;17(1):111. doi: 10.1186/s12883-017-0894-2.
12. Mosarrezai A, Toghae M, Majed M, Aloosh M. Isolated vertigo and possibility of brain ischemia. *Arch Iran Med*. 2012 Aug;15(8):469-71. doi: 012158/AIM.005.
13. Kroenke K, Lucas CA, Rosenberg ML, Scherokman B, Herbers JE, Wehrle PA, et al. Causes of persistent dizziness. A prospective study of 100 patients in ambulatory care. *Ann Intern Med* 1992;117(11):898-904
14. Herr RD, Zun L, Mathews JJ. A directed approach to the dizzy patient. *Ann Emerg Med* 1989;18(6):664-72.
15. Hoffman RM, Einstadter D, Kroenke K. Evaluating dizziness. *Am J Med* 1999;107(5):468-78.
16. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke*. 2006;37:2484-7.
17. Akıncı E. Kan c-reaktif protein, d-dimer ve fibrinojen düzeylerinin santral ve periferik vertigo ayırıcı tanısındaki yeri. Uzmanlık Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, 2006.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# İnsülin Enjeksiyonu Uygulamalarında Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükünün İncelenmesi\*

Dilek YILMAZ<sup>1</sup>, Perihan ERKAN ALKAN<sup>2</sup>, Cüneyt ÖZAKIN<sup>3</sup>, Gülsev DİRİK<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, Bursa.

## ÖZET

Bu çalışmada; insülin enjeksiyonu öncesi enjeksiyon bölgesindeki mikrobiyal yük incelenerek deri antisepsisi için %70'lik etil alkol kullanımının gerekli olup olmadığını değerlendirmek amaçlandı. Araştırma, bir üniversite hastanesinin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde yürütüldü. Araştırmanın örneklemini; Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) tanısı alan, insülin tedavisi uygulanan, enjeksiyon bölgesi belirgin derecede kirli olmayan, enfeksiyon riski bulunmayan ve araştırmaya katılmayı gönüllü kabul eden 66 hasta oluşturdu. İnsülin enjeksiyonları abdominal bölgeye uygulandı ve her hastadan toplam iki kez cilt kültürü alındı. İnsülin enjeksiyonu öncesi hastanın enjeksiyon bölgesinde 10 cm<sup>2</sup> olarak belirlenmiş bir alan steril bir eküvyon ile deneyimli bir araştırmacı tarafından cilt üzerine sürülerek ilk kültür örneği alındı. Daha sonra bölge %70'lik etil alkol emdirilmiş pamuk ile içten dışa doğru silindi ve alkolün kuruması için 30 saniye beklendi. Ardından hastaya insülin enjeksiyonu uygulandı ve aynı bölgeden ikinci kültür örneği alındı. Araştırmaya katılan hastaların %95'inde enjeksiyon öncesi, %66.7'sinde ise enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesinde üreme olduğu saptandı. Enjeksiyon öncesi enjeksiyon bölgesi üzerindeki cm<sup>2</sup> başına ortalama Colony Forming Unit (CFU) 60.13±51.65, %70'lik etil alkol kullandıktan sonraki ortalama CFU 15.98±25.27 olarak belirlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p=0.000). Araştırma sonucunda; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Tip 1 DM tanısı ile yatan hastalara insülin enjeksiyonu öncesi cilt antisepsisinin gerekli olduğu kanısına varıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Cilt hazırlığı, Deri antisepsisi, İnsülin enjeksiyonu, %70'lik etil alkol.

## Determination of Microbial Load of Injection Site in Insulin Injections

## ABSTRACT

In this study, it was aimed to evaluate whether the use of 70% ethyl alcohol for skin antiseptis is necessary by examining the microbial load at the injection site before the injection of insulin. The study was conducted at Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases of an university hospital. The sample of the study consisted of 66 patients who were diagnosed with Type 1 Diabetes Mellitus (DM), were treated with insulin, had no significant dirt at the injection site, and had no risk of infection and who accepted voluntary participation in the study. Insulin injections were applied to the abdominal region and a total of two skin cultures were obtained from each patient. The first culture sample was obtained by rubbing a 5-6 cm<sup>2</sup> area on the skin which was determined before insulin injection with a sterile swab by an experienced researcher. The area was then wiped out from inside with 70% ethyl alcohol impregnated cotton, and the alcohol was allowed to dry for 30 seconds. The patient was then given insulin injection and a second culture sample was obtained from the same site. Microbial growth was found in 95% of the patients before injection and in 66.7% of the patients after the injection. The mean Colony Forming Unit (CFU) was 60.13 ± 51.65 per cm<sup>2</sup> on the injection site before injection, the mean CFU 15.98 ± 25.27 after using 70% ethyl alcohol and this was determined as statistically significantly higher (p = 0.000). As a result of the research; for the patients with Type 1 DM in the Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, before the injection of insulin the skin antiseptis was considered to be necessary.

**Key Words:** Skin preparation, Skin antiseptis, Insulin injection, 70% ethyl alcohol.

Geliş Tarihi: 05 Kasım 2018

Kabul Tarihi: 05 Şubat 2018

\* Hastane İnfeksiyonları Kongresi 2018'de (04-08 Nisan 2018, Antalya) Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Dr. Dilek YILMAZ  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Hemşirelik Esasları Anabilim Dalı,  
Bursa  
Tel.: 0224 294 24 54  
E-posta: dilekk@uludag.edu.tr

Enjeksiyonlar, dünya genelinde sağlık çalışanları tarafından kullanılan en yaygın prosedürler arasındadır<sup>1,2</sup>. Özellikle subkutan insülin enjeksiyonları, hem klinik ortamlarda sağlık profesyonelleri tarafından hem de kendi kendine uygulama zorunluluğu nedeniyle hastalar tarafından bireysel olarak gerçekleştirilen ve parenteral ilaç uygulamaları içinde önemli yer tutan bir girişimdir<sup>3-5</sup>. Subkutan insülin enjeksiyon ile ilgili hatalı uygulamalar, insülin regülasyonunu olumsuz

yönde etkilediği kadar istenmeyen sonuçlara da neden olmaktadır<sup>3</sup>. Bu nedenle insülin enjeksiyonlarını doğru enjeksiyon tekniği ile uygulamak ve hastaları bu doğrultuda eğitmek başta hemşireler olmak üzere sağlık profesyonellerinin temel sorumlulukları arasında yer almaktadır<sup>6</sup>.

Diabetes Mellitus (DM), insülin salınımının tam ya da kısmi eksikliği veya değişik derecelerdeki insülin direnci sonucunda karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasının bozukluğuyla seyreden, makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonların olduğu kronik ve metabolik bir hastalıktır<sup>7</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu varsayımlarına göre tüm yaş grupları dikkate alındığında dünyada 930.000 civarında Tip 1 DM'li hastanın bulunduğu ve prevelansın yaklaşık %0,05 olduğu sanılmaktadır<sup>8,9</sup>. DM tedavisinde amaç, kan glikoz seviyesini kontrol altında tutmaktır. Tip 1 DM varlığında yaşam boyunca, Tip 2 DM ise sıklıkla hastalığın seyrinin kontrolü ve komplikasyonlarının azaltılması amacıyla, bireylerin yaklaşık %40'ına insülin tedavisi planlanmaktadır<sup>3,10</sup>.

Etkili diyabet yönetiminde insülinin subkutan enjeksiyon yöntemi ile uygulanması, istenmeyen etkilerin önlenmesi/azaltılması adına önem taşımaktadır<sup>3,10,11</sup>. Bu nedenle, sağlık profesyonellerinin ve diyabetli hastaların; insülin enjeksiyon uygulamalarında yeni gelişmelerle ilgili olarak eğitilmeleri gereklidir<sup>12</sup>. Yapılan farklı çalışmalarda diyabetli bireylerin ve sağlık profesyonellerinin; insülin enjeksiyon tekniği ve cilt hazırlığına yönelik hatalar yaptığı belirlenmiştir<sup>9,12-16</sup>. Yakın bir zamanda Hindistanda yapılan bir çalışmada da insülin kullanıcıların %72,42'si insülin enjeksiyonu öncesi cilt hazırlığı yapmadığı bildirilmiştir<sup>17</sup>.

Diğer yandan son 30 yıldır yapılan araştırmalar enjeksiyon öncesi cilt antisepsisinin gerekliliği üzerine odaklanmıştır<sup>18</sup>. DSÖ tarafından yapılan açıklamaya göre; cilt altı dokuya verilen insülin enjeksiyonlarından önce rutin olarak kullanılan %70'lik etil alkol ile yapılan deri antisepsisine gerek olmadığı bildirilmiştir<sup>2,19,20</sup>. Ayrıca Türk Diyabet Hemşireleri Derneği de insülin enjeksiyonu öncesi, enjeksiyon bölgesi temiz olduğu durumlarda bölgenin alkol yada farklı antiseptik madde ile temizlenmesinin gerekli olmadığını belirtmiştir<sup>21</sup>. Konuyla ilgili yapılan farklı çalışmalar da enjeksiyon bölgesi kirli olmayan hastaların, intradermal ve subkutan enjeksiyonlarından önce alkol ile yapılan deri hazırlığına gereksinim olmadığını vurgulamışlardır<sup>20,22-26</sup>. Diğer yandan, Kuzu (1999)'nun yaptığı sistematik derleme çalışmasında da subkutan enjeksiyon uygulamaları öncesi deri hazırlığında isopropyl alkol kullanılmasının kanamayı teşvik ettiği ve ekimoz gelişme olasılığını arttırdığı ifade edilmiştir<sup>27</sup>.

Sağlık profesyonellerinin ve hastaların, antiseptik madde uygulamadan enjeksiyon uygulamasını kabul etmeleri arasında genel bir isteksizlik olduğu bildiril-

mektedir<sup>2,28</sup>. Dolayısıyla klinik alanda insülin enjeksiyon uygulamaları öncesinde standart bir girişim basamağı olarak sıklıkla yapılan deri antisepsisinin gerekliliği son yıllarda farklı yorumlara açık hale gelmiştir. İnsülin enjeksiyonun sık uygulandığı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde çalışan hemşirelerin, hastaların enjeksiyon bölgelerinde enfeksiyon açısından bulaş riski bulunmadığı halde sıklıkla %70'lik etil alkol ile cilt hazırlığı yaptıkları gözlenmiştir. Bu doğrultuda insülin enjeksiyonu öncesi deri antisepsisinin gerekli olup olmadığını bölgedeki mikrobiyolojik yükü ölçerek bu araştırmanın yapılmasına ihtiyaç duyulmuştur. Çalışmada; insülin enjeksiyonu öncesi enjeksiyon bölgesindeki mikrobiyal yük incelenerek deri antisepsisi için %70'lik etil alkol kullanımının gerekli olup olmadığını değerlendirmek amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Yarı deneysel olarak planlanan bu araştırma, Haziran 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında bir üniversite hastanesinin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde yürütüldü. Araştırmanın örneklemini; Tip 1 Diabetes Mellitus (DM) tanısı alan, hekim tarafından insülin tedavisi istemi yapılan, enjeksiyon bölgesi gözle görülecek düzeyde kirli olmayan, enfeksiyon riski bulunmayan ve araştırmaya katılmayı gönüllü kabul eden 66 hasta oluşturdu. Örneklemin büyüklüğü istatistiksel olarak Güç Analizi (Power Analysis) ile hesaplandı.

## Verilerin Toplanması

Araştırma grubuna dahil edilen hastaların onamları alındıktan sonra, hastaların tanıtıcı bilgileri "Veri Toplama Formu"na kaydedildi. Araştırma kapsamına alınan her bir hastaya araştırmacı tarafından sadece bir kez insülin enjeksiyonu uygulandı. Tüm enjeksiyonlar; çalışmanın yapıldığı kliniğin prosedürü gereği; hazır kalem enjektörüyle değil de normal insülin enjektörüyle uygulandı. Literatürde; insülin enjeksiyonları için en güvenli bölge abdominal bölge olduğu bildirilmesi nedeni ile enjeksiyonlar her bir hastanın sağ veya sol abdominal bölgesine yapıldı<sup>1,6,27,29,30</sup>. Herbir hastaya aynı insülin enjeksiyonu protokolü uygulandı<sup>31</sup> (Tablo I).

İnsülin enjeksiyonu öncesi alanda uzmanlığı bulunan bir araştırmacı, hastanın enjeksiyon bölgesinde 10 cm<sup>2</sup> olarak belirlenen alandaki cilt üzerine steril bir eküvyonu sürterek<sup>22,23,26,32</sup> ilk kültür örneğini aldı. Daha sonra bölge, %70'lik etil alkol emdirilmiş pamuk ile içten dışa doğru silindi ve alkolün kuruması için 30 saniye beklenildi<sup>2,19,28</sup>. Ardından hastaya insülin enjeksiyonu uygulandı ve aynı bölgeden ikinci kültür örneği alındı. Transport besiyeri içine daldırılan eküvyonlar bekletilmeden laboratuvara götürülerek semi-

## İnsülin Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükü

kantitatif kültür yöntemi ile kanlı agar besiyerine ekildi. Kültür plakları 37 °C'de inkübe edilerek 24 saat sonra değerlendirildi. İnkübasyon sonrası değerlendirilmede 15 CFU üreme saptanması anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo I.** İnsülin Enjeksiyonu Uygulama Protokolü

Uygun dozda insülin enjektöre çekildikten sonra enjektöre 0.2-0.3 ml hava eklenerek hava kilidi tekniği uygulandı.
Bireyin supine pozisyonunda olması sağlandı.
Uygulama yapılacak bölge gözlenerek ve palpe edilerek değerlendirildi.
*Eldiven giyildi.
Abdominal bölge umblikustan geçen dikey ve yatay çizgiyle dörde bölündü. Çizgiler arasında kalan bölgelere umblikus çevresinden 5-6 cm <sup>2</sup> 'lik uzaklıkta uygun alan seçildi.
İğnenin koruyucusu çıkarıldı. Aktif elin baş ve işaret parmakları arasında enjektör tutuldu.
Diğer el ile belirlenen alanın her iki yanından subkutan doku kavrandı.
İğnenin keskin ucu yukarı bakacak şekilde dokuya 45°lik açıyla seri şekilde girildi.
Kavranan doku insülin verme işlemi bitene kadar bırakılmadı.
İnsülin verme işlemi bittikten sonra iğneyi geri çekmeden önce 5-10 saniye beklenildi.
Giriş açısını bozmayacak şekilde iğne seri bir şekilde çekilerek kuru pamukla bölgeye basınç uygulandı.

\* Uygulayıcının elindeki florada bulunan mikroorganizmaların enjeksiyon bölgesine geçişini engellemek için giyilmiştir.

### Etik Boyutu

Araştırmanın yürütülebilmesi için çalışmanın yapıldığı kurumun Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (Karar No: 2017-8/20) onay ve araştırmanın yapıldığı kurumdaki yasal izinler alındı. Ayrıca araştırmaya katılan hastalardan da bilgilendirilmiş onam alındı.

### İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin değerlendirilmesi Statistical Package For Social Science (SPSS) 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin analizinde sayı, yüzde, ortalama ile verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Wilcoxon T testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık değeri p<0.05 olarak kabul edildi.

### Bulgular

Araştırmaya katılan hastaların bazı tanıtıcı özellikleri Tablo II'de verilmiştir. Buna göre; hastaların %65.2'si kadın, yaş ortalamalarının 53.87±13.71 yıl, enjeksiyon uygulama bölgesinin ise %54.5'inin sağ abdominal bölge olduğu bulundu.

**Tablo II.** Araştırmaya Katılan Hastaların Bazı Tanıtıcı Özellikleri (n=66)

Değişkenler		
Yaş (X±SS) yıl	53.87±13.71 yıl	
Cinsiyet	n	%
Kadın	43	65.2
Erkek	23	34.8
Enjeksiyon Uygulama Bölgesi		
Sağ Abdominal Bölge	36	54.5
Sol Abdominal Bölge	30	45.5

X: Ortalama

SS: Standart sapma

Araştırmaya dahil edilen hastaların cilt kültürü sonuçlarının dağılımı Tablo III'de gösterilmiştir. Hastaların %95.5'inde enjeksiyon öncesi, %66.7'sinde ise enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesinde üreme olduğu saptandı. Enjeksiyon öncesi enjeksiyon bölgesindeki cm<sup>2</sup> başına ortalama CFU 60.13±51.65, %70'lik etil alkol kullandıktan sonraki ortalama CFU 15.98±25.27 olarak belirlendi ve bu istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu (p=0.000).

**Tablo III.** Hastaların Cilt Kültürü Sonuçlarının Dağılımı

	Cilt Antisepsisi Öncesi		Cilt Antisepsisi Sonrası	
	n	%	n	%
Üreme Durumu				
Üreme var	63	95.5	44	66.7
Üreme yok	3	4.5	22	33.3
CFU (X±SS)	60.13±51.65		15.98±25.27	
(cm <sup>2</sup> başına ortalama)	Z: -6.501 p=0.000			

CFU: Colony Forming Unit

X: Ortalama

SS: Standart sapma

Z: Wilcoxon T testi

### Tartışma ve Sonuç

Subkutan insülin enjeksiyon uygulamalarında standart bir uygulama basamağı olarak bilinen deri antisepsisinin gerekliliği günümüzde tartışmalı bir konu haline gelmiştir. Bu doğrultuda; insülin enjeksiyonu öncesi enjeksiyon bölgesindeki mikrobiyal yük inceleyerek deri antisepsisi için %70'lik etil alkol kullanımının gerekli olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladığımız çalışma sonucunda; hastaların %95.5'inde enjeksiyon öncesi, %66.7'sinde ise enjeksiyon sonrası enjeksiyon bölgesinde üreme olduğunu saptadık. Ayrıca enjeksiyon öncesi enjeksiyon bölgesi üzerindeki cm<sup>2</sup> başına ortalama CFU değerinin, %70'lik etil alkol kullandıktan sonraki ortalama CFU değerinden anlamlı derecede yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Dan

(1969) altı yıl boyunca süren çalışmasında; 5000 enjeksiyon uygulamasını herhangi bir antiseptik madde ile deri hazırlığı yapmadan yapmış ve uygulama sonrası hastalarda herhangi bir lokal ya da sistemik enfeksiyonun görülmediği bildirmiştir<sup>25</sup>. Ayrıca, çalışma sonrasında enjeksiyon öncesi rutin deri hazırlığının istenmeyen yan etkilere neden olabileceğini ve hastanın kendi floradaki mikroorganizmaları temizlemenin enfeksiyon riskini azaltmada yararlı bir etkisinin olmadığını açıklamıştır<sup>18,25</sup>. Yakın bir zamanda; Khawaja ve arkadaşları (2013) subkutan, intradermal ve intramüsküler enjeksiyonu öncesi %70'lik etil alkol ile yapılan ve hiç yapılmayan cilt hazırlığı öncesinde; hastaların enjeksiyon bölgesinden alınan bakteri yüzdesini ve enjeksiyona bağlı gelişen lokal enfeksiyon bulgularını karşılaştırdıkları yarı deneysel bir çalışma yürütmüşlerdir. Çalışma sonunda; %70'lik etil alkol ile yapılan deri antisepsisinin enjeksiyon bölgesindeki bakteri oranını %47 oranında azalttığını, fakat enjeksiyona bağlı gelişen ödem, kızarıklık, ağrı gibi lokal enfeksiyon bulgularının görülmesi açısından aradaki farkın anlamlı olmadığını belirtmişlerdir<sup>26</sup>. Ayrıca çalışmada enjeksiyonlardan önce %70'lik alkol ile yapılan deri antisepsisinin gereksiz olduğunu ve enfeksiyonu önlemede bir değer taşımadığını vurgulamışlardır. Konuyla ilgili yapılan farklı çalışma sonuçları incelendiğinde de çalışma sonucumuzun literatürle benzer olmadığını gördük<sup>8-13</sup>. Bu farklılığın çalışmanın yapıldığı kliniğin şartları, klinikte görev yapan sağlık personelinin tıbbi bakım uygulama davranışları ve araştırma kapsamına alınan hastaların yaş, cinsiyet, öz bakım alışkanlıkları vb. gibi cilt üzerindeki mikroorganizma yoğunluğunu etkileyebilecek özelliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Diğer yandan, DSÖ açıklamasına ve literatürdeki çalışma verilerine göre subkutan enjeksiyonlardan önce eğer %70'lik etil alkol ile deri antisepsisi gerekiyorsa; enjeksiyon bölgesinin tek kullanımlık pamuk çubukla 30 saniye boyunca silinmesi ve bakterilerin aktif hale getirilmemesi için 30 saniye daha kurumaya bırakılması önerilmektedir<sup>2,19,23,24,26,33</sup>. Yaptığımız çalışmanın veri toplama aşamasında, bu öneriler göz ardı edilmemiştir.

Bu araştırma sonucunda; Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğinde Tip 1 DM tanısı ile yatan hastalara insülin enjeksiyonu öncesi cilt antisepsisinin gerekli olduğu kanısına varıldı. Araştırmanın bazı sınırlılıkları mevcuttur. Araştırmanın tek bir klinikte yürütülmesi, kontrol grubunun olmaması, sadece Tip 1 DM tanılı ve belirli sayıdaki hastaların araştırma kapsamına alınması araştırmanın sınırlılıkları içerisindedir. Araştırmanın bir diğer önemli sınırlılığı da; hastaların insülin enjeksiyon uygulaması sonrası enjeksiyon bölgesinde gelişebilecek lokal enfeksiyon bulguları (ödem, ekimoz, ağrı vb.) açısından takip edilmemesidir. Bu doğrultuda; araştırmanın farklı kliniklerde daha geniş bir örneklem üzerinde yürütül-

mesi ve diğer enjeksiyon uygulamaları sonrası cilt kültürü sonuçlarını ve enfeksiyon bulgularını karşılaştıran çalışmalar yapılması önerilmektedir.

## Kaynaklar

1. Ay F. İlaç Uygulamaları. İçinde: Ay F (ed). Sağlık uygulamalarında temel kavramlar ve beceriler. 5. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 425-63.
2. Qamar M, Gillani SW, Sulaiman SAS. Skin preparation knowledge, attitudes and practices among the healthcare professionals in compliance with the World Health Organization (WHO) guidelines. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2012;6(6):1041-6.
3. Büyükyılmaz F, Çulha Y, Karaman A. Subkutan ilaç enjeksiyonlarında komplikasyonların önlenmesine ilişkin güvenli uygulama önerileri. *G.O.P. Taksim E.A.H. JAREN* 2018;4(2):108-11.
4. Rushing J. How to administer a subcutaneous injection. *Nursing* 2004;34(6):32.
5. Hunter J. Subcutaneous injection technique. *Nurs Stand* 2008;22(21):41-4.
6. Kara D, Uzelli D. Güvenli subkutan enjeksiyon uygulamasına ilişkin literatür incelemesi. *Sağlıkla Hemşirelik Dergisi* 2015;Mart Sayısı:34-36.
7. Akdemir N, Birol L. İç hastalıkları ve hemşirelik bakımı. 2. Baskı. Ankara: Sistem Ofset; 2004.
8. Satman İ. Diyabetes mellitus epidemiyolojisi, İçinde: İmamoğlu Ş (ed). Diyabetes mellitus multidisipliner yaklaşımla tanı, tedavi ve izlem. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 11-35.
9. Aslan Ü, Korkmaz M. Diyabetli bireylerin insülin uygulama bilgi-beceri düzeyleri: Doğru ve yanlışlar. *DEUHFED* 2015;8(1):18-26.
10. Grassi G, Scuntero P, Trepiccioni R, Marubbi F, Strauss K. Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology* 2014;1(4):145-50.
11. Okuyan B, Sağlam B, Emre E ve ark. Tip 2 Diyabet hastalarının tek kullanımlık insülin kalemi kullanımı ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesi. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2014;18(3):159-63.
12. Arda H. Diabetes Mellitusu Olan Bireylerin Kendi Kendine İnsülin Uygulama Hatalarının İncelenmesi (Yüksek Lisans Tezi). İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2009.
13. Hauner H., Haastert B, Stockamp B. Prevalence of lipohypertrophy in insülin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Experimental and Clinical Endocrinology Diabetes* 1996;104:106-10.
14. Strauss K, Gols HD, Letondeur C, Matyjaszczyk M, Frid A. The second injection technique event. *Practical Diabetes International* 2002;19(1):17-21.
15. Partanen T, Rissanen A. İnsülin injection practices. *Practical Diabetes International* 2000;17(8):252-4.
16. Vardar B, Kızılcı S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77:231-6.
17. Gawand KS, Gawali UP, Kesari HV. A study to assess knowledge, attitude and practice concerning insulin use in adults patients with diabetes mellitus in tertiary care centre. *Indian J Med Res Pharm Sci* 2016;3:52-6.
18. Güneş Ü. Hemşirelikte kanıta dayalı uygulama sürecinin adımları. *Uluslararası Hakemli Hemşirelik Araştırmaları Dergisi* 2017;9:171-87.

## İnsülin Enjeksiyon Bölgesinin Mikrobiyal Yükü

19. The World Health Organization guidelines best practice for injections and the related procedure toolkit, 2010. Erişim Tarihi: Eylül 2018, Erişim Adresi: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789241599252\\_eng.pdf;jsessionid=BD7EF1D8942A8CE4E263D67B7DB71296?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44298/9789241599252_eng.pdf;jsessionid=BD7EF1D8942A8CE4E263D67B7DB71296?sequence=1).
20. Hutin Y, Hauri A, Chiarello L et al. Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bulletin of the World Health Organization* 2003;81(7):491-500.
21. İnsülin /GLP 1 kullananlar için enjeksiyon rehberi. Erişim Tarihi; Eylül 2017, Erişim Adresi: [http://www.tdhd.org/pdf/insulin\\_GLP\\_1\\_kullananlar\\_icin\\_enjeksiyon\\_rehberi.pdf](http://www.tdhd.org/pdf/insulin_GLP_1_kullananlar_icin_enjeksiyon_rehberi.pdf).
22. Fleming DR, Jacober SJ, Vandenberg MA, Fitzgerald JT, Grunberger G. The safety of injecting insulin through clothing. *Diabetes Care* 1997;20(3):244-7.
23. McCarthy JA, Covarrubias B, Sink P. Is the traditional alcohol wipe necessary before an insulin injection? *Dogma disputed*. *Diabetes Care* 1993;16(1):402.
24. Tandon N, Kalra S, Balhara YPS et al. Forum for injection technique and therapy expert recommendations, India: The Indian recommendations for best practice in insulin injection technique, 2017. *Indian J Endocr Metab* 2017;21:600-17.
25. Dann TC. Routine skin preparation before giving an injection: an unnecessary procedure. *Lancet* 1969;2:96-8.
26. Khawaja RA, Sikandar R, Qureshi R, Jareno RJM. (2013). Routine Skin Preparation with 70% Isopropyl Alcohol Swab: Is it Necessary before an Injection? *Quasi Study*. *JLUMHS* 12(2):109-14.
27. Kuzu N. Subkütan heparin enjeksiyonu: Ekimoz, hematoma ve ağrı gelişimi nasıl önlenir? *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 1999;3(2):40-6.
28. Khawaja RA. The knowledge, attitude and practices towards a routine skin preparation before giving an injection, among physicians, nurses and patients in a teaching hospital of Saudi Arabia. *World Family Medicine Journal* March 2010;8.
29. Heise T, Nosek L, Dellweg S et al. Impact of injection speed and volume on perceived pain during subcutaneous injections into the abdomen and thigh: a single-centre, randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2014; April 11, doi: 10.1111/dom.12304.
30. Pourghaznein T, Azimi AV, Jafarabadi MA. The effect of injection duration and injection site on pain and bruising of subcutaneous injection of heparin. *Journal of Clinical Nursing* 2014;23(7-8):1105-13.
31. Sabuncu N, Alpar ŞE, Karabacak Ü ve ark. Hemşirelik esasları temel beceriler rehberi. 2. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2015.
32. Polat HT, Akpınar RB. İki farklı materyalle tespit edilen periferik venöz kateterlerin mikrobiyolojik kolonizasyon açısından karşılaştırılması. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2014;3(2):749-60.
33. Gorman CK. Good hygiene versus alcohol swabs before insulin injections. *Diabetes Care* 1993;16:960-1.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Altmış Beş Yaş Üstü Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisinin Etkinliğinin Retrospektif Değerlendirilmesi

Erdem ÇUBUKÇU, Birol OCAK

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Yumuşak doku sarkomları (YDS) mezenşimal hücrelerden köken alan tümörlerin nadir ve heterojen grubudur ve tüm erişkin kanserlerin yaklaşık %1 ini oluşturmaktadır. YDS lerin 50 den fazla farklı histolojik tipi mevcuttur. Pazopanib, *Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 1* (VEGFR-1), VEGFR-2, VEGFR-3, trombosit kökenli büyüme faktörü a (PDGFR-a) ve c-kit bloke eden oral kullanılan tirozin kinaz inhibitörüdür. İlerlemiş yumuşak doku sarkoması olan yaşlı hastalarda oral multi-tirozin kinaz anjiyogenez inhibitörü pazopanib ile tedavi sonuçlarını geriye dönük olarak inceledik. Medyan yaş 72 (65-79) olan toplam 13 hasta dosyası Ocak 2014-Eylül 2018 arasında retrospektif olarak incelendi. Kapesitabin ve Pazopanib tedavisi kemoterapi sonrasında progresse olan yumuşak doku sarkomlu yaşlı hastalarda etkili ve iyi tolere edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkom. Vasküler endotelial büyüme faktör reseptör. Anjiyogenez.

**A Retrospective Evaluation of the Efficacy of Pazopanib Treatment in Patients with Metastatic Soft Tissue Sarcoma over 65 Years.**

## ABSTRACT

Soft tissue sarcomas (STS) are a rare and heterogeneous group of tumors that originate from mesenchymal cells and account for 1% of all adult malignancies. STS is comprised of more than 50 different histological subtypes. The primary treatments of STS are surgery and radiotherapy. Pazopanib is an oral-used tyrosine kinase inhibitor that blocks vascular endothelial growth factor receptor 1 (VEGFR-1), VEGFR-2, VEGFR-3 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR-a), PDGFR-a, and c-kit. We retrospectively reviewed outcomes of treatment with pazopanib, an oral multi-tyrosine kinase angiogenesis inhibitor, in oldest patients with advanced soft tissue sarcoma. A total of 13 patients with a median age of 72 (65-79) were evaluated retrospectively in between January 2014 and September 2018. Pazopanib therapy is effective and well tolerated in oldest patients with STS who had progressive disease after chemotherapy.

**Key Words:** Sarcoma. Vascular endothelial growth factor receptor. Angiogenesis.

Yumuşak doku sarkomları (YDS) mezenşimal hücrelerden köken alan tümörlerin heterojen bir grubunu oluşturmakta olup nadir görülen tümörlerdir<sup>1</sup>. Tüm kanserlerin yaklaşık %1 ini oluşturmaktadır. YDS lerin 50 den fazla farklı histolojik tipi mevcuttur<sup>2,3</sup>. Bu tipler kendi içlerinde farklı klinik özellik taşımakta olup kullanılan tedaviler ve tedavi cevabı farklıdır. YDS li hastaların primer tedavisi cerrahi ve radyoterapi tedavisi oluşturmakta iken, hastaların %5-30 lokal

rekürrens ve %10-38 i klinik olarak saptanabilen metastaz ile nüks etmektedirler<sup>4,5</sup>. Metastatik sarkomlarda klasik sitotoksik tedaviler ile medyan genel yaşam süreleri 12 aydan kısa iken son yıllarda sarkomların tiplendirilmesinin daha net ortaya konulabilmesi ve yeni tedavilerin kullanılması ile günümüzde medyan sağkalımlar 12 aydan daha uzun sürelere çıkabilmiştir<sup>6,7,8,9</sup>.

Pazopanib, *vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör 1* (VEGFR-1), VEGFR-2, VEGFR-3 trombosit kökenli büyüme faktörü a (PDGFR-a) PDGFR-a ve c-kit bloke eden oral kullanılan tirozin kinaz inhibitörüdür<sup>10-12</sup>. İlk defa faz 2 bir çalışma olan EORTC study 62043 ile yumuşak sarkomlu hastalarda etkinliği gösterilmiştir<sup>13</sup>. Bugün pazopanib kemoterapi tedavisi ile progresse olan nonadipotik sarkom hastalarında standart tedavi olarak klavuzlarda yerini almıştır.

Geliş Tarihi: 27 Aralık 2018  
Kabul Tarihi: 06 Şubat 2019

Dr. Erdem ÇUBUKÇU  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,  
Bursa  
Tel.: 0532 524 55 31  
E-posta: erdemcubukculudag.edu.tr

Çalışmalar incelendiğinde hastaların medyan yaşının 50-55 olduğu görülmektedir. Çalışmalarda altmış beş yaş üstü hastalar ile ilgili veriler sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada kliniğimizde ileri evre YDS nedeni ile pazopanib tedavisi uygulanan 65 yaş üstü hastalarda bu tedavinin etkinliği ve toksisitesi retrospektif olarak incelenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2014 ve Eylül 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurmuş gemsitabin, siklofosfamid, taxan, antrasiklin kemoterapileri sonrasında progresyon gelişen ve pazopanib ile tedavi edilen altmış beş yaş üstü nonadipotik sarkom hastalarının dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Tedavide pazopanib dozu 80 mg/gün sabit doz devamlı olarak uygulandı. En az 2 aylık tedavi almış hastalar değerlendirilmeye alındı. Yan etki durumuna göre doz modifikasyonları yapılmıştır.

Yan etki ölçümleri ulusal kanser enstitüsü genel toksisite kriterleri skorlaması ile yapılmıştır. Hastalarda kardiyak değerlendirme tedavi önce yapılmış ve hastaların kardiyak fraksiyonları ekokardiyografi ile ölçülmüştür.

## Bulgular

Ocak 2014 ve Eylül 2018 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvurmuş ve YDS tanısı almış hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan pazopanib tedavisi alan 32 hasta saptandı ve 65 yaş üstü hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş olup çalışmaya uygun 13 hasta saptandı. Hasta özellikleri Tablo I de gösterilmiştir. Çalışmada 8 kadın 5 erkek hasta saptanmış olup ortalama yaş 72 (65-79) olarak bulunmuştur. Tüm hastalar pazopanib tedavisi öncesinde 1 seri kemoterapi almışlardır. Kemoterapi altında progrrese olan hastalarda tedavide pazopanib 800 mg gün dozunda kullanılmıştır.

**Tablo I.** Hasta genel özellikleri

Hasta sayısı(n)	13
Medyan yaş(ay)	72 (65-79)
Histoloji	
Leimyosarkom	7 (%53.8)
Undiferansiye pleomorfik sarkom	3 (%23)
Miksofibrosarkom	2 (%15.3)
Anjiosarkom	1 (%7.6)

Hastalarda komplet yanıt elde edilememiş olup, 5 hastada (%38.4) parsiyel yanıt, 1 hastada (%7.6) stabil hastalık elde edilirken, 7 hastada (%54) progresif

hastalık saptanmıştır. 1 hastada 2 yıl, 2 hastada 1 yılın üzerinde kullanım süresi mevcuttur. Tedavinin genel cevap oranları %38.4 iken, klinik fayda oranı %46 olarak bulunmuştur. Medyan genel yaşam süresi 12 (6.7-17.2) ay bulunmuştur. (Tablo II)

**Tablo II.** Tedavi cevap oranları

Yanıt oranları	
Komplet yanıt	0
Parsiyel yanıt	5(%38.4)
Stabil hastalık	1 (%7.6)
Progresif hastalık	7 (%54)

Sıklıkla hastalarda diyare el ayak sendromu, iştahsızlık ve bulantı şikayetleri gözlenmiştir. Hematolojik toksisiteler daha az oranda gözlemlenmiştir. Tedavi ilişkili febril nötropeni ve tedavi ilişkili ölüm gözlenmemiştir. Diyare gelişen 1 hastada ve karaciğer enzim yüksekliği olan bir hastada tedaviye ara verilmiş olup şikayetler düzelince tedaviye pazopanib 600 mg dozundan başlanılmıştır.

## Tartışma

YDS lerin 50 den fazla farklı histolojik tipi mevcut olup bu tipler kendi içlerinde farklı klinik özellik taşımaktadır. Kullanılan tedaviler ve tedavi cevabı alt tiplere göre farklılık göstermektedir. Son yıllarda yeni sistemik kemoterapi tedavilere rağmen gastrointestinal stromal tümör dışındaki alt tiplerde belirgin başarı sağlanamamıştır<sup>14,15</sup>. Yeni sistemik kemoterapilerin sarkomlarda 2. ve daha sonraki basamaklarda kullanılmaya başlanılmasına rağmen genel yaşam süreleri 12 ay civarındadır. Gastrointestinal stromal tümör dışında ki alt tiplerde birinci basamak tedavide dokso-rubisin tek ajan yada ifosfamid ile kombine olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu ajanlar ile progresyon gelişen hastalara 2007 yılında trabectedinin bazı alt gruplarda kullanımı ile tedavi faydası gösterilmiştir. Yine angiosarkomlarda paklitaksel ve dose-taksel, leimyosarkomlarda ise gemsitabin ile dose-taksel kombinasyonları randomize olmayan çalışmalarda gerek genel sağkalım gerekse progresyona kadar geçen zamanda ılımlı düzelmeler sağlamıştır<sup>15,16</sup>. Ayrıca gastrointestinal stromal tümörler ve dermatofibrosarkoma protuberans alt tiplerinde sunitinib ve imatinib gibi ajanların kullanılması ile yaşam sürelerinde belirgin düzelmeler sağlanmıştır<sup>17,18,21</sup>.

Çalışmamız retrospektif ve on üç hasta ile sınırlı olmasına rağmen yaşlı YDS hastalarında bir multikinaz inhibitörü olan pazopanibin etkinliğini ve tolere edilebilirliğini araştırmış olması nedeniyle literatüre katkıda bulunmaktadır. Literatür taraması yapıldığında yaşlı hastalar ile ilgili verilerin sunulduğu bir çalışma bulunmamaktadır.

## Metastatik Yumuşak Doku Sarkom Hastalarında Pazopanib Tedavisi

Kemoterapi sonrası progresyon gelişen metastatik YDS'RLi hastalarda pazopanib etkinliğini güvenilirliğini gösteren en büyük çalışma 13 ülke ve 72 merkezde yapılan PALETTE çalışmasıdır. Bu çalışmaya 369 hasta dahil edilmiştir. Çalışma incelendiğinde medyan yaş 55 olarak saptanmıştır. Çalışmada prognostik faktörler ve progresyona kadar geçen süre (PFS) ile genel sağkalım süreleri (OS) arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup bağımsız prognostik faktör olarak yaş 50 belirlenmiştir. Çalışmada elli yaş altı ve üstü incelendiğinde hem PFS hemde OS arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Çalışmada PFS 4.6 ay, OS ise 12.5 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 65 yaş üstü hastalar değerlendirilmiş olup medyan genel sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Sonuçlarımız incelendiğinde PALETTE çalışmasındaki hem 50 yaş altı hem de 50 yaş üstü hastalardaki sonuçlar ile benzerdir.

Kwai Han Yoo ve arkadaşlarının 43 hasta ile yaptıkları çalışmada medyan PFS 5 ay bulunmuş, genel sağkalım süresi 8.2 ay olarak saptanmıştır. Çalışmanın cevap oranlarına bakıldığında objektif cevap oranı %17.1 ve hastalık stabilizasyon oranı %61 olarak bulunmuştur. Medyan yaş 54 olarak bulunmuş olup alt grup analizi incelendiğinde yaştan bağımsız olarak genç ve yaşlı hastalar arasında fark saptanmamıştır<sup>19</sup>. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında cevap oranlarımız, OS ve PFS oranları nümerik olarak daha iyi olarak saptanmıştır. Bu durum Kwai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada daha kötü prognostik özelliklere sahip olmasından kaynaklanabileceği gibi bizim çalışmamızda ki hasta sayısının az olması ile de ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Gerçek yaşam deneyimlerini içeren diğer bir büyük çalışma Japonya da Tomoki Nakamura ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Çalışma 156 hasta ile yapılmış olup medyan yaş 53.8 olarak bulunmuştur. Çalışmada 88 yaşında hasta mevcut olup hastaların üçte bire yakını 60 yaş üstündedir. 22 hasta yetmiş yaş üstü olup öncesinde kemoterapi tedavisi almamışlardır. Çalışmada PFS 15.4 hafta, OS ise 11.2 ay olarak saptanmıştır. Çalışmamızda 65 yaş üstü hastalar değerlendirilmiş olup medyan genel sağkalım 12 ay olarak saptanmıştır. Bu çalışma da 11 hastada pnomotoraks saptanmış olup 2 hastada grade 4 pnomotoraks gelişmiştir. Çalışma incelendiğinde metastaz sıklığı özellikle de akciğer metastaz varlığı göze çarpmaktadır. Yine çalışmada 16 hasta trombositopeni görülmüş olup 5 hastada grade 3-4 düzeyindedir<sup>20</sup>. Çalışmamız ile karşılaştırıldığında yan etki oranları daha sık ve ciddi düzeyde gözlenmiştir. Bu durum 22 hastanın yetmiş yaş üstü olup öncesinde kemoterapi tedavisi için uygun renal ve kardiyak fonksiyon açısından uygun olmayan kırılğan hastalar olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışma ile kıyaslandığında yan etki oranlarımızın daha az olduğu görülmektedir. Bu durum çalışmamızın daha az hasta sayılı ve retrospektif küçük bir çalışma özelliğinden kaynaklanmış olabilir.

Böbrek ve yumuşak doku ve kanserlerinde yapılan çalışmalarda pazopanib 800 mg dozunun yan etki ve güvenilirliği incelenmiş olup hastalarda çoğunlukla diyare el ayak sendromu, bulantı, yorgunluk ve transaminaz yüksekliği saptanmıştır. Çalışmamızda sıklıkla diyare el ayak sendromu, iştahsızlık ve bulantı şikayetleri gözlenmiştir. Hematolojik toksisiteler daha az oranda gözlemlenmiştir. Tedavi ilişkili febril nötropeni ve tedavi ilişkili ölüm gözlenmemiştir. Diyare gelişen 1 hastada ve karaciğer enzim yüksekliği olan 1 hastada tedaviye ara verilmiş olup şikayetler düzeline tedaviye pazopanib 600 mg dozundan başlanılmıştır. Tedavi ilişkili ölüm ya da febril nötropeni gözlenmemiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda pazopanib tedavisi ile olguların yanıt oranı, ortalama sağ kalım süresi ve PFS süresi literatürdeki sonuçlara yakındır. Grade 3 veya 4 toksisite sıklığını arttırmamış ve iyi tolere edilmiştir.

## Kaynaklar

1. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. *N Engl J Med* 2005;353:701-11.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62(1):10-29.
3. Fletcher CD HP, Mertens F, Bridge J. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2013.
4. Zager GK, Ballo MT, Pestere PW, et al. Prognostic factors for patients with localized soft-tissue sarcoma treated with conservation surgery and radiation therapy; an analysis of 1225 patients. *Cancer* 2003;97:2530-43.
5. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 576-84.
6. Casali PG, Blay JY, ESMO/CONTICANET/EUROBONET Consensus Panel of Experts. Soft tissue sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 5 (suppl): 198-203.
7. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schoffski P, Blay JY, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415-23.
8. Maki RG, Wathen JK, Pater SR, et al. Randomised phase 2 study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2755-63.
9. Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present and future. *Oncologist* 2007; 12: 999-1006
10. Schutz FA, Choueiri TK, Sternberg CN. Pazopanib: clinical development of a potent anti-angiogenic drug. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 77: 163-71.
11. Sleijfer S, van der Graaf WT, Blay JY. Angiogenesis inhibition in non-GIST soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2008; 13: 1193-200.
12. DuBois S, Demetri G. Markers of angiogenesis and clinical features in patients with sarcoma. *Cancer* 2007; 109: 813-19.

13. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009; 27: 3126–32.
14. Scurr M. Histology driven chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Cur Treat Opt Oncol* 2011; 12: 32–45.
15. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004; 364: 1127–34.
16. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3154–60
17. Hirata T, Yonemori K, Ando M, et al. Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma. *Eur J Dermatol*. 2011;21(4):539–45.
18. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer*. 2012;118(13):3330–6.
19. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group; PALETTE study group. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;19;379(9829):1879-86.
20. Nakamura T, Matsumine A, Kawai A, et al. The clinical outcome of pazopanib treatment in Japanese patients with relapsed soft tissue sarcoma: A Japanese Musculoskeletal Oncology Group (JMOG) study. *Cancer*. 2016;1;122(9):1408-16.
21. Sahin B. Yumuşak doku sarkomlarında kemoterapi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2015;30(1):62-8.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Vezikula Seminalis ve Duktus Deferens Yerleşimli Lokalize Amiloidozis Olgularının Retrospektif Analizi\*

Mine ÖZŞEN<sup>1</sup>, Berna AYTAÇ VURUŞKAN<sup>1</sup>, Hakan VURUŞKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Amiloidoz, sistemik veya lokalize tutulum gösterebilen, amiloid proteinin ekstraselüler matrikste birikimi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Lokalize amiloidoz, amiloid birikiminin tek bir dokuya sınırlı kalması sonucu gelişen ve lokalize bir kitle oluşturması nedeniyle de klinik olarak maligniteleri taklit edebilen non-neoplastik bir hastalıktır. Bu çalışmada vezikula seminalis ve duktus deferens yerleşimli lokalize amiloidoz serimizin sunulması ve bu tümörlerin klinikopatolojik özelliklerinin literatür bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmıştır. Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak 2013–2018 yılları arasında tanı almış vezikula seminalis ve duktus deferens yerleşimli lokalize amiloidoz olguları incelendi. Sistoprostektomi prosedürü uygulanan 4 olguda sadece vezikula seminalislerde, prostatektomi prosedürü uygulanan 6 olgunun 5'inde hem vezikula seminalis hem de duktus deferenslerde ve 1 olguda ise sadece duktus deferenslerde lokalize amiloidoz saptandı. Olguların tamamında subepitelial yerleşimli, eozinofilik, amorf, homojen madde şeklinde gözlenen birikimlere Kongo red boyaması uygulandı. Kongo red histokimyasal boyaması ile bu alanlarda kiremit kırmızısı boyanma saptandı ve polarize ışık mikroskobu bakısında elma yeşili refle verdiği tespit edildi. Sonuç olarak, lokalize amiloidoz çok farklı lokalizasyonlarda saptanabilmekle birlikte vezikula seminalis ve duktus deferens lokalizasyonunda nispeten nadirdir. İncidental saptanmaları nedeniyle biyopsi örnekleri değerlendirilirken amiloid birikimi açısından da olguların değerlendirilmesi ve gerekli görülen olgularda Kongo red boyamasının yapılması önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Duktus deferens. Genitouriner sistem. Lokalize amiloidoz. Vezikula seminalis.

### A Retrospective Analysis of Cases with Localized Amyloidosis of the Vesicula Seminalis and the Ductus Deferens

#### ABSTRACT

Amyloidosis is a heterogeneous group of diseases characterized by accumulation of amyloid protein in the extracellular matrix, which may be systemic or localized. Localized amyloidosis is a non-neoplastic disease that results from limited amyloid accumulation to a single tissue, and clinically mimics malignancies forming a localized mass. In this descriptive study, we aim to report our series of localized amyloidosis in the vesicula seminalis and the ductus deferens as well as clinicopathologic characteristics of these tumors in literature data. In this study, we examined the localized amyloidosis cases of the vesicula seminalis and the ductus deferens, diagnosed between 2013 and 2018 by searching the archives of Uludağ University, Faculty of Medicine, Department of Pathology. The sites where localized amyloidosis was detected include only the vesicula seminalis in four cases who underwent a cystoprostatectomy procedure, both the vesicula seminalis and the ductus deferens in five out of six cases with a prostatectomy procedure, and only the ductus deferens in one case. The deposits in the form of subepithelial, eosinophilic, amorphous and homogeneous substance were treated with Congo Red staining in all cases. The histochemical treatment with Congo Red yielded tile reddish staining in these areas, making them appear apple-green on the polarized light microscopy. In conclusion, localized amyloidoses are relatively rare in the vesicula seminalis and the ductus deferens, although they can be detected at very different locations. Since they are incidentally detected, it is important to evaluate a case in terms of amyloid deposits while examining biopsy specimens, as well as staining with Congo Red when necessary.

**Key Words:** Ductus deferens. Genitourinary system. Localized amyloidosis. Vesicula seminalis.

Geliş Tarihi: 17 Eylül 2018  
Kabul Tarihi: 12 Şubat 2019

\* 28. Ulusal Patoloji Kongresi'nde (27-30 Ekim 2018, Ankara) Poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Mine ÖZŞEN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0532 160 17 37  
E-posta: m.isikoglu@hotmail.com

Amiloidozis, sistemik veya lokalize tutulum gösterebilen, amiloid proteinin ekstraselüler matrikste birikimi ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. İlk amiloidozis vakasının tanımlanmasının üzerinden 300 yılı aşkın bir süre geçse de, amiloidin yapısını anlamaya yönelik çalışmalar uzun yıllardır devam etmektedir. Bugün tanımlanmış 20'den fazla farklı amiloidoz türünün hepsi amiloid olarak adlandırılan düz, dallanmayan, 2-5 nm çapında, çözünmeyen bu protein agregatlarının birikimi sonucu oluşmaktadır<sup>1,2</sup>.

Lokalize amiloidozis, amiloid birikiminin tek bir dokuya sınırlı kalması sonucu gelişen ve lokalize bir kitle oluşturması nedeniyle de klinik olarak maligniteleri taklit edebilen non-neoplastik bir hastalıktır. Ürogenital sistemde yerleşen lokalize amiloidozis de başta mesane olmak üzere, daha nadir olarak prostat, renal pelvis, vezikula seminalis, duktus deferens ve ureter tutulumu gözlenmektedir<sup>3,4</sup>.

Bu deskriptif çalışmada vezikula seminalis ve duktus deferens yerleşimli lokalize amiloidozis serimizin sunulması ve bu tümörlerin klinikopatolojik özelliklerinin literatür bilgileri eşliğinde sunulması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi taranarak 2013–2018 yılları arasında tanı almış vezikula seminalis ve duktus deferens yerleşimli lokalize amiloidozis olguları incelendi. Çalışmaya hem prostatektomi hem de sistoprostatektomi prosedürü uygulanan olgular dahil edildi. Olgulara ait hematoksilen-eozin, ve kongo red histokimyasal boyaması yapılmış preparatlar yeniden değerlendirilerek histopatolojik özellikler kaydedildi. Olgular yaş ve klinikopatolojik özellikleri göz önüne alınarak retrospektif olarak değerlendirildi.

## Bulgular

2013-2018 yılları arasında vezikula seminalis ve duktus deferens yerleşimli lokalize amiloidozis tanısı almış toplam 10 olgu tespit edildi. Olguların genel özellikleri Tablo I'de sunulmaktadır. Olguların ortalama yaş değeri  $68 \pm 8,1$  olarak saptanırken, yaş dağılımı 57 ile 80 arasındaydı.

10 olgunun 6'sına prostatektomi operasyonu uygulanmıştı ve bu olguların hepsi histopatolojik değerlendirmeye sonucu asiner adenokarsinoma tanısı aldı. 6 olgunun tamamında tümör dışı alanlarda benign prostat hiperplazisi gözlemlendi. Sistoprostatektomi operasyonu uygulanan 4 olgunun histopatolojik değerlendirmesi sonucunda ise olguların 2'si invaziv yüksek gradeli ürotelyal karsinoma, 1'i invaziv düşük gradeli ürotelyal karsinoma ve 1'i malign periferik sinir kılıfı tümörü tanısı aldı. 4 olgunun 2'sinde prostatta ikinci bir primer olarak asiner adenokarsinoma saptanırken, diğer 2 olguda ise benign prostat hiperplazisi mevcuttu.

Asiner adenokarsinoma tanısı alan olgular Gleason skoru açısından değerlendirildiğinde, 4 olgunun 6/10 (3+3/Prognostik grade grup 1), 4 olgunun ise 7/10 (2 olgu 3+4/Prognostik grade grup 2, 2 olguda 4+3/Prognostik grade grup 3) olarak derecelendirildiği saptandı.

**Tablo I.** Olguların Genel Özellikleri

Olgu No.	Yaş	Lokalize Amiloidozis dışı Histopatolojik Tanı	Patolojik Tümör Evresi	Lokalizasyon	Kongo Red	Klinik Prezantasyon
1	76	İnvaziv Yüksek Gradeli Karsinoma	pT3a	VS	+	Hematüri
2	57	Asiner Adenokarsinoma	pT2B	VS+DD	+	PSA yüksekliği
3	57	İnvaziv Düşük Gradeli Karsinoma	pT1	VS	+	Hematüri
4	73	Asiner Adenokarsinoma	pT2C	VS+DS	+	AÜSS
5	69	Asiner Adenokarsinoma	pT3a	DD	+	AÜSS
6	67	Asiner Adenokarsinoma	pT2C	VS+DD	+	PSA yüksekliği
7	80	Malign Periferik Sinir Kılıfı Tümörü	pT3a	VS	+	AÜSS
8	71	Asiner Adenokarsinoma	pT3b	VS+DD	+	PSA yüksekliği
9	58	Asiner Adenokarsinoma	pT2c	VS+DD	+	PSA yüksekliği
10	72	İnvaziv Yüksek Gradeli Karsinoma	pT1	VS	+	-

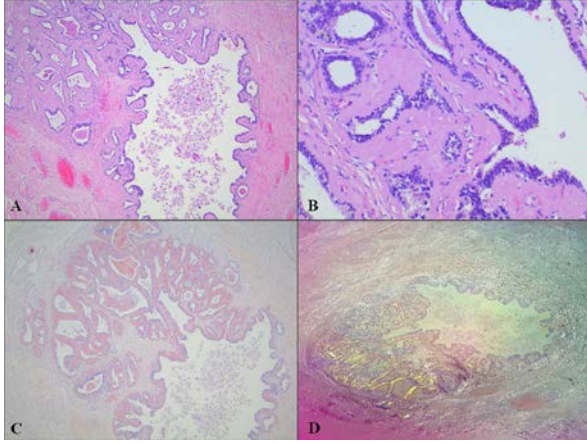
VS; Vezikula seminalis, DD; Duktus deferens, AÜSS; alt üriner sistem semptomları

Prostatektomi prosedürü uygulanan olgular patolojik tümör evresi açısından incelendiğinde, 1 olgunun pT2b, 3 olgunun pT2c, 1 olgunun pT3a ve 1 olgunun pT3b olduğu izlendi. Sistoprostatektomi prosedürü uygulanan olguların ise patolojik tümör evresi 2 olguda pT1, 2 olguda ise pT3a olarak saptandı.

10 olgunun 4'ü rutin kontroller esnasında PSA değerinin yüksek saptanması üzerine kliniğe başvururken, 4'ünde alt üriner sistem semptomları, 2'sinde ise hematüri şikayeti mevcuttu.

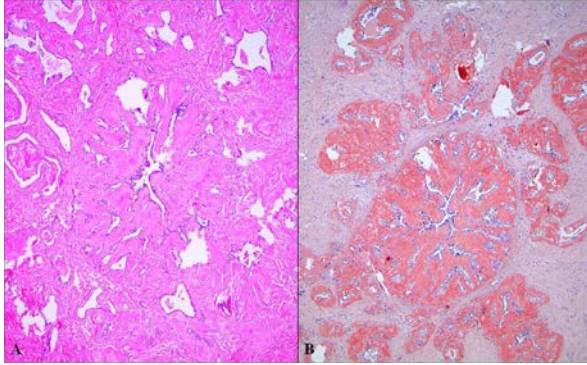
Sistoprostatektomi prosedürü uygulanan 4 olgunun tamamında sadece vezikula seminaliste, prostatektomi prosedürü uygulanan 6 olgunun 5'inde hem vezikula seminalis hem de duktus deferenslerde ve 1 olguda ise sadece duktus deferens lokalize amiloidozis saptandı. Subepitelyal yerleşimli, eozinofilik, amorf, homojen madde birikimi görülmesi üzerine lokalize amiloidozis ön tanısı ile olgulara Kongo red boyaması uygulandı (Şekil 1 A-B, Şekil 2). Olguların tamamında uygulanan Kongo red histokimyasal boyaması ile bu alanlarda kiremit kırmızısı boyanma saptandı ve polarize ışık mikroskobu bakısında elma yeşili refle verdiği tespit edildi (Şekil 1 C-D). Yapılan AA amiloid, Lambda ve Kappa immünohistokimyasal boyamaları ile immünreaktivite saptanmadı.

## Lokalize Amiloidozis



Şekil 1.

A-B) Vezikülo seminaliste subepitelyal, eozinofilik, amorf, homojen madde birikimi (H&Ex40, H&Ex400), C) Kongo Red histokimyasal boyaması (x40), D) Kongo Red polarize ışık mikroskopi bakışı (x40).



Şekil 2.

A) Duktus deferenste lokalize amiloidozis (H&E x100), B) Kongo Red histokimyasal boyaması (x100)

Olgular multiple myelom ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi sistemik amiloidozis yapan nedenler açısından araştırıldığında, sistemik amiloidozisi düşündürür bir bulgu (serum veya idrar protein elektroforezinde monoklonal hafif zincir birikimi, farklı organ tutulumunu düşündürür fizik muayene veya radyolojik bulgular, kronik inflamasyona neden olabilecek bir hastalık) saptanmaması üzerine lokalize amiloidozis olarak kabul edildi.

## Tartışma ve Sonuç

Amiloidin mikroskobik olarak saptanan tek odak veya nodüler kitlesel lezyon oluşturacak şekilde büyük boyutlarda birikimi ile karakterize durum lokalize amiloidozis olarak tanımlanmaktadır. Hemen hemen her organda görülebilen lokalize amiloidozisi organ spesifik ve organ spesifik olmayan olarak ikiye ayıran yayınlar mevcuttur. Buna göre amiloid prekürsörü organın kendisi tarafından üretiliyorsa organ spesifik

olarak kabul edilirken, AL amiloidozis tipinde ve organın kendisi tarafından üretilmiyorsa organ spesifik olmayan amiloidozis olarak kabul edilmektedir<sup>5,6</sup>.

Son araştırmalarda 30 farklı amiloid öncül proteini tanımlanmış olup, sınıflama fibril protein baz alınarak yapılmaktadır. AL amiloid, AA amiloid, A $\beta$  amiloid ve ATTR en sık görülen dört farklı amiloid formudur. Amiloid proteini, öncülleri, sistemik veya lokalize olma durumları ve ilişkili sendrom ile dokular Tablo II'de özetlenmektedir<sup>7-8</sup>.

Tablo II. Amiloid proteinleri ve özellikleri<sup>8</sup>

Amiloid proteini	Öncül Protein	Sistemik (S)/ Lokalize (L)	İlişkili organ veya hastalıklar
AL	Immüoglobulin hafif zincir	S, L	Primer Myeloma-ilişkili
AH	Immüoglobulin hafif zincir	S, L	Primer Myeloma-ilişkili
A $\beta$ M	$\beta$ <sub>2</sub> -mikroglobulin	S	Hemodializ- ilişkili
		L?	Eklemler
ATTR	Transthyretin	S	Ailevi Senil sistemik Tenosynovium
		L?	
AA	(Apo)serum AA	S	Sekonder, reaktif
AApoAI	Apolipoprotein AI	S	Ailevi
		L	Aorta, menisküs
AApoAII	Apolipoprotein AII	S	Ailevi
AApoAIV	Apolipoprotein AIV	S	Sporadik, yaşlanma ile ilişkili
AGel	Gelsolin	S	Ailevi
ALys	Lizozim	S	Ailevi
AFib	Fibrinogen $\alpha$ -zincir	S	Ailevi
ACys	Sistatin C	S	Ailevi
ABri	ABriPP	S	Familial demans
ALect2	Lökosit kemotaktik faktör 2	S	Böbrek (esas olarak)
ADan*	ADanPP	L	Familial demans
A $\beta$	A $\beta$ protein prekürsör (A $\beta$ PP)	L	Alzheimer hastalığı, yaşlanma
APrP	Prion protein	L	Spongiform ensefalopati
ACal	(Pro)calcitonin	L	C hücreli tiroid tümörleri
AIAPP	Adacık amiloid polipeptidi	L	Langerhans Adacıkları Insulinoma
AANF	Atrial natriüretik faktör	L	Kardiak atrium
APro	Prolaktin	L	Hipofiz, yaşlanma Prolaktinoma
Alns	Insülin	L	İatrojenik
AMed	Lactadherin	L	Senile aortik, media
AKer	Kerato-epithelin	L	Kornea, ailevi
ALac	Laktoferrin	L	Kornea
AOaap	Odontogenic ameloblast-ilişkili protein	L	Odontogenik tümör
ASeml	Semenogelin I	L	Vezikula seminalis

Lokalize amiloidozisin en sık saptandığı lokalizasyon mediasten ve retroperitondur. Üriner sistemde ilk kez 1897 yılında Solomin tarafından 137 olguda tanımlanan lokalize amiloidozis, günümüze kadar gelen süre zarfında başta mesane olmak üzere genitoüriner sistemin diğer lokalizasyonlarında da bildirilmiştir. Lokalize amiloidozun patogenezi net olarak aydınlatılmamakla birlikte kronik ve tekrarlayan inflamasyonla (lenfoplazmositer hücrelerin göçü, anormal monoklonal proliferasyon, hafif zincir üretimi ve lizozomal bozunma sonucu hafif zincirlerin amiloid dönüştürülmesi) ilişkili olabileceği düşünülmektedir<sup>6,9,11</sup>.

Vezikula seminaliste görülen lokalize amiloidoziste biriken amiloid proteininin semenogelin I (Asem) olduğu gösterilmiştir. Semenogelin I'in vezikula seminalis ve vas deferens epitelini tarafından üretilen seminal sıvının önemli bir bileşenidir ve ana sekresyonun N-terminal ucu ile aynı polipeptit fragmanlarından oluştuğu bildirilmektedir<sup>12</sup>. Rath-Wolfson ve ark.'larının yayınlamış olduğu 5 olgudan oluşan seride olguların tamamında amiloid birikiminin vezikula seminalis, duktus deferens ve ejakülatör duktus olmak üzere üç ayrı lokalizasyonda da mevcut olduğu görülmüştür. Bundan yola çıkarak bu olguların vezikula seminalis amiloidozisi yerine seminal tract amiloidozisi olarak adlandırılması önerilmiştir<sup>13</sup>. Bizim serimizde de vezikula seminalisin yanı sıra duktus deferens tutulumu olguların yarısında saptanmıştır.

Vezikula seminaliste lokalize amiloidozis insidansı otopsi serilerinde %9-16 olarak bildirilmiştir<sup>14</sup>. Kee ve ark.'larının 447 olgudan oluşan serisinde ise insidans değeri %4,7 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada Kore ve Amerika kökenli olgularda insidans oranlarının değiştiği ve Kore kökenli olgularda Amerika kökenlilere göre lokalize amiloidozis insidansının daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>15</sup>. Vezikula seminaliste lokalize amiloidozisin görülme insidansının yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir. Pitkänen ve ark.'larının 34 olguda tanımladıkları vezikula seminalis yerleşimli lokalize amiloidozis olgularının %21'inin 75 yaşının üzerinde olduğu saptanmıştır ve olguların dağılımı 46 ile 98 arasında değişmektedir<sup>16</sup>. Bizim serimizde olguların ortalama tanı yaşı 68±8,1 olarak saptanmıştır.

Vezikula seminaliste lokalize amiloidozis genellikle alt üriner sistem semptomları veya rutin kontroller esnasında PSA değerlerinin yüksek olması nedeniyle yapılan prostat iğne biyopsilerinde insidental olarak saptanmaktadır. Lokalize amiloidozisin hemospermi veya suprapubik ağrı şikayetlerine neden olabileceğine dair çalışmalarda mevcuttur<sup>17,18</sup>. Malignite gelişimi ile lokalize amiloidozis arasında bir neden sonuç ilişkisi bulunmamakla birlikte lokalize amiloidozis kitlesel bir lezyona yol açarak maligniteyi taklit eder klinik ve radyolojik bulgulara neden olabilmektedir. Bu olgularda malignite ekartasyonu için biyopsi yapılması önerilmektedir<sup>19</sup>. Bizim serimizde olgularımızın 4'ü rutin tetkikler esnasında PSA değerlerinin yüksek

olarak saptanması, 3'ü alt üriner sistem semptomları, 2'si ise hematüri şikayeti ile kliniğe başvururken, 1 olgunun başvuru şikayeti saptanamamıştır.

Lokalize amiloidozis tanısı histopatolojik, immünohistokimyasal ve histokimyasal incelemeye dayanmaktadır. Histopatolojik değerlendirmede vezikula seminaliste amorf, aselüler, hyalen, eozinofilik materyalin subepitelyal birikimi izlenmektedir. Sistemik amiloidozisten farklı olarak, vezikula seminalis yerleşimli lokalize amiloidozis olgularında parankim ve damar duvarlarında birikim saptanamamaktadır. Kongo red boyaması ile ışık mikroskopunda kiremit kırmızısı olarak saptanan amiloid, polarize ışık altında incelendiğinde elma yeşili refle vermesi ile kesin tanı almaktadır. Vezikula seminalis yerleşimli lokalize amiloidozis olgularında biriken amiloid, AA amiloid gibi potasyum permanganata duyarlıyken; amiloid A, Kappa zinciri, Lambda zinciri, beta 2 mikroglobulin ve prealbumin gibi maddelere karşı immünreaktivite göstermez. İmmünohistokimyasal olarak AA amiloid, Lambda ve Kappa boyaları ile pozitif boyanmaması diğer amiloidozlardan ayırımında önemli bir özelliktir<sup>5,20,21</sup>. Sonuç olarak, lokalize amiloidozis çok farklı lokalizasyonlarda saptanabilmekle birlikte vezikula seminalis ve duktus deferens lokalizasyonunda nispeten nadirdir. Mesane başta olmak üzere genitoüriner sistem yerleşimli lokalize amiloidozislerin kitle lezyona yol açarak klinik ve radyolojik olarak maligniteyi taklit edebilen lezyonlara yol açmaları önemlerini bir kat daha arttırmaktadır. İnsidental saptananbu lezyonlar biyopsi örneklerini değerlendirilirken akılda bulundurulmalı ve amiloid birikimi açısından kuşku uyandıran olgular Kongo red histokimyasal boyaması ve AA amiloid immünohistokimyasal boyaması yapılarak değerlendirilmelidir. Primer lokalize amiloidozis saptanan olgular iyi prognoza sahip olup rezeksiyon sonrası ek tedavi ihtiyaçları bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

1. Iannuzzi C, Maritato R, Irace G, Sirangelo I. Misfolding and amyloid aggregation of apomyoglobin. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 9;14(7):14287-300. doi: 10.3390/ijms140714287.
2. Raja K, Ahmed E, Mubarak M, Iqbal T, Hassan SM. Primary localized amyloidosis of urinary bladder: a case report and review of literature. *Nephrourol Mon*. 2013 Nov;5(5):994-6. doi: 10.5812/numonthly.10870. Epub 2013 Nov 13.
3. Bayrak Ö, Bozdağ Z, Urgan G, Yağcı F. Primary amyloidosis of the bladder mimicking bladder tumor. *Turk J Urol*. 2014 Mar;40(1):59-61. doi: 10.5152/tud.2014.65632.
4. Altwaigi A. Primary amyloidosis of the urinary bladder presenting as painless hematuria. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2011 Jul;5(2):181-5.
5. Argon A, Sımsır A, Sarsık B, et al. Amyloidosis of seminal vesicles; incidence and pathologic characteristics. *Turk Patoloji Derg* 2012;28:44-48.
6. Monge M, Chauveau D, Cordonnier C, et al. Localized amyloidosis of the genitourinary tract: report of 5 new cases and re-



## Lokalizasyon Amiloidozisi

- view of the literature. *Medicine* (Baltimore). 2011 May;90(3):212-22. doi: 10.1097/MD.0b013e31821cbdab.
7. Pepys MB. Amyloidosis. *Annu Rev Med*. 2006;57:223-41.
  8. Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda S, Merlini G, Saraiya MJ, Westermark P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010 Sep;17(3-4):101-4. doi: 10.3109/13506129.2010.526812. Epub 2010 Nov 2.
  9. Krishnan J, Chu WS, Elrod J P, Frizzera G. Tumoral Presentation of Amyloidosis (Amyloidomas) in Soft Tissues: A report of 14 cases. *Am J Clin Pathol* 1993;100:135-44.
  10. Kato H, Toei H, Furuse M, Suzuki K, Hironaka M, Saito K. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder. *Eur Radiol* 2003, 13: L109-L112.
  11. Borza T, Shah RB, Faerber GJ, Wolf JS Jr. Localized amyloidosis of the upper urinary tract: a case series of three patients managed with reconstructive surgery or surveillance. *J Endourol*. 2010 Apr;24(4):641-4. doi: 10.1089/end.2009.0383.
  12. Linke RP, Joswig R, Murphy CL, et al. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. *J Lab Clin Med* 2005, 145: 187-193.
  13. Rath-Wolfson L, Bubis G, Shtrasburg S, Shvero A, Koren R. Seminal Tract Amyloidosis: Synchronous Amyloidosis of the Seminal Vesicles, Deferent Ducts and Ejaculatory Ducts. *Pathol Oncol Res*. 2017 Oct;23(4):811-814. doi: 10.1007/s12253-017-0193-7. Epub 2017 Jan 17.
  14. Jun SY, Kim KR, Cho KS, Ro JY. Localized amyloidosis of seminal vesicle and vas deferens: report of two cases. *J Korean Med Sci*. 2003 Jun;18(3):447-51.
  15. Kee KH, Lee MJ, Shen SS, et al. Amyloidosis of seminal vesicles and ejaculatory ducts: a histologic analysis of 21 cases among 447 prostatectomy specimens. *Ann Diagn Pathol* 2008, 12: 235-238.
  16. Pitkänen P, Westermark P, Cornwell GG, Murdoch W. Amyloid of the seminal vesicles. A distinctive and common localized form of senile amyloidosis. *Am J Pathol*. 1983 Jan;110(1):64-9.
  17. Yang Z, Laird A, Monaghan A, Seywright M, Ahmad I, Leung HY. Incidental seminal vesicle amyloidosis observed in diagnostic prostate biopsies--are routine investigations for systemic amyloidosis warranted? *Asian J Androl*. 2013 Jan;15(1):149-51. doi: 10.1038/aja.2012.125. Epub 2012 Dec 10.
  18. Schaeffer EM, Epstein JI, Walsh PC. Amyloidosis of the seminal vesicle and hematospermia. *J Urol*, 171 (2004), p. 2382.
  19. Kawashima A, Alleman WG, Takahashi N, Kim B, King BF Jr, LeRoy AJ. Imaging evaluation of amyloidosis of the urinary tract and retroperitoneum. *Radiographics*. 2011 Oct;31(6):1569-82.
  20. Botswik DG, Cheng L. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd edition. China;2008. 584-85.
  21. Uysal V, Kılıçarslan I. Vezikula Seminalis Amiloidozu (14 Vakada Histokimyasal ve İmmünohistokimyasal İnceleme). *Türk Patoloji Dergisi*. 1998;14-1:15-6.



ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Panik Atak Tanısı Alan Hastaların Acil Servise Başvurma Sıklıkları ve Başlatan Stres Etkenleri\*

Burcu ARKAN<sup>1</sup>, Elif ÜNSAL AVDAL<sup>2</sup>, Berna Nilgün ÖZGÜR SOY URAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>2</sup> Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, İzmir.

### ÖZET

Panik atak tanısı alan hastaların acil servise başvurma sıklıkları ve başlatan stres etkenlerinin incelenmesi amacıyla retrospektif olarak planlanmıştır. Çalışmanın örneklemini, 2010 ile 2016 arasında bir üniversite hastanesinin acil servisine panik atak nedeniyle başvuran 20 ile 79 yaş arası toplam 300 hasta oluşturmuştur. Tanımlayıcı verilerin analizinde sayı yüzde analizleri kullanılırken; kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ise ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen 300 panik atak tanısı almış hastanın %69,1'i kadın, %30,9'u erkektir. Panik atak nedeniyle acil servise başvuran hastaların yıllara göre başvurma sıklıkları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.001). Panik ataklarını başlatan stres etkenleri geriye dönük incelendiğinde ise; %35 oranında yeni kanser tanısı almış olma olduğu belirlenmiştir. Araştırma ülkemizde ilk kez acil servislerde panik atak tanılı hastalara yönelik yapılan bir kohort çalışması niteliğindedir. Bu nedenle; çok merkezli, geniş katılımlı toplum temelli araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil Servis. Panik Atak. Stres Etkeni.

### The Emergency Service Application Frequency of Patients with Panic Attack and Triggering Stressors

### ABSTRACT

This retrospective study was designed to investigate the frequency of emergency service visits of the panic attack patients and triggering stressors. In this retrospective study, the sample consisted of 300 panic attack patients between the ages of 20 and 79, who applied to the emergency service of a university hospital between the years of 2010 and 2016. Percentage analysis was used for the analysis of descriptive data while Chi-square analysis was used for the analysis of the rates of categorical variables in the groups. 9.1% of the participated patients were female while 30.9% of them were male. It was found that there was a significant difference between the frequency of emergency service applications due to panic attacks by years (p=0.001). When the stressors triggering panic attacks were examined retrospectively, it was determined that being diagnosed with cancer triggered 35% of panic attacks. The study is the first cohort study conducted with the panic attack patients in emergency departments in Turkey. Therefore, there is a need for multi-center, well attended population based studies.

**Key Words:** Emergency Service. Panic Attack. Stressors.

Beklenmedik ataklarla çarpıntı, terleme, titreme, nefes darlığı, boğuluyor gibi olma, göğüs ağrısı ya da göğüste sıkışma gibi fizyolojik ve bilişsel belirtilerle karakterize psikiyatrik bozukluklar “panik bozukluk

(PB)” olarak tanımlanmaktadır. Aniden ortaya çıkan çok şiddetli kaygı nöbetleri ise “panik atak (PA)” olarak ifade edilmektedir. PB’nin fizyolojik ve bilişsel belirtileri arasında; baş dönmesi, bayılma hissi, bulantı, abdominal huzursuzluk, üşüme, ürperme, ateş basması, uyuşmalar, kontrolü kaybetme korkusu ve ölüm korkusu sayılmaktadır. Kendiliğinden oluşan panik atağın nedeni hastalar tarafından açıklanamasa da, yaşanan belirtiler “ölmek, başına kötü bir şey gelmek ya da akıl sağlığını yitirmek” şeklinde yorumlanmakta ve buna bağlı olarak çok daha yoğun bir korku yaşanmaktadır<sup>1-4</sup>.

Toplumun %2-4’ünü etkileyen PB, ergenlik döneminde ve genç erişkinlikte, 30’lu yaşlarda başlayıp, yaş arttıkça görülme sıklığı azalmaktadır<sup>5</sup>.

Geliş Tarihi: 18 Ocak 2019  
Kabul Tarihi: 21 Şubat 2019

\* 4. Ulusal Acil Hemşireliği Kongresi’nde (11-13 Mayıs 2017, Ankara) Sözlü bildiri olarak sunulmuş ve Sözel Bildiri Birincilik Ödülü almıştır.

Dr. Burcu ARKAN  
Bursa Uludağ Üniversitesi,  
Sağlık Bilimleri Fakültesi,  
Psikiyatri Hemşireliği Anabilim Dalı  
Bursa  
Tel.: 0532 776 48 43  
E-posta: arkanburcu@yahoo.com

Ani olarak ortaya çıkan ve zaman zaman da yineleyici olarak görülen anksiyete atakları ile karakterize PB'de, hastalığın başlangıcından aylar öncesinde önemli bir olayın yaşanması hastalığı ortaya çıkaran bir neden olarak değerlendirilmiştir. PB tanısı alan hastaların, yaklaşık %80'inde, yaşanan ilk panik atak öncesi bir yılda mekânsal değişiklik, göç, ilişkisel problemler, ayrılık, sevilen değer verilen birinin ölümü ya da hastalığı, ekonomik problemler, başarısızlıklar gibi bir ya da daha fazla yaşamı derinden etkileyen olayın olabileceği bildirilmiştir<sup>1,4,6</sup>.

Tedavi edilmezse ciddi morbiditeye, sakatlıklara ve gereksiz tıbbi tedavilerden kaynaklanan risklere, tıbbi kaynakların çokça kullanılmasına ve intihar eğiliminin artmasına yol açan PB, önemli düzeyde tıbbi bakıma başvurmayı gerektiren, fonksiyon bozukluğu ve tıbbi olarak açıklanamayan şikayetlerle ilişkili yaygın bir psikiyatrik bozukluktur. Hastaların %32'si acil servise, %35'i birinci basamak sağlık merkezlerine ve %26'sı da ruh sağlığı merkezlerine başvurmaktadır<sup>7</sup>.

PB olan hastaların, psikiyatrik ve psikiyatrik olmayan problemler için acil servise başvuruları, rutin poliklinik kontrollerinden daha fazladır. Çoğunlukla organik patolojilerin ele alındığı acil servis ortamlarında, somatik bir semptom ile başvuran hastalarda bu tür semptomlar dikkate alınmayabilir<sup>8</sup>. Ancak kalp ile ilişkili olmayan göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran hastalar arasında PB görülme sıklığının hiç de azımsanmayacak oranda %12-41 arasında değiştiği saptanmıştır<sup>9-12</sup>. PA'a sebep olabilecek durumların bir kısmı günlük yaşamın gerektirdiği durum ve davranışlardan oluşurken, bir kısmı da tıbbi durumlardan kaynaklanabilir ve bu tıbbi durumlar hastaneye başvurmayı gerektirebilir.

Hipoglisemi, tiroid bezinin aşırı / yetersiz çalışması, bazı kalp, akciğer, endokrin ve enfeksiyon hastalıkları, epilepsi, multipl skleroz ve bazı nörolojik hastalıklar, alkol, kafein, kokain, uyarıcı amfetamin ve benzeri maddelerin alımı, vitamin eksiklikleri, anemi, kortizol hormonu yüksekliği, beyin tümörleri gibi birçok tıbbi duruma bağlı olarak yaşanan sorunlar PA'yı da tetikleyerek hastaların başta acil servis olmak üzere, diğer ilgili polikliniklere başvurmasını gerektirmektedir. Panik bozuklukta travma sonrası stres bozukluğu, sosyal fobi ve diğer fobiler, madde kullanımı ya da bedensel bir hastalığa bağlı kaygı bozuklukları da görülebilmektedir<sup>13</sup>.

Bilişsel ve fiziksel belirtileri olan PB'ta anksiyete atakları nedeniyle hastalar acil servise başvurmaktadır. Ancak henüz PB tanısı almayan hastalar için ilk tanıyı koymak acil servis ortamında oldukça güçtür. Acil servise başvuran PB olan hastaların %98'ine PB tanısı konulamamıştır. Var olan şikâyetler organik başka patolojileri düşündürmektedir<sup>7</sup>. PA belirtilerinin hızla ve aniden ortaya çıkması myokart infarktüsü riskini

arttırabileceğinden organik patolojilere yönelik değerlendirmelerin yapılması da önem taşımaktadır.

Zane ve arkadaşlarının acil servise PB nedeniyle başvuran hastaları inceledikleri çalışmada<sup>8</sup>; PB olan hastaların %39'unun acil servise son bir yılda 4 veya daha fazla sayıda başvurduğu, 100 PB hastasının sadece ikisinin primer olarak PB tanısı nedeniyle acil servise geldiği ve %10'unun ambulans ile acil servise getirildiği, özellikle gece saat 11.00'dan sonra başvuruların PB olan hastalar arasında anlamlı olarak yüksek olduğu, buna karşın primer tanısı ile PB tanısıyla başvuranlar arasında bir ilişki olmadığı saptanmıştır<sup>7</sup>.

Literatürde, acil servise PB nedeniyle başvuran hastalarla ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Bunun dışında yapılan çalışmaların ise, PB ile göğüs ağrısı ilişkisine yönelik olduğu görülmüş; ancak daha önceden PB tanısı almış olan hastaların acil servise başvurma sıklıkları ve bu atakları başlatan stres etkenlerinin incelenmesine yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın, ilk olması nedeniyle literatüre önemli katkı sağlayacağı ve diğer çalışmalara ışık tutacağı düşünülmektedir.

Araştırmanın amacı daha önce panik atak tanısı alan hastaların acil servise başvurma sıklıkları ve başlatan stres etkenlerini incelemektir.

## Gereç ve Yöntem

Daha önce panik atak tanısı alan hastaların acil servise başvurma sıklıkları ve başlatan stres etkenlerinin incelenmesi amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

Araştırma bir üniversitesi hastanesinin acil servisinde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmanın örneklemini, 2010 ile 2016 arasında bir üniversite hastanesinin acil servisine panik atak nedeniyle başvuran 20 ile 79 yaş arası toplam 300 hasta oluşturmuştur.

### Dahil Olma kriterleri

- 18 yaş üstü olmak,
- Daha önceden panik bozukluk tanısı almış olmak
- Geçirilen panik atak nedeniyle acil servise başvurmak olarak belirlenmiştir.

Dahil olma kriterleri dışında yer alanlar araştırma dışı bırakılmıştır.

Verilerin toplanmasında acil servis arşiv bilgilerinden yararlanılmıştır. Arşiv hasta bilgi sisteminden hastaların sosyodemografik özellikleri, panik atak yaşama sıklıkları ve stres etkenleri olarak incelenmiştir.

Tanımlayıcı verilerin analizinde sayı yüzde analizleri kullanılırken; kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ise ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar %95 (p<0.05) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Panik Atak Tanısı Alan Hastalar

Araştırma için Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Yayın Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır (Sayı: FR-HYH-19-2010-0765).

### Bulgular

Araştırmaya dahil edilen acil servise panik atak nedeniyle başvuran hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde; yaş ortalaması: X:32 +/- SS: 9.1, %69,1'nin kadın olduğu bulunmuştur. Kadınların; 34'ü (%36,2) ilkokul, 27'si (%28,7) lise, 10'u (%10,6) üniversite mezunu iken, 23'ünün de (%24,5) yalnız okuma-yazma bildiği saptanmıştır. Erkeklerin; 15'i (%35,7) lise, 13'ü (%31) ilkokul, 5'i (%11,9) üniversite mezunu iken, 9'unun ise (%21,4) yalnız okuma-yazma bildiği belirlenmiştir.

Panik atak nedeniyle acil servise başvuran hastaların yıllara göre başvurma sıklıkları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.002; p=0.001). Buna göre 2015-2016 yılları arasında acil servise dört kez ve üzeri panik atak şikâyetiyle başvuran hasta sayısı %72 oranındadır (Tablo I).

Hastaların panik ataklarını başlatan stres etkenleri geriye dönük incelendiğinde ise; %35'i yeni kanser tanısı almış olma, %32'si işine son verilme, %12'si nedeni belli olmayan ölüm korkusu, %11'i kalabalık bir ortamda olma, %10'u ise tek başına evde olma olarak belirtmişlerdir (Tablo II).

### Tartışma

Bu çalışma daha önce psikiyatri servislerinde yapılan birçok çalışma sonucunu doğrular nitelik taşımakla birlikte ülkemizde ilk kez acil servislerde panik atak tanılı hastalara yönelik yapılan bir kohort çalışması niteliğindedir. Yapılan literatür incelemesinde de dünyada bu çalışmaya benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışmada dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri incelendiğinde %69,1'nin kadın olduğu bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına paralel olarak diğer çalışmalardan elde edilen sonuçlar şöyle ifade edilebilir; 1998 yılında yapılan Türkiye Ruh Sağlığı Profili Araştırmasında panik bozukluk yaygınlığının kadınlarda yüksek oranda olduğu belirlenmiştir<sup>14</sup>. Benzer olarak Etik ve ark.'larının<sup>15</sup> panik bozukluğu olan hastaların hastalıkları ile yaşamsal olaylar arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada da 85 hastadan 62'sinin kadın, Sarp ve ark.'ları tarafından 2010<sup>16</sup> yılında panik bozukluğu (PB) olan bir grup hastada, panik atak belirtilerinin dağılımını, PB'nin olası alt tiplerini ve bu alt tiplerle ilişkili klinik özelliklerinin araştırıldığı çalışmada da örneklem grubunun %56,2'sinin kadın olduğu, Keskin ve ark.'larının 2012<sup>17</sup> yılında ruhsal bozuklukların yaygınlığı, cinsiyetlere göre dağılımı ve psikiyatrik destek alma ile ilişkisini inceledikleri çalışmada da kadınlarda panik bozukluk görülme sıklığının erkeklere oranla

**Tablo I.** Yıllara Göre Panik Atak ile Acile Başvuran Hastaların Karşılaştırılması (n:300)

Panik Atak ile Acile Başvuru Sayısı	1' Grup (2010-2011)		2' Grup (2011-2012)		3' Grup (2012-2013)		4. Grup (2013-2014)		5. Grup (2014-2015)		6. Grup (2015-2016)		p değeri
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
1 kez	5	%10	4	%8	5	%10	6	%12	7	%14	2	%4	p: 0.211
2 kez	23	%46	17	%34	10	%20	12	%24	6	%12	5	%10	p: 0.002
3 kez	10	%20	11	%22	12	%24	8	%16	9	%18	7	%14	p: 0.114
4 kez ve üzeri	12	%24	14	%28	23	%46	24	%48	28	%56	36	%72	p: 0.001
TOPLAM	50	%100	50	%100	50	%100	50	%100	50	%100	50	%100	300

**Tablo II.** Panik Atak ile Acile Başvuran Hastaların Stres Etkenleri (n:300)

Panik Atak ile Acile Başvuranların Stres Etkenleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yeni Kanser Tanısı Almış Olma	105	35
İşine Son Verilmesi	96	32
Ölüm Korkusu	36	12
Kalabalık Ortamda Olma	33	11
Tek Başına Evde Olma	30	10
TOPLAM	300	100

daha fazla olduğu saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar çalışmamızın sonuçlarını destekler niteliktedir. Panik bozukluğun kadınlarda görülme sıklığının fazla olmasının nedeni tam olarak açıklanamazken, kadınların çocukluktan itibaren maruz kaldıkları cinsel ve fiziksel şiddetin önemli yer tuttuğu, sosyal ve cinsel ayrımcılığa maruz kalması nedeniyle kadının ruh sağlığını korumasının çok kolay olmadığı düşüncesi ile açıklanabilir.

Bu çalışmada hastaların yıllara göre acil servise başvurma sıklıkları incelendiğinde 2015-2016 yılları arasında dört kez ve üzeri panik atak şikâyetiyle başvuran hasta oranı %72'dir. Literatür incelendiğinde

genellikle acile başvuran hastaların profili, başvuru nedenleri ve başvurunun uygunluğunun değerlendirildiği çalışmalar yer almaktadır<sup>18-20</sup>. Başvuru sıklığı ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır. Kronik bir hastalık olan panik bozukluğunun gidişi kişiden kişiye değişiklik gösterebilmektedir. İki yıllık bir izlemin sonuçları panik bozukluğunda iyi bir prognoza işaret ederken, uzun süreli izlem çalışmalarından elde edilen sonuçlar çok da yüz güldürücü değildir<sup>21-23</sup>. 4-6 yıllık tedavi sonrası izlem çalışmasında, olguların %30'unun iyileştiği, %40-50'sinin belirtileri tam kaybolmadan düzeldiği, %20-30'unun belirtilerinin aynı kaldığı ya da daha kötüleştiği görülmüştür<sup>24,25</sup>. Bu bulgu da hastalığın prognozu ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızda hastaların panik ataklarını başlatan nedenler arasında yeni kanser tanısı almış olma, işine son verilme ve ölüm korkusu gibi nedenler ilk 3 sırada yer almaktadır. Bu bulguya benzer olarak 2007 yılında Etik ve ark.'ları tarafından 85 Panik Bozukluğu tanısı koyulan hastalarda çocukluk dönemi ve ilk atak öncesi erişkin dönemdeki olumsuz yaşam olaylarının değerlendirildiği çalışmada da ilk üç sırada hastaların maddi durumlarında kötüleşme, taşınma-okul değiştirme, bir aile üyesinin ölümü olarak olumsuz yaşam olaylarını tarif etmişlerdir<sup>15</sup>. Bu sonuç bizim çalışma verimizi destekler niteliktedir. Türkiye'de panik atak ya da panik bozukluk üzerine yapılmış araştırmaların sayısı azdır. Araştırmaların çoğunluğunda örneklem ayakta başvuran hastalardan oluşmaktadır<sup>26</sup>. Bu nedenle bulguların topluma genellenebilirliği sınırlıdır. Yapılmış çalışmalarda elde edilen veri havuzuna dayanarak Türkiye'deki panik bozuklukların yaygınlığı, sosyo-demografik değişkenlerle ilişkileri, etioloji, kültürel unsurlarla ilişkisi hakkında yeterli değerlendirme yapmak olası değildir.

## Sonuç

Bu çalışmada acil servislere başvuran panik atak geçiren hastaların büyük bir çoğunluğunun kadın olduğu, bu hastaların 4 ve üzeri atak geçirdiği ve yeni kanser tanısı almış olmanın panik atağı başlatan nedenler arasında birinci sırada yer aldığı belirlenmiştir. Araştırma ülkemizde ilk kez acil servislere panik atak tanılı hastalara yönelik yapılan bir kohort çalışması niteliğindedir. Bu nedenle; çok merkezli, geniş katımlı toplum temelli araştırmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

## Kaynaklar

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock Psikiyatri: Davranış Bilimleri ve Klinik Psikiyatri çev: Ali Bozkurt. Ankara: Güneş Tıp Kitapevi, 2016.
2. Tamam L. Panik Bozukluk. Actual Medicine 2009;32-38.

3. Altıntaş EY. Panik Bozuklukta Yaşam Kalitesi: 3 Aylık İzlem. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi, 2006.
4. Alkın T. Birinci Basamakta Panik Bozukluğu Tedavisi. Klinik Psikiyatri 2002;Ek 3:22-31.
5. Öztürk O, Uluşahin A. Ruh sağlığı ve bozuklukları. Ankara: Tuna Matbaacılık, 2015.
6. Uhde TW, Boulenger JP, Roy-Byrne PP, Geraci MF, Vittone BJ, Post RM. Longitudinal course of panic disorder: clinical and biological considerations. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1985;9:39-51.
7. Zane RD, McAfee AT, Sherburne S, Billeter G, Barsky A. Panic Disorder and Emergency Services. Acad Emerg Med 2003;10(10):1065-1069.
8. Harvison KW, Woodruff-Borden J, Jeffery SE. Mismanagement of Panic Disorder in Emergency Departments: Contributors, Costs, and Implications for Integrated Models of Care. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 2004;11(3):217-232.
9. White KS, Raffa SD, Jakle KR, Stoddard JA, Barlow DH, Brown TA, et al. Morbidity of DSM-IV Axis I disorders in patients with noncardiac chest pain: psychiatric morbidity linked with increased pain and health care utilization. J Consult Clin Psychol 2008;76:422-30.
10. Dammen T, Arnesen H, Ekeberg O, Friis S. Psychological factors, pain attribution and medical morbidity in chest-pain patients with and without coronary artery disease. Gen Hosp Psychiatry 2004;26:463-9.
11. Düzyürek S. Organik bir nedenle açıklanamayan göğüs ağrısından yakınan ve göğüs ağrısı koroner arter darlığına bağlı olan hastaların psikiyatrik morbidite açısından karşılaştırılması. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, 2003.
12. Fleet RP, Martel JP, Lavoie KL et al. Nonfearful panic disorder a variant of panic in medical patients? Psychosomatics 2000;41:311-320.
13. Özkan S. Panik Atak ve Panik Bozukluk. Available from: <https://www.humanitepsikiyatri.com/wp-content/uploads/2018/01/panik-atak-ve-panik-bozukluk-kitap.pdf>. Erişim T: 01.10.2018.
14. Erol N, Kılıç C, Ulusoy M, Keçeci M, Şimşek Z. Türkiye Ruh Sağlığı Profili. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü. Available from: <https://tr.scribd.com/doc/118803955/Turkiye-Ruh-Sa%C4%9Fl%C4%B1%C4%9F%C4%B1-Profil-Raporu-1998>. Erişim Tarihi:01.01.2019
15. Etik Ç, Taner E, Aslan S, Işık E. Panik Bozukluğu: Solunumsal Alt Tipler, Yakın ve Geçmiş Yaşam Olaylarının Rolü. Yeni Symposium 2007;45(3):128-133.
16. Sarp A, Arık AC, Güz H, Şahin AR, Abanoz Z. Panik Bozukluğunda Olası Alt Tipler. Türk Psikiyatri Dergisi 2010;21(4):269-79
17. Keskin A., Ünlüoğlu İ., Bilge U., Yenilmez Ç. Ruhsal Bozuklukların Yaygınlığı, Cinsiyetlere Göre Dağılımı ve Psikiyatrik Destek Alma ile İlişkisi. Nöropsikiyatri Arşivi 2013;50:344-351.
18. Özşaker E, Demir-Korkmaz F, Dölek M. Acil Servise Başvuran Yatılı Hastaların Bireysel Özelliklerinin ve Başvuru Nedenlerinin İncelenmesi. Turkish Journal of Geriatrics 2011;14(2):128-134.
19. Köse A, Köse B, Öncü MR, Tuğrul F. Bir devlet hastanesi acil servisine başvuran hastaların profili ve başvurunun uygunluğu. Gaziantep Tıp Dergisi 2011;17(2):57-62
20. Oktay E. Türkiye'de Acil Servise Başvuran Hastaların Profilleri Available from: <http://www.kvakademi.org/giris/KPDDa-ta/userfiles/file/OktayBulten14.pdf>. Erişim Tarihi:12.12.2018.

## Panik Atak Tanısı Alan Hastalar

21. Coryell W, Noyes R, Clancy J. Panic disorder and primary unipolar depression: a comparison of background and outcome. *J Affect Disord* 1983;5:311-317.
22. Noyes R, Reich J, Christiansen J, et al. Outcome of panic disorder. Relationship to diagnostic subtypes and comorbidity. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:809-818.
23. Faravelli C, Paterniti S, Scarpato MA. 5-year prospective, naturalistic follow-up study of panic disorder. *Compr Psychiatry* 1995;36:271-277.
24. Katschnig H, Amering M, Stolk JM, Ballenger JC. Predictors of quality of life in a long-term follow-up study of panic disorder patients after a clinical drug trial. *Psychopharmacol Bull* 1996; 32:149-155.
25. Roy-Byrne PP, Cowley DS. Course and outcome in panic disorder: a review of recent follow-up studies. *Anxiety* 1995; 1:150-160.
26. Binbay, T ve ark. Türkiye'de Psikiyatrik Epidemiyoloji: Yakın Zamanlı Araştırmalarda Temel Bulgular ve Gelecek İçin Öneriler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2013;24:1-11.





ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## Acil Serviste Patoloji Saptanmayan Elektrokardiyografilerin Tekrar Yorumlanması ve Çıkan Sonuçların Analizi

Yalçın KATI<sup>1</sup>, Vahide Ashhan DURAK<sup>2</sup>, Erol ARMAĞAN<sup>2</sup>, Halil KAYA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> İnegöl Devlet Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Bursa

### ÖZET

Acil servise başvuran hastaların patolojilerinin değerlendirilmesinde elektrokardiyografi önemli bir unsurdur. Elektrokardiyografinin doğru ve zamanında yorumlanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklar ve elektrolit değişiklikleri için önemlidir. Tanıda yeni ve pahalı teknolojik gelişmelere karşın, elektrokardiyografi, akut miyokard infarktüsü tanısında hem invaziv olmaması hem de ucuz olması nedeniyle belirgin ve hayati rolünü sürdürmektedir. Çalışmamıza 01.12.2015 – 30.05.2016 tarihleri arasında bir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği'ne başvuran, triaj alanı dikkate alınmaksızın değerlendiren doktoru tarafından elektrokardiyografi çekilmesi uygun görülmüş ve elektrokardiyografilerinde acil patoloji saptanmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma protokolü prospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların %93.6'sında herhangi bir kronik hastalık bulunmadığı, %4.9'unun hipertansiyon hastası olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmaya alınan elektrokardiyografilerin %96.1 oranında sinüs ritminde olduğu saptanmıştır. En sık olarak %9,8 oranla P dalga morfolojisinde patolojik bulgular tespit edilmiştir. En sık saptanan patolojik tanı %9,2 ile *P mitrale* olmuştur. Değerlendiren doktorlar bakımından ritm, hız, PR, QTc, Aks, P dalgası ve ST segmenti değerlendirmeleri oranları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Acil servislerde çalışmakta olan tüm hekimlerin için elektrokardiyografi değerlendirme eğitimi almış olmak son derece önemlidir. Bu eğitimler hem atlanabilecek veya yanlış tanı koyulabilecek elektrokardiyografilerin daha doğru değerlendirilmesini hem de klinik olarak önemsenmeyecek patolojik bulguların hakkında farkındalık sağlayarak doğru polikliniklere yönlendirip koruyucu sağlık hizmeti verilmesini sağlamaya yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil servis. Elektrokardiyografi. Patolojik bulgu.

### The Re- Interpretation and Analysis of Results of Non-Pathological Electrocardiographies in Emergency Department

### ABSTRACT

Electrocardiography (ECG) is an important factor in the evaluation of the pathology of patients who are referred to the emergency department. Correct and timely interpretation of electrocardiography is important for potentially life threatening cardiovascular diseases and electrolyte changes. Despite new and expensive technological developments in diagnosis, electrocardiography continues to be evident and vital because it is both non-invasive and inexpensive in the case of acute myocardial infarction. In our study, the patients with no pathologic electrocardiography findings in a Training and Research Hospital emergency medicine department without consideration of the triage area, (between 01.12.2015 - 30.05.2016) were included The study protocol was designed as prospective, descriptive and observational. As results, 93.6% of the patients had no chronic diseases and 4.9% were hypertensive patients. Electrocardiographies were detected as sinus rhythm in 96.1% of the patients. Pathological findings were found in P wave morphology as 9.8%. The most frequent pathologic diagnosis was P mitrale as 9.2%. The difference between ratios, rates, PR, QTc, Axis, P wave and ST segment ratings was found to be statistically significant in terms of the evaluating physicians. All physicians working in emergency departments should be provided with occasional electrocardiography training. These trainings will help to evaluate electrocardiographies that can be skipped or misdiagnosed as well as to provide correct healthcare services by providing accurate awareness of pathologic findings that will not be considered clinical clinically.

**Key Words:** Emergency service. Electrocardiography. Pathological findings.

Geliş Tarihi: 22 Kasım 2018  
Kabul Tarihi: 25 Şubat 2019

Dr. Vahide ASLIHAN DURAK  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Acil Tıp Anabilim Dalı,  
Bursa.  
Tel.: 0532 446 25 12  
E-posta: aslidurakis@hotmail.com

Acil servise birçok farklı sebepten hasta başvurmakta-  
dır. Ülkemizde 110 milyon acil servis başvurusu mev-  
cuttur. Acil servise başvuran hastaların patolojilerinin  
değerlendirilmesinde elektrokardiyografi (EKG)  
önemli bir unsurdur<sup>1</sup>. Bir EKG yorumlanırken gerekli  
süre ayrılmalı ve mutlaka hastanın eski EKG'leri göz  
önünde bulundurulmalıdır. Ancak başvuru yoğunluğu

ve sirkülasyonun fazla yaşandığı acil servislerde, acil servis doktorunun doğru EKG yorumlaması için az bir süresi vardır ve çoğu zaman tek başına karar vermesi gerekmektedir.

EKG'nin doğru ve zamanında yorumlanması, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden kardiyovasküler hastalıklar (KVH), ritim bozuklukları ve elektrolit değişiklikleri için önemlidir<sup>1</sup>.

Acil servis doktorunun EKG yorumlarken yaptığı bir hata hasta tedavisi ile ilgili doğru olmayan bir kararın alınmasına veya yanlışlıkla hastanın taburcu olmasına neden olabilmektedir. Sıklıkla bakıp değerlendirdiğimiz EKG'lerde majör patolojiler aranmakta ve minör sayılabilecek patolojiler gözden kaçırılmakta veya tedaviyi etkilemeyeceğinden göz ardı edilebilmektedir. Bazı hastaların bu minör patolojiler saptanarak kardiyoloji takibine alınması gerekebilmektedir.

Çalışmamızın amacı; acil serviste değerlendirilen acil patoloji saptanmayan EKG'lerde saptanabilecek patolojilerin sıklığını kardiyoloji uzmanı eşliğinde saptamaktır.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmamız hastanemiz Tıbbi Etik Kurulunun 2011-KAEK-25 2015/21-04 sayılı kararı ile izin alındıktan sonra başlamıştır.

Çalışma protokolü prospektif, tanımlayıcı ve gözlemsel olarak tasarlanmıştır.

Çalışma süresince hastanemiz acil servisine 227.881 hasta başvurusu olmuştur. Başvuran ve muayene edilen hastalar içinde EKG çekilen hasta sayısı 11.533'tür. EKG'leri değerlendirilen hastaların 1908 (%16,5) tanesinde majör patoloji saptanmış ve çalışma dışı bırakılmıştır. 6342 (%55) hastanın EKG' sinde minör patoloji saptanmış ve çalışma dışı bırakılmıştır. 1387 (%12) hasta yaş grubu olarak 18 yaşından küçük olduğu için çalışmaya dahil edilmemiştir. 492 (%4,3) hasta dosyasında EKG'ler eksik veya deforme olduğu için sağlıklı değerlendirilemeyeceğinden çalışmadan çıkartılmıştır. 404 (%3,5) hasta dosyasında özgeçmiş sorgulamasında eksiklikler olduğu için çalışma dışı bırakılmıştır. Değerlendiren doktoru tarafından EKG'sinde acil patoloji saptanmamış olan 1000 (%8.7) hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalara *Nihon Kohden CardiofaxS ECG 1250-K* model cihaz ile en az 10 sn'lik kayıt ile EKG çekimi; acil serviste çalışan hemşireler tarafından yapılmıştır.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, varsa kronik hastalıkları ve kullandıkları ilaçları kayıt altına alınmıştır. EKG analizinde, ritm, hız, aks, PR, QRS, QTc intervallerinin süreleri, P, T dalgalarının süre ve morfolojileri, ST segmentinin morfolojisi incelenmiştir.

Değerlendiren doktorlar da kıdem yılına göre 3 gruba ayrılmıştır: İlk grup 1-2. yıl acil tıp asistanları, ikinci

grup 3-4. yıl asistanları, son grup ise acil tıp uzman doktorlarıdır. Bu grupta bulunanların amacı da saptanan patolojilerin klinik tecrübe ile ilişkisinin incelenmesidir.

Çalışmaya alınan EKG'ler daha önceden EKG değerlendirme kursu sertifikasına sahip acil tıp asistan ve uzmanlarından oluşan araştırma grubu tarafından analiz edilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar değerlendirmenin doğruluğunun ve güvenilirliğinin ölçülmesi için altın standart olan bir kardiyoloji uzmanı tarafından kontrol edilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler *sayı ve yüzde* olarak özetlenmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılık karşılaştırmalarında 2x2 tablolarda Pearson Ki-Kare, RxC tablolarda ise *Fisher Freeman Halton Test* kullanılmıştır. Tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 22.0 programı kullanılarak kaydedilmiş ve analiz edilmiştir.  $p < 0.05$  ise, % 95'lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Tablo I'de çalışmaya dahil edilen hastaların sosyodemografik özellikleri görülmektedir.

**Tablo I.** Hastaların Sosyo-Demografik Özelliklerine Ait Dağılım Tablosu

	Sayı	(%)
<b>Yaş</b>		
18-29	283	(28.3)
30-49	534	(53.4)
50-64	106	(10.6)
65 ve Üstü	77	(7.7)
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	494	(49.4)
Erkek	506	(50.6)
<b>Kronik Hastalıklar</b>		
Hipertansiyon	49	(4.9)
Diyabet	7	(0.7)
KAH	5	(0.5)
Diğer	2	(0.2)
Yok	936	(93.6)
Birden fazla hastalık	1	(0.1)
<b>Kullandığı İlaçlar</b>		
Hipertansiyon	49	(4.9)
DM	7	(0.7)
KAH	5	(0.5)
KOAH	1	(0.1)
Diğer	2	(0.2)
Yok	936	(93.6)

Tablo II'de acil servise gelen hastaların patoloji saptanmayan elektrokardiyografilerin değerlendirilmesine ait bilgiler mevcuttur. Buna göre, yapılan analiz sonucunda, %96,1 oranında ritm analizinin, sinüs ritminde olduğu sonucuna varmıştır.

## Acil Serviste Elektrokardiyografi

**Tablo II.** EKG Analizi Sonuçları

	Sayı (%)
<b>Ritm</b>	
Sinüs Ritmi	961 (96.1)
Aritmik	39 (3.9)
<b>Hız</b>	
59 ve Altı	31 (3.1)
60-100	910 (91)
101 ve Üstü	59 (5.9)
<b>PR</b>	
119 ms ve Altı	79 (7.9)
120-200 ms	913 (91.3)
201 ms ve Üstü	8 (0.8)
<b>QRS</b>	
110 ms ve Altı	984 (98.4)
111 ms ve Üstü	16 (1.6)
<b>QTc</b>	
349 ms ve Altı	0 (0)
349 – 439 ms	950 (95)
440 ms ve Üstü	50 (5)
<b>Aks</b>	
Normal Aks	954 (95.4)
Sol Aks	27 (2.7)
Sağ Aks	16 (1.6)
Şiddetli Aks Sapması	3 (0.3)

P Dalgasını değerlendiren araştırmacı hekimler, %90,2 oranında P dalgasının 110 ms'nin altında olduğunu saptamıştır. ST segmenti incelendiğinde EKG'lerin %97,6'sının izoelektrik hatta olduğunu saptanmıştır. T dalgası değerlendirmesi incelendiğinde, %95,6 oranında 100-250 ms aralığında olduğu gözlenmiştir.

Çalışmaya alınan EKG'leri ilk değerlendiren doktorların dağılımları incelendiğinde ise, %38,4'ünün 3-4 yıllık asistan olduğu, %35,9'unun 1-2 yıllık asistan ve %25,7'sinin uzman doktor olduğu görülmüştür.

Tablo III'te görüldüğü üzere, acil patoloji saptanmayarak çalışmaya dahil edilen EKG'lerin incelenmesinin sonuçları, değerlendiren hekimlere göre dağılımı karşılaştırılmak istenmiştir. Buna göre değerlendiren doktorlar bakımından ritm ( $p<0.001$ ), hız ( $p<0.001$ ), PR ( $p<0.001$ ), QTc ( $p<0.001$ ), Aks ( $p<0.001$ ), P dalgası ( $p<0.001$ ) ve ST segmenti ( $p=0.013$ ) değerlendirmeleri oranları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Tablo IV'de, acil patoloji saptanmayarak çalışmaya dahil edilen EKG'lerde saptanan patoloji sıklığı, değerlendiren hekimlere göre dağılımı karşılaştırılmak istenmiştir. Buna göre değerlendiren doktorlar bakımından ritm ( $p<0.001$ ), hız ( $p<0.001$ ), PR ( $p=0.003$ ), QTc ( $p<0.001$ ), Aks ( $p<0.001$ ) ve P dalgası ( $p<0.001$ ) değerlendirmelerindeki oranları arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

**Tablo III.** Acil Patoloji Saptanmayan EKG'lerin İnceleme Sonuçları, Değerlendiren Hekimlere Göre Dağılımı ve Karşılaştırılması

	Değerlendiren Doktor			P
	Acil Tıp Uzmanı Sayı (%)	3-4 Yıl Asistan Sayı (%)	1-2 Yıl Asistan Sayı (%)	
<b>Ritm</b>				
Sinüs Ritmi	228 (88.7)	381 (99.2)	352 (98.1)	<0.001*
Aritmik	29 (11.3)	3 (0.8)	7 (1.9)	
<b>Hız</b>				
59 ve Altı	16 (6.2)	3 (0.8)	12 (3.3)	
60-100	230 (89.5)	368 (95.8)	312 (86.9)	<0.001*
101 ve Üstü	11 (4.3)	13 (3.4)	35 (9.7)	
<b>PR</b>				
119 ms ve Altı	34 (13.2)	21 (5.5)	24 (6.7)	
120-200 ms	223 (86.8)	363 (94.5)	327 (91.1)	<0.001*
201 ms ve Üstü	0 (0)	0 (0)	8 (2.2)	
<b>QRS</b>				
110 ms ve Altı	252 (98.1)	379 (98.7)	353 (98.3)	0.809
111 ms ve Üstü	5 (1.9)	5 (1.3)	6 (1.7)	
<b>QTc</b>				
349 ms ve Altı	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
349 - 439 ms	249 (96.9)	378 (98.4)	323 (90)	<0.001*
440 ms ve Üstü	8 (3.1)	6 (1.6)	36 (10)	
<b>AKS</b>				
Normal Aks	256 (99.6)	374 (97.4)	324 (90.3)	
Sol Aks	1 (0.4)	7 (1.8)	19 (5.3)	
Sağ Aks	0 (0)	0 (0)	16 (4.5)	<0.001*
Şiddetli Aks Sapması	0 (0)	3 (0.8)	0 (0)	
<b>P Dalgası</b>				
110 ms ve Altı	248 (96.5)	347 (90.4)	307 (85.5)	
111 ms ve Üstü (P MİTRALE)	9 (3.5)	36 (9.4)	47 (13.1)	<0.001*
>2.5 mV (P PULMONALE)	0 (0)	1 (0.3)	5 (1.4)	
<b>ST Segmenti</b>				
ST Depresyonu	6 (2.3)	5 (1.3)	13 (3.6)	
İzoelektrik Hatta	251 (97.7)	379 (98.7)	346 (96.4)	0.013*
ST Elevasyonu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
<b>T Dalgası</b>				
100-250 ms	248 (96.5)	368 (95.8)	340 (94.7)	
>250 ms	9 (3.5)	15 (3.9)	19 (5.3)	0.621
Negatif T Dalgası	0 (0)	1 (0.3)	0 (0)	

Ki-Kare Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) şeklinde verildi.

\*:  $p<0.05$

**Tablo IV.** Acil Patoloji Saptanmayan EKG'lerdeki Patoloji Sıklığı ve Değerlendiren Hekimlere Göre Dağılımının Karşılaştırılması

	Değerlendiren Doktor			p
	Acil Tıp Uzmanı	3-4 Yıl Asistan	1-2 Yıl Asistan	
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)	
<b>Ritm</b>				
Patoloji Var	29 (11.3)	3 (0.8)	7 (1.9)	<0.001*
Patoloji Yok	228 (88.7)	381 (99.2)	352 (98.1)	
<b>Hız</b>				
Patoloji Var	27 (10.5)	16 (4.2)	47 (13.1)	<0.001*
Patoloji Yok	230 (89.5)	368 (95.8)	312 (86.9)	
<b>PR</b>				
Patoloji Var	34 (13.2)	21 (5.5)	32 (8.9)	0.003*
Patoloji Yok	223 (86.8)	363 (94.5)	327 (91.1)	
<b>QRS</b>				
Patoloji Var	5 (1.9)	5 (1.3)	6 (1.7)	0.809
Patoloji Yok	252 (98.1)	379 (98.7)	353 (98.3)	
<b>QTc</b>				
Patoloji Var	8 (3.1)	6 (1.6)	36 (10)	<0.001*
Patoloji Yok	249 (96.9)	378 (98.4)	323 (90)	
<b>Aks</b>				
Patoloji Var	1 (0.4)	10 (2.6)	35 (9.7)	<0.001*
Patoloji Yok	256 (99.6)	374 (97.4)	324 (90.3)	
<b>P Dalgası</b>				
Patoloji Var	9 (3.5)	37 (9.6)	52 (14.5)	<0.001*
Patoloji Yok	248 (96.5)	347 (90.4)	307 (85.5)	
<b>ST Segmenti</b>				
Patoloji Var	6 (2.3)	5 (1.3)	13 (3.6)	0.118
Patoloji Yok	251 (97.7)	379 (98.7)	346 (96.4)	
<b>T Dalgası</b>				
Patoloji Var	9 (3.5)	16 (4.2)	19 (5.3)	0.543
Patoloji Yok	248 (96.5)	368 (95.8)	340 (94.7)	

Ki-Kare Testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayı(%) şeklinde verildi.

\*: p<.05

## Tartışma

Acil servise başvuran hastaların tanı ve tedavi sürecinde EKG çok değerli bilgiler verebilir. Hastalardan göğüs ağrısı, nefes darlığı, inme, intoksikasyon, renal yetmezlik, hipertansiyon gibi birçok klinik durumda EKG çekilmesi istenir. Bu sayede myokard enfarktüsü, iskemi, elektrolit, ritm ve ileti bozuklukları hakkında bilgi edinilir. Hiç bir yan etkisi olmamasından dolayı her hastadan kolaylıkla istenebilecek bir tetkiktir.

Acil servis hasta yoğunluğu düşünüldüğünde, bu tetkik için bazen saniyeler içinde değerlendirilip karar vermek zorunda kalınmaktadır. Yoğunlukla da acil hekimleri major patolojileri hızlıca tarayıp yakalamaya odaklanmıştır. Kimi zaman klinik olarak önemi olmayan patolojik bulgular bilerek veya bilmeyerek muayene kartına not alınmamaktadır. Acil servis doktorları da başvuru sayılarının artması ve tedaviye zaman geçirmeden başlamak zorunda olduklarından EKG'yi en az hatayla analiz etmek zorundadırlar.

Kılıçaslan ve ark. bir üniversite hastanesi acil servisine başvuran hastaların demografik özelliklerini inceledikleri bir araştırmada tüm acil servis başvuruları yaş gruplarına göre incelendiğinde, en çok başvuru 20-29 yaş grubunda %21.2, 30-39 yaş grubunda %16.2, 40-49 yaş grubunda %16.6 oranda saptanmıştır. 20-49 yaş grubundaki hastalar %54 orana sahip bulunmuştu<sup>2</sup>. Kılınç ve ark. Burdur ilinde acil servise başvuran yaşlıların başvuru nedenleri ve sonuçlarının değerlendirilmesi ile ilgili yaptıkları çalışmada 65 yaş ve üzeri nüfusun tüm acil servis başvuruları içindeki oranını %15 olarak bulmuşlardır<sup>3</sup>. Bizim çalışmamızda genç yaş grubundaki yığılmanın sebepleri, acil servise daha çok başvuru sayısına sahip olunması, atipik semptomlarla da olsa başvuru şikayeti göğüs ağrısı olması, çekilen EKG'lerde daha az patolojik bulgu saptanması sayılabilir. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızdaki yaş dağılımı literatürdeki çalışmalardan farklı çıkmıştır.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan hastaların EKG'lerinin ritm analizi incelendiğinde, %96.1 oranında sinüs ritmi saptanmıştır. Kobza ve ark. gençlerde fizyolojik ve patolojik anomalileri araştırdıkları bir çalışmada %96 (41.668) oranında EKG normal sinüs ritmi olarak saptanmıştır<sup>4</sup>. Hartman ve ark. acil tıp doktorlarının EKG değerlendirmedeki bilgi düzeyini araştırdıkları çalışmada normal sinüs ritmini tanıma oranı %75 saptanmıştır<sup>5</sup>. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ilk değerlendirmeyi yapan tüm hekim grupları dahil ettikleri EKG'lerde aritmiye dikkat etmişlerdir. Yine de en çok aritmik EKG uzman hekim grubunda 29 (%2.9) hasta ile saptanmıştır. Uzman hekimlerin hastanın eski kardiyak durumunu daha iyi irdeledikleri için bu EKG örneklerini acil patoloji saptanmamış olarak değerlendirmiş olabilecekleri düşünülmüştür.

Çalışmamızda, acil patoloji saptanmayan EKG'lerin incelemesinde, %3.1 hastada bradikardi, %5.9 hastada ise taşikardi saptanmıştır. Kobza ve ark. gençlerde EKG bulgularını araştırdıkları çalışmalarında %19.2 bradikardi, %3.9 oranında taşikardi saptanmıştır<sup>4</sup>. Snoey ve ark. yaptıkları çalışmada acil servis hekimleri ile kardiyoloji hekimlerinin EKG değerlendirilmesi karşılaştırılmış, %50'ye yakın hatalı değerlendirme saptanmıştır<sup>6</sup>. Fakat bu hatalı değerlendirmelerin sadece %3 kadarı hastanın tanı ve tedavi sürecini etkileyecek kadar farklı olduğu gösterilmiştir. Yine bu çalışmada EKG değerlendirme parametreleri içinde en çok %96 oranında uyumluluk kalp hızında saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda ise EKG eğitimlerinin sık sık tekrarlanmasını tavsiye etmektedir<sup>6</sup>.

Hiss ve ark. sağlıklı bireylerdeki elektrokardiyografik bulguları inceledikleri kapsamlı bir çalışmada tesadüfi olarak saptanan P dalga morfolojisi anormallikleri (çentikli P dalgası, genlik ve) %5.7 oranında olmuştur<sup>7</sup>. Çalışmamızda en çok patolojik bulgunun P dalga morfolojisinde saptanmasının nedeni, sağlıklı erişkin

## Acil Serviste Elektrokardiyografi

bireylerde ve asemptomatik olarak toplumda sık bulunması nedeniyle hekimler tarafından çok fazla dikkate alınmaması olabilir.

Pelliccia ve ark. geniş bir popülasyonda anormal EKG bulgularını araştırdıkları bir çalışmada en sık saptadıkları patolojiler %7 oranında kısa PR aralığı, inkomplet sağ dal bloğu ve erken repolarizasyon paterni olmuştur<sup>8</sup>. Westdrop ve ark. acil servisten taburcu edilen hastaların EKG'lerinin değerlendirmesi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada en yaygın hataları; repolarizasyon anormallikleri, dal blokları ve hemibloklarının tespiti olduğunu saptamışlardır<sup>9</sup>. Ahmedali ve ark. acil tıp doktorlarının EKG bulgularının tespit düzeyi ile ilgili yaptıkları bir çalışmada en sık doğru analiz %96.4 ile normal sinüs ritm EKG'si, en sık hata ise %66.4 oran ile 2. derece AV blok tip 1 tanısı koymada saptanmıştır. Literatürde de en sık tanı hatasının ileti problemlerinde yapıldığı bilgisine ulaşılmaktadır. Bu çalışmada da tecrübesi daha az ve daha az EKG eğitimi alanlarda yanlış cevap oranı yüksek çıkmıştır<sup>10</sup>. Kardiyak ileti sistemi problemleri literatürdeki çalışmalarda da gördüğümüz üzere tecrübesi veya EKG üzerine eğitimi daha az hekimlerde sık atlanabilecek bulgulardır. Bu bağlamda bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumludur.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde sıklıkla acil servis hekimlerinin EKG yorumlama becerisi, yaptıkları majör hatalar araştırılmıştır. Önceden analiz edilmiş EKG örnekleri çalışma grubuna sunulmuş ve doğru yorumlama becerileri araştırılmıştır. Çalışma yılına göre de yaptıkları hataların kıdem yılıyla olan ilişkisi incelenmiştir. Çoğu zaman da altın standart olarak kabul edilen kardiyoloji hekimlerinin verdikleri cevaplarla kıyaslanmıştır. Çok merkezli bir çalışmada Lee ve ark. trombolitik tedavi için aday 445 AMİ olgusunun 21'inin EKG bulgularının AMİ'nü gösterdiği halde, acil servis doktorları tarafından tespit edilemediğini ortaya koymuştur<sup>11</sup>. Öncü ve ark. acil tıp asistanlarının EKG değerlendirmesinin doğruluğunu araştırdıkları bir çalışmada kardiyoloji uzmanı tarafından miyokard enfarktüsü ile uyumlu bulgulara sahip olduğu tespit edilen 36 olgunun 22 (%8.73)'sinin acil tıp asistanlarınca aynı şekilde, 14 (%5.55)'nün ise farklı şekilde yorumlandığı görülmüştür<sup>12</sup>. Wong ve ark. yaptıkları çalışmada ise anterior ve inferior MI ile ilgili bulguların genellikle doğru tanıdığı, posterior MI ile ilgili bulguların tanınmasında yanlışlıkların daha sık olduğu saptanmıştır. Bu bulguların daha sık yanlış yorumlanma nedeni tespit edilemeyen EKG bulgusunun ayna görüntüsü olabileceği ve eğitimlerin daha sık tekrarlanması gerektiğini bildirmişlerdir<sup>13</sup>. Miran ve ark. acil tıp kliniklerinde çalışan yeni başlamış ve 2 yılını tamamlamış hekimlerin temel ve ileri EKG bilgilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, doğru cevap oranı anlamlı derecede 2 yılını bitirmiş doktorlarda yüksek bulunmuştur<sup>14</sup>.

Bizim çalışmamızda acil serviste değerlendirilen ve patoloji saptanmayan EKG'ler incelemeye alınmıştır. Amacımız her EKG parametresi için gözden kaçırılan veya önemsenmeyen patolojilerin sıklığını saptamaktır. Bu patolojilerin sıklığını da hekimlerin kıdem yılına göre sınıflamaya çalışılmıştır. Araştırma ekibinin analizinden sonra tüm bulgular kardiyoloji hekimleri tarafından kontrol edilmiştir. Literatürde araştırmamıza benzer bir çalışmaya rastlamadığımızdan dolayı böyle bir çalışma planlanmıştır. Çalışmamızın tek merkezli bir çalışma olması, EKG'leri değerlendiren hekimlerin farklı kıdem yılına sahip olmaları, bireysel mesleki bilgi ve beceri düzeyindeki farklılıklar, karşılaştıkları hastaların genel başvuru şikayetleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları ve muayene ettikleri hasta sayısı farklı olması çalışmamız için kısıtlayıcı faktörler olmuştur.

Sonuç olarak acil servislere çalışmakta olan tüm hekimlerin ara ara EKG eğitimi alması sağlanmalıdır. Bu eğitimler hem atlanabilecek veya yanlış tanı koyulabilecek EKG'lerin daha doğru değerlendirilmesini hem de klinik olarak önemsenmeyecek patolojik bulguların farkındalık sağlayarak doğru polikliniklere yönlendirip koruyucu sağlık hizmeti verilmesini sağlamaya yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Hoyle RJ, Walker KJ, Thomson G, Bailey M. Accuracy of electrocardiogram interpretation improves with emergency medicine training. *Emerg Med Aust.* 2017;(19):143-50.
2. Kılıçaslan İ, Bozan H, Oktay C, Göksu E. Türkiye'de Acil Servise Başvuran Hastaların Demografik Özellikleri. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2005;(1):5-13.
3. Kılınc A.S, Çatak B, Badilloğlu O, Sütü S, Dikme Ö, Aydın O, Teker A, Atay E. Acil servise başvuran yaşlıların başvuru nedenlerinin ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2012;(4):139-43.
4. Kobza R., Cuculi F., Abacherli R., Toggweiler S., Suter Y., Frey F., Schmid J. J., Erne P. Twelve-lead electrocardiography in the young: Physiologic and pathologic abnormalities. *Heart Rhythm Society* 2012; (9):2018-22.
5. Hartman N. D., Wheaton N. B., Williamson K., Quattromani E. N., Branzetti E. B., Aldeen A. Z. A Novel Tool For Assessment of Emergency Medicine Resident Skill In Determining Diagnosis and Management For Emergent Electrocardiograms: A Multicenter Study. *The Journal of Emergency Medicine* 2016; (51) :697-704.
6. Snoey E.R, Housset B, Guyon P, ElHaddad S, Valtý J, Hericord P. Analysis of emergency department interpretation of electrocardiograms. *J Accid Emerg Med* 1994;(3):149-53.
7. Hiss RG., Lamb LE. Electrocardiographic findings in 122,043 individuals. *Circulation* 1962;947-61.
8. Pelliccia A. ve ark. Prevalence of abnormal electrocardiograms in a large, unselected population undergoing pre-participation cardiovascular screening. *European Heart Journal* 2008; (27):2006-10.
9. Westdorp E., Gratton M., Watson W. Emergency department interpretation of electrocardiograms. *Annals of Emergency Medicine* 1992;(21):541-4.

10. Ahmedali A, Şener A, Kavaklı H.Ş, Çelik G.K, İçme F, Otal Y, Kahraman A.F, Sezgin Y. Determination of the Level of Emergency Medicine Resident Physicians to Recognize the Electrocardiography Findings. JAEM 2014;(13):108-11.
11. Lee TH, Weisberg MC, Brand DA, Rouan GW, Goldman L .Candidates for thrombolysis among emergency room patients with acute chest pain.Ann Intern Med. 1989;(60):219-24.
12. Öncü MR. Acil Tıp Asistanlarınca Yorumlanan Elektrokardiyografilerin Doğruluk ve Güvenirliliğinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi , 2008.
13. Wong HE, Kazzi AA, Langdorf MI. Utility of the CORD ECG Database in Evaluating ECG Interpretation by Emergency Medicine Residents. Cal J Emerg Med 2002;(3):59-65.
14. Miran A.S, Değerli V, Parlak İ, Elçin G, Demir Y, Yıldırım E, Coşkun S.Ö, Siliv N. Acil tıp kliniklerinde eğitime yeni başlayan uzmanlık öğrencileri ile 2 yılını bitirmiş olanların temel ve ileri düzey EKG bilgilerinin karşılaştırılması. İzmir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi 2015;(19): 60-5.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

## El ve El Bileği Yerleşimli Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü: 42 Hastanın Retrospektif Analizi

Sercan ÇAPKIN, Tufan KALELİ

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Bursa.

### ÖZET

Tendon kılıfının dev hücreli tümörü (TKDHT), ganglion kistinden sonra elde en sık görülen benign yumuşak doku tümörüdür. Çalışmamızda el ve el bileği yerleşimli TKDHT nedeniyle ameliyat edilen 42 hastanın demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile cerrahi sonrası nüks oranları güncel literatür eşliğinde tartışıldı. Çalışmamızda; kadın/erkek oranı: 2.5/1, ortalama yaş 40.23±14.86, rın %64.28’inde tümör volar bölgeye lokalize, elde en sık lokalizasyon başparmak (%33.3), parmaklarda ise en sık lokalizasyon proksimal falanks (%35,71) olup, bulgular literatür verileriyle uyumluydu. Serimizde şikayetin başlangıcından cerrahiye kadar geçen ortalama zaman 5.4 ay olarak bulundu. Nüks gelişen 2 hastada (%4.76) tümör volar bölgeden başlayıp dorsal bölgeye doğru uzanmaktaydı ve muhtemel nüks nedeni geride satellit lezyon kalmasıydı. Sonuç olarak TKDHT benign karakterine rağmen lokal agresif bir tümördür. Nüks oranlarını azaltmak için büyütücü gözlük altında, geniş bir cerrahi sahada, titiz bir cerrahi uygulanmalı, özellikle hem volar hem de dorsal bölgeye lokalize olan tümörlerde geride satellit lezyon bırakmamak için ayrı insizyonlar kullanılması akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Tendon kılıfı. Dev hücreli tümör. El ve El Bileği.

### Giant Cell Tumour of the Tendon Sheath of the Hand and Wrist: Retrospective Analysis of 42 Patients

### ABSTRACT

Giant cell tumour of the tendon sheath (GCTTS) is the second most common benign soft tissue tumour of the hand after the ganglion cyst. In our study, demographic, clinical, radiological and histopathological features and recurrence rates of 42 patients who had been operated for hand and wrist located GCTTS were discussed with the current literature. In our study; female/male ratio: 2.5/1, average age 40.23±14.86, 64.28% of patients localized to the tumour volar side, the most common localization thumb (33.3%) in the hand, the most common localization of the proximal phalanx in the fingers (35.71%), findings were consistent with literature data. In our series, the average time from the beginning of the complaint to surgery was found to be 5.4 months. In 2 patients (4.76%) who developed recurrence, the tumours started from the volar side was reaching to the dorsal side, and the reason for the possible recurrence was the remaining satellite lesions. As a result, GCTTS is a locally aggressive tumour despite its benign character. To reduce the recurrence rate, a meticulous surgery should be performed under magnifying loupe, in a large surgical area, especially in tumours that are localized to both the volar and dorsal sides, and separate incisions should be considered in order not to leaving behind satellite lesions.

**Key Words:** Tendon sheath. Giant cell tumour. Hand and Wrist.

Tendon kılıfının dev hücreli tümörü (TKDHT), ganglion kistinden sonra elde en sık görülen benign yumuşak doku tümörüdür<sup>1,2</sup>. İlk kez 1852 yılında Chassaig-nac tarafından ‘tendon kılıfının malign tümörü’ olarak tanımlanmıştır<sup>3</sup>. 1897 yılında Targett tarafından ‘ten-

don kılıfının dev hücreli tümörü’ ismi ilk kez kullanılmıştır<sup>4</sup>. Daha sonra; lokalize nodüler tenosinovit, pigmente villonodüler tenosinovit, proliferatif sinovit, benign sinoviyoma, ksantoma, ksantogranüloma, miyeloksanoma ve tendon kılıfının dev hücreli tümörü gibi isimlerle anılmıştır<sup>5-8</sup>. Bütün bu adlandırılmış tümörlerde, çok çekirdekli dev hücrelerin bulunması benzer histolojik özelliklere sahip olduklarını göstermektedir. Ancak bu kadar fazla isimle anılması etyolojisinin tam olarak aydınlatılmadığını göstermektedir. Travma, inflamasyon, immün reaksiyon, metabolik hastalıklar ve neoplastik orjin etyolojide suçlanmaktadır<sup>9-12</sup>. Etiyolojideki belirsizliğe rağmen; klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile cerrahi tedavisi ayrıntılı bir şekilde literatürde tanımlanmıştır.

Geliş Tarihi: 30 Kasım 2018

Kabul Tarihi: 06 Mart 2019

Dr. Sercan ÇAPKIN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,  
El Cerrahisi Bilim Dalı,  
16059, Görükle/BURSA  
Tel.: 0506 842 75 96  
E-posta: sercancapkn@gmail.com

Dev hücreli tümörler 1968 yılında Byers ve ark. tarafından sıklıkla elde görülen lokalize nodüler tip ve diz gibi büyük eklemlerde görülen diffüz tip olarak ikiye ayrılmıştır<sup>13</sup>. El yerleşimli olanlar genellikle yavaş büyüyen, ağrısız benign yumuşak doku lezyonlarıdır. Ancak benign karakterine rağmen cerrahi eksizyon sonrası yüksek lokal nüks oranları bildirilmiştir<sup>14,15</sup>.

Bu makalede el ve el bileği yerleşimli TKDHT nedeniyle ameliyat edilen 42 hastanın demografik, klinik, radyolojik ve histopatolojik özellikleri ile cerrahi sonrası nüks oranları güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza başlamadan önce Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2018-20/6) Ekim 2005-Ocak 2018 tarihleri arasında el ve el bileği yerleşimli TKDHT nedeniyle ameliyat edilen ve histopatolojik tanısı doğrulanmış 42 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

Rejyonel ya da genel anestezi uygulanan hastaların cerrahi işlemi, kola uygulanan turnike altında 4.3 kat büyütme cerrahi loop kullanılarak yapıldı. Cerrahi yaklaşım tümörün lokalizasyonuna göre belirlendi. Volar yerleşimli tümörlerde modifiye Brunner insizyonu, dorsal yerleşimli tümörlerde ise eğrisel bir insizyon kullanıldı. Tüm hastalarda bitişik tendon ve nörovasküler yapılar korunarak marjinal eksizyon uygulandı.

Hastaların tıbbi kayıtları incelenerek; yaş, cinsiyet, taraf, lokalizasyon, klinik ve radyolojik bulgular, tümörün histopatolojik özellikleri, uygulanan cerrahi tedavi, nüks ve komplikasyon oranları gibi veriler elde edildi. Veriler, Microsoft Excel programına girilerek ortalama ve standart hata değerleri hesaplandı. Sonuçlar literatür eşliğinde tartışıldı.

## Bulgular

Tablo I'de hastaların demografik ve klinik verileri özetlenmiştir. Hastaların 12'si erkek, 30'u kadındı. Yaş dağılımı 15-68 yıl arasında değişmekte olup, cerrahi sırasında ortalama yaş  $40.23 \pm 14.86$  olarak bulundu. Hastaların 20'sinde tümör sağ, 22'sinde ise sol el veya el bileğinde lokalizeydi. Hastaların hiçbirinde travma öyküsü yoktu. Hastalar genellikle ağrısız yumuşak doku kitlesi ile başvurdu (Şekil 1). 7 hastada (%16.6) hafif ağrı ve hassasiyet, 4 hastada (%9.52) parmak ucunda uyuşma ve karıncalanma gibi nörolojik semptomlar, 5 hastada (%11.9) ise eklem hareketlerinde kısıtlılık saptandı. Bulguların süresi 1-12 ay arasında değişmekte olup, ortalama 5.4 aydı. Ameliyat öncesi tüm hastaların standart ön-arka/lateral grafileri

ve manyetik rezonans görüntüleri elde edildi. Radyolojik olarak hiçbir hastada kemik tutulumu gözlenmedi. 27 hastada (%64.28) tümör volar tarafta, 11 hastada (%26.19) dorsal tarafta, 4 (%9.52) hastada ise hem volar hem de dorsal tarafta lokalizeydi (Tablo II). En sık yerleşim yeri 14 hasta (%33.3) ile başparmak iken, parmakta en sık görüldüğü lokalizasyon 15 hasta (%35.71) ile proksimal falanks düzeyiydi (Şekil 2).

**Tablo I.** Hastaların demografik ve klinik verileri.

Hasta sayısı	42
Cinsiyet	Erkek: 12 (%28.57), kadın: 30 (%71.43)
Ortalama yaş	$40.23 \pm 14.86$ (dağılım: 15-68 yıl)
Taraf	Sol: 20 (%47.62), sağ: 22 (%52.38)
Şikâyetin başlangıcından cerrahiye kadar geçen ortalama zaman (ay)	$5.4 \pm 3.25$ (dağılım: 1-12 ay)
Ortalama çap (cm)	$1.85 \pm 1.05$ (dağılım: 0.4-4 cm)
Komplikasyon	8 (%19.04)
Nüks	2 (%4.76)
Ortalama takip süresi (yıl)	$6 \pm 3.04$



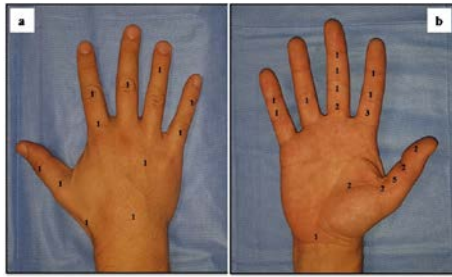
**Şekil 1.** Ameliyat öncesi sol el 2. parmak proksimal falanks düzeyindeki tümörün görünümü.



## Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü

**Tablo II.** Tümörlerin el ve el bileğindeki anatomik dağılımı.

	Volar	Dorsal	Volar+Dorsal	Toplam
1. Parmak	11	2	1	14 (%33.3)
2. Parmak	5	2	0	7 (%16.6)
3. Parmak	5	1	2	8 (%19.04)
4. Parmak	1	1	0	2 (%4.76)
5. Parmak	2	2	1	5 (%11.9)
El	2	1	0	3 (%7.14)
El bileği	1	2	0	3 (%7.14)
Toplam	27 (%64,28)	11 (%26,19)	4 (%9,52)	42 (%100)



Şekil 2.

Dorsalde tümörlerin anatomik dağılımı (a), Volarde tümörlerin anatomik dağılımı (b).

(Şekil 2’de 38 vakanın yerleşim yeri gösterilmiştir, 4 vaka hem volar hem de dorsal bölgede yer aldığından şekilde gösterilmemiştir)

Patoloji raporlarından ölçülen maksimum çap değerlerinin ortalaması alınarak ortalama tümör çapı hesaplandı. Ortalama çap  $1.85 \pm 1.05$  cm (dağılım: 0.4-4 cm) olarak bulundu. Tümörler genellikle ince bir psödokapsül ile çevrelenmişti (Şekil 3). Mikroskopik olarak tüm olgularda değişen oranlarda çok çekirdekli dev hücreler, histiyositler ve hemosiderin depositleri görüldü. Olguların hiçbirinde atipik mitoz rastlanmadı.



Şekil 3.

Ameliyat esnasında tümörün makroskopik görünümü.

Cerrahi sonrası 2 hastada (%4.76) yüzeysel yara enfeksiyonu, 2 hastada (%4,76) proksimal interfalangeal eklemdede sertlik, 4 hastada (%9.52) ise parmak ucunda hipoestezi gözlemlendi. Yara yeri enfeksiyonu gelişen hastalar lokal pansumanı ile iyileşti. Hipoestezi şikâyeti olan 4 hastanın semptomları cerrahiden bir ay sonra düzeldi. Proksimal interfalangeal eklemdede sertlik olan hastalar fizik tedavi sonrası iyileşti. Ortalama 6 yıllık takip süresi içinde 2 hastada (%4.76) nüks gelişti. Bu 2 hastada tümör volar taraftan başlayarak dorsal tarafa doğru uzanmaktaydı. Nüks gelişen hastalara tekrar operasyon önerildi ancak hastalar operasyonu kabul etmedi.

## Tartışma ve Sonuç

TKDHT; genellikle ağrısız, yavaş büyüyen, multilobüler kitle olarak karşımıza çıkar. Kadınlarda daha fazla olmak üzere sıklıkla 30-50 yaşları arasında görülür<sup>16,17</sup>. Özellikle işaret parmağı olmak üzere en sık elin ilk üç parmağında lokalize olduğu bildirilmiştir<sup>18-21</sup>. El parmaklarında en çok distal interfalangeal eklemler ve proksimal falanks seviyesinde görülmeyle birlikte elin volar tarafına yerleşimi dorsal taraftan daha sıktır. Literatürde volar taraf yerleşimi %44-70 arasında rapor edilmiştir<sup>19-21</sup>. Çalışmamızda; kadın/erkek oranı: 2.5, ortalama yaş 40.23, hastaların %64.28’inde tümör volar tarafa lokalize, elde en sık lokalizasyon başparmak (%33,3), parmaklarda ise en sık lokalizasyon proksimal falanks (%35,71) olup bulgular literatür verileriyle uyumluydu. Tümörün yavaş büyüyen doğası nedeniyle tanı genellikle semptomların başlangıcından 6 ay ile 2.5 yıl arasında konur<sup>20,21</sup>. Serimizde şikâyetin başlangıcından cerrahiye kadar geçen ortalama zaman 5.4 ay olarak bulundu.

Direkt grafi, özellikle kortikal erozyon ve subkondral kist gibi kemik tutulumunun olduğu diğer tümörlerin ayırıcı tanısında önemlidir. Radyolojik olarak tümörlerin yaklaşık %50’sinde yumuşak doku kitlesi, %8-14’ünde bitişik kemikteki basıya bağlı kortikal erozyon, %8.3 periostal reaksiyon, %5.5 kalsifikasyon ve çok nadir olarak da intramedüller tutulum bildirilmiştir. Bununla birlikte yaklaşık %20 tümörde normal radyolojik bulgular tespit edilmiştir<sup>22,23</sup>. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde kemik tutulumu olmayıp, direkt grafide %83.3’ünde yumuşak doku kitlesi tespit edildi. TKDHT tedavisi cerrahidir. Fleksör/ekstensör tendonlar, dijital arter/sinirler gibi komşu anatomik yapılar korunarak geride satellit lezyon bırakmayacak şekilde marjinal eksizyon yapılmalıdır. Cerrahi esnasında operasyon mikroskopu ya da cerrahi büyüteç kullanımı nüks oranını azaltmak için önemlidir<sup>20</sup>. Eğer kortikal erozyon gibi kemik tutulumu varsa küretaj önerilmektedir<sup>24</sup>.

Benign karakterine rağmen, cerrahi eksizyon sonrası lokal nüks oranı %0-50 arasında değişmektedir<sup>17,20,25</sup>.

Dev hücreli tümörlerin yüksek oranda nüksüne yol açabilecek potansiyel faktörler; yetersiz eksizyon, kemik invazyonu, histolojik muayenede sellülarite ve mitotik aktivite, nm 23 geni negatif tümör ve Tip II tümör olarak Al-Qattan tarafından tanımlanmıştır<sup>8</sup>. Ancak çoğu yazar tarafından kötü cerrahi teknik nedeniyle tümörün tam olarak çıkarılmaması en önemli nüks nedeni olarak kabul edilmektedir<sup>9,13,26</sup>. Kotwal ve ark. yetersiz eksizyon yapılan ve yüksek mitotik aktivitesi olan hastalarda nüksü önlemek için radyoterapi önerilmişler ve radyoterapi sonrası % 4' lük bir nüks oranı bildirmişlerdir<sup>27</sup>. Ancak bu konuda fikir birliği yoktur. Ikeda ve ark. nüksü önlemek için mikroskobik eksizyon yöntemini tanımlanmışlar ve ameliyat mikroskobu kullandıkları 18 hastanın yalnızca 1'inde nüks bildirmişlerdir<sup>28</sup>. Özalp ve ark. satellit lezyonları tespit edip çıkarmak için cerrahi loop kullanılmasını ve çok sayıda nüksden sonra bile tekrar eksizyon önermişlerdir<sup>21</sup>. Şu ana kadar nüksü önlemek için kanıtlanmış tek faktör cerrahi eksizyonun geride satellit lezyon bırakmayacak şekilde tam olarak yapılmasıdır.

Çalışmamızda nüks oranı %4.76 olup bazı yayınlara kıyasla düşük bulundu. Williams ve ark. 213 hastanın ortalama 51 aylık takip süresinde nüks oranını %12.6 olarak buldu<sup>29</sup>. Al Qattan 43 hastanın ortalama 48 aylık takip süresinde nüks oranını %11.6 olarak buldu (8). Özalp ve ark. marjinal eksizyon uyguladıkları 141 hastanın ortalama 43 aylık takip süresinde nüks oranını %16 olarak buldu<sup>21</sup>. Fotiadis ve ark. nüks oranını %14.8 olarak buldu ve ameliyat esnasında mikroskop ya da büyütücü gözlük kullanımının nüks oranını düşürdüğünü ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını buldu<sup>2</sup>. 96 hastanın ortalama 12 yıl takip edildiği bir başka çalışmada nüks oranı %8.3 olarak bulunmuş. Bu çalışmada; lezyonun eklemle ulaşması, multinodüler olması, tendon erozyonuna neden olması, çepçevre olması ve marjinal eksizyon yapılması nüksü arttıran faktörler olarak belirtilmiş. Ancak bu faktörlerden yalnızca eklemle ulaşan lezyonların ve tendon erozyonuna yol açan lezyonların nüksü artırma açısından istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuş<sup>30</sup>. Çalışmamızda ortalama 6 yıllık takip süresinde nüks oranının düşük olması, ameliyatların geride satellit lezyon bırakmayacak şekilde büyütücü gözlük altında yapılmasıyla açıklanabilir. Ayrıca ameliyatların bir el cerrahisi kliniğinde, deneyimli el cerrahları tarafından yapılmış olması düşük nüks oranını açıklayabilir. Nüks gelişen 2 hastamızda (%4.76) tümör volar taraftan başlayıp dorsal tarafa doğru uzanmaktaydı ve muhtemel nüks nedeni geride satellit lezyon kalmasıydı. Ancak literatürde 9 yıla kadar nüks bildirildiğinden hastaların takip edilmesi gerekir<sup>31</sup>.

TKDHT; aynı hastada birden fazla lokalizasyonda olabileceği gibi, aynı tendonun farklı lokalizasyonunda da olabileceği literatürde bildirilmiştir. Ushijima ve ark. 207 hastadan oluşan çalışmalarında, sağ el yüzük parmak ve sol ayak baş parmakta olmak üzere yalnız-

ca bir hastada farklı lokalizasyonda yer alan iki tümör bildirmişlerdir<sup>26</sup>. Phallen ve ark. 56 hastadan oluşan serilerinde üç hastada farklı lokalizasyonda yer alan iki tümör bildirmişlerdir<sup>32</sup>. Park fleksör pollicis longus tendonundan kaynaklı ve iki farklı lokalizasyonda yer alan bir olgu bildirmiştir<sup>33</sup>. Hitora ve ark. aynı hastanın küçük parmağında iki farklı alanda lokalize olan bir olgu bildirmişlerdir<sup>34</sup>. Altaykan ve ark. aynı hastanın fleksör digitorum superficialis tendonu üzerinde farklı lokalizasyonlarda bir olgu bildirmişlerdir<sup>35</sup>. Çalışmamızda aynı hastada farklı lokalizasyonlarda ya da aynı tendonun farklı lokalizasyonlarında yer alan TKDHT olgusuna rastlanmamıştır.

Sonuç olarak TKDHT benign karakterine rağmen lokal agresif bir tümördür. Nüks oranlarını azaltmak için; büyütücü gözlük altında, geniş bir cerrahi sahada, titiz bir cerrahi uygulanmalıdır. Ameliyat esnasında büyütücü gözlük kullanmak komşu nörovasküler yapıların iyatrojenik yaralanmasını önlediği gibi, satellit lezyonların tespit edilip tümörün tam olarak eksizyonunu mümkün kılar ve nüks oranlarını düşürür. Ayrıca hem volar hem de dorsal bölgeye lokalize olan tümörlerde satellit lezyonları tespit edip çıkarmak için ayrı insizyonlar kullanılması da akılda bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Darwish FM, Haddad WH. Giant cell tumour of tendon sheath: experience with 52 cases. Singapore Med J Original 2008;49(11): 879-82.
2. Fotiadis E, Papadopoulos A, Svarnas T, Akritopoulos P, Sachinis NP, Chalidis BE. Giant cell tumour of tendon sheath of the digits. A systematic review. Hand 2011;6(3):244-9.
3. Chassaing M. Cancer de la gaine des tendons. Gazette Hop Civils Mil 1852;47:185-6.
4. Targett JH. Giant cell tumors of the integument. Trans Pathol Soc Lond 1897;48:230-5.
5. Jaffe HL, Lichtenstein L, Sutro CJ. Pigmented villonodular synovitis, bursitis and tenosynovitis: A discussion of the synovial and bursaequivalents of the tenosynovial lesions commonly denoted as xanthoma, xanthogranuloma, giant cell tumor, or myeloplaxoma of the tendon sheath, with some consideration of this tendon sheath lesion itself. Arch Pathol 1941;31:731-65.
6. Jones FE, Soule EH, Coventry MB. Fibrous xanthoma of synovium (giant-cell tumor of tendon sheath, pigmented nodular synovitis) A study of one hundred and eighteen cases. J Bone Joint Surg Am 1969;51(1):76-86.
7. Moore JR, Weiland AJ, Curtis RM. Localized nodular tenosynovitis: experience with 115 cases. J Hand Surg Am 1984;9(3):412-7.
8. Al-Qattan MM. Giant cell tumors of tendon sheath: classification and recurrence rate. J Hand Surg Br 2001;26(1):72-5.
9. Flandry F, Hughston JC. Pigmented villonodular synovitis. J Bone Joint Surg Am 1987;69(6):942-9.
10. Froimson AI. Benign solid tumors. Hand Clinics 1987;3(2): 213-7.
11. Glowacki KA, Weiss APC. Giant cell tumors of tendon sheath. Hand Clinics 1995;11(2): 245-53.
12. Hansen P, Nielsen PT, Wahlin AB. Pigmented villonodular synovitis of the extensor tendon sheaths in a child. J Hand Surg Br 1988;13(3):313-4.

## Tendon Kılıfının Dev Hücreli Tümörü

13. Byers PD, Cotton RE, Deacon OW, Lowy M, Newman PH, Sissons HA, Thompson AD. The diagnosis and treatment of pigmented villonodular synovitis. *J Bone Joint Surg Br* 1968;50(2):290-305.
14. Rao AS, Vigorita VJ. Pigmented villonodular synovitis (giant cell tumor of the tendon sheath and synovial membrane). A review of eighty-one cases. *J Bone Joint Surg Am* 1984;66(1):76-94.
15. Reilly KE, Stern PJ, Dale JA. Recurrent giant cell tumors of the tendon sheath. *J Hand Surg Am* 1999;24(6):1298-302.
16. Briet JP, Becker SJ, Oosterhoff TCh, Ring D. Giant cell tumor of tendon sheath. *Arch Bone Jt Surg* 2015;3(1):19-21.
17. Glowacki KA. Giant cell tumors of tendon sheath. *J Hand Surg Am* 2003;3(2):100-7.
18. Rukavina I, Caleta D. Giant-cell tumour of the tendon sheath: A review. *OA Orthopaedics* 2014;2(2):11.
19. Monaghan H, Salter DM, Al-Nafussi A. Giant cell tumor of tendon sheath (localised nodular tenosynovitis): clinicopathological features of 71 cases. *J Clin Path* 2001;54(5):404-7.
20. Adams EL, Yoder EM, Kasdan ML. Giant cell tumour of tendon sheath: experience with 65 cases. *Eplasty* 2012;12:423-30.
21. Ozalp T, Yercan H, Kurt C, Ozdemir O, Coskunol E. Giant-cell tumors of the tendon sheath involving the hand or the wrist: an analysis of 141 patients. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2004;38(2):120-4.
22. Karasick D, Karasick P. Giant cell tumor of the tendon sheath: spectrum of radiological findings. *Skeletal Radiol* 1992;21(4):219-24.
23. Booth KC, Campbell GS, Chase DR. Giant cell tumor of tendon sheath with intraosseous invasion: a case report. *J Hand Surg Am* 1995;20(6):1000-2.
24. Walsh EF, Mechrefe A, Akelman E, Schiller AL. Giant cell tumor of tendon sheath. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2005;34(3):116-21.
25. Suresh SS, Zaki H. Giant cell tumor of tendon sheath: case series and review of literature. *J Hand Microsurg* 2010;2(2):67-71.
26. Ushijima M, Hashimoto H, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Giant cell tumour of the tendon sheath (nodular tenosynovitis): A study of 207 cases to compare the large joint group with the common digit group. *Cancer* 1986;57(4):875-84.
27. Kotwal PP, Gupta V, Malhotra R. Giant cell tumour of the tendon sheath. Is radiotherapy indicated to prevent recurrence after surgery? *J Bone Joint Surg* 2000;82(4):571-3.
28. Ikeda K, Osamura N, Tomita K. Giant cell tumour in the tendon sheath of the hand: importance of the type of lesion. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2007;41(3):138-42.
29. Williams J, Hodari A, Janevski P, Siddiqui A. Recurrence of giant cell tumors in the hand: a prospective study. *J Hand Surg Am* 2010;35(3):451-6.
30. Lancigu R, Rabarin F, Jeudy J, Saint Cast Y, Cesari B, Fouque PA, Raimbeau G. Giant cell tumors of the tendon sheaths in the hand: review of 96 patients with an average follow-up 12 years. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99(4 Suppl):S251-4.
31. Jalgaonkar A, Dhinsa B, Cottam H, Mani G. Giant cell tumours of tendon sheath of hand: causes and strategies to prevent recurrence. *Hand Surg* 2011;16(2):149-54.
32. Phalen GS, McCormack LJ, Gazale WJ. Giant-cell tumor of tendon sheath (benign synovioma) in the hand. Evaluation of 56 cases. *Clin Orthop* 1959;15:140-51.
33. Park JW. Multiple separated giant cell tumors of the tendon sheath in a thumb. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(3):540-2.
34. Hitora T, Yamamoto T, Akisue T, Marui T, Nagira K, Ohta R, et al. Multicentric localized giant cell tumour of the tendon sheath: two separate lesions at different sites in a finger. *Br J Dermatol* 2002;147(2):403-5.
35. Altaykan A, Yildiz K, Hapa O, Cukur S. Multifocal giant cell tumor of the tendon sheath occurring at different localizations of the same tendon of a finger: a case report and review of the literature. *Eklem Hastalik Cerrahisi* 2009;20(2):119-23.



DERLEME

## Reproduktif Sistemde ADAMTS Genleri

Ziya KALEM<sup>1</sup>, Müberra NAMLI KALEM<sup>2</sup>, Coşkun ŞİMŞİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Gurgan Clinic IVF ve Kadın Sağlığı Merkezi, Ankara.

<sup>2</sup> Liv Hospital Ankara, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara.

### ÖZET

Güncel genetik çalışmalarından elde edilen bilgilere göre pek çok gen çeşitli üreme organ ve dokularında hayati rol oynamaktadır. Fertilitenin tüm makro- ve mikro-süreçlerinde yoğun araştırmalar devam etmesine ve sistem çözülmeye çalışılmasına rağmen, üreme sistemi patofizyolojisi halen tüm bilinmezliğiyle karşımızda durmaktadır. Ekstrasellüler matriks (ECM) hücreler için yapısal bir destek olmasının yanısıra hücrenin şekli, davranışı, diferansiyasyonu, proliferasyonu, gen ekspresyonu ve hayatiyetleri üzerinde belirleyici rolü olan fonksiyonel bir dokudur. "A Disintegrin-like And Metalloproteinase with Thrombospondin type-1 motif" (ADAMTS) proteinleri, ECM yapılarının yıkımından sorumlu, vücutta birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rolleri olan çinko bağımlı proteinazlardır. Bu derlemenin amacı üremenin patofizyolojisinde ADAMTS'lerin rolleri üzerine yapılmış çalışmaları bir araya getirerek konuyla ilgili geniş bir perspektif sunmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** ADAMTS. Ovulasyon. İmplantasyon. Plasenta. Preeklampsi.

### ADAMTS Genes in Reproductive System

### ABSTRACT

Data of recent genetic studies suggest a critical role of multiple genes in various reproductive organs and tissues. Even though scrutinizing studies about all macro- and microprocesses in fertility are yet being held, and the system is trying to be untangled, the pathophysiology of reproduction remains an appealing subject to research, which encircles the known sieged by unknown. The extracellular matrix (ECM) is not only a structural support for the cells, but also is a functional mesh which has determining role in cellular shapes, behaviors, differentiation, proliferation, gene expressions, and their life cycles. A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motif (ADAMTS) proteins are a group of zinc-dependent metalloproteinases responsible for degradation of ECM structures, which significantly act in many physiologic and pathologic processes. We aimed, in this review, to pose a broad view about the pathophysiology of infertility gathering the studies pertaining to matricellular proteins and ADAMTS enzymes which participate in the riddle of matrix breakdown and renewal.

**Key Words:** ADAMTS. Ovulation. Implantation. Placenta. Preeclampsia.

Dişi üreme traktusu, diğer bütün mukozal traktuslardan farklı olarak vaginadan ovarian foliküllere kadar her alanda genetik ve immunolojik varyasyonlar içeren, bireyler arası farklılıkları oldukça fazla, her siklusta ve siklus boyunca değişkenlik gösteren eşsiz bir sistemdir<sup>1</sup>. Üreme fonksiyonunun gerçekleşebilmesi için zigot oluşumundan doğuma kadar geçen süreçte kadın reproduktif organlarından her biri görevlerini tam olarak yerine getirmelidir. Overde folikülogenez ve ovulasyon, fallopian tüplerde fertilizasyon, zigot oluşumu, oluşan zigotun uterusu taşıması, uterusu

reseptivitenin sağlanması, desidualizasyon, implantasyon ve plasentanın oluşumu gibi reproduktif sürecin temel basamakları her bir organda ayrı ayrı gerçekleşmektedir<sup>2</sup>. Başarılı bir gebelik ve doğum için de bu sistemdeki tüm komponentlerin zamansal ve mekansal olarak koordine olması gereklidir<sup>3</sup>. Ayrıca genital anatomi, hipotalamo-hipofizer-ovarian aks işlevi, nöroendokrin işlev ve sperm fonksiyonu da normal olmalıdır. Bu faktörlerin etkileşimindeki denge, çok sayıda parakrin, otokrin, immunolojik, genetik ve hatta psikolojik sistemlerin kompleks bir ilişkiler ağı ile kontrol edilmektedir<sup>4</sup>.

Son dönemde yapılan genetik çalışmalar, çeşitli reproduktif organlarda ve olaylarda çok sayıda genin kritik rolü olduğunu ortaya koymuştur. Bu genler, bir organa spesifik olarak veya reproduktif traktusun her yerinde yaygın olarak eksprese olabilirler. Bu moleküllerin birbirleri ile nasıl bir etkileşim içinde oldukları, dokunun yapısını nasıl şekillendirdikleri, hücre düzeyindeki lokalizasyon ve konsantrasyonları, bu

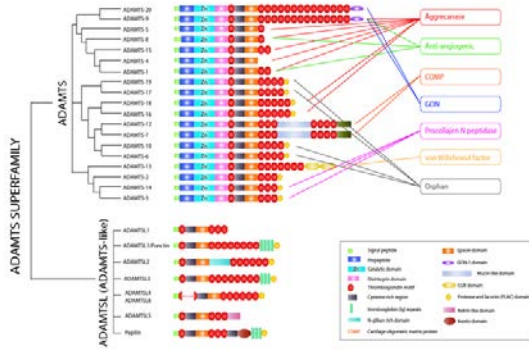
Geliş Tarihi: 27 Aralık 2018  
Kabul Tarihi: 05 Şubat 2018

Dr. Müberra Namli KALEM  
Liv Hospital Ankara,  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Ankara.  
Tel.: 0533 696 70 96  
E-posta:muberranamli@hotmail.com

güçlü ilişkiler ağını nasıl kurdukları ve sürdürdükleri gibi konular günümüzde ve gelecekte aydınlatılmayı bekleyen konulardır.

ADAMTS (A Disintegrin and Metalloprotease Domains with Thrombospondins Motifs) gen ailesi üreme fizyolojisinde yeni araştırılmaya başlanmış genlerdir<sup>5</sup>. ADAMTS'ler ekstrasellüler matriks (ESM) yapısının yıkımından sorumlu, vücutta birçok fizyolojik ve patolojik süreçte önemli rolleri olan çinko bağımlı proteinazlardır. ADAMTS'ler, MMP (matriks metalloproteinase) ve ADAM (A disintegrin and metalloproteinase) proteinleri ile ortak moleküler yapılar içerse de matrikse doğrudan salgılanabilmeleri ve tekrarlayan trombospondin-1 motifleri içermeleri ile diğer iki protein grubundan ayrılır<sup>6</sup>. Kuno ve ark 1997'de ilk tanımladıkları<sup>7</sup> üye olan ADAMTS-1'den günümüze kadar bu protein ve gen ailesine yönelik yapılan çalışmalarla 19 farklı ADAMTS ve 7 farklı ADAMTS-like protein alt tipi tanımlanmıştır<sup>8</sup>.

ADAMTS'ler diğer proteinlerde olduğu gibi inaktif pre/protein olarak sentezlenirler. Bu sentezlenen ilk protein yapının N- ve C- terminal kısımları bulunur. Bütün ADAMTS proteinleri N- terminal kısmından başlayarak sırasıyla sinyal peptid, propeptid domain, katalitik domain, disintegrin benzeri bölge, tekrarlayan trombospondin motifleri, sisteinden zengin bölge, bağlantı bölgesi ve C- terminal kısmında değişken bölge içerir. ADAMTS'lerin domain organizasyonu Şekil 1 de gösterilmiştir.



Şekil 1. ADAMTS ailesi, filogenik yapı ve domain organizasyonları

Tanımlanmış olan 19 ADAMTS ve 7 ADAMTS-like proteinaz hep birlikte "ADAMTS-superfamily" olarak isimlendirilmektedirler. Şekil 1 ADAMTS'lerin filogenik gelişim, yapısal organizasyonları ve doku fonksiyonlarına göre sınıflandırılmış halini göstermektedir.

Ekstrasellüler matrix (ECM) hücreler arası mikroçevrenin major yapısal komponenti olmakla birlikte aynı zamanda da fonksiyonel bir yapıdır. Hücrenin diferansiyasyon, proliferasyon, adezyon, füzyon, invazyon, migrasyon gibi fonksiyonlarında, ayrıca membran proteinlerinin yıkımı ve proteolizis gibi biyolojik

olayların gerçekleşmesinde ECM nin yeniden şekillenebilen dinamik yapısının rolü vardır. Matriks metalloproteinazların bir üyesi olarak ADAMTS'ler ekstrasellüler matriksin yıkım ve onarımında kritik rol oynarlar.

ADAMTS'lerin klasik olarak tanımlanmış görevleri, prokollajenin kollajene dönüşümü, agrekan, versikan ve brevikan gibi matriks proteoglikanlarının parçalanması, anjiogenezin inhibisyonu ve von Willebrand faktör proteinini parçalayarak koagülasyonun düzenlenmesidir. Bağ dokunun yapılması, yara iyileşmesi, inflamasyon, organogenez, morfogenez, anjiogenez, ovulasyon, implantasyon, kongenital anomaliler, kanser ve aterosklerozda da rolleri olduğu gösterilmiştir<sup>6,8</sup>.

Literatürde ADAMTS proteaz ailesinin ait çeşitli üyelerinin reproduktif organların gelişim sürecinde ve fertil çağlarda da üreme faaliyetlerinde önemli görevler üstlendiği gösterilmektedir. Üreme sisteminin fizyolojisinde ve patofizyolojisinde ADAMTS'lerle ilgili bu güne kadar edinilen bilgiler bu bölümün konusudur.

### Intrauterin Hayatta ve Reprodüktif Organ Gelişiminde Adams'ter

Fare modellerinde embrional gelişim, fizyoloji ve organlara ait hastalıklar insan modeli ile çok benzer olduğu için embrional hayatla ilgili veriler bu modellerden elde edilmiştir.

Shindo 2000 yılındaki çalışmasında ADAMTS-1 den yoksun farelerde gelişme geriliği ve yağ dokusu malformasyonları ile böbrek, uterus ve ovarian gelişimde defektler, organlarda histolojik anormallikler ve fertilitate kaybı gözlemiştir. Çalışmanın sonucunda normal gelişme ve fertilitenin sağlanmasında, normal organ morfoloji ve fonksiyon gelişiminde ADAMTS-1 in gerekli olduğu sonucuna varılmıştır<sup>9</sup>. Benzer şekilde Mittaz'ın çalışmasında da ADAMTS-1 varlığının insanda urogenital sistemin normal gelişimi için zorunlu olduğunu bildirmiştir<sup>10</sup>.

İzleyen dönemlerdeki çalışmalarda organogenezde birkaç farklı ADAMTS proteininin görevli olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-12 nin embrional hayatta pulmoner hücre gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir<sup>11</sup> Cal ve ark., 2002 deki çalışmalarında fetal doku-larda farklı ADAMTS lerin ifade olduğunu göstermişler ve ADAMTS lerin organogenezde rolü olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada akciğerde ADAMTS-14, -16, -17, -18 ve -19, böbrekte ADAMTS-14, -15, -16 ve karaciğerde ADAMTS-13, -15, -18 gösterilmiştir<sup>12</sup>. Farede ADAMTS-20 genindeki mutasyonun embriyogenez sırasında melanosit gelişimi ve migrasyonunda defekte yol açtığı izlenmiştir<sup>13</sup>. Nöral tüp defekti olan fetusların amniotik sıvısında yapılan analizde kollajen doku organizasyo-



## Üreme ve ADAMTS Genleri

nundan sorumlu olan ADAMTS-2 ve -14 ekspresyon seviyesi düşük olarak saptanmıştır<sup>14</sup>.

Fare çalışmalarında gonadlarda seksüel diferansiasyonda ADAMTS-19'un rolü olduğu gösterilmiştir<sup>15</sup>, postnatal overde testislerden daha yüksek oranda ADAMTS-19 tespit edilmesi ADAMTS-19'un gonad gelişimini over yönünde desteklediğini düşündürmektedir<sup>16,17</sup> fakat bu genlerin sexüel farklılaşma ve gonad gelişimindeki fonksiyonları henüz netlik kazanmamıştır<sup>18</sup>.

Bütün bu çalışmalar embriyogenez ve organogenez döneminde normal organ morfoloji ve fonksiyonlarının gelişiminde, gonad yapı ve fonksiyonlarının şekillenmesinde ADAMTS lerin önemli rolü olduğunu desteklemektedir.

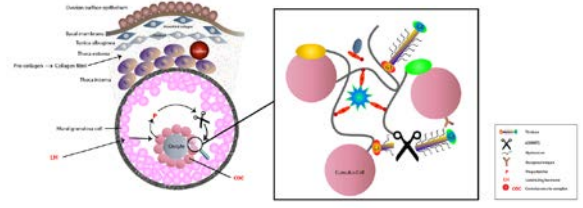
### Overde, Ovulasyon Fizyolojisinde ve Ovulatuvar Disfonksiyonda Adamts'ler

Başarılı bir ovulasyon, maturasyonunu tamamlayan bir oositin uygun zamanda ovarian folikülden dışarı atılması olarak tanımlanabilir. Ovulasyondaki görevleri ADAMTS'lerin ilk tanımlanan görevleri arasındadır. Folikülogenez ve oosit maturasyonu aşamasında ADAMTS lerin rolü olduğu gösterilmiş olmakla birlikte işleyişleri henüz bütün olarak olarak tanımlanamamıştır.

Folikülogenez aşamasında foliküllerin büyümesini ve canlılığını sürdürmesini sağlayan folikül stimulan hormon (FSH), ADAMTS-1, -4 ve -16 ekspresyonunu indüklemektedir<sup>19-21</sup>. Ovulasyon hazırlık aşamasında oositi çevreleyen kumulus-oosit kompleksinde oositin olgunlaşmasına paralel olarak hazırlıklar yürütülür. Luteinizan hormon(LH) ve progesteron etkisi ile mural granuloza hücreleri tarafından extrasellüler matrisite ADAMTS-1 ekspresyonu ve ADAMTS-1'in en önemli substratı olan versikanın üretimi tetiklenir<sup>22,23</sup>. ADAMTS-4,-5,-9 ve -15 inde gelişmekte olan folikülde kumulus-oosit kompleksinde ekspresyonu olduğu görülmüştür<sup>24</sup>.

Ovulasyon ile ADAMTS ler arasındaki ilişkinin en iyi tanımlanmış basamağı kumulus-oosit kompleksinde ADAMTS-1'in versikanı parçalamasıdır. Preovulatuvar dönemde versikanın ADAMTS-1 tarafından parçalanması kumulus-oosit kompleksinin yaklaşık 20 kat ekspansiyonuna yol açar ve böylece folikülün rüptürü ve oositin dışarı atılması sağlanır<sup>25</sup>. Şekil 2 ovulasyonda ADAMTS tarafından versikanın yıkımını göstermektedir.

Preovulatuvar periyotta LH ve progesteron hormonları tarafından ADAMTS-1'in latent proformu en önemli substratı olan versikanın mural granuloza hücreleri tarafından üretimi tetiklenir. Ovulasyon esnasında ADAMTS'in versikanı parçalaması KOK matrixinin genişlemesini ve folikülün rüptürü ile birlikte oositin dışarı atılmasını sağlar.



Şekil 2.

*Kumulus-oosit kompleksinin (KOK) ekspansiyonunda versikanın ADAMTS tarafından yıkılması*

ADAMTS 1 den yoksun farelerle yapılan çalışmalarda versican yıkılmadığı için ovulatuvar fonksiyonun bozulduğu ve bu farelerin infertil oldukları gösterilmiştir. Ek olarak bu hayvanlarda extrasellüler yeniden yapılanmanın gerçekleşmemesine bağlı olarak embriyogenez ve organogenezde de defektler olduğu görülmüştür<sup>9,10</sup>. Progesterondan yoksun farelerde preovulatuvar dönemde ADAMTS-1 seviyesi yükseltilemediği için ovulasyon olmamakta ve bu fareler infertil olmaktadır<sup>22</sup>. ADAMTS-1 den yoksun deney farelerinde bazı foliküller büyümeye başlasa da overlerin yapısal bütünlüğünün bozulduğu, granuloza hücrelerinin hızla kaybedildiği, foliküllerin persistansından dolayı da stromada yapısı bozulmuş foliküllerin birikim oluşturduğu gözlenmiştir<sup>26,27</sup>.

Yardımcı üreme tekniklerinin (ART=Assisted reproductive technology) gelişmesi, insan oositleri ile de çalışma imkanı sağladığı için insanda da ADAMTS-oosit ilişkisini araştıran çalışmalar mümkün olmuştur. ART de ovulasyon öncesi dönemde oosit toplama işlemi sırasında elde edilen granuloza hücrelerinde ve kumulus hücrelerinde ADAMTS-1 varlığı tespit edilmiştir<sup>20,28,29</sup>.

Preovulatuvar dönemde oositlerin toplandığı bir çalışmada granulosada ADAMTS-1 gen ekspresyon seviyesinin 30 kat ve ADAMTS-9 gen ekspresyon seviyesinin ise 40 kat artış gösterdiği, buna karşılık theca hücrelerinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Ovulasyonda bu proteinazların folikül duvarının yıkımı ve oositin dışarı atılmasında diğer matrix metalloproteinazlar ile organize bir şekilde çalıştığı ortaya konmuştur<sup>30</sup>.

ADAMTS-1 ve ADAMTS-9'un, gelişimsel yeteneği üstün olan oositi çevreleyen hücrelerde, mayoz bölünmeyi tamamlayamadan ya da erken embriyo gelişim aşamasında arrest olan oositi çevreleyen hücrelerdeki ne göre daha yüksek miktarda olduğu tespit edilmiştir<sup>29,31</sup>.

Kumulus hücrelerinde ADAMTS-1 ve substratı olan versikanın ekspresyonunun oositin fertilizasyon potansiyeli ile ve embriyo kalitesi ile pozitif korelasyonu da gösterilmiştir<sup>32,33</sup>.

ADAMTS-16'nın da FSH stimülasyonu ile overde dominant olarak parietal granuloza hücreleri ve bir

miktar da kumulus hücrelerinde exprese olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-16'nın bir substratı olan alfa-2 makroglobulin'in de foliküler sıvıda varlığı tespit edilmiştir. Bu bilgiler ADAMTS-16'nın da overde aktif bir proteaz olduğunu, over foliküllerinin fizyolojisinde en azından preovulatar fazda rol oynadığını desteklemektedir<sup>21</sup>.

### PCOS ve ADAMTS ler

Polikistik over sendromunda (PCOS) foliküler büyümedeki arrest nedeniyle foliküllerin overde birikimi sözkonusudur ve ovarian ADAMTS-1 ekspresyonundaki azalma bu fenotipin gelişiminde rol oynamaktadır<sup>34</sup>. Jansen ve ark bir çalışmada PCOS overlerinde en çok down regule olan genlerden birinin ADAMTS-1 olduğu gösterilmiştir, PCOS ta ADAMTS-1 seviyesi 4-5 kat azalırken, female-male transsexualizmde uzun süreli androjen maruz kalmış overlerde bu azalmanın 3 kat olduğu gösterilmiştir, bu durumda her iki tabloda da yüksek androjen seviyesi overdeki ekspresyonun azalmasında rol oynamaktadır<sup>35</sup>.

PCOS hastalarında normoovulatar kadınlara kıyasla ADAMTS-1'in granuloza hücrelerinden ekspresyonunun azaldığı ve bu azalmanın ART sikluslarında elde edilen oosit sayısı, oosit maturitesi ve fertilizasyon oranları ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. PCOS'ta overde bazı genlerin ekspresyonu artmakta iken, ADAMTS-1'e ek olarak 30 farklı gen ekspresyonunun azaldığı ve ECM yapısının değişerek ovarian kapsül kalınlığında artışa ve böylece anovulatar fenotipe yol açtığı gösterilmiştir<sup>36</sup>.

PCOS hastalarında oosit ve embryo gelişiminde yetersizlik gösteren oositleri çevreleyen kumulus hücrelerinde ADAMTS-9 ekspresyonunun da azaldığı gösterilmiştir<sup>31</sup>.

### POF ve ADAMTS ler

POF (Premature ovarian yetmezlik) 40 yaşından önce gerçekleşen amenore ile birlikte gonadotropin seviyelerinin menopoz düzeylerine çıkması (FSH>40) ve antimüllerian hormon seviyelerinin düşmesi tablosudur. Primordial folikül havuzunun erken tükenmesine bağlı olarak gelişir, etiolojisi net olarak ortaya konamamıştır ama otoimmünite ve genetik ile ilişkilendirilmektedir<sup>37</sup>.

Knauff'un 2009 daki çalışmada POF ta etkili olabilecek 74 hedef gene bakılmış ve ADAMTS -19 un POF ile ilişkili asıl gen olabileceği belirtilmiştir<sup>38</sup>.

Aktivin A, germ hücre proliferasyonu ve ovulatar aktivite üzerinde etkili bir hormondur. Geçtiğimiz yıllarda Pyun ve arkadaşları yaptıkları araştırmalarda Koreli POF vakalarında ADAMTS-19 ile ACVR2B

(aktivin A reseptör tip II), polimorfizmlerindeki epistasisin POF yatkınlığını arttırdığını göstermişlerdir<sup>39</sup>.

ADAMTS-16'nın overde perioovulatar dönemde granuloza hücrelerinden exprese olmakta ve ovulasyon fizyolojisinde aktif bir proteaz olarak rol oynamaktadır<sup>21</sup>, aynı zamanda estradiol üretiminin düzenlenmesinde de görevlidir<sup>39</sup>. TSH da steroid metabolizmasında önemli görevleri olan bir hormondur, TSH disfonksiyonu ovulasyonu olumsuz etkilemektedir<sup>40</sup>. Pyun ve ark tarafından TSH-Beta geni ile ADAMTS-16 arasındaki epistasisin POF ile ilişkisi gösterilmiştir<sup>41</sup>. Bunu takip eden bir başka çalışmada ise thyroglobulin ve ADAMTS-16 gen polimorfizmleri arasındaki sinerjistik etkileşimin POF gelişme riskini arttırdığı ortaya konmuştur<sup>42</sup>.

### Endometriumda ve İmplantasyonda ADAMTS'ler

Başarılı bir gebeliğin sağlanmasında embriyonik gelişim ile endometriyal yeniden yapılanmanın senkronizasyonu ve reseptif ortamın sağlanması esastır. Her menstruel siklusta gonadal steroidlerin regülatörlüğünde gerçekleşen ESM yeniden yapılanması, endometriyumun steroid aracılı morfolojik ve fonksiyonel maturasyonunun göstergesidir.

ADAMTS-1'in insan endometriyumunda menstruel siklusta ve gebelikte belli lokalizasyon ve zamanlarda exprese edildiği bilinmektedir<sup>43</sup>. İnflamasyon ile ilişkili bir gen olan ADAMTS-1 dokularda hem formasyon hem de organizasyondan sorumludur, insanda da desidual extracellülar matrixin yeniden şekillenmesinde sitokin-aracılı bir mekanizma ile etkili olduğu gösterilmiştir, ADAMTS-1 hem desidualizasyonun başlamasında hem de ilerlemesinde etkindir<sup>44</sup>. Gonadal steroidlerin insan endometriyal stromal hücre kültüründe zaman ve konsantrasyon bağımlı olarak ADAMTS-1, -5, -8 ve -9 ekspresyonunu düzenlediğini gösteren bir çalışmanın sonucunda, bu enzimlerin endometriyumun desidualizasyonunda kritik rol oynadığı, sentezlerindeki defektin infertilite ile sonuçlandığı şeklinde bulgular elde edilmiştir<sup>45</sup>.

Endometriumda menstruel siklusta ve gebelik hazırlığında optimal koşulların sağlanabilmesi için ovulatar fonksiyonun yeterli olması gerekmektedir<sup>46</sup>. ADAMTS-1 geninden yoksun farelerde bozulmuş ovulasyonla birlikte implantasyon da bozulmaktadır<sup>10</sup>. İlk yapılan çalışmalarda ADAMTS-1 den yoksun farelerde uterin yapılanmanın da bozuk olduğu şeklinde sonuçlar gözlemlendi<sup>9</sup>, izleyen yıllarda ise bu yoksunlukta uterin defektlerin olmadığı sadece birtakım histolojik değişikliklerin ortaya çıkarak implantasyona engel olduğu ortaya kondu, üstelik bu hücresel değişimlerin de bozulmuş ovulasyon ve buna bağlı defektif steroidogenez kaynaklı olabileceği düşünüldü<sup>10</sup>. Endometriyumda implantasyon periyodunda perlekan



## Üreme ve ADAMTS Genleri

ve sindekan gibi ADAMTS-1 tarafından yıkılan ESM proteinlerinin varlığı ADAMTS-1'in implantasyonda primer rolü olduğunu desteklemektedir<sup>47</sup>.

ADAMTS-5 in insan desidual hücrelerin stromasında exprese olduğu ve bu ekspresyonun sitokinlerle regule edildiği görülmüştür. IL-1 $\beta$  VE TGF- $\beta$ 1 maternal-fetal aralıktaki proteolitik mekanizmada rol oynayan iki regülatör sitokindir<sup>48</sup>. Desidual extraselluler matrixin bu yıkımı ve implantasyonun gerçekleşmesinde diğer sitokinler ve ADAMTS ailesinin diğer üyelerinin de görevli oldukları düşünülmektedir.

## Plasentada, Gebelikte ve Doğumda ADAMTS'ler

ADAMTS gen ailesi, sitotrofoblastın terminal diferansiasyonu ve invaziv fenotipin oluşmasına aracılık eden mekanizmada etki etmektedir. Birinci trimester plasentalarda ADAMTS -1, -2, -4, -5, -6, -7, -9 ve -12'nin varlığı gösterilmiş olup ADAMTS-12 ekspresyonunun trofoblast hücreleri tarafından regüle edildiği ve epitelyal hücre invazyonunda rolü olduğu anlaşılmıştır<sup>49</sup>. ADAMTS-1 aynı zamanda desidua ve plasental dokuların beslenmesi için gerekli yeni damar oluşumundan da sorumlu tutulmaktadır<sup>50</sup>.

ADAMTS -1, -4, -5 ve -14 gebelik boyunca plasentada farklı zamanlarda farklı şekillerde exprese olmaktadır. Örneğin ADAMTS-4 ve -5 in invazyon potansiyelinin yüksek olması gereken erken gebelik döneminde yüksek olması invazyonu desteklediklerini düşündürmektedir. Özellikle gestasyonel trofoblastik hastalıkta bu ekspresyon paternleri değişiklik göstermektedir. Gestasyonel trofoblastik hastalıklarda trofoblastların desiduaaya kontrolsüz bir şekilde invazyonu sözkonusudur. ADAMTS-1 invazyon potansiyeli ile direkt ilişkilidir, fakat normal plasentasyonda da gestasyonel trofoblastik hastalığı kadar artmaktadır. ADAMTS 4 ve -5 ise gestasyonel trofoblastik hastalıklarda oldukça yüksek miktarlarda eksprese olur. ADAMTS-14 ün ise gebelik boyunca ekspresyon paterninin değişmediği görülmüştür. ADAMTS-1 de belirgin bir yükselme olmadığı halde ADAMTS -4 ve -5 seviyelerinde belirgin artış olması placentar karsinom veya prekanseröz hastalık düşündürür. Gelecekte bu proteinazların boyanma paterninin; koryokarsinom, normal gestasyon, komplet ve invaziv mol ayrımında kullanılabileceği öngörülmektedir.<sup>49,51</sup>

Erken gebelikten itibaren doğuma kadar servixteki extrasellüler matrixte kümülatif ve progressif bir değişiklik gerçekleşmektedir. Extrasellüler matrixteki bu reorganizasyon sonucunda kollagen fibril yapı gerilim kuvvetini azaltacak şekilde yeniden şekillendirilir ve servix doğumda kolay esneyebilir bir hale gelir<sup>51</sup> Servixteki kollagenin bu yeniden yapılanmasında ADAMTS-1 ve ADAMTS-4 ün diğer matrix metalloproteinazlarla birlikte hareket ederek versikan ve

birtakım diğer proteoglikanların da yıkımında rol oynadıkları gösterilmiştir. Bu sürecin anormal gelişimi erken doğuma yol açabilmektedir<sup>53</sup>. Konnektif doku anormalliklerinin plasental disfonksiyon yoluyla da erken doğuma yol açabileceği konusu da son zamanların araştırılan konularındandır<sup>54</sup>.

Termdeki doğum için yapılan hazırlıkta ADAMTS ler servix ve uterus arasındaki koordinasyonun sağlanmasında görevlidirler. Doğum esnasında dilatasyonun ilerlemediği gebelerde myometriumda ADAMTS-9 un arttığı görülmüştür<sup>55</sup>.

Maternal sigara içimi ile ilgili yapılan bir çalışmada düşük doğum ağırlığı ve erken doğumla birlikte plasentada ADAMTS-9 gen ekspresyonunda artış olduğu tespit edilmiştir<sup>56</sup> ADAMTS-9 un insülin direnci ve tip-2 diabetes riski ile de ilgisi gösterilmiştir<sup>57,58</sup>.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP); dolaşımda bulunan trombosit agregasyonuna sekonder olarak gelişen hemolitik anemi, trombositopeni ve organ iskemileri ile seyreden önemli bir hastalıktır. ADAMTS-13 von Willebrand faktörün yıkımında görevli bir proteazdır. ADAMTS-13 eksikliğinde yıkılamayan vWF multimerleri trombotik mikroanjyopatiye yol açar<sup>59</sup>. Nadir görülen ve oldukça mortal olan bu hastalığın insidansı gebelikte artmaktadır<sup>60</sup>.

ADAMTS13 eksikliğinde görülen bir diğer durum preeklampsidir. Preeklampsii gebeliğin 20. haftasından sonra görülen yüksek kan basıncı, proteinüri ile birlikte plasental ve maternal mikrosirkulasyonda anormallik ile seyreden bir hastalıktır. Bu hastaların serumlarında ADAMTS13 enzim düzeyi düşük bulunurken, vWF ve FVIII seviyeleri artmıştır<sup>61,62</sup>. ADAMTS13 eksikliğinde ayrıca HELLP sendromu (hemoliz, artmış karaciğer enzimleri, trombosit sayısında azalma) ve hemolitik üremik sendrom (HÜS) görülme sıklığı da artar<sup>63</sup>. Preeklampside ADAMTS 13 seviyesinin düşük ve ADAMTS 1,4 ve 12 seviyelerinin yüksek olduğu gösterilmiştir<sup>64</sup>.

Sağlıklı gebelikler ile preeklampitik ve intrahepatik kolestazi olan gebeliklerde plasental ADAMTS-12 seviyelerini kıyaslayan bir çalışmada intrahepatik kolestazda ADAMTS-12 seviyesinin düşük olduğu gösterilmiştir. ADAMTS-12 seviyelerindeki düşüşün inflamatuvar süreci indüklediği ve bu durumun intrahepatik kolestaz patogenezinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür<sup>65</sup>.

## Benign ve Malign Jinekolojik Hastalıklarda ADAMTS'ler

Jinekolojik hastalıklarda ADAMTS lerin yeri konusunda henüz çok sınırlı sayıda araştırma yapılmıştır.

Myoma uteri gelişiminde myometriumda ADAMTS-1 gen ekspresyonundaki değişikliği inceleyen tek bir çalışma vardır<sup>66</sup>. Ovulasyonla yakın ilişkilerinden

dolayı özellikle fonksiyonel over kistlerinin patolojisinde ADAMTS lerin rolü olması gerektiği düşünüldüğü halde<sup>67</sup> henüz bu konuda bir çalışma bulunmamaktadır.

Konnektif dokuların organizasyonunda ADAMTSlerin yeri önemlidir. Bu nedenle pelvik organ prolapsusunda ADAMTS ler araştırılmaktadır. İleri düzey pelvik prolapsuslarda vaginal dokuda ADAMTS-2 seviyelerinde artış olduğu görülmüştür<sup>68</sup>. ADAMTS-1 de pelvik organ prolapsusunda araştırılmaktadır<sup>69</sup>.

Kollajenden zengin bir yapı olan servikte prokollajen N-proteinazlar olarak bilinen ADAMTS -2, -3 ve -14 ekspresyonlarındaki bozulma servikal mukusun yapısal değişiklikleri gibi hücre düzeyinde veya servikal stenoz ya da yetmezlik gibi organ düzeyindeki deformasyonlara neden olabilir<sup>70</sup>.

Extrasellüler matrixin yıkımında rol oynayan bütün matrix metalloproteinazlar gibi ADAMTS lerin de kanser hücrelerinin diferansiyasyonu ve invazyonunda rol oynadığı gösterilmiştir<sup>71</sup>. Kanserde ADAMTS'ler proteolitik aktiviteleri ile tümöral aktiviteyi destekleyen proteaz bağımlı ya da bağımlı olmadan anti tümöral etki de gösterebilmektedirler. ADAMTS lerin tümöral aktivitesi bağlandıkları extrasellüler matrix komponentine bağlı olarak değişebilmektedir<sup>72</sup>. Son yıllarda jinekolojik kanserlerde de ADAMTS genleri ile ilgili araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Endometriyum kanserinde tespit edilen ADAMTS-1'in tümör yayılımı ve metastaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, anjiogenezdeki artış tümörün invazyon kapasitesini arttırmaktadır. Özellikle endometriyal adenokanserde ekspresyonu artan ADAMTS-1'in epitelyal hücre invazyonu ve endotel hücre fonksiyonları üzerinde düzenleyici etkisi olduğu gösterilmiştir<sup>73</sup>. Epitelyal over kanserlerinde tespit edilen epigenetik değişimlerden biri genlerin hipermetilasyonu sonucu aktivitelerinin kaybolmasıdır. Birçok gende hipermetilasyonun gösterildiği bir over kanseri çalışmasında ADAMTS-1 geninde hiç metilasyon olmadığı görülmüştür<sup>74</sup>. Liu ve ark. tarafından 2015 te yüksek grade seröz over kanserli hastalarda yapılan çalışmada ADAMTS gen mutasyonunun kemoterapi duyarlılığı ve survival ile ilişkisi ortaya konmuştur<sup>75</sup>.

## Sonuç

Kadın reproduktif sistemindeki organların intrauterin gelişiminden başlayarak, kadın yaşamının her çağında sürekli yenilenen yapılması ve fonksiyonlarında ADAMTS ailesinin önemli bir yeri olduğu açıktır. Obstetrik ve jinekolojide ADAMTS ler ile ilgili günümüze kadar yapılmış olan çalışmalar henüz oldukça yeni ve az sayıda olmakla birlikte bu konuda araştırmalar büyük bir hızla devam etmektedir. Bu çalışmalar üreme sisteminin fizyoloji ve patofizyolojisinin aydınlatılmasında büyük önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Namlı Kalem M, Demircan K, Kalem Z, Demirin H, Eser A, Demirel M, İtemir Duvar ZC. Versatile Matricellular Proteins and Related Adamts Proteinases in Infertility. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2016 DOI:10.5336/gynobstet.2015-45243
2. Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders and female infertility. *Best Pract Res Clin Endoc Metabol* 2011; 25: 861-73.
3. Anderson RA, Sciorio R, Kinnel H, Bayne RAL. Cumulus gene expression as a predictor of human oocyte fertilization, embryo development and competence to establish a pregnancy. *Reproduction* 2009;138(4):629-37
4. Stamou M I, Cox K H, Crowley Jr, W. F. Discovering Genes Essential to the Hypothalamic Regulation of Human Reproduction Using a Human Disease Model: Adjusting to Life in the "Omics" Era. *Endoc rev* 2015; 36: 603-621.
5. Demircan K, Cömertoğlu İ, Akyol S, Yiğitoğlu BN, Sarıkaya, E. A new biological marker candidate in female reproductive system diseases: Matrix metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS). *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15.
6. Porter S, Clark I, Kevorkian L, Edwards D. The ADAMTS metalloproteinases. *Biochem J* 2005;386:15-27
7. Kuno K, Kanada N, Nakashima E, Fujiki F. Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase – disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *J Biol Chem* 1997; 272:556-62
8. Stanton H, Melrose J, Little CB, Fosang AJ. Proteoglycan degradation by the ADAMTS family of proteinases. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1812:1611-29
9. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, Moriyama N. ADAMTS-1: a metalloproteinase-disintegrin essential for normal growth, fertility, and organ morphology and function. *J Clin Invest.* 2000; 05: 1345-1352.
10. Mittaz L, Russell DL, Wilson T, Brasted M, Tkalcovic J, Salamonsen LA, Pritchard MA. (Adamts-1 is essential for the development and function of the urogenital system. *Biol Reprod.* 2004; 70: 1096-1105.
11. Cal S, Arguelles JM, Fernandez PL, Lopez-Otin C: Identification, characterization, and intracellular processing of ADAMTS12, a novel human disintegrin with a complex structural organization involving multiple thrombospondin-1 repeats. *J Biol Chem* 2001; 276 : 17932–17940.
12. Cal S, Obaya AJ, Llamazares M, Garabaya C, Quesada V, López-Otin C. Cloning, expression analysis, and structural characterization of seven novel human ADAMTSs, a family of metalloproteinases with disintegrin and thrombospondin-1 domains. *Gene* 2002; 283, 49-62.
13. Rao C, Foerzler D, Loftus SK, Liu S, McPherson JD, Jungers KA, Apte SS, Pavan WJ, Beier DR: A defect in a novel ADAMTS family member is the cause of the belted white-spotting mutation. *Development* 2003;19 :4665– 4672.
14. Hosper NA, Bank RA, van den Berg PP. Human amniotic fluid-derived mesenchymal cells from fetuses with a neural tube defect do not deposit collagen type I protein after TGF-beta1 stimulation in vitro. *Stem Cells Dev* 2014; 23: 555-62.
15. Menke DB, Koubova J, Page DC. Sexual differentiation of germ cells in XX mouse gonads occurs in an anterior-to posterior wave. *Dev Bio*2003;262:303– 12.
16. Bouma GJ, Albrecht KH, Washburn LL, Recknagel AK, Churchill GA, Eicher EM, et al. Gonadal sex reversal in mutant Dax1 XY mice: a failure to upregulate Sox9 in pre-Sertoli cells. *Development* 2005;132:3045–54.
17. Correa SM, Washburn LL, Kahlon RS, Musson MC, Bouma GJ, Eicher EM, et al. Sex reversal in C57BL/6J XY mice caused by

## Üreme ve ADAMTS Genleri

- increased expression of ovarian genes and insufficient activation of the testis determining pathway. *PLoS Genet* 2012;8:e1002569
18. McClelland KS, Wainwright EN, Bowles J, Koopman P. Rapid screening of gene function by systemic delivery of morpholino oligonucleotides to live mouse embryos. *PLoS One* 2015;10:e0114932.
  19. Doyle KM, Russell DL, Sriraman V, Richards JS. Coordinate transcription of the ADAMTS-1 gene by luteinizing hormone and progesterone receptor. *Mol Endocrinol* 2004;18:2463–78.
  20. Freimann S, Ben-Ami I, Dantes A, Armon L, BenYa'cov-Klein A, Ron-El R, et al. Differential expression of genes coding for EGF-like factors and ADAMTS1 following gonadotropin stimulation in normal and transformed human granulosa cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;333:935–43.
  21. Gao S, De Geyter C, Kossowska K, Zhang H. FSH stimulates the expression of the ADAMTS-16 protease in mature human ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 2007;13:465–71.
  22. Robker RL, Russell DL, Espey LL, Lydon JP, O'Malley BW, Richards JS. Progesterone-regulated genes in the ovulation process: ADAMTS-1 and cathepsin L proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:4689–94.
  23. Russell DL, Ochsner SA, Hsieh M, Mulders S, Richards JS. Hormone-regulated expression and localization of versican in the rodent ovary. *Endocrinology* 2003; 144:1020–31.
  24. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod* 2005;72:1241–55.
  25. Brown HM, Dunning KR, Robker RL, Boerboom D, Pritchard M, Lane M, et al. ADAMTS1 cleavage of versican mediates essential structural remodeling of the ovarian follicle and cumulus-oocyte matrix during ovulation in mice. *Biol Reprod*. 2010;83:549–57.
  26. Shozu M, Minami N, Yokoyama H, Inoue M, Kurihara H, Matsushima K, et al. ADAMTS-1 is involved in normal follicular development, ovulatory process and organization of the medullary vascular network in the ovary. *J Mol Endocrinol* 2005;35:343–55.
  27. Brown HM, Dunning KR, Robker RL, Pritchard M, Russell DL. Requirement for ADAMTS-1 in extracellular matrix remodeling during ovarian folliculogenesis and lymphangiogenesis. *Dev Biol* 2006;300:699–709.
  28. Shindo T, Kurihara H, Kuno K, Yokoyama H, Wada T, Kurihara Y, et al. Human antral follicles b6 mm: a comparison between in vivo maturation and in vitro maturation in non-hCG primed cycles using cumulus cell gene expression. *Mol Hum Reprod* 2013;19:7–16.
  29. Yung Y, Maman E, Konopnicki S, Cohen B, Brengauz M, Lojkin I, et al. ADAMTS-1: a new human ovulatory gene and a cumulus marker for fertilization capacity. *Mol Cell Endocrinol* 2010;328:104–8.
  30. Rosewell KL, Al-Alem L, Zakerkish F, McCord L, Akin JW, Chaffin CL, et al. Induction of proteinases in the human preovulatory follicle of the menstrual cycle by human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2015;103:826–33.
  31. Huang X, Hao C, Shen X, Zhang Y, Liu X. RUNX2, GPX3 and PTX3 gene expression profiling in cumulus cells are reflective oocyte/embryo competence and potentially reliable predictors of embryo developmental competence in PCOS patients. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:109.
  32. Wathlet S, Adriaenssens T, Segers I, Verheyen G, Van de Velde H, Coucke W, et al. Cumulus cell gene expression predicts better cleavage-stage embryo or blastocyst development and pregnancy for ICSI patients. *Hum Reprod* 2011;26:1035–51.
  33. Gebhardt KM, Feil DK, Dunning KR, Lane M, Russell DL. Human cumulus cell gene expression as a biomarker of pregnancy outcome after single embryo transfer. *Fertil Steril* 2011;96(47–52):e42.
  34. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman R, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014;20:334–52.
  35. Jansen E, Laven JS, Dommerholt HB, Polman J, van Rijt C, van den Hurk C, et al. Abnormal gene expression profiles in human ovaries from polycystic ovary syndrome patients. *Mol Endocrinol* 2004;18:3050–63.
  36. Xiao S, Li Y, Li T, Chen M. Evidence for decreased expression of ADAMTS-1 associated with impaired oocyte quality in PCOS patients. *Int J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: E1015-E1021.
  37. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 2005;11: 391-410.
  38. Knauff EA, Franke L, van Es MA, van den Berg LH, van der Schouw YT, Laven JS, et al. Genome-wide association study in premature ovarian failure patients suggests ADAMTS19 as a possible candidate gene. *Hum Reprod* 2009;24:2372–8.
  39. Ireland JL, Jimenez-Krassel F, Winn ME, Burns DS, Ireland JJ. Evidence for autocrine or paracrine roles of alpha2-macroglobulin in regulation of estradiol production by granulosa cells and development of dominant follicles. *Endocrinology* 2004;145:2784–94.
  40. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66:309–21.
  41. Pyun JA, Kim S, Cha DH, Kwack K. Epistasis between polymorphisms in TSHB and ADAMTS16 is associated with premature ovarian failure. *Menopause* 2014(b);21:890–5.
  42. Pyun JA, Kim S, Kwack K. Interaction between thyroglobulin and ADAMTS16 in premature ovarian failure. *Clin Exp Reprod Med*. 2014(a); 41: 120-4.
  43. Aplin JD, Charlton AK, Ayad S. An immunohistochemical study of human endometrial extracellular matrix during the menstrual cycle and the first trimester of pregnancy. *Cell Tissue Res* 1988; 253:231-40
  44. Ng YH, Zhu H, Pallen CJ, Leung PC, MacCalman CD. Differential effects of interleukin-1 $\beta$  and transforming growth factor- $\beta$ 1 on the expression of the inflammation-associated protein, ADAMTS-1, in human decidual stromal cells in vitro. *Hum Reprod* 2006; 21:1990-9
  45. Wen J, Zhu H, Murakami S, Leung P, MacCalman C. Regulation of a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin repeats-1 expression in human endometrial stromal cells by gonadal steroids involves progesterins, androgens and estrogens. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91:4825-35
  46. Lessey, B. A. (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2011; 96: 522-529.
  47. SanMartin S, Soto-Suazzo M, Zorn TM, Perlecan and syndecan-4 in uterine tissues during the early pregnancy in mice. *Am J Reprod Immunol* 2004; 52:53-59
  48. Zhu H, Leung PCK, MacCalman CD. Expression of ADAMTS-5/implantin in human decidual stromal cells: regulatory effects of cytokines. *Hum Reprod* 2007; 22: 63-74.
  49. Beristain A, Zhu H, Leung PCK. Regulated expression of ADAMTS-12 in human trophoblastic cells: A role for ADAMTS-12 in epithelial cell invasion? *PloS one* 2011;6:e18473
  50. Namli Kalem, M., Kalem, Z., Bakirarar, B., & Demircan, K. Adams 1, 4, 5, 8, and 9 in Early Pregnancies. Fetal and pediatric pathology, 2017; 36, 387-399.
  51. Lee SY, Lee HS, Gil M, Kim CJ, Lee YH, Kim KR, et al. Differential expression patterns of a disintegrin and metallopro-

- teinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) -1, -4, -5, and -14 in human placenta and gestational trophoblastic diseases. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:643-50.
52. Akins ML, Luby-Phelps K, Bank RA, Mahendroo M. Cervical softening during pregnancy: regulated changes in collagen cross-linking and composition of matricellular proteins in the mouse. *Biol Reprod.* 2011; 84: 1053-1062.
  53. Holt, R., Timmons, B. C., Akgul, Y., Akins, M. L., & Mahendroo, M. (2011). The molecular mechanisms of cervical ripening differ between term and preterm birth. *Endocrinology* 2011; 152:1036-1046.
  54. Anum EA, Hill LD, Pandya A, Strauss III JF. Connective tissue and related disorders and preterm birth: clues to genes contributing to prematurity. *Placenta* 2009;30:207–15.
  55. Chaemsaitong P, Madan I, Romero R, Than NG, Tarca AL, Draghici S, et al. Characterization of the myometrial transcriptome in women with an arrest of dilatation during labor. *J Perinat Med* 2013;41:665–81.
  56. Bruchova H, Vasikova A, Merkerova M, Milcova A, Topinka J, Balascak I, et al. Effect of maternal tobacco smoke exposure on the placental transcriptome. *Placenta* 2010;31:186–91.
  57. Ho MM, Yoganathan P, Chu KY, Karunakaran S, Johnson JD, Clee SM. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet* 2013;14:10.
  58. Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, Voight BF, Marchini JL, Hu T, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet* 2008;40:638–45.
  59. Chapman K, Seldon M, Richards R. Thrombotic microangiopathies, thrombotic thrombocytopenic purpura, and ADAMTS-13. In *Seminars in thrombosis and hemostasis* 2012;38 : 47-54.
  60. von Auer C, von Krogh AS, Hovinga JAK, Lämmle B. Current insights into thrombotic microangiopathies: Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Thromb Res.* 2015; 135, S30-S33.
  61. Alpoim PN, Gomes KB, Godoi LC, Rios DR, Carvalho MG, Fernandes AP, et al. ADAMTS13, FVIII, von Willebrand factor, ABO blood group assessment in preeclampsia. *Clin Chim Acta.* 2011;412:2162-6.
  62. Stepanian A, Cohen-Moatti M, Sanglier T, Legendre P, Ameziiane N, Tsatsaris V, et al. Von Willebrand factor and ADAMTS13: a candidate couple for preeclampsia pathophysiology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31:1703- 9.
  63. Scully MA, Machin SJ. Berend Houwen Memorial Lecture: ISLH Las Vegas May 2009:the pathogenesis and management of thrombotic microangiopathies. *Int J Lab Hematol.* 2009;31:268-76.
  64. Namlı Kalem, M., Kalem, Z., Yüce, T., & Soylemez, F. ADAMTS 1, 4, 12, and 13 levels in maternal blood, cord blood, and placenta in preeclampsia. *HYPERTENS PREGNANCY,* 2018 ;37, 9-17.
  65. Oztas E, Ozler S, Ersoy AO, Erkenekli K, Sucak A, Ergin M, Danisman N. Placental ADAMTS-12 Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *Reprod Sci.*2015;1933719115604730.
  66. Silva, I. S. B. D., Corleta, H. V. E., Sant'Anna, G. D. S., & Czarnabay, D. (2014). Expressão gênica do gene ADAMTS-1 em tecidos de leiomioma uterino e miométrico. *Clinical and biomedical research.* Porto Alegre.
  67. Brown HM, Russell DL. Blood and lymphatic vasculature in the ovary: development, function and disease. *Hum Reprod Update.*2014; 20: 29-39.
  68. Alarab, M., Kufaiishi, H., Lye, S., Drutz, H., & Shynlova, O. (2013). Expression of extracellular matrix-remodeling proteins is altered in vaginal tissue of premenopausal women with severe pelvic organ prolapse. *Reprod Sci.* 1933719113512529.
  69. Connell KA, Guess MK, Andikyan V, Taylor HS. The Role of a Disintegrin and Metalloproteinase (ADAMTS-1) in USL Integrity and Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci.* 2007; 14: 594.
  70. Broder C, Arnold P, Vadon-Le Goff S, Konerding MA, Bahr K, Müller S, Becker-Pauly C. Metalloproteases mepirin  $\alpha$  and mepirin  $\beta$  are C-and N-procollagen proteinases important for collagen assembly and tensile strength. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 14219-24.
  71. Rocks N, Paulissen G, El Hour M, Quesada F, Crahay C, Guéders M, Cataldo D. Emerging roles of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in cancer. *Biochimie* 2008; 90(2): 369-379.
  72. Cal S, López-Otín C. ADAMTS proteases and cancer. *Matrix Biol.* 2015; 44: 77-85.
  73. Keightley MC, Sales KJ, Jabbour HN. PGF 2 $\alpha$ -F-prostanoid receptor signalling via ADAMTS1 modulates epithelial cell invasion and endothelial cell function in endometrial cancer. *BMC cancer* 2010; 10: 1.
  74. Wu Q, Lothe RA, Ahlquist T, Silins I, Trope CG, Micci F, et al. DNA methylation profiling of ovarian carcinomas and their in vitro models identifies HOXA9, HOXB5, SCGB3A1, and CRABP1 as novel targets. *Mol Cancer.* 2007;6:45.
  75. Liu Y, Yasukawa M, Chen K, Hu L, Broaddus RR, Ding L, Shmulevich I. (2015). Association of Somatic Mutations of ADAMTS Genes With Chemotherapy Sensitivity and Survival in High-Grade Serous Ovarian Carcinoma. *JAMA oncol.* 2015; 1: 486-494.