

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**

**KOCATEPE MEDICAL JOURNAL**

**Yayımlayan / Published by**

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adına Sahibi  
On Behalf of Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University  
Owner and Responsible Manager**

Prof. Dr. Necip BECİT  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekan V.  
Dean of Faculty of Medicine, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri University

**BAŞ EDİTÖR/EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Ümit DÜNDAR

**BAŞ EDİTÖR YARDIMCISI/ASSOCIATE EDITOR IN CHIEF**

Prof. Dr. Sefa ÇELİK  
Doç. Dr. Saliha Handan YILDIZ  
Doç. Dr. Mehmet Nuri KONYA  
Doç. Dr. Mustafa KÖROĞLU

**EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS**

Prof. Dr. Ahmet KAHRAMAN  
Doç. Dr. İbrahim KELEŞ  
Doç. Dr. Mükrem UYSAL  
Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN  
Doç. Dr. Ahmet Ali TUNCER  
Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN  
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem ÖZER GÖKASLAN  
Dr. Öğr. Üyesi Selvihan BEYSEL

**BİLİMSEL SEKRETERYA/SCIENTIFIC SECRETARIAT**

Doç. Dr. Hilal YEŞİL  
Dr. Öğr. Üyesi Evrim Suna ARIKAN  
Dr. Öğr. Üyesi Murat KORKMAZ  
Dr. Öğr. Üyesi Şule ÇİLEKAR

**TASARIM-DİZGİ/ DESIGNING-EDITING**

Ayşe SÜRÜÇ

**Cilt/Volume :20**

**Sayı/Number : 2019 ÖZEL SAYISI**

*Üç ayda bir yayınlanır / Published per three months*

**KOCATEPE TIP DERGİSİ**  
***KOCATEPE MEDICAL JOURNAL***

**Yazışma adresi/Correspondence address:**

Prof.Dr. Ümit DÜNDAR  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Zafer Sağlık Külliyesi  
Dört Yol Mah. 2078 Sok. No:3  
03200, AFYONKARAHİSAR  
Tel: 0 272 246 33 01  
0 272 246 33 03  
e-posta: [ktd@aku.edu.tr](mailto:ktd@aku.edu.tr)  
<http://kocatepetipdergisi.aku.edu.tr/>

**Yayın Sekreteri :** Ayşe SÜRÜÇ

**ISSN 1302-4612**  
**e-ISSN 2149-7869**

**Cilt/Volume 20 Sayı/ Number 2019 ÖZEL SAYISI**

## İÇİNDEKİLER/*CONTENTS*

- Nazal Septum Deviasyonunun Fasiyal Asimetri İle İlişkisi

Çiğdem ÖZER GÖKASLAN.....157-161

- Servikal Disk Hernilerinde Anterior Plak İle Stabilizasyon

Serhat YILDIZHAN, Mehmet Gazi BOYACI, Adem ASLAN .....162-166

- Akut ST-Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Hastalarda Başvuru Sırasındaki Plazma Fibrinojen Düzeyi Fibrinolitik Tedavi Sonrası Ölçülen Tımı Kare Sayısıyla İlişkili midir ?

A.Savaş ÇELEBİ, Serkan GÖKASLAN.....167-171

- Modifiye Limberg Yöntemi Uygulanan Pilonidal Sinüs Hastalarında Gelişen Nükslerde Kristalize Fenol Uygulaması Çözüm Olur Mu?

Murat AKICI, Murat ÇİLEKAR.....172-176

- İdrar Kültürlerinden İzole Edilen Enterokok Suşlarının Tür Dağılımları ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Merih ŞİMŞEK.....177-182

- Şaşılık Cerrahisi Sonrası Subfoveal Koroid Kalınlığındaki Değişiklikler

Hatice Tuba ATALAY, Yavuz Kemal ARIBAŞ, Ahmet Yücel ÜÇGÜL, Mehmet Cüneyt ÖZMEN.....183-187

- Bir Eğitim Hastanesinde Pediatrik Hastalarda Gastroenterit Etkenlerinin Değerlendirilmesi

İsmail TOPAL.....188-194

➤ Tavşanda Spinal Kord Travmasının Neden Olduğu Erken Oksidatif Strese Karşı  
Dantrolenin Mesane Üzerine Koruyucu Etkileri

İbrahim KELEŞ, Mehmet Fatih BOZKURT, Abdurrahman Fatih FİDAN, Mustafa KARALAR,  
Soner ÇOBAN, Barış DENK.....**195-200**

➤ Monosit Sayısının Hdl-Kolesterole Oranı Fonksiyonel Adrenal Tümörlü Hastalarda Yeni  
Bir Kardiyometabolik Belirteç Olabilir

Selvihan BEYSEL, Mustafa ÇALIŞKAN, Muhammed KIZILGÜL, Özgür ÖZÇELİK, Murat  
ÇİLEKAR, Mustafa ÖZBEK, , Erman ÇAKAL.....**201-2017**

➤ Üç Boyutlu Genom Organizasyonuna Genel Bakış

Evrin Suna ARIKAN, Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN, Mustafa SOLAK.....**208-216**

## NAZAL SEPTUM DEVIASYONUNUN FASİYAL ASİMETRİ İLE İLİŞKİSİ

THE RELATIONSHIP OF NASAL SEPTUM DEVIATION WITH FACIAL ASYMMETRY

Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Fasiyal asimetri yüzün iki tarafı arasındaki boyut veya oran uyumsuzluğudur. Nazal morfoloji ve maksiller kemik yakın embriyolojik gelişim nedeniyle önemli anatomik bağlantılara sahiptir. Bazı araştırmalar nazal septum deviasyonu (NSD) ve yüz asimetrisi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, orbital ve oküler asimetri varlığının nontravmatik NSD ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Yüz veya kafa travması, burun kemiği kırığı ve önceden septal cerrahi öyküsü olmayan, paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılmış 34 hasta retrospektif olarak incelendi. NSD açısı, sert damak ile orbita tabanı arasındaki açı ve interzigomatik hatta göre göz küresinin anterior yarıçapı ölçüldü. Bunlar arasındaki ilişki spearman korelasyon testi ile incelendi.

**BULGULAR:** Sağ deviasyon olanlarda sağ orbita tabanındaki eğim ve proptosis istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi. Sola deviasyon olanlarda sol proptosis ve orbita tabanındaki eğim arasında korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yaş açısından kısmi korelasyon yapıldığında hem sağ hem de solda deviasyon açısıyla orbita tabanındaki eğim ve proptosis ilişkiliydi.

**SONUÇ:** Travma dışı nazal septal deviasyonun, nazal septumun çevresindeki kemiklerin büyüme farklılıkları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Fasial asimetri, Nazal septum deviasyonu, Bilgisayarlı tomografi.

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Facial asymmetry is the size or ratio mismatch between the two sides of the face. Nasal morphology and maxillary bone have important anatomical connections due to close embryological development. Some studies have shown a positive relationship between nasal septal deviation (NSD) and facial asymmetry. The aim of this study was to determine the presence of orbital and ocular asymmetry and investigating their relationship with nontraumatic NSD.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty-four patients who underwent a paranasal sinus computed tomography (CT) examination without face or head trauma, nasal bone fracture and previous history of septal surgery were evaluated retrospectively. NSD angle was measured in CT. The anterior diameter of the eyeball was measured. The relationship between these was investigated by spearman correlation test.

**RESULTS:** The right orbital floor angle and proptosis increased significantly in those with right deviation. There was a relationship between the left proptosis and orbital floor angle at the left deviation but it was not statistically significant. When partial correlation was made in terms of age, the orbital floor angle and proptosis were correlated with deviation angle in both right and left sides.

**CONCLUSIONS:** Non-traumatic nasal septal deviation seems to be associated with growth differences in the bones around the nasal septum.

**KEYWORDS:** Facial asymmetry, Nasal septal deviation, Computed tomography.

## GİRİŞ

Fasiyal asimetri yüzün iki tarafı arasındaki boyut veya ilişki uyumsuzluğudur (1). Yüzün sağ ve sol taraf arasında az miktarda da olsa farklılıklar vardır. Antropolojik çalışmalarda da yüzün sağ ve sol tarafının farklı olduğu gösterilmiştir (2-4). Kraniofasiyal bölgenin değişik bölümlerinde asimetri dağılımında da farklılıklar vardır (5). Peck ve ark.'nın bulgularına göre orbital bölge en az asimetriyi gösterirken, zigomatik bölge orta derecede, mandibuler bölge ise en fazla asimetriyi gösterir. Yüze ait yapılar kraniumdan uzaklaştıkça asimetride artış görüldüğü görüşü hakimdir (6).

Nazal septum, burun boşluğunun medial kısmında yer alır ve burun yapısının büyük kısmını oluşturur. Quadranguler kartilaj, ethmoid kemiğin lamina perpendikularisi ve vomer tarafından oluşturulur (7, 8). Nazal septum deviasyonu (NSD), sağlıklı yetişkinlerin % 80'inde en sık görülen anatomik varyasyondur (9,10).

Büyüme döneminde nazal septumun şekli fasiyal morfolojiyi etkileyebilir. Nazal morfoloji ve maksiller kemik yakın embriyolojik gelişim nedeniyle önemli anatomik bağlantılara sahiptir (11).

Embriyolojik dönemde yüz taslağı 4. hafta başlarında görülmeye başlar ve çıkıntılar şeklinde görülür. Stomadeum etrafında beş adet yüz taslağı oluşur. Bunlar; tek frontonazal çıkıntı, çift maksiller çıkıntı, çift mandibuler çıkıntıdır (12).

Frontonazal çıkıntılar alın ve burnun dorsum ve apeksini, lateral nazal çıkıntılar, burun kanatlarını, medial nazal çıkıntılar nazal septumu oluşturur. Üst yanak bölgelerini ve üst dudağın büyük bir kısmını maksiller çıkıntılar yapar. Alt çene, alt dudak ve alt yanak bölgelerini mandibuler çıkıntılar oluşturur (12).

Büyüme döneminde, nazal septum, çevredeki kemikleri ve fasiyal iskelet yapısını etkileyen bir büyüme plakası görevi görür (13). Bu nedenle nazal septum deviasyonu, lateral nazal duvarda kompensatuar değişikliklere, nazal taban ve palatal bölge asimetrisine neden olabilir. Ayrıca interalveoler mesafe ve maksiller rotasyon mesafesi gibi fasiyal morfolojik parametreleri etkiler (13,14). NSD'nun fasiyal gelişimdeki durumu fasiyal asimetri ile sonuçlanabilir (15).

Bazı araştırmalar NSD ve yüz asimetrisi arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (16,17,18). Taban ve ark.'nın yaptığı çalışmada nazal septum konveksitesinin yüzün küçük tarafına doğru bir eğilim gösterdiğini söylemiştir (17). Kim ve ark. ise nazal septal konveksitesinin yüzün asimetric geniş olan yönüne doğru olduğunu göstermiştir (18).

Hafezi ve ark. yüzün orta kesiminin ve orbitanın burnun içbükey tarafında önemli bir büyüme geriliği olduğunu göstermiştir (19).

NSD mekanizmaları ve iskelet gelişimi sırasında fasiyal iskeletin diğer bölümlerinde NSD ile asimetri arasındaki ilişki hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır.

Bu çalışmada, travmatik olmayan NSD'nun sert damağa göre orbita tabanındaki eğim ve bulbus okuli proptozisi ile ilişkisi üzerinden orbital ve oküler asimetri ile ilişkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmaktadır.

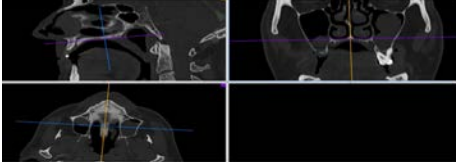
## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2017- Ocak 2108 tarihleri arasında herhangi bir sebeple paranazal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT) tetkiki yapılmış 34 hastanın BT tetkiki retrospektif olarak incelendi. BT tetkikleri 80-row detektör 160-slice (Aquilion Prime, Toshiba medical System, Nasu, Japan) ile yapılmıştı. Yüz veya kafa travması, burun kemiği kırığı ve önceden septal cerrahi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

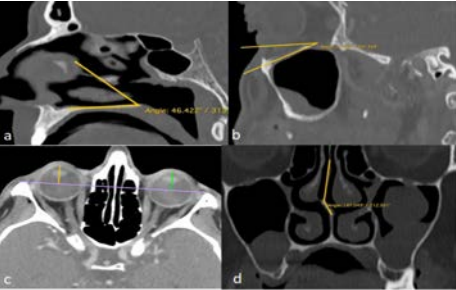
Konjenital kraniofasiyal anomalileri, fasiyal neoplazm ve enfeksiyonu olan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışma protokolü ve çalışma dizaynı Helsinki bildirgesine uygun yapıldı. Hastane yönetiminden çalışma izni alındı. Değerlendirilen BT tetkiklerinde ilk olarak ölçümlere başlamadan aksiyel, sagittal ve koronal planın ortogonal olması sağlandı (**Resim1**). Daha sonra sagittal planda açı ölçerin bir doğrusu sert damağa paralel hale getirildi. Bu açı ölçer kopyalanıp infraorbital kanalın görüldüğü düzlemde yapılandırıldı. Açığı oluşturacak ikinci doğru orbita tabanına paralel hale getirildi. Böylece sert damak ile orbita tabanı arasındaki açı ölçüldü (orbita tabanındaki eğim). Bu açı orbital asimetri varlığını araştırmak için kullanıldı. İnterzigoma-

tik hatta göre göz küresinin anterior yarıçapı ölçüldü. Bu mesafe okuler asimetri varlığını araştırmak için kullanıldı. NSD açısı en dar yerden ölçüldü (**Resim 2**).

**Resim 1: Ölçüm öncesi planlama:** Aksiyel, sagittal ve koronal BT kesitlerinin ortogonal olarak planlanması gösterilmektedir.



**Resim 2: Ölçüm yöntemleri** (a). Sagittal planda açı ölçerinin bir doğrusunun sert damağa paralel hale getirilmesi (b). Sert damak ile orbita tabanı arasındaki açının ölçümü (c). Interzigomatik hatta göre göz küresinin anterior yarıçapının ölçümü. (d). Nazal septum deviasyon açısının ölçümü.



## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart deviasyon, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Nazal septum deviasyonu ile orbita taban eğimi ve proptozis arasındaki ilişki spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Ayrıca yaş korelasyonu için parsiyel korelasyon testi yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 18'i kadın, 16'sı erkek idi. Yaş ortalaması 33.03 idi (en küçük yaş 25, en büyük yaş 64 idi). Çalışmaya dahil edilen hastaların 15 (% 44.1)'inin septum deviasyonu sola doğru, 14 (% 41.2)'ünün sağa doğru idi. 5 hastanın nazal septumu orta hatta idi. Ortalama nazal deviasyon açıları sağda  $140.6 \pm 8.29^\circ$ , solda  $150.35 \pm 9.08^\circ$  idi.

Nazal deviasyon yönü ve sapma açısı ile yaş, cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Sağda ve solda sert damağa göre orbita tabanındaki eğim korele idi. Sağ proptozis miktarı sol proptozis miktarı ile korele idi.

Sağ deviasyon olanlarda sağ orbita tabanındaki eğim ve sağ proptozis istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi. Sağa deviasyon olanlarda sağda hem orbital hem okuler asimetri saptandı.

Sola deviasyon olanlarda sol proptozis ve sağ orbita tabanındaki eğim arasında ilişki mevcut olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş açısından kısmi korelasyon yapıldığında hem sağ hem solda deviasyon açısıyla orbita tabanındaki eğim ve proptozis korele idi. NSD arttıkça aynı tarafta orbita tabanındaki eğim ve proptozis artmakta idi. Yani deviasyon ile aynı tarafta hem okuler hem orbital asimetri mevcuttu.

## TARTIŞMA

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, nazal septum deviasyonunun röntgen filminde veya hastaların frontal fotoğrafında, yüzün orta bölümü ve orbitanın büyüklük farkı ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (16).

Rajpara ve ark.'nın erişkin 25 bayan ve 25 erkeğin postero-anterior sefalogramları üzerinde yapmış oldukları çalışmada, frontal yüz asimetrisi incelenmiştir. Frontal yüz asimetrisinin cinsiyete göre farklılık gösterdiği, erkeklerin bayanlardan daha fazla asimmetrik ölçümü olduğu belirtilmiştir. Asimetrisinin hem erkeklerde hem de kadınlarda sağ tarafta daha çok görüldüğü bulunmuştur (20).

Bununla birlikte, BT tetkiki ile nazal septum deviasyonu ile maksilla veya yüzün orta bölümünün asimetrisi arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Kim ve ark.'nın BT tetkiki ile yaptıkları çalışmada travma dışı nazal septum deviasyonu olan hastalarda, nazal septumun çevresindeki kemiklerin büyüme farklılıklarının, nazal septumun sapması ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (18).

Farklı septal deformasyonlara sahip ikizler arasında yapılan karşılaştırmada, nazal septumun, burun gelişimini ve maksillanın anteroposterior boyutlarını etkilediğini göstermiştir (21).



Sol ve sağ yüz kemikleri arasındaki yüz asimetrilerinin veya büyüme farklılıklarının, nazal septumun orta hatlı bir yapı olduğu için deviasyonuna neden olmayacağına inanılmaktadır. Bununla birlikte nazal septum, birkaç yüz kemiği tarafından kaplanmış bir yapı olduğundan, bu yüz kemiğinin büyüme farklılıkları, nazal septumun gelişimini etkiler ve bu kapalı yapıyı farklılaştırabilir (22).

Bazı çalışmalar nazal septal konveksitesinin yüzün küçük tarafı ile ilişkili olduğunu bazıları ise tam tersini göstermektedir. Lee ve ark. yaptıkları çalışmada nazal septal konveksite eğiminin yüzün daha küçük tarafına doğru olduğunu sonucuna ulaşmışlardır (23).

Bu çalışmada, BT tetkikinde sağ deviasyon olanlarda sağ proptozis ve sağ infraorbital mesafe istatistiksel olarak anlamlı olarak artış gösterdi. Sola deviasyon olanlarda sol proptozis ve sol infraorbital mesafe artış göstermekte olup istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yaş açısından kısmi korelasyon yapıldığında deviasyon açısıyla hem sağ infraorbital mesafe sağ proptozis hem de sol infraorbital mesafe ve sol proptozis korele idi. Yani deviasyon arttıkça aynı tarafta orbita tabanındaki eğim ve proptozis artmakta idi.

Septal sapmanın yüz büyümesi üzerindeki etkisini en aza indirmek için sadece travma öyküsü olmayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu sonuçlar, sağ ve sol taraf arasındaki fasiyal büyüme farkının, nazal septal sapma yönünü etkileyebileceğini göstermiştir.

Ancak sağ ve sol taraflar arasında fasiyal büyüme farkının mı septal sapmaya neden olduğu veya septal sapmanın mı asimetric fasiyal büyümeyi veya gelişmeyi etkilediğini belirlemek mümkün değildir. Grymer ve ark.'nın ikizler ile yaptıkları çalışmada nazal septumun yüz gelişimi üzerinde büyük etkiye sahip olduğunu göstermiştir (21).

Bu çalışma fasiyal asimetrinin en az görüldüğü orbital bölge asimetrisinin nazal septum deviasyonu ile ilişkisinin araştırılmasına yönelik olup en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır. Hasta sayısının fazla olduğu ileri çalışmalar gereklidir.

## SONUÇ:

Yüzün sağ ve sol tarafları arasındaki orbita eğim açıları ve proptozis miktarı, NSD ile anlamlı olarak ilişkiliydi. Travma dışı nazal septal deviasyonun nazal septumun çevresindeki kemiklerin büyüme farklılıkları ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Maheswari S, Verma SK, Gaur A, Dhiman S. Diagnosis and management of facial asymmetries. *J Orthodontic Res.* 2015;3:81-7.
2. Vig PS, Hewitt AB. Asymmetry of human facial skeleton. *Angle Orthod* 1975;45:125-9.
3. Shah SM, Joshi MR. An Assessment of asymmetry in the normal craniofacial complex. *Angle Orthod.*1978;48:128-41.
4. Farkas LG, Cheung G. Facialasymmetry in healthy North American Caucasians. An anthropometrical study. *AngleOrthod.*1981;51:7-70.
5. Kim WA, Lee KH, Hwang HS. Comparison of asymmetric degree between maxillofacial hard and soft tissue in facial asymmetric subjects using three dimensional computed tomography. *Korean J Orthod.* 2005;35:163-73.
6. Pirttiniemi PM. Associations of mandibular and facial asymmetries-a review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1994;106:109-200.
7. Wang J, Dou X, Liu D, Song P, Qian X, Wang S, et al. Assessment of theeffect of deviatednasalseptum on thestructure of nasal cavity. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1477-80.
8. Kajan ZD, Khademi J, Nemati S, Niksolat E. Theeffects of septaldeviation, Concha bullosa, and their combination on the depth of posterior palatal arch in cone-beam computed tomography. *J Dent Shiraz Univ MedSci.* 2016;17(1):26-31.
9. Roblin DG, Eccles R. What, ifany, is thevalue of septal surgery? *Clin Otolaryngol.* 2002;27:77-80.
10. VanEgmond MMHT, Rovers MM, Hendriks CTM, vanHeerbeek N. Effectiveness of septoplasty versus nonsurgical management for nasal obstruction due to a deviated nasal septum in adults: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:500.
11. Fabiana B, Alberto B, Salvatore R, Alessandro N, Paola C. Is there a correlation between nasal septum deviation and maxillary transversal deficiency? A retrospective study on prepubertal subjects. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;83:109-12.
12. Moore KL PT, Yıldırım M Oİ, Dalçık H, .TheDeveloping Human Clinically Oriented Embryology İnsan Embriyolojisi (çeviri). Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2002:236-242.



- 13.** Hartman C, Holton N, Miller S, Yokley T, Marshall S, Srinivasan S, et al. Nasal septal deviation and facial skeletal asymmetries. *AnatRec*. 2016;299:295–306.
- 14.** Poorey VK, Gupta N. Endoscopic and computed tomographic evaluation of influence of nasal septal deviation on lateral wall of nose and its relation to sinus diseases. *Indian J Otolaryngol HeadNeckSurg*. 2014;66(3):330–5.
- 15.** Delaire J, Precious D. Influence of the nasal septum on maxillonasal growth in patients with congenital labiomaxillary cleft. *CleftPalate J* 1986;23:270–277.
- 16.** Hafezi F, Naghibzadeh B, Nouhi AH, et al. Asymmetric facial growth and deviated nose. *Ann Plast Surg* 2010;64:47–51.
- 17.** Taban M, Jarullazada I, Mancini R, et al. Facial asymmetry and nasal septal deviation in acquired nasolacrimal duct obstruction. *Orbit* 2011;30:226–229.
- 18.** Kim YM, Rha KS, Weissman JD, et al. Correlation of asymmetric facial growth with deviated nasal septum. *Laryngoscope* 2011;121:1144–1148.
- 19.** Hafezi F, Naghibzadeh B, Nouhi A, Yavari P. Asymmetric facial growth and deviated nose: a new concept. *Ann Plast Surg*. 2010;64:47–51.
- 20.** Rajpara Y, Shyagali TR. An assessment of sexual dimorphism in relation to facial asymmetry in esthetically pleasing faces. *Acta Inform Med*. 2015 Feb;23(1):44–8.
- 21.** Grymer LF, Pallisgaard C, Melsen B. The nasal septum in relation to the development of the nasomaxillary complex: a study in identical twins. *Laryngoscope* 1991;101:863–868.
- 22.** Freng A, Kvam E, Kramer J. Facial skeletal dimensions in patients with nasal septal deviation. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 1988; 22:77–81.
- 23.** Lee JS, Lee H, Kim JW, et al. Association of facial asymmetry and nasal septal deviation in acquired nasolacrimal duct obstruction in East Asians. *J Craniofac Surg* 2013;24:1544–1548.

## STABILIZATION OF THE CERVICAL DISC HERNIATION WITH THE ANTERIOR PLATE

SERVİKAL DİSK HERNİLERİNDE ANTERİOR PLAK İLE STABİLİZASYON

Serhat YILDIZHAN, Mehmet Gazi BOYACI, Adem ASLAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Bu çalışmada; tek seviye servikal disk hernisi bulunan ve diskektomi sonrası anterior kısa segment plak-vida ile füzyon uygulanan hastaların klinik ve radyolojik olarak uzun dönem takip sonuçları değerlendirildi.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** 01.01.2015-31.12.2017 yılları arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Kliniğinde opere edilen ve tek seviye diskektomi sonrası anterior plak-vida stabilizasyon yapılan 44 hasta hastane bilgi işlem sisteminden, dosyalardan tarandı. En az 1 yıllık takipler sonrasında hastalar klinik ve servikal dinamik grafi ile radyolojik olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Araştırma sonucunda 44 hastanın dosya bilgilerine ulaşıldı. Hastalar klinik ve radyolojik olarak değerlendirildi. En fazla cerrahi uygulanan mesafe 20 hasta ile C6-7 (%45) idi. En sık karşılaşılan semptom olarak tek taraflı kol ağrısı bulundu. Hastaların %72 (32 hasta)sinin daha önceden bir fizik tedavi programı aldığı saptandı. Tedavi sonucunda 34 hastanın şikayetleri tamamen düzeldi. Hastaların radyolojik takiplerinde herhangi bir kifotik açılma veya greft kollapsı izlenmedi.

**SONUÇ:** Servikal disk hernilerinin tedavisinde preop iyi bir değerlendirme ile uygun hastalara yapılan mikrodiskektomi sonrası plak ve füzyon işleminin uzun dönem takiplerinde başarılı sonuçlar elde edildi.

**ANAHTAR KELİMELER:** Servikal Mikrodiskektomi, Kifotik açılma, Anterior stabilizasyon

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** In this study; results of clinical and radiologic follow-up of patients who had single-level cervical disc herniation and applied fusion with anterior short-segment plate-screw after discectomy were evaluated.

**MATERIAL AND METHODS:** 44 patients who underwent anterior plate-screw stabilization after single level discectomy performed in Department of Neurosurgery in Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine were scanned from the hospital data processing system and patient files between 01.01.2015 and 31.12.2017. Patients followed for at least 1 year were evaluated clinically and radiologically by cervical dynamic x-ray.

**RESULTS:** As a result of the research, file information of 44 patients was reached. Patients were evaluated clinically and radiologically. The location where the surgery was performed the most in 20 patients was C6-7 (45%). The most common symptom was unilateral arm pain. Seventy-two percent of the patients (32 patients) were found to have received a physical therapy program. As a result of the treatment, complaints of 34 patients were completely resolved. No kyphotic angulation or graft collapse was observed in the radiological follow-ups of the patients.

**CONCLUSIONS:** In the treatment of the cervical disc herniation, good results were obtained in the one year follow-up of plate and fusion procedures after microsurgical microdiscectomy with good evaluation before operation.

**KEYWORDS:** Cervical Microdiscectomy, Kyphotic Angulation, Anterior Stabilization

**Geliş Tarihi / Received:** 20.09.2018

**Kabul Tarihi / Accepted:** 20.02.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Serhat YILDIZHAN  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı  
serhatyildizhan07@gmail.com

## INTRODUCTION

Symptomatic cervical disc herniation (CDH) is a common diagnosis but epidemiological data related to symptomatic CDH are rare. CDH is often associated with degenerative disc disease (DDD) and can lead to a combination of severe pain, instability, radiculopathy, myelopathy or symptoms (1,2). DDD can also lead to herniation of the nucleus into the foramina or spinal canal. Loss of disc height may also lead to instability by causing the formation of osteophytes by further narrowing the foramina. Surgical treatment should be considered when conservative treatment for CDH is unsuccessful (3). The primary goals of surgical treatment are to remove nerve pressure, improve instability of the spinal cord, stabilize the spine (3), and prevent the development of neurological deficits in patients with myelopathy (4).

Cervical disc hernias (CDH) are the second most frequent (10-20% of disc hernias) in disc hernias and it is characterized by a pain that usually starts after waking up in the morning. CDH is most commonly seen in men aged 30-45 years and at the C5-6 segment. The majority of patients with CDH related acute radiculopathy are recovered by medical methods. Surgical treatment is recommended in cases in which progressive neurological deficits developed during treatment or recovery was not provided with non-surgical methods. At the present time, surgery is successfully performed with anterior and posterior methods. For the first time in 1958, Cloward and Smith & Robinson performed graft fusion after the post-cervical discectomy (5,6). In 1964, Hirsch stated that simple discectomy was a successful method (7). There are many reports in the literature about both the success of simple discectomy and fusion with hematograft or plate (8,9). There are publications showing increased fusion rate after plate-based surgeries (10). In this study, clinical and radiological results of patients with single-level cervical disc disease who underwent fusion with anterior cervical discectomy with short-segment plate-screw were reviewed.

## MATERIALS AND METHODS

5122 (16%) patients who complained of neck pain from 31,138 patients admitted to the

outpatient clinic between 01.01.2015 and 31.12.2017 in Department of Neurosurgery in Afyonkarahisar Health Sciences University Faculty of Medicine were retrospectively studied. After the imaging procedures, it was detected that there were cervical disc herniation at various levels in 1648 (32%) patients. Forty-four patients in which the surgery decision was made and the fusion surgery was performed by anterior single level discectomy + cage + plate-screw, were evaluated clinically and radiologically by cervical dynamic X-ray. The mean postoperative follow-up was 12 months.

## STATISTICAL ANALYSIS

Descriptive statistical analyzes were performed using SPSS 22.0 (IBM, New York, USA) software. Mean (range) for parametric data with normal distribution, median (range) for parametric data with no normal distribution, and percent values for nonparametric data were used.

## RESULTS

The most common levels for discs to herniate were at the C6-7 (41%) and the C5-6 (35%) levels (**Table-1**).

**Table 1:** Levels for discs to herniate

Disk distance	Number of patients
C3-4	8 (%18,1)
C4-5	2 (%4,5)
C5-6	12 (%27,2)
C6-7	20 (%45,4)
C7-T1	2 (%4,5)

It was found that the mean age of the patients was 47 (20-75). Clinical evaluation was performed according to the Odom criteria (**Table 2**).

**Table 2:** Odom's Criteria

Excellent	All preoperative symptoms and abnormal findings improved
Good	Minimal persistence of preoperative symptoms abnormal findings unchanged or improved
Fair	Definite relief of some preoperative symptoms; other symptoms unchanged or slightly improved
Poor	Symptoms and signs unchanged or exacerbated

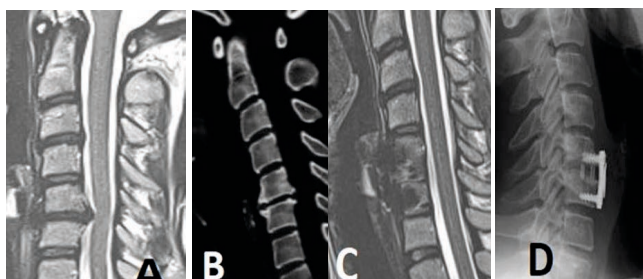
There were 18 unilateral and 16 bilateral arm pain in the patients. 10 patients did not have arm pain. 32 patients had complaints of shoulder pain as well as arm pain. Patients were evaluated according to the Odom criteria at the early postoperative period and the 12th postoperative month, it was found that 82% of the patients were excellent and 18% were good.

Neurological loss was detected in 18 patients on preoperative neurological examination. Neurological deficits of 14 patients improved in postoperative period. It was detected that there was increase in muscle strength of 3 patients and no change in muscle strength of 1 patient. 19 of the patients received a physical therapy program prior to surgery.

There were 11 of the patients with complaints ongoing despite of the medical treatment for at least 3 weeks. Before deciding on the surgery, cervical dynamic x-ray was performed in all patients, and it was seen that the cervical axis and disc height were deteriorated. All patients were operated from the right side while the head was in the neutral position. Postoperatively, lateral cervical radiographs and cervical CT were performed; segmental angulation and cervical axis were evaluated (**Figure 1, 2**).

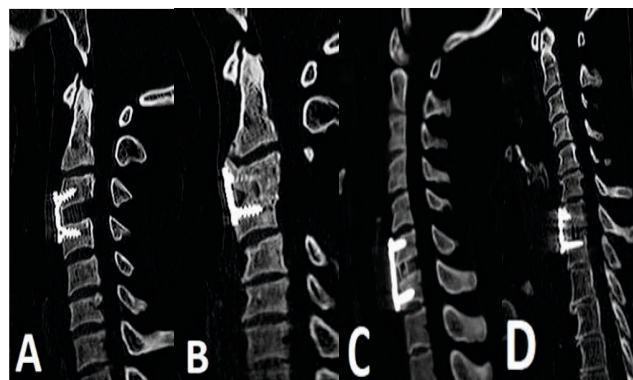
**Figure 1:**

- A. C5-6 disc hernia preoperative Cervical MRI
- B. C5-6 disc hernia preoperative Cervical CT
- C. C5-6 disc hernia postoperatively 3rd month Cervical MRI
- D. C5-6 disc hernia postoperative 3rd month Direct X-ray



**Figure 2:**

- A: C3-4 Anterior Stabilization. Postoperative 3rd month control Cervical CT
- B: C3-4 Anterior Stabilization. Postoperative 2nd year control Cervical CT
- C: C6-7 Anterior Stabilization. Postoperative 6rd month control cervical CT
- D: C7-T1 Anterior Stabilization. Postoperative 1st year control Cervical CT



Serious complications due to surgery were not observed in the patients. It was seen that there was short-term dysphagia in 3 patients, and 2 days of hoarseness in 1 patient. The motor deficit with new onset was not detected in neurological examinations of the patients. There were no plate problems, graft collapse and segmental kyphotic angulation in follow-ups of the patients.

**DISCUSSION**

CDH are the second most frequent (10-20% of disc hernias) in disc hernias and it is characterized by a pain that usually starts after waking up in the morning. CDH is most commonly seen in men aged 30-45 years and at the C5-6 segments. In our study, while the levels where the surgery was performed the most was C6-7 (41%) and C5-6 (35%), the mean age of the patients was 47 (20-75). For the first time in 1958, Cloward and Smith & Robinson performed graft fusion after the post-cervical discectomy (5,6). The most discussed subject in the cervical disc surgery is whether or not the anterior fusion application is performed after the discectomy.

Simple non-fusion discectomy has many advantages and disadvantages. The most known advantages are the being easily applicable, short operation time, less complication rates compared to fusions and implants (11). Segmental kyphotic angulation, loss of cervical lordosis and deterioration of the cervical axis are the most known disadvantages of simple discectomy in postoperative period (12). In a study conducted by Toplamaoglu et al., it was detected that there was segmental kyphosis in 81 (75%) of 108 patients who underwent simple discectomy and the segmental kyphotic angulation was not seen in groups of the fusion and the fusion with plate (13). In our study, segmental kyphotic angulations were not seen in any of the patients with long-term follow-up of 44 patients who underwent fusion with plate.

Long-term clinical outcomes of the patients who underwent simple discectomy are worse than group of the patients who underwent fusion. Generally, the discharged disc space forms an angle towards the anterior, and fusion occurs often in the anterior final plates. The distur-



ted cervical lordosis and segmental angle cause foraminal stenosis and cause neck and arm pain in long-term (14). In a study about fusion by White and Fitzgerald, they noted that the fusion application in the anterior cervical discectomy was fundamentally based on the surgeon's preference. But they suggested that fusion application should perform in patients with 4 mm and greater of the disc height (12). In our study, the disk distance heights of the operated 44 patients were measured as 4.6 mm on mean.

Another common view is that simple discectomy should be preferred in patients with soft discs. In the patients with soft discs, the disc height has preserved and degenerative process has not developed. In a study conducted by Aydin et al., it was reported that the disc was completely removed by the anterior contralateral approach, and in this way it was aimed to maintain disc height (15). This approach may be a good alternative for simple discectomy indication in patients with the disc herniation that has especially soft-disk and has no trauma history and vertebral degeneration, in which localization is lateral or paramedian and cervical axis is protected.

A possible advantage of fusion is reduction of risk of collapse, possible disadvantages, adjacent segment disease, removal of implant placed in disc space, or fracture of screws and plaques (16-18). The major problem encountered in the long-term studies is the changes in cervical lordosis and kyphosis. Therefore, instrumentation after anterior simple discectomy prevents the movement of the spine in order to protect the intended cervical lordosis, to prevent kyphotic deformity, and to allow arthrodesis to occur in a more stable environment (16). In our study, there were no deterioration of cervical lordosis, kyphotic deformity or instrumentation failure in 44 patients examined.

## CONCLUSION

Very good results were obtained in the follow-up of a total of 44 patients who were diagnosed with cervical disc hernia and underwent fusion with anterior plaque. Preoperative radiographic evaluation is important in determining which surgical procedure is appropriate

for cervical disc disease. Fusion surgery should be chosen for patients with segmental kyphotic angulation, especially when the cervical axis is distorted. Anterior plaques are implants that support both cervical fusion and help to minimize graft-related complications and graft collapse.

## REFERENCES

1. Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, et al. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain* 1994;117:325-35.
2. Schoenfeld AJ, George AA, Bader JO, et al. Incidence and epidemiology of cervical radiculopathy in the United States military: 2000 to 2009. *J Spinal Disord Tech* 2012;25: 17-22.
3. Jacobs W, Willems PC, Kruyt M, et al. Systematic review of anterior interbody fusion techniques for single- and double-level cervical degenerative disc disease. *Spine (Phila Pa 1976)* 2011;36:E950-60.
4. Boselie TF, Willems PC, van Mameren H, et al. Arthroplasty versus fusion in single-level cervical degenerative disc disease: a Cochrane review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;38:E1096-107.
5. Cloward RB: The anterior approach for removal of ruptured cervical disc. *J Neurosurg* 1958; 16:602-7.
6. Smith GW, Robinson RA: The treatment of certain spine disorders by anterior removal of the intervertebral disc and interbody fusion. *J Bone and Joint Surg.* 1958; 40A:624-62.
7. Hirsch C: Cervical disc rupture: diagnosis and therapy. *Acta Orthop Scan* 1964 ;30:172-186.
8. Thorell W, Cooper J, Hellbusch L, Leibrock L: The long term outcome of patients undergoing anterior cervical discectomy with and without intervertebral bone graft placement. *Neurosurgery* 1998; 43:268-273.
9. Bertalanffy H, Eggert HR: Complications of anterior cervical discectomy without fusion in 450 consecutive patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1989; 99(1-2):41-50.
10. Bolesta MJ, Rehtine GR 2nd, Chrin AM: One- and two-level anterior cervical discectomy and fusion: the effect of plate fixation. *Spine J.* 2002; 2(3):197-203.
11. Donaldson JW, Nelson PB: Anterior cervical discectomy without interbody fusion. *Surg Neurol.* 2003; 57 (4):219-224.
12. White BD, Fitzgerald JJ: To graft or not to graft: rationalizing choice in anterior cervical discectomy. *British J Neurosurg.* 2005; 19(2): 148-154.

- 13.** Brown MD, Malinin TI, Davis PB: A roentgeneographic evaluation of frozen allografts versus authografts in anterior cervical spine fusions. *Clin Orthop* 1976;119:231-236.
- 14.** Murphy MA, Trimble MB, Piedmonte MR, Kalfas IH. Changes in the cervical foraminal area after anterior discectomy with and without a graft. *Neurosurgery* 1994; 34:93-69.
- 15.** Aydın Y, Kaya RA, Can SM, Türkmenoğlu O, Çavuşoğlu H, Ziyal IM: Minimally invasive anterior contralateral approach for the treatment of cervical disc herniation. *Surg Neurol.* 2005; 63(3):210-219.
- 16.** Nabhan A, Pape D, Pitzen T, et al. Radiographic analysis of fusion progression following one-level cervical fusion with or without plate fixation. *Zentralbl Neurochir* 2007;68:133–8.
- 17.** Pompili A, Canitano S, Caroli F, et al. Asymptomatic esophageal perforation caused by late screw migration after anterior cervical plating: report of a case and review of relevant literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:E499–502.
- 18.** Oktenoglu T, Cosar M, Ozer AF, et al. Anterior cervical microdiscectomy with or without fusion. *J Spinal Disord Tech* 2007;20:361–8.

## AKUT ST-SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA BAŞVURU SIRASINDAKİ PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYİ FİBRİNOLİTİK TEDAVİ SONRASI ÖLÇÜLEN TIMI KARE SAYISIYLA İLİŞKİLİ MİDİR ?

IS THERE ANY ASSOCIATION BETWEEN THE ADMISSION PLASMA FIBRINOGEN LEVEL AND THE TIMI FRAME COUNT MEASURED AFTER CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION ?

A.Savaş ÇELEBİ<sup>1</sup>, Serkan GÖKASLAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Artmış plazma fibrinojen düzeyi akut koroner sendromda kötü prognoz ve istenmeyen kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Ancak bu durumun patofizyolojisi yeterince bilinmemektedir. Biz bu çalışmada, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında fibrinolitik tedaviye yanıtın fibrinojen düzeyi ile ilişkisini araştırdık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 128 hasta (79 erkek, 49 kadın ort yaş 56.3 ±7.4) alındı. Hastalardan başvurudan hemen sonra plazma fibrinojen düzeyi ölçüldü ve intravenöz fibrinolitik tedavi uygulandı. Hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı ve infarktüsle ilişkili arter için TIMI kare sayısı hesaplandı. TIMI kare sayısının ≥40 olması yetersiz reperfüzyon, <40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı.

**BULGULAR:** Hastaların 52'sinde (%40.6) tam reperfüzyon, 76'sinde (%59.4) ise yetersiz reperfüzyon saptandı. Plazma fibrinojen düzeyi tam reperfüzyon sağlanan hastalarda, sağlanmayanlara kıyasla anlamlı olarak düşüktü (322±26.4 mg/dl ve 498±36.8 mg/dl; p=0.006). Başvuru esnasında ölçülen yüksek fibrinojen düzeyi fibrinolitik tedaviye yetersiz reperfüzyon yanıtının bağımsız öngördürücüsü idi (OR=4.8, %95 güven aralığı 1.2-17.3; p<0.0001).

**SONUÇ:** Fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarda başvuru esnasında plazma fibrinojen yüksekliği, fibrinolitik tedaviye yetersiz reperfüzyon yanıtıyla dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olabilir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Fibrinojen, Fibrinolitik tedavi, Koroner anjiyografi, Miyokard infarktüsü, Reperfüzyon

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Increased plasma fibrinogen level is associated with adverse events in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. However, the exact pathophysiologic mechanism is unknown. In this study, we evaluated the association between admission plasma fibrinogen level and reperfusion response to fibrinolytic therapy.

**MATERIAL AND METHODS:** The study included 128 patients (79 males, 49 females; mean age 56.3 ±7.4 years) who received fibrinolytic therapy within the first 12 hours of symptom onset for acute ST-segment elevation MI. Venous blood samples were obtained to determine admission plasma fibrinogen level and subsequently, fibrinolytic therapy administered. Coronary angiography was performed within the first 72 hours and the TIMI frame count was measured for the infarct-related artery. TIMI frame counts of <40 and ≥40 were defined as complete and incomplete reperfusion, respectively.

**RESULTS:** Complete reperfusion was achieved in 52 patients (40.6%) and reperfusion incomplete in 76 patients (59.4%). Patients with complete reperfusion had a significantly lower admission plasma fibrinogen level compared to those with incomplete reperfusion response (322±26.4 mg/dl vs 498±36.8 mg/dl; p=0.006). Increased admission fibrinogen level was an independent predictor of incomplete reperfusion response to fibrinolytic therapy (OR=4.8, %95 CI 1.2-17.3; p<0.0001)

**CONCLUSIONS:** Higher plasma fibrinogen level is associated with both insufficient reperfusion response to fibrinolytic therapy and poor prognosis.

**KEYWORDS:** Fibrinogen, Fibrinolytic therapy, Coronary angiography, Myocardial infarction, Reperfüzyon



## GİRİŞ

Akut faz reaktanı olan fibrinojen kronik inflamatuvar sürecin önemli mediatörlerindedir ve aterosklerotik süreçte plak gelişiminde, trombosit ve lökosit agregasyonunda önemli rol oynamaktadır (1-3). Artmış fibrinojen düzeyleri akut miyokard infarktüsü riskinde artışla ilişkilidir. Ek olarak artmış fibrinojen düzeyleri kötü prognozla da ilişkili bulunmuştur (4). Ancak kötü prognozla ilişkili olmasının patofizyolojik nedenleri yeterince bilinmemektedir. Biz bu çalışmada fibrinojen düzeylerinin reperfüzyona etkisini araştırmayı planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 128 hasta alındı. Fibrinolitik tedaviye kontrendikasyon (aktif kanama, kanama diatezi, aort diseksiyonu şüphesi, sistolik arteriyel kan basıncının >180 mmHg olması, son üç ay içinde inme öyküsü, son bir ay içinde önemli travma veya ameliyat öyküsü, ≥75 yaş, trombofili) olanlar ve ciddi karaciğer veya renal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bilinen inflamatuvar hastalığı olanlar ve kardiyojenik şok tablosunda başvuran hastalar yine çalışmaya dahil edilmedi.

Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü, 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısıyla beraber elektrokardiyogramda birbirini takip eden iki prekordiyal veya inferiyor derivasyonda >1 mm ST-segment yükselmesi olarak tanımlandı.

Hastalardan başvurudan hemen sonra, plazma fibrinojen düzeyi ölçülmesi için sitratlı tüplere venöz kan örneği alındı ve ortalama bir saat içinde Beckman Coulter ACL-TOP analizler (Beckman Coulter Life Sciences, Indianapolis, Indiana) Lexington, Massachusetts) ile plazma fibrinojen ölçümü yapıldı.

Kan örneklerin alınmasını takiben hastalara 1.5 milyon IU streptokinaz 60 dk intravenöz infüzyon veya t-PA (15 mg bolusu takiben 50 mg 30 dk; 35 mg 1 saat içinde) şeklinde uygulandı ve eşzamanlı olarak klopidogrel 300 mg yükleme

dozunu takiben 75 mg/gün, fraksiyone olmayan heparin 0.01 ml/kg, statin 40 mg/gün, asetil salisilik asit 100 mg/gün verilmeye başlandı.

Hastalara ilk 72 saat içinde standart projeksiyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Dijital anjiyogramlar bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Infarktla ilişkili arter için TIMI kare sayısı Gibson ve ark. tarafından tanımlanmış yöntemle hesaplandı. Enfarktla ilişkili koroner arterde kontrast opasitesinin ilk görüldüğü kare ile enfarktla ilişkili arterde belirlenmiş son noktaya kontrast opasitesinin ulaştığı andaki kare değerlerinin farkı TIMI kare sayısı olarak hesaplandı. Sol ön inen arter ve sol sirkumfleks arter, sol veya sağ anteriyor oblik (kudal açıyla) pozisyonda; sağ koroner arter ise sol anteriyor oblik pozisyonda (kraniyal açıyla) değerlendirildi. Belirlenmiş son noktalar, sol ön inen koroner arter için apikal çatallanma noktası, sol sirkumfleks arter için sorumlu lezyonu içeren segmentten en uzak distal bifürkasyon noktası ve sağ koroner arter için posterolateral arterin ilk dalı idi. Sol ön inen koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplandı. Reperfüzyonun olmadığı hastalarda TIMI kare sayısı 100 olarak kabul edildi. TIMI kare sayısının ≥40 olması yetersiz reperfüzyon, <40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı. Hastalar TIMI kare sayısı temel alınarak grup 1 (TIMI kare sayısı ≤40) ve grup 2 (TIMI kare sayısı >40) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalar altı ay süresince takip edildi.

Çalışma protokolü ve çalışma dizaynı Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı. Hastalardan yazılı onam ve hastane yönetiminden çalışma izni alındı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik değerlendirme SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SS, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki sürekli

değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin TIMI kare sayısı üzerine etkisi çok değişkenli lojistik regresyon testiyle değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## SONUÇ

Çalışmaya alınan 128 hastanın (79 erkek, 49 kadın, ort yaş 56.3 ±7.4) %40.6'sı grup 1 yani tam perfüzyon; %59.4'ü grup 2 yani yetersiz perfüzyon grubunda sınıflandı. Grupların temel karakteristik özellikleri (Tablo 1)'de karşılaştırılmıştır.

**Tablo 1:** Bazal karakteristik özellikler

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Yaş,yıl	53.5±10.1	58.3±14.2	0.003
Cinsiyet (E),n(%)	38 (73)	41 (53.9)	0.001
BKI	22±3.8	23±2.6	0.220
SKB,mmhg	122.3±18.5	129.7±9.6	0.650
DKB,mmhg	75.5±7.3	72.4±3.6	0.520
KH,bpm	82.3±11.6	84.5±12.8	0.080
Öncesinde KAH öyküsü,n (%)	8 (15.3)	14 (18.4)	0.890
HT, n (%)	13 (25)	17 (22.3)	0.068
DM, n (%)	10 (19.2)	8 (10.5)	<0.001
HL, n (%)	12 (23.1)	18 (23.6)	0.120
Sigara, n (%)	19 (36.5)	28 (36.8)	0.230
İlaç kullanımı, n(%)			
ASA	24 (46.1)	32 (42.1)	0.094
Beta bloker	12 (23.1)	15 (19.7)	0.086
Statin	4 (7.7)	7 (9.2)	0.380
ACE inh.	8 (15.3)	10 (13.1)	0.520
KKB	4 (7.7)	6 (7.8)	0.900

BKI: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp Hızı, KAH: Koroner arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hipertlipidemi, ASA: Asetilsalisilik asit, ACE inh: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokleri

Fibrinolitik tedaviye yeterli perfüzyon yanıtı alınmayan hastalar, tam perfüzyon sağlanan hastalarla karşılaştırıldığında daha yaşlıydı (58.3±14.2 ve 53.5±10.1; p=0.003) ve ağrı-iğne zamanı daha uzundu (6.8±2.1 saat ve 4.7±1.3 saat; p<0.001).

Diyabetik hasta oranı perfüzyonun yetersiz olduğu grupta anlamlı olarak yüksekti. Serum kreatinin, hs-C reaktif protein ve lökosit düzeyleri yetersiz perfüzyon grubunda anlamlı olarak yüksekti. Ortalama TIMI kare sayısı grup 1'de 33.5±4.8 iken, grup 2'de 71.3±16.2 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Plazma fibrinojen düzeyi tam perfüzyon sağlanan hastalarda, yetersiz perfüzyon olan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (322±26.4 mg/dl ve 498±36.8 mg/dl; p=0.006). İnfarktla ilişkili arter, fibrinolitik ajan veya miyokart infarktüsünün lokalizasyonu açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 2).

**Tablo 2:** Laboratuvar ve koroner anjiyografi bulguları

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Glukoz mg/dl	88.8±12.3	86.1±10.4	0.440
Kreatinin mg/dl	0.9 ± 1.3	1.2±0.8	0.062
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /µl)	7.2±3.4	9.9±2.6	0.033
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /µl)	217.5±84.2	298.7 ±36.1	0.044
Hemoglobin (g/dl)	12.1±1.8	12.4±1.3	0.702
C-reaktif protein (mg/dl)	1.2±0.9	3.2±0.4	0.010
Fibrinojen(mg/dl)	322±26.4	498±36.8	0.006
LDL-Kolesterol (mg/dl)	86.2± 33.9	88.5 ± 36.2	0.489
Trigliserid (mg/dl)	134.1±52.3	153.8± 68.7	0.512
TIMI kare sayısı,ort	33.5±4.8 iken	71.3±16.2	<0.001
MI lokalizasyonu			
Anterior, n	28	38	0.369
İnferior, n	20	30	0.850
Posterolateral, n	4	8	0.122
t-PA	17	24	0.061
Streptokinaz	35	52	0.928
İnfarkt ilişkili arter			
LAD	28	38	0.364
Cx	8	12	0.182
RCA	16	26	0.900

LAD:sol ön inen koroner arter, CX: sirkümler arter, RCA: sağ koroner arter

Kardiyovasküler istenmeyen olaylar yetersiz perfüzyon grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 3).

**Tablo 3:** Altı aylık takip süresince istenmeyen olay sıklığı

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Kardiyovasküler Ölüm, n(%)	4 (7.7)	9 (11.8)	0.002
Sol ventrikül yetmezliği (LVEF<45), n(%)	8 (15.3)	18 (23.6)	0.008
Ventriküler Aritmi, n(%)	3 (5.8)	12 (15.7)	0.038
Atriyal aritmi, n(%)	4 (7.7)	8 (10.5)	0.084
Ciddi Kanama, n(%)	2 (3.8)	5 (6.5)	0.740

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon bozukluğu

Başvuru sırasındaki plazma fibrinojen düzeyi ile yetersiz perfüzyon yanıtı arasında ileri derecede anlamlı ilişki gözlemlendi (r=0.652, p<0.0001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, artmış plazma fibrinojen düzeyi (OR=4.8, %95 güven aralığı 1.2-17.3; p<0.0001), yaş (OR=3.3, %95 güven aralığı 2.3-9.1; p<0.0001), ağrı-iğne zamanı (OR=2.7, %95 güven aralığı 1.1-8.3; p<0.0001) ve diyabetin (OR=5.6, %95 güven aralığı 3.9-14.1; p=0.0008) yetersiz perfüzyon yanıtı için bağımsız öngördürücüler olduğu bulundu. Korelasyon analizinde, plazma fibrinojen düzeyi ile perfüzyon yanıtı arasında negatif korelasyon gözlemlendi (r=-0.128, p<0.0001).

## TARTIŞMA

Biz bu çalışmada akut ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsünde başvuru esnasında ölçülen plazma fibrinojen düzeyinin perfüzyonun bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu gösterdik. Çalışmamızda artmış fibrinojen düzeyleri yetersiz perfüzyonla ilişkili bulundu.

Akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü seyrinde perfüzyonun yetersiz olması

hem kısa hem de uzun dönem morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (5,6). Reperfüzyonun sağlanması miyokard canlılığı ve fonksiyonunu korumayı sağlamaktadır. Bu nedenle akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde reperfüzyonun sağlanması temel tedavi hedefidir ve bunu primer perkutan girişim veya intravenöz yolla fibrinolitik tedavi sağlamaktadır. Elbette primer perkutan koroner girişim reperfüzyonun sağlanması konusunda fibrinolitik tedaviye kıyasla anlamlı olarak üstündür (7,8). Ancak ülkemizde halen birçok merkezde primer perkutan koroner girişim imkanı yoktur ve fibrinolitik tedavi uygulamasına devam edilmektedir. Literatürde fibrinolitik tedaviye tam reperfüzyon yanıtının hastaların yaklaşık %50-60'ında sağlandığı bildirilmektedir (9). Biz çalışmamızda yeterli reperfüzyon oranını yaklaşık %40.6 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda oranın düşük olmasının nedeni ağrı-iğne zamanının uzun olması olabilir.

Trombolitik tedaviye reperfüzyon yanıtı, invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. İnvaziv olmayan yöntemler, ağrının azalması veya tamamen ortadan kalkması, fibrinolitik tedavi başlangıcından 90 dakika sonra çekilen elektrokardiyogramda %50 veya daha fazla ST-segment çöküşü olması ve kardiyak enzim düzeyinin azalmasıdır. İnvaziv yöntemler ise koroner anjiyografi yapılarak infarktla ilişkili arterde TIMI akımının veya TIMI kare sayısının hesaplanmasıdır. Biz çalışmamızda standardizasyonu yapılmış olan invaziv yöntemle ölçümü tercih ettik. Yapılan çalışmalarda TIMI kare sayısının  $\geq 40$  olması yetersiz perfüzyon olarak kabul edilmektedir (10). Bu nedenle biz de çalışmamızda reperfüzyon yanıtında TIMI kare sayısının  $< 40$  olmasını yeterli perfüzyon olarak kabul ettik.

Fibrinojen ateroskleroz gelişim sürecinde rol oynayan önemli bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen aterosklerotik süreçte trombosit agregasyonu ve adezyonunda rol almaktadır. Ayrıca inflamasyonun diğer basamaklarında da etkindir (11,13). Akut koroner sendrom patogenezinin ana basamağı olan plak rüptürü-

nün ardından trombositlerin agregasyonu, subendotelial kollajene adezyonu ve aktivasyonu aşamalarında fibrinojen anahtar rol üstlenmektedir. Dolayısıyla fibrinojen ne kadar artarsa inflamasyon ve thrombus yükü de o oranda artmaktadır. Oluşan hassas plak formasyonu da fibrinojen düzeylerini daha çok artırmakta ve bu bir döngü şeklinde sürmektedir.

Özetle aterosklerotik sürecin ciddiyeti fibrinojen düzeyleriyle doğru orantılı seyretmektedir. Zaten yapılan çalışmalarda artmış fibrinojen düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sürecinde istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,17). Ancak bu durum sadece aterosklerotik sürecin ciddiyetiyle mi bağlantılıdır sorusunun yanıtı bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda bu durumun aynı zamanda artmış fibrinojen düzeylerinin tedaviye yanıtı da azaltmasıyla ilgili olabileceğini düşündük. Sonuç olarak bizim çalışmamızda başvuru esnasında plazma fibrinojen düzeyi yüksek olan grupta reperfüzyon anlamlı olarak yetersizdi. Belki de artmış fibrinojenin kötü prognoz göstergesi olması reperfüzyonu sürecinde olumsuz etkinlik göstermesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda fibrinolitik tedaviye yetersiz yanıtın öngördürücüleri başvuru esnasında fibrinojen düzeyinin yüksek olması, ileri yaş, diabetes mellitus varlığı ve ağrı-iğne zamanının uzun olması idi.

Fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtının erken belirlenmesi, ileri invaziv tedavi seçeneklerinin hızlı ve etkin uygulanmasını sağlayabilir. Başvuru esnasında ölçülen fibrinojen değerinin yüksek olmasını reperfüzyona yanıtızlığın bir öngördürücüsü olarak değerlendirilerek ve bu hastalarda invaziv reperfüzyon yöntemlerini vakit kaybetmeden uygulamak faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, Fibrinojen akut miyokard enfarktüsü sürecinde önemli rol oynamaktadır. Başvuru esnasında ölçülecek plazma fibrinojen düzeyleri fibrinolitik tedaviye yanıtın yetersiz olduğu riskli hasta grubunu belirlemede yol gösterici olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987 4;258(9):1183-6.
2. Rallidis LS, Zolindaki MG, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Velissaridou AH, Papasteriadis EG. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina *Clin Cardiol*. 2002;25(11):505-10.
3. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, et al.. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*. 1999;20(8):567-74.
4. Ang L, Behnamfar O, Palakodeti S, et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2017 18;6(11).
5. Takemura G, Nakagawa M, Kanamori H, Minatoguchi S, Fujiwara H. Benefits of reperfusion beyond infarct size limitation. *Cardiovasc Res*. 2009 15;83(2):269-76.
6. Van Domburg RT, Sonnenschein K, Nieuwlaat R, et al. Sustained benefit 20 years after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 5;46(1):15-20.
7. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009 23;119(24):3101-9.
8. Wallace EL, Kotter JR, Charnigo R, et al. Fibrinolytic therapy versus primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in Kentucky: time to establish systems of care? *South Med J*. 2013;106(7):391-8.
9. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
10. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
11. Smith EB. Fibrinogen and atherosclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1993;105(15):417-24.
12. Smith EB. Lipids and plasma fibrinogen: early and late composition of the atherosclerotic plaque. *Cardiologia*. 1994 Dec;39(12 Suppl 1):169-72.
13. Zhou B, Pan Y, Yu Q, Zhai Z. Fibrinogen facilitates atherosclerotic formation in Sprague-Dawley rats: A rodent model of atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2013;5(3):730-734.
14. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, et al. Fibrinogen and the Severity of Coronary Atherosclerosis among Adults with and without Statin Treatment: Lipid as a mediator. *Heart Lung Circ*. 2016;25(6):558-67.
15. Cristal N, Slonim A, Bar-Ilan I, Hart A. Plasma fibrinogen levels and the clinical course of acute myocardial infarction. *Angiology*. 1983;34(11):693-8.
16. Coppola G, Rizzo M, Abrignani MG, et al. Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study. *Ital Heart J*. 2005;6(4):315-22.
17. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, et al. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):189-96.



## MODİFİYE LİMBERG YÖNTEMİ UYGULANAN PİLONİDAL SİNÜS HASTALARINDA GELİŞEN NÜKSLERDE KRİSTALİZE FENOL UYGULAMASI ÇÖZÜM OLUR MU?

IS MODIFIED LIMBERG METHOD APPLIED IN DEVELOPING THE RECURRENCE OF PILONIDAL SINUS PATIENTS CRYSTALLIZED APPLICATION IS THE SOLUTION?

Murat AKICI, Murat ÇİLEKAR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Modifiye limberg yöntemi uygulanan pilonidal sinüs hastalarında gelişen nükslerde kristalize fenol uygulaması verilerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesine Ocak 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında daha önce primer pilonidal hastalık nedeniyle modifiye limberg flep yöntemi uygulanan ve nüks saptanan 32 hasta dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, uygulama sayısı, yara yeri enfeksiyonu, nüks ve ortalama takip zamanı açısından değerlendirildi.

**BULGULAR:** Nüks pilonidal hastalığı olan 32 hastanın uygulanan kristalize fenol uygulama verileri analiz edildi. Ortalama yaş  $24.4 \pm 5.3$  idi. 5 (%15.6)'i kadın ve 27 (%84.4)'si erkek idi. Kristalize fenol uygulaması 22 (%68.75) hastada bir kez, 5 (%15.6) hastada 2 kez, 2 (%6.25) hastada üç kez uygulandı. Üç (%9.3) hastada iyileşme sağlanamadı ve başka flep yöntemleri uygulanarak tedavi edildi. Bir kez kristalize fenol uygulaması ile hastaların 22 (%68.75)'ini, 2 iki uygulama ile 26 (%81.25)'ini, 3 uygulama ile tedavi 31(%90.7)'inde tam olarak sağlandı. Üç (%9.3) hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Ortalama takip zamanı  $13.1 \pm 6.4$  ay idi. Takiplerde 2 (%6.8) hastada tekrar nüks gelişti.

**SONUÇ:** Pilonidal sinüs hastalığı tedavisinde kullanılan flep yöntemleri diğer cerrahi yöntemlere göre her ne kadar nüks oranını azaltmış olsada nüks halen ciddi bir sorun olarak gözükmemektedir. Nüks pilonidal hastalığın tedavisinde kristalize fenolün kolay uygulanır olmasının, cerrahi flep yöntemlerine göre nüksü önlemede daha üstün olabileceği görülmüştür.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Pilonidal sinüs, Nüks, Kristalize fenol, Limberg

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To evaluate retrospectively the data of crystallized phenol administration in recurrent recurrence of Pilonidal sinus patients undergoing modified Limberg method.

**MATERIAL AND METHODS:** Thirty-two patients who had previously undergone a modified limberg flap technique due to primary pilonidal disease were included in the study between January 2016 - January 2017. Patients were evaluated in terms of age, gender, number of applications, wound infection, recurrence and mean follow-up time.

**RESULTS:** The data of 32 patients with recurrent pilonidal disease and the crystallized phenol administration data were analyzed. The mean age was  $24.4 \pm 5.3$  years. Five (15.6%) were female and 27 (84.4%) were male. Crystalline phenol application was administered once in 22 (68.75%) patients, twice in 5 (15.6%) patients and three times in 2 (6.25%) patients. Three patients (9.3%) did not recover and were treated with other flap methods. Once crystallized phenol was administered, 22 (68.75%) of the patients, 26 (81.25%) with two applications, and 31 (90.7%) of treatment were provided with 3 treatments. Three (9.3%) patients developed wound infection. The mean follow-up time was  $13.1 \pm 6.4$  months. During follow-up, recurrence occurred in 2 (6.8%) patients.

**CONCLUSIONS:** Although flap methods used in the treatment of pilonidal sinus disease have reduced the recurrence rate compared to other surgical methods, relapse still seems to be a serious problem. We believe that crystallized phenol method can be beterness in terms of recurrent pilonidal sinus disease and low recurrence rates compared to flap methods. However, we think that there is a need for extensive research.

**KEYWORDS:** Pilonidal sinus, Recurrence, Crystallized phenol, Limberg

**Geliş Tarihi / Received:** 14.11.2018

**Kabul Tarihi / Accepted:** 01.03.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Murat AKICI

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
murat\_akici@hotmail.com

## GİRİŞ

Pilonidal sinüs hastalığı (PSH) genellikle genç yetişkinleri etkiler ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazladır. Tüm popülasyondaki insidansı 100.000'de 6 olarak bildirilmiştir (1). Son çalışmalarda, edinilen faktörler hastalığın etiyopatogenezi için suçlanmaktadır (2,3). Literatürde pilonidal sinüs hastalığının cerrahi tedavisi ile ilgili birçok farklı görüş bulunmasına rağmen, ortak konular cerrahinin basit ve kolay uygulanabilir olması, hastanede kalış süresinin kısa olması, ameliyat sonrası yara bakımının ve ağrının az olması, düşük nüks oranları ve günlük aktivitelere dönme süresi kısa olmasıdır (4,6). Son yıllarda flep teknikleri tedavide ön plana çıkmış ve primer tekniklerden üstün olduğu gösterilmiştir (7,8). Ancak yarada ayrışma, seroma ve yara yeri enfeksiyonu gibi komplikasyonlar görülebilir. Nüksler flep yöntemlerinde diğer yöntemlere göre az olmakla birlikte %0-20 arasında değişmektedir (9). Fleplerin nüksünde yine farklı flep yöntemleri kullanarak cerrahi başarı sağlanabilir (10,13). Fenol uygulaması pilonidal sinüs tedavisinde konservatif bir yöntem olarak tanımlanır ve bazı kliniklerde tedavinin ilk tercihidir. Fenol, bir mono-ikame edilmiş aromatik hidrokarbondur ve asidik özelliklere sahiptir. Anti-septik, anestetik ve güçlü sklerozan özelliklere sahiptir. Daha yüksek sıcaklıklarda sıvı forma geçebilirken, oda sıcaklığında beyaz kristalin katı halde bulunur. Pilonidal sinüs tedavisinde sıvı fenol veya kristalize form kullanılır (4,14).

Bu çalışmanın amacı, Modifiye limberg yöntemi uygulanan pilonidal sinüs hastalarında gelişen nükslerde kristalize fenol uygulaması verilerini retrospektif olarak değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesine Ocak 2016 - Ocak 2017 tarihleri arasında daha önce primer pilonidal hastalık nedeniyle modifiye limberg flep yöntemi uygulanan ve nüks saptanan 32 hasta dahil edildi. Primer hastalık, daha önce kristalize fenol uygulanan ve nüks gelişen hastalar, herhangi bir kronik hastalığı (Diyabetes mellitus, Hipertansiyon, Kalp yetmezliği gibi) olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Abse ile gelen hastalar drenaj ve

antibiyoterapi sonrası tedavi edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Kristalize fenol bir ya da birçok kez uygulandı. Hastalar 2 hafta aralıklarla kontrole çağrıldı. Yaranın tamamen kapanması, yaradan drenajın kesilmesi, endurasyonun kaybolması ile birlikte ağrının geçmesi iyileşme kriteri olarak değerlendirildi. Kontrole çağrılan hastalarda iyileşme kriterleri değerlendirilerek tekrar fenol uygulama kararı alındı. Üç kez kristalize fenol uygulamasına rağmen iyileşme kriterleri sağlanmayan hastalar başarısız tedavi olarak kabul edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, uygulama sayısı, yara yeri enfeksiyonu, nüks ve ortalama takip zamanı açısından değerlendirildi.

## Etik Kurul

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etik Kurul onayı ve hastalardan gerekli izinler alındıktan sonra veriler toplanmıştır.

## UYGULAMA ŞEKLİ

Sinüs etrafına yapılan lokal anestezi sonrası sinüs etrafından yapılan kesi ile sinüs ağız genişletildi. (**Şekil 1 ve 2**) Sinüs içerisindeki saç, kıl ve debrisler klemp yardımı ile dışarı alındı. Sinüs içerisi kürete edildi. Sinüs etrafına kristalize fenol uygulaması öncesi yanıkları önlemek için cilde %0.2 Nitrofurantoin (Furacin, Zentiva) pomad uygulandı.

Kristalize fenol klemp yardımı ile sinüs boşluğunu dolduracak kadar içerisine yerleştirdi (**Şekil 3**). Sinüs üzerine pansuman yapılarak işlem sonlandırıldı.

**Şekil 1:** Daha önceden limberg yöntemi uygulanmış hastada nüks görünümü



**Şekil 2:** Sinüs etrafından yapılan kesi ile sinüs ağzının genişletilmesi



**Şekil 3:** Kristalize fenolün sinüs boşluğu tamamen dolacak şekilde uygulanması



## SONUÇ

Nüks pilonidal hastalığı olan 32 hastanın ameliyat sonrası ve uygulanan kristalize fenol uygulama verileri analiz edildi. Sosyodemografik özellikler ve kristalize fenol uygulaması tedavi edilen hastaların sonuçları (**Tablo 1**)de sunulmuştur.

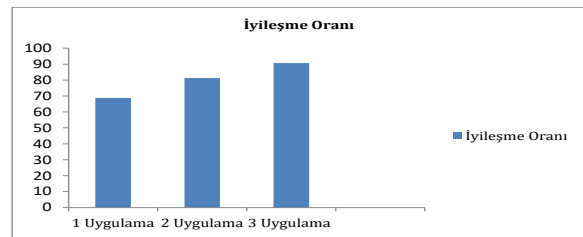
**Tablo 1:** Sosyodemografik ve Fenol Uygulaması Sonrası Veriler

Yaş (ortalama)	24,4
Cinsiyet(K/E)	5/27
Ortalama takip zamanı	13,1
Yara yeri enfeksiyonu	3/32
Başarısız Tedavi	3/32
Nüks	2/29

Hastaların ortalama yaşı  $24.4 \pm 5.3$  idi. Beş (% 15.6)'i kadın ve 27 (% 84.4)'si erkek idi. Kristalize fenol uygulaması 22 (%68.75) hastada bir kez,

5 (%15.6) hastada 2 kez, 2 (%6.25) hastada üç kez uygulandı. Üç (%9.3) hastada iyileşme sağlanamadı ve başka flep yöntemleri uygulanarak tedavi edildi. Bir kez kristalize fenol uygulaması ile hastaların 22 (%68.75)'ini, 2 iki uygulama ile 26 (%81.25)'ini, 3 uygulama ile tedavi 31 (%90.7)'inde tam olarak sağlandı (**Şekil 4**). Üç (%9.3) hastada yara yeri enfeksiyonu gelişti. Ortalama takip zamanı  $13.1 \pm 6.4$  ay olarak saptandı. Takiplerde 2 (%6.8) hastada tekrar nüks gelişti (3.ve 7. ay). Bu hastalara tekrar çoklu kristalize fenol tedavisi uygulanarak tedavisi sağlandı ve halen nüks olmadan takip edilmektedir.

**Şekil 4:** Kristalize fenol uygulama sayısına göre iyileşme oranı



## TARTIŞMA

Pilonidal sinüsün birçok tedavisi olmakla birlikte en çok uygulanan yöntemler cerrahidir. Bu yöntemler arasında eksizyon ve primer onarım, sekonder iyileşme ve fleple onarım vardır (15). Son yıllarda flep ile onarım oranı ciddi artış göstermiştir. Pilonidal sinüsün cerrahisi sonrası uzun dönemde en önemli komplikasyonları estetik sorunlar ve nükstür (16). 2011 yılında yapılan Cochrane çalışmasında sekonder iyileşmenin tüm primer onarımlardan daha az nüks ile sonuçlandığı bildirilmiştir (17). Nükslerin tedavisinde de yine flep yöntemleri ile onarım çoğu zaman kullanılmaktadır (10-13).

Kristalize fenol uygulaması sıklıkla artan bir şekilde primer hastalıkta kullanılmaya başlanmıştır (18). Uygulama şeklinin basit ve ağrısız oluşu, maliyetinin düşük olması, hastaneye yatış gerektirmemesi ve minimal iş gücü kaybı sağlanması, düşük nüks oranları nedeni ile tercih edilmektedir (19). Pilonidal sinüsün nükslerinde de minimal invaziv yöntem olarak kristalize fenol uygulaması uygulanabilir (19,20).



Aygen ve ark.(21) çalışmasında postoperatif rekürren pilonidal sinüs hastalığında çoklu kristalize fenol uygulamasından sonra iyileşme oranını %91.7 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu verileri desteklemektedir. Kristalize edilmiş çoklu fenol uygulaması sonrası tam tedavi oranı %90.7 olarak saptanmıştır. Buna göre nüks pilonidal sinüs hastalığında kristalize fenol uygulamasının iyi bir alternatif olabileceği söylenebilir.

Tek seferlik kristalize fenol uygulaması cerrahi ile karşılaştırıldığında nispeten düşük başarı oranına sahiptir. Ancak çoklu uygulamalar ile tedavide %90'ların üzerinde başarı sağlanabilir (22). Çalışmamızda tekli uygulamada tedavi başarısı %68.25 iken , çoklu uygulamada %90.7 olarak saptanmıştır. Bu da kristalize fenolün minimal invaziv bir prosedür olması, yatış gerektirmemesi, çoklu uygulanabilir olması nedeniyle iyileşme oranlarını arttırarak flep yöntemlerine bir alternatif olabileceğinin göstergesi olabilir.

Nüks pilonidal sinüs hastalığında uygulanan çeşitli flep uygulamaları ile kristalize fenolün enfeksiyon oranları benzerdir (13,20,21, 23). Çalışmamızda 3 hastada (% 9.3) yara yeri enfeksiyonu gelişmiştir, antibiyoterapi ve pansumanlar ile tedavi edilmiştir.

Bir başka çalışmada Doğru ve ark. (24) kristalize fenol uygulanan vaka serilerinde nüks oranlarını % 4.8 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda Takiplerde 2 (%6.8) hastada tekrar nüks gelişti (3. ve 7. ay). Bu hastalara tekrar çoklu kristalize fenol tedavisi uygulanarak tedavisi sağlandı ve halen nüks olmadan takip edilmektedir.

Literatürde, pilonidal sinüs cerrahisi sonrası 1 yıllık takip süresi olan yayınlar vardır, ayrıca takip süresinin üç yıl olması gerektiğini gösteren başka çalışmalar da vardır (5,7). Çalışmamızdaki ortalama takip süresi 13.1 aydır. Ortalama takip zamanımızın 13,1 ay olması çalışmanın bir limitasyonu olarak görülebilir. Daha geniş vaka serileri ve daha uzun ortalama takip sürelerine ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

Pilonidal sinüs hastalığı tedavisinde kullanılan flep yöntemleri diğer cerrahi yöntemlere göre her ne kadar nüks oranını azaltmış olsa da nüks halen ciddi bir sorun olarak gözükmektedir. Nükslerin tedavisinde yine cerrahi olarak flep yöntemleri kullanılmaktadır. Bu da tedavide kısır bir döngü oluşturmaktadır. Kristalize fenol yöntemi ucuz olması, yatış gerektirmemesi, minimal invaziv bir yöntem olması, kozmetik açıdan avantaj sağlaması, çoklu olarak uygulanması sonrası daha az nüks oranları ile nüks pilonidal sinüs hastalığında flep yöntemlerine göre daha üstün olabileceği görüşündeyiz.

## KAYNAKLAR

1. Dizen H, Yoldaş O, Yıldız M, Çilekar M, Dilektaşlı E. Modified elliptical rotation flap for sacrococcygeal pilonidal sinus disease. ANZ J Surg. 2014;84(10):769-71.
2. Akinci OF, Bozer M, Uzunköy A, Düzgün SA, Coşkun A. Incidence and aetiological factors in pilonidal sinus among Turkish soldiers. Eur J Surg 1999; 165: 339-343.
3. Chintapatla S, Safarani N, Kumar S, Haboubi N. Sacrococcygeal pilonidal sinus: historical review, pathological insight and surgical options. Tech Coloproctol 2003; 7: 3-8.
4. Dag A, Colak T, Turkmenoglu O, Sozutek A, Gundogdu R. Phenol procedure for pilonidal sinus disease and risk factors for treatment failure. Surgery 2012; 151: 113-117.
5. Petersen S, Koch R, Stelzner S, Wendlandt TP, Ludwig K. Primary closure techniques in chronic pilonidal sinus: a survey of the results of different surgical approaches. Dis Colon Rectum 2002; 45: 1458-1467.
6. Tavassoli A, Noorshafiee S, Nazarzadeh R. Comparison of excision with primary repair versus Limberg flap. Int J Surg 2011; 9: 343-346.
7. Mahdy T. Surgical treatment of the pilonidal disease: primary closure or flap reconstruction after excision. Dis Colon Rectum 2008; 51: 1816-1822.
8. Hosam R, Yasser A, Waleed A, Ibrahim A, Mokhtar F, Moham-med F. Rhomboid flap versus primary closure after excision of sacrococcygeal pilonidal sinus (a prospective randomized study). EJS 2010; 29: 4.

- 9.** Akan K, Tihan D, Duman U, et al. Comparison of surgical Limberg flap technique and crystallized phenol application in the treatment of pilonidal sinus disease: a retrospective study. *Ulus Cerrahi Derg* 2013;29:162-166.
- 10.** Schoeller T, Wechselberger G, Otto A, Papp C. Definite surgical treatment of complicated recurrent pilonidal disease with a modified fasciocutaneous V-Y advancement flap. *Surgery* 1997;121:258-63.
- 11.** Eryilmaz R, Okan I, Coskun A, et al. Surgical treatment of complicated pilonidal sinus with a fasciocutaneous V-Y advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2009;52:2036-2040.
- 12.** Rushfeldt C, Bernstein A, Norderval S, Revhaug A. Introducing an asymmetric cleft lift technique as a uniform procedure for pilonidal sinus surgery. *Scand J Surg* 2008;97:77-81.
- 13.** Bali I, Aziret M, Sozen S, et al. Effectiveness of Limberg and Karydakias flap in recurrent pilonidal sinus disease. *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:350-355.
- 14.** Gülpınar K, Pampal A, Ozis SE, Kuzu MA. Non-operative therapy for pilonidal sinus in adolescence: crystallised phenol application, "report of a case". *BMJ Case Rep* 2013; 2013. pii: bcr2012008382.
- 15.** Karakayali F, Karagulle E, Karabulut Z, Oksuz E, Moray G, Haberal M. Unroofing and marsupialization vs. rhomboid excision and Limberg flap in pilonidal disease: a prospective, randomized, clinical trial. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 496-502.
- 16.** Can MF, Sevinç MM, Hançerlioğulları O, Yılmaz M, Yağcı G. Multicenter prospective randomized trial comparing modified Limberg flap transposition and Karydakias flap reconstruction in patients with sacrococcygeal pilonidal disease. *Am J Surg* 2010; 200: 318-327.
- 17.** AL-Khamis A, McCallum I, King PM, Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane Database Syst Review* 2010: CD006213.
- 18.** Dogru O, Camci C, Aygen E, et al. Pilonidal sinus treated with crystallized phenol: an 8 year experience. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1934-1938.
- 19.** Girgin M, Kanat BH, Ayten R, et al. Minimally invasive treatment of pilonidal disease: crystallized phenol and laser depilation. *Int Surg* 2012;97:288-292.
- 20.** Downs AM, Palmer J. Laser hair removal for recurrent pilonidal sinus disease. *J Cosmet Laser Ther* 2002;4:91.
- 21.** Aygen E, Arslan K, Dogru O, et al. Crystallized phenol in nonoperative treatment of previously operated, recurrent pilonidal disease. *Dis Colon Rectum* 2010;53:932-935.
- 22.** Bayhan Z, Zeren S, Düzgün ŞA. Crystallized Phenol Treatment in Postoperative Recurrent Pilonidal Disease. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2016; 7 (1): 19-22.
- 23.** El-Khadrawy O, Hashish M, Ismail K, Shalaby H. Outcome of the rhomboid flap for recurrent pilonidal disease. *World J Surg* 2009;33:1064-1068.
- 24.** Doğru O, Camci C, Aygen E, Girgin M, Topuz O (2004) Pilonidal sinus treated with crystallized phenol: an 8 year experience. *Dis Colon Rectum* 47(11):1934-1938.

# İDRAR KÜLTÜRLERİNDEN İZOLE EDİLEN ENTEROKOK SUŞLARININ TÜR DAĞILIMLARI VE ANTİBİYOTİK DUYARLILIKLARI

SPECIES DISTRIBUTION AND ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITIES OF ENTEROCOCCI  
STRAINS ISOLATED FROM URINE CULTURES

Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

## ÖZ

**AMAÇ:** Üriner sistem enfeksiyonlarının ve nozokomiyal enfeksiyonların en önemli etkenlerinden biri olan enterokok cinsi bakterilerin mortalitesi yüksek enfeksiyonlara sebep olabildiği bilinmektedir. Çalışmada, Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite hastanesinin çeşitli poliklinik ve servislerden Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen idrar örneklerinden izole edilen enterokokların tür dağılımı ve kliniklere göre dağılımı ile antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Ocak 2014 - Aralık 2018 tarihleri arasında laboratuvarımıza gelen idrar örneklerinden bakterilerin izolasyonu için standart mikrobiyolojik yöntemler kullanılmıştır. İdentifikasyon ve antibiyotik duyarlılık profili için VITEK 2 (bioMerieux, France) tam otomatize identifikasyon ve antibiyotik duyarlılık sistemi kullanılmıştır. Kültür sonuçları retrospektif olarak taranmıştır.

**BULGULAR:** Bu çalışmada en sık *Enterococcus faecalis* (%69.1) üremesi gözlenirken bunu *Enterococcus faecium* (%27.6) türü takip etmektedir. Enterokok türlerinin sırasıyla en sık Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (%23), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%22.6) ve Üroloji (%11.9) birimlerinden gelen örneklerden izole edildiği gözlenmiştir. Vankomisin direnci *Enterococcus faecalis* için %1.9, *Enterococcus faecium* için %6.3 olarak belirlenmiştir. *Enterococcus faecium* için ampicillin (%83.9) en yüksek direnç oranına sahipken *Enterococcus faecalis* için bu oran %10.6 olarak belirlenmiştir. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları sırasıyla, *Enterococcus faecalis* için %14.8-%6.2 ve *Enterococcus faecium* için %36.4-%10.5 olarak belirlenmiştir. Penisilin direnci ise *Enterococcus faecalis* için %4.8, *Enterococcus faecium* için %20.3 olarak belirlenmiştir.

**SONUÇ:** Bu çalışmada, *Enterococcus faecium* ve *Enterococcus faecalis*' in bazı antibiyotiklere karşı direnç göstermesi, bu bakterilere bağlı olarak ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonlarında yaşanan tedavi zorluklarını açıklamaktadır. Diğer çalışmalara ve çalışmamıza ait veriler incelendiğinde enterokoklar da antibiyotik direnç oranları ülkemizde yöresel ve dünyada bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Enterokok enfeksiyonlarının da yöresel olarak direnç profillerinin belirlenmesi tedavi başarısı açısından ayrıca bu enfeksiyonların yayılmasını önlemek açısından büyük bir öneme sahiptir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Enterokok, İdrar kültürü, Antibiyotik duyarlılık.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** Enterococcal bacterial infections, which are the main cause of urinary tract infections and nosocomial infections, are known to cause serious and high mortality infections. The aim of this study was to investigate the antibiotic susceptibility and distribution of enterococci isolated from urine samples sent to the Medical Microbiology Laboratory from various outpatient clinics and services of Afyonkarahisar University of Health Sciences Hospital.

**MATERIAL AND METHODS:** Between January 2014 and December 2018, microbiological methods were used for the isolation of bacteria from urine samples. VITEK 2 (bioMerieux, France) fully automated identification and antibiotic susceptibility system were used for identification and antibiotic susceptibility profile. Culture results were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** In our study, *Enterococcus faecalis* (69.1%) was the most common in this study. *Enterococcus faecium* (27.6%) was the second. Enterococci were most frequently observed in urine specimens sent from Physical Therapy and Rehabilitation (23%), Child Health and Disease (22.6%) and Urology Units (11.9%). Vancomycin resistance was 1.9% for *Enterococcus faecalis* and 6.3% for *Enterococcus faecium*. Ampicillin resistance was 83.9% for *Enterococcus faecium*, whereas this rate was determined to be 10.6% for *Enterococcus faecalis*. The rates of high-level gentamicin and streptomycin resistance were found to be 14.8%-6.2% for *Enterococcus faecalis* and 36.4%-10.5% for *Enterococcus faecium*, respectively. Penicillin resistance was found to be 4.8% for *Enterococcus faecalis* and 20.3% for *Enterococcus faecium*.

**CONCLUSIONS:** In our study, antibiotics resistance of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* explains the treatment difficulties experienced in urinary tract infections. When the data from other studies and our study are examined, the rates of antibiotic resistance of enterococci differ according to the local in our country and regional in the world. Determination of local resistance profiles in enterococcal infections has a great importance in terms of treatment success and also to prevent the spread of these infections.

**KEYWORDS:** Enterococcus, Urine culture, Antibiotic susceptibility.

**Geliş Tarihi / Received:** 19.02.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.04.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Merih ŞİMŞEK

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
smerih16@gmail.com

## GİRİŞ

Gastrointestinal sistem, ağız, vajina, üretra ve safra kanalı gibi vücut bölgelerinde yüksek düzeyde kolonize olan enterokoklar, toplum ve hastane kökenli enfeksiyonlara neden olabilir. Özellikle, nozokomiyal enfeksiyonların ve üriner sistem enfeksiyonlarının başlıca nedeni olan enterokok cinsi bakterilerin ciddi ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara sebep olabildiği bilinmektedir. Enterokoklar hastane kaynaklı en sık üriner sistem enfeksiyonu etkeni olan *Escherichia coli*'den sonra ikinci sırada yer almaktadır (1,2). Oldukça fazla sayıda türe sahip olan enterokok cinsi içinde en sık görülen türler *E. faecalis* ve *E. faecium* 'dur (3,4,5,6).

Son yıllarda, antibiyotiklere direnç durumunun artması nedeniyle, enterokokların klinik açıdan önemi daha da artmıştır. Bu artan direnç sorunuyla birlikte, enterokok türlerinde ampisilin ve penisiline karşı oluşan direnç, ampirik tedavilerde bu antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılmasına neden olmuştur (7,8). Nozokomiyal enfeksiyon ve üriner sistem enfeksiyon etkenlerinin arasında ilk sıralarda yer alan enterokokların tür dağılımlarının ve antimikrobiyal duyarlılık profillerinin araştırılması, doğru tedavinin seçiminde ve uygulanmasında önemli bir yere sahiptir (9,10,11).

Bu çalışmada, hastanemizin çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen idrar örneklerden izole edilen enterokokların tür dağılımı ve kliniklere göre dağılımı ile bu bakterilerin antibiyotik duyarlılıklarının araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversite hastanesinin çeşitli kliniklerine başvuran hastalardan alınarak Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen ve enterokok üremesi olan idrar örneklerine ait kültür ve antibiyotik duyarlılık sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İdrar kültürleri için, laboratuvar giderlerini azaltması ve bakterileri koloni morfolojilerine göre daha detaylı ön tanımlama olanağı sağlaması nedeniyle kanlı agar ve EMB agar yerine kromojen agar (CHROMID/CPS/Elite/Columbia CNA +5% sheep blood, bioMerieux, France) kullanılarak idrar örneklerinin kantitatif ekimi yapılmıştır.

Besiyerleri 18-24 saat 37°C'de inkübasyona bırakılmıştır. Tek tip üreme gösteren ve koloni sayısı 100 000 CFU/mL bakteri üremesi anlamlı kabul edilmiştir. Enterokok şüphesi olan örneklerden enterokok olduğu düşünülen kolonilere katalaz testi yapılmış ve katalaz testi sonucu negatif olan suşların identifikasyonu ve tüm antibiyogram işlemleri için VITEK 2 (BioMerieux, France) tam otomatize identifikasyon ve antibiyogram sistemi kullanılmıştır. Otomatize sistem tarafından tanımlanamayan suşlar, Bile Esculin hidrolizi testine tabi tutulmuştur. Bile Esculini hidrolize eden suşlar, *Enterococcus* spp. olarak değerlendirilmiştir.

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda, vankomisin, teikoplanin ve linezolid dirençli suşlar E-test metodu ile doğrulanmıştır. Antibiyotik duyarlılık sonuçları, Ocak 2014 – Ocak 2015 tarihleri arasında Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) önerileri doğrultusunda, Şubat 2015 – Aralık 2018 tarihleri arasında VITEK 2 tam otomatize sistemin adaptasyonu ile European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda değerlendirilmiştir (12,13).

## Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmanın istatistiksel analizi "IBM SPSS Statistics 20" programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçların analizi "Fisher exact testi" ve "Ki-kare" yöntemiyle yapılmış ve  $p < 0.05$  olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Çalışmamızda izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarının ampisilin, siprofloksasin, vankomisin, penisilin, teikoplanin, imipenem ve yüksek düzey gentamisine karşı direnç durumları arasındaki fark, iki etken arasında karşılaştırılarak incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Tetrasiklin, linezolid ve yüksek düzey streptomisinde ise *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatlarındaki direnç oranı arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). *E. faecium*' da tigesiklin antibiyoti-



tiğine karşı dirençli suş sayısı sıfır olduğu için etkenler arasındaki direnç durumları istatistiksel olarak değerlendirmeye alınmamıştır.

## BULGULAR

Çalışma dönemi içinde toplam 517 enterokok suşu izole edilmiştir. Çalışma döneminde en sık *E. faecalis* (%69.1) üremesi gözlenirken ikinci sırada *E. faecium* (%27.6) türü izole edilmiştir. *E. gallinarum* %0.6, *E. durans* %0.2 ve *Enterococcus species* %2.5 oranında belirlenmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1:** İdrar kültürlerinde üreyen enterokokların türlere göre dağılımı (n/%)

Türler	Sayı	Oran %
<i>Enterococcus faecalis</i>	357	69.1
<i>Enterococcus faecium</i>	143	27.6
<i>Enterococcus gallinarum</i>	3	0.6
<i>Enterococcus durans</i>	1	0.2
<i>Enterococcus species</i>	13	2.5
<b>TOPLAM</b>	<b>517</b>	<b>%</b>

Alınan idrar kültürü örneklerinde enterokok türü üremesi en fazla Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (%23), Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları (%22.6) ile Üroloji (%11.9) birimlerinden gelen örneklerde gözlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 2:** İdrar kültürlerinde üreyen enterokokların kliniklere göre dağılımı (n/%)

Klinikler	Sayı	Oran %
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	119	23
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	117	22.6
Üroloji	62	11.9
Nefroloji	42	8.1
Acil Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	29	5.6
İnfeksiyon Hastalıkları	23	4.4
Nöroloji	17	3.3
Tıbbi Onkoloji	17	3.3
Dahiliye	16	3.1
Kadın Hastalıkları ve Doğum	15	2.9
Göğüs Hastalıkları	11	2.1
Kardiyoloji	11	2.1
Yeni Doğan	11	2.1
Anestezi Yoğun Bakım	6	1.2
Beyin Cerrahi	5	0.9
Endokrinoloji	4	0.7
Gastroenteroloji	3	0.6
Ortopedi ve Travmatoloji	3	0.6
Genel Cerrahi	2	0.4
Acil Servis	1	0.2
Çocuk Cerrahisi	1	0.2
Göz Hastalıkları	1	0.2
Hematoloji	1	0.2
<b>TOPLAM</b>	<b>517</b>	<b>100</b>

Vankomisin direnci *E. faecalis* için %1.9, *E. faecium* için %6.3 olarak belirlenmiştir. *E. faecium* için ampicillin (%83.9) en yüksek direnç oranına sahipken *E. faecalis* için bu oran %10.6 olarak belirlenmiştir. Yüksek düzey gentamisin ve streptomisin direnç oranları sırasıyla, *E. faecalis* için %14.8-%6.2 ve *E. faecium* için %36.4-%10.5 olarak belirlenmiştir. Penisilin direnci ise *E. fae-*

*calis* için %4.8, *E. faecium* için %20.3 olarak belirlenmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3:** İdrar kültürlerinde üreyen enterokokların antibiyotik direnç oranları (n/%)

Antibiyotikler	<i>Enterococcus faecalis</i> n/%	<i>Enterococcus faecium</i> n/%	<i>Enterococcus gallinarum</i> n/%	<i>Enterococcus species</i> n/%	TOPLAM n/%	p**
Ampisilin	38/10.6	120/83.9	1/33.3	6/46.2	165/31.9	< 0.05
Siprofloksasin	134/37.5	98/68.5	2/66.6	7/53.8	241/46.6	< 0.05
Tetrasiklin	104/29.1	43/30.1	0/0	5/38.5	152/29.4	> 0.05
Vankomisin	7/1.9	9/6.3	3/100	1/7.7	20/4	< 0.05
Linezolid	11/3.1	7/4.9	1/33.3	1/7.7	20/4	> 0.05
Penisilin	17/4.8	29/20.3	1/33.3	4/30.8	51/9.9	< 0.05
Teikoplanin	6/1.7	10/6.9	0/0	0/0	16/3.1	< 0.05
Tigesiklin	1/0.3	0/0	0/0	0/0	1/0.2	*
İmipenem	4/1.1	26/18.2	0/0	0/0	30/5.8	< 0.05
Yüksek Düzey Gentamisin	53/14.8	52/36.4	0/0	5/38.5	110/21.3	< 0.05
Yüksek Düzey Streptomisin	22/6.2	15/10.5	0/0	0/0	37/7.2	> 0.05
<b>TOPLAM (n)</b>	<b>357</b>	<b>143</b>	<b>3</b>	<b>13</b>	<b>517</b>	

\* *E. faecalis* dışındaki bakterilerde tigesiklin antibiyotiklerine karşı dirençli suş sayısı sıfır olduğu için etkenler arasındaki direnç durumları istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmamıştır.

\*\* p<0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca, hesaplanan p değeri *E. faecalis* ve *E. faecium*'un antibiyotiklere karşı direnç durumları arasındaki farkı vermektedir.

## TARTIŞMA

Sonyıllarda, enterokokların antibiyotiklere direncinin giderek artması nedeniyle, bu bakterilerin klinik açıdan önemi daha da artmıştır. Enterokok türlerinde özellikle ampicilin ve penisiline karşı artan direnç ampirik tedavide bu antibiyotiklerin kullanımının sınırlandırılmasına neden olmuştur.

Ülkemizde yapılan değişik çalışmalarda, enterokok tür dağılımı incelendiğinde, Etiz ve ark. yaptığı çalışmada % 51.6'sı *E. faecalis*, %46.4'ü *E. faecium* olarak bulunmasına karşın, intrensek olarak düşük düzeyde vankomisin direncine sahip bir enterokok türü olan *E. gallinarum*'un %0.3 ayrıca *E. durans*'ın da %0.3, *E. hirae*'nin %0.1 ve *E. avium*'un %0.9 oranında belirlemişlerdir (3). Özseven ve ark. , Türk Dağı ve ark. ve Aktepe ve ark. sırasıyla *E. faecalis*' i %52, %54, %62.7 oranlarında; *E. faecium*' u %48, %46, %37.2 oranlarında izole etmişlerdir (14,15,16).

Cömert ve ark. (17) tür tayini yaptıkları 115 izolatın %67.3'ünün *E. faecalis* % 26.9'unun *E. faecium* olduğunu belirtmiştir. Bunlarla birlikte, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda bu oranlar farklılık arz edebilmektedir. Misken ve ark. yaptığı çalışmada %87.07'si *E. faecalis*, %10.8'i *E. faecium*, %2'si *E. durans* olarak belirlemişlerdir (18).

Maradia ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmaya göre %67.9'u *E. faecium* ve %32'si *E. faecalis* olduğunu belirtmişlerdir (19). Bizim yaptığımız çalışmada ise, *E. faecalis* %69.1 oranında gözlenirken ikinci sırada *E. faecium* %27.6 oranında belirlenmiştir. *E. gallinarum* %0.6, *E. durans* %0.2 ve *E. species* %2.5 oranında belirlenmiştir.

Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları incelendiğinde, antibiyotik direnç profillerinin yöresel olarak farklılık arz ettiği gözlenmektedir.

Yüksel ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecalis* türü için direnç oranları ampisilin için %38, penisilin için %10, vankomisin için %5, gentamisin için %14, streptomisin için %38, tetrasiklin için %86, siprofloksasin için %90, teikoplanin ve linezolid için %0 olarak bulunmuştur (11). *E. faecium* türü için direnç oranları ampisilin için %100, penisilin için %100, vankomisin için %11, gentamisin için %77, streptomisin için %77, tetrasiklin için %77, siprofloksasin için %100, teikoplanin için %6 ve linezolid için %0 olarak bulunmuştur. *E. gallinarum* türü için direnç oranları ampisilin için %100, penisilin için %100, vankomisin için %100, gentamisin için %67, streptomisin için %67, tetrasiklin için %100, siprofloksasin için %100, teikoplanin için %17 ve linezolid için %0 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmamızda, *E. faecalis*, *E. faecium* ve *E. gallinarum* için ampisiline, yüksek düzey gentamisine, yüksek düzey streptomisin, tetrasiklin, siprofloksasin, penisilin ve vankomisin için direnç oranları Yüksel ve ark.'larının sonuçlarına göre oldukça düşük bulunmuştur (11). Hastanemizde bu antibiyotiklerin kullanımının daha az olmasının buna neden olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte Yüksel ve ark.'larının çalışmalarında bu üç tür için linezolid direnci bulunmazken çalışmamızda sırasıyla %3.1, %4.9, %33.3 olarak belirlenmiştir (11).

Terek ve ark. tarafından bir üniversite hastanesinde gerçekleştirilen çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecium* türünde ampisiline %38.8, vankomisine %100, teikoplanine %100, siprofloksasine %75, yüksek düzey gentamisine %0 ve linezolide %100 oranında duyarlı olarak saptanmıştır (20). *E. faecalis* türünde ampisiline %0, vankomisine %100, teikoplanine %100, siprofloksasine %77.8, yüksek düzey gentamisine %53.7 ve linezolide %100 oranında duyarlı olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda direnç profili incelendiğinde, *E. faecium* türünde vankomisine %6.3, teikoplanine %6.9 ve siprofloksasine %68.5 oranında direnç belirlenmiştir. Çalışmamızdaki siprofiloksasin direnci Terek ve ark.'nın sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur (20). Bununla birlikte Terek ve ark.'nın çalışmasında vankomisin, linezolid ve teikoplanine karşı direnç rastlanmazken çalışmamızda düşük oranda dirence rastlanmıştır (20).

Etiz ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada *E. faecium* türünde ampisiline %96.3 vankomisine %30.9, linezolide %2.8, yüksek düzey gentamisin %61.8, teikoplanine %29.7, siprofloksasine %94.3, tetrasikline %61.4, imipeneme %95.5, tigesikline %0.4, yüksek düzey streptomisin %74.6 oranında direnç gözlenmiştir (3). *E. faecalis* türünde ampisiline %74 vankomisine %0, linezolide %6.8, yüksek düzey gentamisin % 39.3, teikoplanine %1, siprofloksasine %42.5, tetrasikline %84.4, imipeneme %73.2, tigesikline %0.3 oranında direnç gözlenmiştir.

Bizim çalışmamızda, *E. faecalis* ve *E. faecium* için ampisiline, yüksek düzey gentamisine, imipeneme, yüksek düzey streptomisin, tetrasiklin için direnç oranları Etiz ve ark.'larına göre düşük bulunmuştur. Bununla birlikte *E. faecium* için vankomisine direnç oranı Etiz ve ark.'larına göre %30.9 iken çalışmamızda %6.3 bulunmuştur. Bu antibiyotiklerin kullanım sıklığı ve izole edilen enterokok suşlarının kaynaklarındaki farklılığın bu sonuca etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, antibiyotik direnç oranlarının genellikle daha düşük oranlarda olduğu görülmektedir. Çalışmaların gerçekleştirildiği hastanelerdeki bakterilerin genel direnç profillerinin daha farklı olması sık karşılaşılan bir durumdur (3,11). Bangladeş'te Akhter ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* için antibiyotik direnç profilleri incelendiğinde sırasıyla amoksisilin %66.6-%90, siprofloksasin %76.1-%80, gentamisin %71.4-%80, imipenem %4.7-%10 ve vankomisin %0-%10 olarak belirlenmiştir (21). Polonya'da Rudy ve ark. tarafından yapılan di-

ğer bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecalis* suşları vankomisin ve teikoplanine karşı duyarlı bulunmuştur (22). Ayrıca penisiline %96, siprofloksasine %43 ve tetrasikline %28 oranlarında duyarlı bulunmuştur. *E. faecium* suşları da yine vankomisin ve teikoplanine karşı duyarlı bulunmuştur. Bununla birlikte penisiline %32, tetrasikline %19, siprofloksasine %14 oranlarında duyarlı bulunmuştur.

Hindistan'da Meena ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada idrar örneklerinden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşları için antibiyotik duyarlılık oranları incelendiğinde sırasıyla vankomisin %88-%59, siprofloksasin %11.4-%22.2, teikoplanine %59-%88.8, penisilin %22.2-%14.7 ve yüksek düzey gentamisin için %33.3-%13.1 olarak belirlenmiştir (23). Linezolid karşı ise her iki türde %100 duyarlı bulunmuştur. *E. faecalis*'in bazı antibiyotiklere karşı direnç göstermesi, bu bakteriye bağlı olarak ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonlarında yaşanan tedavi zorluklarını açıklamaktadır. *E. faecium* türünün antibiyotiklere karşı nispeten daha dirençli olması, *E. faecium*'a bağlı ortaya çıkan üriner sistem enfeksiyonlarında tedaviyi zorlaştırmaktadır.

Sonuç olarak, enterokoklara bağlı ortaya çıkan enfeksiyonların tedavisinde kullanılan çeşitli antibiyotiklerin birçoğunda farklı direnç oranları bulunmuştur. Yapılan çalışmalar incelendiğinde enterokoklarda antibiyotik direnç oranları ülkemizde yöresel ve dünyada bölgesel olarak farklılık göstermektedir. Bu nedenle hastanelerin enfeksiyon kontrol komitelerinin bir sürveyans planı belirlemesi, hastane enfeksiyonlarını önlemek için gerekli şartları oluşturması, doğru ve uygun antibiyotik kullanım politikalarını belirlemesi gerekmektedir.

Bu durum, tüm bu plan ve politikaları içeren rehberlerin hazırlanmasını zorunlu kılmaktadır. Enterokok enfeksiyonlarında yöresel olarak direnç profillerinin belirlenmesi tedavi başarısı açısından ayrıca bu enfeksiyonların yayılmasını önlemek açısından büyük bir öneme sahiptir.

## TEŞEKKÜR

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına hizmetleri için teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

1. Ekşi F, Gayyurhan ED. Klinik örneklerden izole edilen streptokok ve enterokok suşlarının antibiyotiklere duyarlılıkları. *Ankem Dergisi* 2008; 22(2): 53-8.
2. Yıldırım M. Enterokoklar ve enterokoklarla gelişen enfeksiyonlar. *Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2007; 2: 46-52.
3. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. İdrar kültüründen izole edilen enterokok türlerinin antibiyotik direnç profillerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2014; 44(3): 107-13.
4. Işıkgöz MT. Vankomisine dirençli enterokok olguları. *Ankem Dergisi* 2010; 24: 82-4.
5. Chomarat M. Resistance of bacteria in urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 483-7.
6. Hayes JS, Soule BM, La Rocc MT. Nosocomial infections: an overview. In: Howard BJ. editors. *Clinical and Pathogenic Microbiology*. 9th ed. Vol 1. St Louis, Missouri: Mosby, 1987; 67-81.
7. Aral M, Paköz NİE, Aral İ, Doğan S. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen *E. faecalis* ve *E. faecium* suşlarının antibiyotik direnci. *Türk Hijyen Deneysel Biyoloji Dergisi* 2011; 68(2): 85-92.
8. Güneş H, Donma MM, Nalbantoğlu B, Aydın M, Kaya AD, Topçu B. Namık Kemal üniversitesi araştırma ve uygulama hastanesi' ne başvuran çocuklarda idrar örneklerinden izole edilen etkenler ve antibiyotik direnç durumları. *Cumhuriyet Tıp Dergisi* 2013; 35: 1-8.
9. Saraçoğlu KT, Fidan V, Pekel Ö, Saraçoğlu A, Kalkandelen S, Arpalı E. İdrar kültürlerinde izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2013; 4 (3): 356-9.
10. Yiş R, Aslan S, Çıtak Ç, Değirmenci S. Gaziantep çocuk hastanesinde vankomisine dirençli enterokok kolonizasyonunun değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(4): 646-54.
11. Yüksel Ergin Ö, Bayram DB, Uzun B, Güngör S, Demirdal T. İdrar kültürlerinden izole edilen enterococcus türleri ve antibiyotik dirençleri. *Ankem Dergisi* 2013; 27(4): 173-8.
12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth Informational supplement. CLSI Document M100-S20. Wayne, PA: CLSI, 2012.
13. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. (2018). EUCAST Version 8.1.
14. Özseven AG, Çetin Sesli E, Aridoğan Cicioğlu B, Çiftçi E, Özseven L. Çeşitli klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik duyarlılıkları. *Ankem Dergisi* 2011; 25: 256-62.



- 15.** Türk Dağı H, Arslan U, Tuncer Eİ. Kan kültürlerin–den izole edilen enterokoklarda antibiyotik direnci. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2011; 4: 103-6.
- 16.** Aktepe OC, Aşık G, Çiftçi İH, Çetinkaya Z. Klinik örneklerden izole edilen enterokok suşlarının antibiyotik direnç oranları. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 2011; 41: 86-90.
- 17.** Cömert F, Külah C, Eroğlu Ö, Aktaş E. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde izole edilen enterokok izolatlarının üç yıllık değerlendirilmesi. Flora Dergisi 2007; 12: 98-102.
- 18.** Miskeen PA, Deodhar L. Antimicrobial susceptibility pattern of Enterococcus species from urinary tract infections. J Assoc Physicians India 2002; 50: 378-81.
- 19.** Maradia MR, Mehta K, Prajapati K, Vadsmiya M, Shah P, Vegad M. Prevalence of multidrug resistant Enterococcus species isolated from urine samples in a tertiary care hospital, Western India. Int J Med Sci Public Health 2017; 6(4): 715-9.
- 20.** Terek GE, Tunçel Başoğlu M. Bir üniversite hastanesine gönderilen idrar kültürlerinde üreyen izolatların dağılımı ve antimikrobiyal duyarlılık profilinin incelenmesi. Ege Tıp Dergisi 2013; 52(3): 136-40.
- 21.** Akhter J., Ahmed S., Anwar S. Antimicrobial susceptibility patterns of Enterococcus species Isolated from urinary tract infections. Bangladesh J Med Microbiol 2014; 08(01): 16-20.
- 22.** Rudy M, Nowakowska M, Wiechula B, Zientara M, Radosz Komoniewska H. Antibiotic susceptibility analysis of Enterococcus spp. isolated from urine. Przegl Lek 2004; 61(5): 473-6.
- 23.** Meena S, Mohapatra S, Sood S, Dhawan B, Das B.K, Kapil A. Revisiting nitrofurantoin for vancomycin resistant Enterococci. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2017; 11(6): 19-22.

## SUBFOVEAL CHOROIDAL THICKNESS CHANGE FOLLOWING STRABISMUS SURGERY

ŞAŞILIK CERRAHİSİ SONRASI SUBFOVEAL KOROID KALINLIĞINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Hatice Tuba ATALAY, Yavuz Kemal ARIBAŞ, Ahmet Yücel ÜÇGÜL, Mehmet Cüneyt ÖZMEN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Şaşılık cerrahisinin subfoveal koroid kalınlığı üzerine etkilerini araştırmak.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Şaşılık cerrahisi geçiren hastaların subfoveal koroid kalınlık (KK) ölçümleri optik koherens tomografi (EDI-OCT) ile elde edildi. Hastalar 1 rektus kas cerrahisi geçirenler (superior; inferior; medial ya da lateral; ve rezeksiyon veya geriletme) (Grup 1) ve inferior oblik kas cerrahisi geçirenler (miyektomi) (Grup 2) olarak sınıflandı. Hastaların preoperatif, postoperatif ilk gün ve postoperatif 1. hafta KK ölçümleri kaydedildi.

**BULGULAR:** Çalışmaya 41 hastanın 41 gözü dahil edildi. Grup 1'deki preoperatif, postoperatif birinci gün ve birinci hafta ortalama subfoveal KK'ların sırasıyla  $390.57 \pm 89.54 \mu\text{m}$ ,  $415.23 \pm 91.77 \mu\text{m}$  ve  $394.8 \pm 90.97 \mu\text{m}$  olduğu tespit edildi. Grup 1'de preoperatif ve postoperatif ilk gün karşılaştırıldığında KK'da bir artış olduğu izlendi ( $p = 0.002$ ). Ayrıca, grup 1'de postoperatif ilk gün ve 1.hafta karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş bulundu ( $p = 0.007$ ). Grup 2'de preoperatif, postoperatif ilk gün ve postoperatif 1. hafta ortalama subfoveal KK'ları sırasıyla  $347.75 \pm 83.58 \mu\text{m}$ ,  $332.75 \pm 84.95 \mu\text{m}$  ve  $332 \pm 79.15 \mu\text{m}$  idi. Preoperatif ve postoperatif ilk gün KK'ları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş gösterdi ( $p = 0.532$ ).

**SONUÇ:** Rektus kası cerrahisi subfoveal KK'da artışa neden olmaktadır, bunun cerrahi sırasındaki mekanik traksiyon, değişen koroid mikrosirkülasyon ve postoperatif inflamasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Grup 2'de benzer bir artış görmememizin nedeni; inferior oblik kasın maküler bölgedeki traksiyonunun gevşemesi ve nispeten düşük bir postoperatif inflamasyon nedeniyle olabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Koroid kalınlığı, Şaşılık Cerrahisi, Optik Koherens Tomografi

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To investigate the effect of strabismus surgery on subfoveal choroidal thickness (CT).

**MATERIAL AND METHODS:** Measurements of subfoveal CT in patients who underwent strabismus surgery were obtained by enhanced depth imaging optic coherence tomography (EDI-OCT). Patients were grouped as those who had had one rectus muscle surgery (superior; inferior; medial or lateral; or resection or recession) (Group 1) and those who had had inferior oblique muscle surgery (myectomy) (Group 2). The CT in patients was measured preoperatively and at one day and one week postoperatively.

**RESULTS:** Included in the study were 41 eyes of 41 patients. It was found that the preoperative, first day postoperative, and first week postoperative mean subfoveal CTs in Group 1 were  $390.57 \pm 89.54 \mu\text{m}$ ,  $415.23 \pm 91.77 \mu\text{m}$ , and  $394.8 \pm 90.97 \mu\text{m}$ , respectively. The preoperative and first-day postoperative comparison revealed an increase in CT ( $p=0.002$ ). However, when the first day postoperative and first-week postoperative measurements were compared, a statistically significant decrease was found ( $p=0.007$ ). In Group 2, the preoperative, first day postoperative, and first week postoperative mean subfoveal CTs were  $347.75 \pm 83.58 \mu\text{m}$ ,  $332.75 \pm 84.95 \mu\text{m}$ , and  $332 \pm 79.15 \mu\text{m}$ , respectively. The preoperative and first-day postoperative comparison showed a decrease in CT that was not statistically significant ( $p=0.532$ ).

**CONCLUSIONS:** Rectus muscle surgery causes an increase in subfoveal CT, which is possibly caused by the altered choroidal microcirculation mechanical traction during surgery and by postoperative inflammation. We did not see a similar increase in Group 2; this may be due to the relaxation of the inferior oblique muscle's traction in the macular region and a relatively low level of postoperative inflammation.

**KEYWORDS:** Choroidal thickness, Strabismus Surgery, Optical Coherence Tomography

**Geliş Tarihi / Received:** 10.06.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 03.07.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Hatice Tuba ATALAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

htatalay@yahoo.com

## INTRODUCTION

The choroid is responsible for feeding the outer retinal segments, which are placed between the lamina fusca of the sclera and the retina pigment epithelium. Choroidal thickness (CT) differs according to age, sex, refractive status, and circadian rhythm (1,2). Choroidal changes are involved in the pathogenesis of many diseases, including choroidal neovascularization, central serous chorioretinopathy, and polypoidal choroidal vasculopathy (3,6). In order to understand the pathophysiology associated with CT, studies related to choroidal change are being conducted at an increasing rate.

Strabismus surgery is one of the most commonly performed ophthalmic surgeries and has a significant impact on patients' quality of life. Recently, subclinical foveal and perifoveal macular thickening following extraocular muscle surgery have been reported (7). Because the retina and choroid are adjacent anatomical structures, we may expect a similar relationship between strabismus surgery and CT. In this study, we used enhanced depth imaging optical coherence tomography (EDI-OCT) to investigate the change in subfoveal CT after rectus and inferior oblique muscle surgeries in patients with strabismus.

## MATERIALS AND METHODS

### Institutional review board approval

This retrospective study was conducted with the approval of the Institutional Review Board of the Gazi University School of Medicine and was performed in accordance with the ethical principles described in the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all the enrolled patients.

Patients with any known systemic diseases or severe ocular diseases including uveitis, glaucoma, and vascular or inflammatory retinal diseases were excluded from the study, as were patients who had undergone ocular surgery previously. In total, 41 eyes of 41 patients who had undergone uncomplicated rectus muscle or inferior oblique muscle surgeries for strabismus were entered into this study. Patients were grouped as those who had had one rectus muscle surgery (superior; inferi-

or; medial or lateral; or resection or recession) (Group 1) and those who had had inferior oblique muscle surgery (myectomy) (Group 2).

All surgeries were performed by the same surgeon (HTA). The rectus muscle surgeries were performed via limbal incision, while the inferior oblique myectomies were performed through fornix incision. A 6-0 Vicryl was used for the muscle suturing, and a 7-0 Vicryl was used for conjunctival closure. The patients were administered a combination of topical tobramycin and dexamethasone for one week after the surgery.

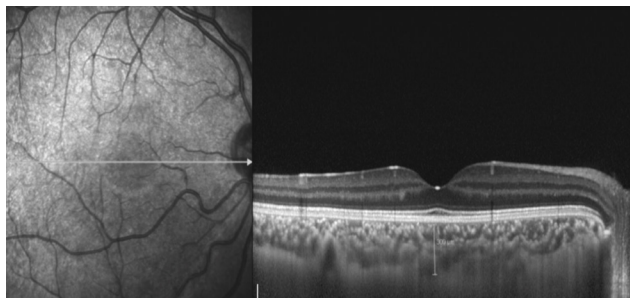
A detailed ophthalmologic examination was performed preoperatively. EDI-OCT measurements were obtained on the morning of the surgery (between 8 - 9 am) in order to refrain from diurnal fluctuations. Examinations and EDI-OCT measurements were performed before surgery (as a baseline) and were repeated at the first day and first week postoperatively.

### Image acquisition and processing

Choroidal imaging was performed using the enhanced depth imaging (EDI) mode of the Heidelberg spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) system. (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). After properly positioning the patient's head and chin, the patient was told to maintain fixation on the internal fixation light while a reverse image was obtained from the fundus, which was then automatically inverted in order to maintain the chorioretinal interface in zero delay. In a rectangular area of 5° x 30° including macula and optic nerve, 13 sections, and 768 A-scans, were taken. For the CT measurement, one section, passing through the fovea horizontally, was used. The distance between the outer margin of hyperreflective retinal pigment epithelium and the inner border of the sclera was measured for CT (**Figure 1**).

Only images with a minimum signal strength of 45 were taken. CT measurements were performed manually by two different physicians, who were blind to each other. The average of the two measurements was calculated. The difference between the measurements of the two physicians was within 10% of the average.

**Figure 1:** CT measurement, the choroidal margins were taken as the distance between the outer margin of hyperreflective retinal pigment epithelium and the internal side of the sclera.



## STATISTICAL ANALYSIS

All data were analyzed using SPSS software (Version 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Normality of the data was analyzed by Shapiro-Wilk test found to be non-normally distributed. Wilcoxon signed-rank test was used for the comparison between the preoperative and postoperative measurements. The Mann-Whitney U test was used for the comparison of age between groups. The Chi-square test was used for the comparison of gender between groups. Evaluations were made at a 95% confidence interval, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

A total of 41 eyes of 41 patients were included, with mean patient age of  $19.76 \pm 15.48$  years in Group 1 (13 men and 13 women) and  $16.25 \pm 10.91$  years in Group 2 (8 women and 7 men). There were no significant differences with regard to gender ( $p=0.643$ ) or age ( $p=0.660$ ) between the groups.

The preoperative, first day postoperative, and first week postoperative mean subfoveal CT measurements in Group 1 were  $390.57 \pm 89.54$   $\mu\text{m}$ ,  $415.23 \pm 91.77$   $\mu\text{m}$ , and  $394.8 \pm 90.97$   $\mu\text{m}$ , respectively.

The preoperative and first-day postoperative comparison revealed an increase in CT ( $p=0.002$ ). However, when the first day postoperative and first-week postoperative measurements were compared, a statistically significant decrease was found ( $p=0.007$ ).

The preoperative, first day postoperative, and first week postoperative mean subfoveal CTs in Group 2 were  $347.75 \pm 83.58$ ,  $332.75 \pm 84.95$ , and  $332 \pm 79.15$ , respectively. The preoperative and first-day postoperative comparison revealed a decrease that was not statistically significant ( $p=0.532$ ). No statistically significant difference was found between the preoperative and first week postoperative subfoveal CTs in either group ( $p=0.686$ ;  $p=0.780$ ) (**Table 1**).

**Table 1:** Average subfoveal CT measurements.

	Preop CT	Postop Day 1	Postop Week 1	P value <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>	P value <sup>c</sup>
Group 1	390.57±89.54	415.23±91.77	394.8±90.97	0.002	0.007	0.686
Group 2	347.75±83.58	332.75±84.95	332±79.15	0.532	0.649	0.780

a: For Wilcoxon test between preoperative and first day postoperative measurements

b: For Wilcoxon test between first day and first week postoperative measurements

c: For Wilcoxon test between preoperative and first week postoperative measurements

## DISCUSSION

The choroid is essential for the oxygenation of the outer retinal layers up to the inner nuclear layer and is particularly important for feeding the foveal avascular zone. Developments in OCT technology have allowed for a more detailed examination of the choroid (8).

In the present study, our aim was to evaluate the change in subfoveal CT after rectus and inferior oblique muscle surgeries in patients with strabismus. The subfoveal CT increased temporarily in Group 1, but there was not a significant change in that of Group 2.

The anterior ciliary arteries (ACA) run along with the rectus muscles and have been estimated to provide 70%–80% of the blood supply to the anterior segment (9). A study by Kimura et al. found a temporary increase in CT after scleral buckle surgery. They suggested that the increase in CT may be due to a reversible subclinical microcirculatory alteration of the choroid as a result of venous drainage obstruction (10). Based on the results of our study, it is possible that the disruption of ACAs and anterior ciliary circulation and venous drainage obstruction-induced by the recession/resection of a rectus muscle-led to hemostasis in choroidal circulation, resulting in subfoveal choroidal thickening in Group 1. The absence



of any intervention to disturb the hemostasis during inferior oblique myectomy may explain the absence of the increase in CT in Group 2. Another possible explanation for our findings is that the temporary increase in subfoveal CT may be related to periocular inflammation. It has been suggested that the increase in CT may be due to proinflammatory cytokines and prostaglandins, which are believed to be released after cataract surgery (11). These inflammatory mediators go through the vitreous to the retina and impair inner and outer blood-retinal barrier (12). The inflammation, which develops following rectus muscle surgery, might cause inflammatory cascades in the posterior segment. The difference in CT changes between Group 1 and Group 2 may be due to the difference in the degree of inflammation between the two groups. The use of different surgical techniques -limbal incision rather than fornix incision and applying more mechanical traction to rectus muscles during recession/ resection and re-suturing in Group 1 may have further increased the amount of inflammation (12). Shorter duration of surgery might have caused less inflammation in the inferior oblique group (Group 2).

We believe that, in group 2, the relaxation of the inferior oblique muscle's traction at the insertion site to the macular region is one of the reasons that subfoveal CT remained stable.

In a study by Ercan et al., the severity of the inferior oblique overaction was shown to have no effect on subfoveal CT (13). Contrary to our study, a study by Inan et al. found a decrease in subfoveal CT after both rectus muscle surgeries and inferior oblique recession (14). In their study, the reason for the decrease in CT after inferior oblique recession may be due to the better preservation of the vascular structure in that region compared to that which occurs in myectomy. Unlike Inan et al., we found an increase in the subfoveal CT at the rectus muscle group instead of a decrease. This difference might be due to the use of limbal incision instead of a fornix incision in our study, as greater inflammation occurs following a limbal incision (12,14). This study is limited by its relatively small sample size and that it does not include all possible combinations of muscle surgery. Another limitation is that the study evaluated only

the early effects of surgery on subfoveal CT. In conclusion, our study emphasizes the possibility of a temporary change in subfoveal CT after rectus muscle surgery. Reversible subclinical microcirculatory dysfunction of the choroid, postoperative inflammation, or mechanical traction during surgery may be the triggers for choroidal alterations. Further studies are necessary to clarify the relationship between circulatory alteration, periocular inflammation, mechanical factors, and changes in subfoveal CT.

### Declaration of Interest

The authors report no financial or business conflicts of interest to declare.

### REFERENCES

1. Wei WB, Xu L, Jonas JB, et al. Subfoveal choroidal thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013;120(1):175-180.
2. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, et al. Diurnal variation of choroidal thickness in normal, healthy subjects measured by spectral domain optical coherence tomography. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(1):261-266.
3. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):496-503.
4. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):208-212.
5. Iida T, Kishi S, Hagimura N, et al. Persistent and bilateral choroidal vascular abnormalities in central serous chorioretinopathy. *Retina*. 1999;19(6):508-512.
6. Gupta P, Cheung CY, Saw SM, et al. Peripapillary choroidal thickness in young Asians with high myopia. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(3):1475-1481.
7. Mintz HR, Waisbourd M, Kessner R, et al. Macular thickness following strabismus surgery as determined by optical coherence tomography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016(Jan.-Feb.);53(1):11-15.
8. Lavers H, Zambarakji H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;52(12):1871-1883.
9. Wilcox LM, Keough EM, Connally RJ, et al. The contribution of blood flow by the anterior ciliary arteries to the anterior segment in the primate eye. *Exp Eye Res*. 1980;30:167-74.
10. Kimura M, Nishimura A, Yokogawa H, et al. Subfoveal choroidal thickness change following segmental scleral buckling for rhegmatogenous retinal detachment. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(5):893-900.

- 11.** Xu H, Chen M, Forrester JV, et al. Cataract surgery induces retinal pro-inflammatory gene expression and protein secretion. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):249-255.
- 12.** Tso MO, Shih CY. Experimental macular edema after lens extraction. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):381-392.
- 13.** Mikhail M, Verran R, Farrokhyar F, et al. Choice of conjunctival incisions for horizontal rectus muscle surgery--a survey of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus members. *J AAPOS.* 2013;17(2):184-187.
- 14.** Ersan I, Oltulu R, Altunkaya O, et al. Relationship of inferior oblique overaction to macular and subfoveal choroidal thickness. *J AAPOS.* 2015;19(1):21-23.
- 15.** Inan K, Niyaz L. The effect of strabismus surgery on choroidal thickness. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(3):268-271.

## BİR EĞİTİM HASTANESİNDE PEDIATRİK HASTALARDA GASTROENTERİT ETKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF CAUSATIVE AGENTS OF GASTROENTERITIS IN PEDIATRIC PATIENTS IN A  
TRAINING HOSPITAL

İsmail TOPAL

Binalı Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

### ÖZ

**AMAÇ:** Akut gastroenteritlerin erken teşhis ve doğru tedavisi için bölgesel verilerin ortaya konması büyük önem arz etmektedir. Bu yüzden bölgemizdeki verilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmamızda hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki akut gastroenterit olgularında rotavirus, adenovirus, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia antijenleri immunokromatografik yöntemle, Clostridium difficile toxin A/B ise ELFA yöntemiyle araştırılmıştır.

**BULGULAR:** 2173 hastanın 194'ünde (%8.9) rotavirus, 1347 hastanın 28'inde (%2) adenovirus, 2096 hastanın 54'ünde (%2.57) Entamoeba histolytica, 1736 hastanın 9 unda (%0.52) Giardia intestinalis antijen pozitifliği, 488 hastanın 34'ünde (%6.97) Clostridium difficile toxin A&B pozitifliği bulunmuştur. 5 hastada hem rotavirus hem de adenovirus antijen pozitifliği tespit edilmiştir. Cinsiyete göre pozitiflik oranları incelendiğinde sadece Giardia lamblia grubunda erkeklerde anlamlı bir yükseklik tespit edilmiştir. Rotavirus enfeksiyonlarında 0-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yükseklik saptanmıştır. Rotavirus dışındaki diğer gruplarda yaşa göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Rotavirüs antijen pozitifliği kış mevsiminde diğer mevsimlere göre çok daha yüksektir. Benzer şekilde Entamoeba histolytica'ya bağlı enfeksiyon en çok yaz mevsiminde görülmektedir. Diğer gruplar için mevsimsel farklılık söz konusu değildir.

**SONUÇ:** Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürle genel olarak uyumlu bulunmuştur.

**ANAHTAR KELİMELE:** Akut gastroenterit, Çocukluk çağı, İmmunokromatografik, ELFA

### ABSTRACT

**OBJECTIVE:** It is of great importance to present regional data for early diagnosis and treatment of acute gastroenteritis. Therefore, it is aimed to share the data in our region.

**MATERIAL AND METHODS:** In our study, rotavirus, adenovirus, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia antigens were investigated by immunochromatographic method and Clostridium difficile toxin A&B by ELFA method in cases of acute gastroenteritis between the ages of 0-18.

**RESULTS:** 194 (8.9%) of 2173 patients were found rotavirus antigen, 28 (2%) of 1347 patients were found adenovirus antigen, 54 (2.57%) of 2096 patients were found Entamoeba histolytica antigen, 9 (0.52%) of 1736 patients were found Giardia intestinalis antigen, 34 (6.97%) of 488 patients were detected Clostridium difficile toxin A & B. Both rotavirus and adenovirus were detected in 5 patients. When the rates of positivity were examined according to gender, only a significant increase was found in the Giardia lamblia group. Rotavirus infections were significantly higher in the 0-2 age groups compared to the other age groups. There was no significant difference in age between the groups except Rotavirus. The rate of rotavirus positivity is much higher in winter than in other seasons. Similarly, infection rates due to Entamoeba histolytica are highest in summer. There is no seasonal variation for other groups.

**CONCLUSIONS:** The findings of our study are generally compatible with the literature.

**KEYWORDS:** Acute gastroenteritis, Childhood, immunochromatography, ELFA

**Geliş Tarihi / Received:** 29.12.2018

**Kabul Tarihi / Accepted:** 26.03.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Uzm.Dr.İsmail TOPAL

Binalı Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

İ\_topal61@hotmail.com



## GİRİŞ

Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olan gastrointestinal sistem enfeksiyonları çocukluk çağında daha da büyük önem arz etmektedir. Akut gastroenterit çocukluk çağında ölüme sebep olan hastalıklar içinde ilk sırada yer almaktadır (1). Yapılan çalışmalar incelendiğinde viral enfeksiyon etkeni olarak rotavirus ve adenovirus, paraziter enfeksiyon etkeni olarak Entamoeba histolytica ve Giardia lamblia, antibiyotik kullanımına bağlı ishal etkeni olarak Clostridium difficile toxinleri ön plana çıkmaktadır (1,2).

Akut gastroenteritlerin görülme zamanı ve sıklığı mevsim, yaş grubu, hijyen koşulları, yaşanılan bölge ve coğrafi özellikler gibi bir çok faktöre bağlı olarak değişmektedir. Vakaların bir çoğunda buna ihtiyaç bulunmamasına rağmen akut gastroenteritlerde ampirik antibiyotik tedavisi de sıkça kullanılmaktadır. Bu yüzden gastroenterit etkeninin hızlı ve doğru teşhisi uygun tedavi için büyük önem arz etmektedir (3).

Pediyatrik hasta grubunda gastroenteritli çocuklarda viral, paraziter etkenler veya Clostridium difficile toxinleri ile ilgili çalışmalar yayınlanmış olmakla birlikte bu etkenlerin birlikte araştırıldığı çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızın amacı hastanemiz çocuk polikliniğine başvuran 0-18 yaş arasındaki akut gastroenterit olgularında rotavirus, adenovirus, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia antijenlerinin ve Clostridium difficile toxin A&B'nin görülme oranlarının cinsiyet, görüldüğü ay ve mevsim, hastanede yatış durumları da göz önünde bulundurularak belirlenmesidir. Etiyolojiye yönelik bölge verilerimizin ortaya konması uygun tedaviye erken başlanmasına da katkıda bulunacaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Grubu:

Çalışma retrospektif olarak Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi çocuk polikliniğine 01.01.2017-31.12.2017 tarihleri arasında başvuran 0-18 yaş arası akut gastroenteritli vakalar üzerinde yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihleri ve hastanede yatış bilgileri hastane otomasyon sistemi üzerinden elde edildi.

### Etik Kurul Onayı

Çalışmaya 31.10.2017 tarih ve 15 sayılı Erzincan Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınarak başlandı.

### Gastroenterit Etkenlerinin Belirlenmesi

#### Rotavirus ve Adenovirus:

Dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin tespiti için immunokromotografik yöntem ile Ecotest Rotavirus Rapid Test Device (Assure Tech, Zhejiang, China)) ve Ecotest Adenovirus Rapid Test Device (Assure Tech, Zhejiang, China)) kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

#### Entamoeba histolytica ve Giardia Lamblia:

Dışkı örneklerinde Entamoeba histolytica ve Giardia lamblia antijenlerinin tespiti için immunokromotografik yöntem ile BIOMEDICA®Entamoeba Rapid Test, BIOMEDICA®Giardia Rapid Test kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. İmmunokromatografik test pozitifliği olan ve nativ lugol incelemesiyle parazitin görüldüğü örnekler çalışmaya dahil edildi.

#### C. difficile Toxin A & B:

Dışkı örneklerinde Clostridium difficile toxin A ve B nin tespiti VIDAS® 3 immünoanalizör sistemi (bioMérieux, France) ve VIDAS® C. difficile Toxin A & B (CDAB) kiti kullanılarak ELFA yöntemiyle (Enzyme-Linked Fluorescent Assay) üretici firmanın önerileri doğrultusunda yapıldı.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Cinsiyet, hastalık durumu, tedavi şekli ve başvuru mevsimi gibi kategorik değişkenler n (%) olarak özetlendi. Sürekli değişken olan yaş ile ilgili tanımlayıcı istatistikler ise cinsiyet ve tedavi durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde özetlendi. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare testi ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Beklenen gözelerin % 20'den küçük olduğu durumlarda bu gözelerin analize dahil edilmesi için "Monte Carlo Simülasyon Yöntemi" ile değerler belirlendi. Farklılık elde

edilen durumlarda 2'den çok kategoriye sahip değişkenler için (mevsim gibi) bonferroni düzeltmeli sütun karşılaştırmaları kullanıldı. Sürekli değişkenlerde normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilksnormallik testi ile kontrol edildi ve dağılım tipine göre testler seçildi. Normal dağılıma sahip değişkenler için bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım göstermeyen yaş değerlerinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değerlendirmelerde  $p < 0.05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS ver. 19 paket programı (IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statisticsfor Windows, Version19.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 2173 hastanın 194'ünde (%8.9) rotavirus antijen, 1347 hastanın 28'inde (%2) adenovirus antijen, 2096 hastanın 54'ünde (%2.57) Entamoeba histolytica antijen, 1736 hastanın 9 unda (%0.52) Giardia intestinalis antijen, 488 hastanın 34'ünde (%6.97) Clostridium difficile toxin A&B pozitifliği bulundu.

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet bazında pozitiflik oranları verilmiştir (Tablo 1). Oranlar gözlemlendiğinde kızlarda ve erkeklerde rotavirüs, adenovirüs, Entamoeba histolytica ve Clostridium difficile toxin A&B gruplarında pozitiflik oranları birbirine benzerken (sırasıyla  $p:0.701$ ;  $p:0.427$ ;  $p:0.274$ ;  $p:0.482$ ), Giardia lamblia grubunda oranlar istatistiksel olarak birbirinden farklıdır ( $p=0.027$ ).

**Tablo1:** Cinsiyet bazında pozitiflik oranları

Durum	Cinsiyet		P
	Kız n(%)	Erkek n(%)	
Rotavirüs			
+	87(8,7)	107(9,1)	0,701
-	916(91,3)	1063(90,9)	
Adenovirüs			
+	11(1,7)	17(2,4)	0,427
-	618(98,3)	701(97,6)	
Entamoeba histolytica			
+	29(3,0)	25(2,2)	0,274
-	943(97,0)	1099(97,8)	
Giardia lamblia			
+	1(0,1)	8(0,9)	0,027
-	811(99,9)	916(99,1)	
Clostridium difficile toxin A&B			
+	18(7,8)	16(6,2)	0,482
-	212(92,2)	242(93,8)	

Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında Rotavirus enfeksiyonlarında 0-1 ve 1-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yükseklik vardı. 5-11 ve 12-18 yaş grubunda da anlamlı olarak düşüklük vardı. Yaş gruplarına göre değerlendirme yapıldığında Adenovi-

rus, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia ve C.difficile toxin A&B gruplarında yaş gruplarına göre anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 2).

**Tablo2:** Yaş gruplarına göre enfeksiyon oranları

Durum	Yaş grupları					P
	0-1 n(%)	1-2 n(%)	2-5 n(%)	5-11 n(%)	12-18 n(%)	
Rotavirüs						
+	76(10,1) <sup>ab</sup>	55(15,5) <sup>b</sup>	48(8,5) <sup>a</sup>	14(3,8) <sup>c</sup>	1(0,7) <sup>c</sup>	<0,001
-	674(89,9)	299(84,5)	516(91,5)	357(36,2)	133(99,3)	
Adenovirüs						
+	13(2,6)	3(1,3)	6(1,9)	5(2,1)	1(1,4)	0,286
-	487(97,4)	225(98,7)	307(98,1)	229(97,9)	71(98,6)	
Entamoeba histolytica						
+	26(3,7)	6(1,7)	12(2,2)	8(2,1)	2(1,4)	0,203
-	670(96,3)	337(98,3)	531(97,8)	368(97,9)	136(98,6)	
Giardia lamblia						
+	2(0,4)	0(0,0)	2(0,4)	3(0,9)	2(1,3)	0,371
-	444(99,6)	314(100,0)	474(99,6)	341(99,1)	154(98,7)	
Clostridium difficile toxin A&B						
+	13(7,1)	6(7,9)	7(5,8)	7(9,2)	1(3,2)	0,804
-	171(92,9)	70(92,1)	114(94,2)	69(90,8)	30(96,8)	

Çalışmaya dahil edilen hastaların mevsim bazında pozitiflik oranları verilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3:** Mevsim bazında pozitiflik oranları

Durum	Mevsim				P
	İlkbahar n(%)	Yaz n(%)	Sonbahar n(%)	Kış n(%)	
Rotavirüs					
+	38(9,5) <sup>a</sup>	37(6,2) <sup>ab</sup>	38(5,3) <sup>b</sup>	81(17,8) <sup>c</sup>	<0,001
-	360(90,5)	564(93,8)	682(94,7)	373(82,2)	
Adenovirüs					
+	1(0,3)	6(2,5)	11(2,7)	10(2,7)	0,074
-	333(99,7)	232(97,5)	391(97,3)	363(97,3)	
Entamoeba histolytica					
+	8(2,0) <sup>ab</sup>	21(3,5) <sup>b</sup>	22(3,3) <sup>b</sup>	3(0,7) <sup>a</sup>	0,017
-	390(98,0)	574(96,5)	646(96,7)	432(99,3)	
Giardia lamblia					
+	1(0,3)	2(0,4)	1(0,2)	5(1,2)	0,091
-	305(99,7)	503(99,6)	516(99,8)	403(98,8)	
Clostridium difficile toxin A&B					
+	6(4,8)	14(9,4)	9(7,7)	5(5,1)	0,416
-	118(95,2)	135(90,6)	108(92,3)	93(94,9)	

\* Aynı harfler grupların yüzdeleri arasında anlamlı farkın olmadığını, farklı harfler ise grupların yüzdeleri arasında anlamlı farkın olduğunu gösterir.

Rotavirüs oranları mevsim bazında incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı ( $p < 0.001$ ). Farklılığın hangi mevsimde olduğunu anlamak için karşılaştırmalar yapıldı ve harflendirmeler kullanıldı. İlkbahar ve yaz mevsiminde benzer oranda rotavirüs pozitifliği bulundu. Aynı zamanda yaz mevsiminde sonbahar mevsimiyle de benzer pozitiflik oranına rastlandı. Fakat sonbahar ve ilkbahar mevsimlerinde farklı pozitiflik oranları görüldü. Kış mevsimindeki pozitiflik oranının diğer mevsimlerden farklı olarak çok daha yüksek olduğu saptandı. Benzer şekilde Entamoeba histolytica'ya bağlı enfeksiyon oranları mevsim bazında incelendiğinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlandı ( $p=0.017$ ). Kış mevsiminde en düşük pozitiflik oranı gözlenirken, yaz mevsiminde en yüksek pozitiflik saptandı. Adenovirüs, Giardia lamblia ve Clostridium difficile toxin A&B için mevsimsel farklılık tespit edilmedi (sırasıyla  $p:0.074$ ;  $p:0.091$ ;  $p:0.416$ ).

Çalışmada pozitif vakaların tedavi şekilleri incelenmiş ve cinsiyete göre ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların oranları verilmiştir (**Tablo 4**).

**Tablo 4:** Tedavi şeklinin cinsiyet bazında dağılımı

	Tedavi	Cinsiyet		p
		Kız n(%)	Erkek n(%)	
Rotavirüs	Ayaktan	50(57,5)	76(71,0)	0,049
	Yatan	37(42,5)	31(29,0)	
Adenovirüs	Ayaktan	10(90,9)	16(94,1)	0,747
	Yatan	1(9,1)	1(5,9)	
Entamoeba histolytica	Ayaktan	28(96,6)	24(96,0)	0,915
	Yatan	1(3,4)	1(4,0)	

Rotavirüs vakalarında kızların yatarak tedavi olma oranı erkeklere göre daha yüksek bulundu ( $p=0.049$ ). Adenovirüs ve Entamoeba histolytica vakalarında ise cinsiyet bazında ayaktan ve yatarak tedavi alan hastaların oranlarında farklılık görülmedi (sırasıyla  $p:0.747$ ;  $p:0.915$ ).

Pozitif vakalar incelendiğinde 5 hastada hem rotavirus hem de adenovirus birlikteliği tespit edildi. Bu 5 hasta oransal olarak rotavirus görülen 194 hastanın %2.62'sına (5/194), adenovirus görülen 28 hastanın ise %17.8'ine (5/28) eşit idi. Toplam gastroenterit vakaları göz önünde bulundurulduğunda rotavirus ve adenovirus dışında, diğer enfeksiyöz parametrelerde bir birliktelik görülmedi.

Yatış süreleri incelendiğinde sırasıyla ortalama gün sayılarının Adenovirus grubunda  $4.0 \pm 1.4$  gün, Rotavirus grubunda  $5.1 \pm 2.2$  gün ve Entamoeba histolytica grubunda ise  $1.5 \pm 0.7$  gün olduğu bulundu. Giardia lamblia ve Clostridium difficile toxin A&B grubunda ise yatarak tedavi gören hasta olmadı.

Cinsiyet bazında ortalama yatış süresi incelendiğinde kızlarda ortalama gün sayısı  $4.9 \pm 2.0$  gün iken erkeklerde  $5.1 \pm 2.5$  gün olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Enfeksiyon sebepli ölümler arasında ilk üç sırada yer alan ishal çocukluk çağında önemli bir sağlık sorunudur. En sık viral patojenler görülmekle birlikte özellikle rotavirus 5 yaş altındaki ishallerin en sık nedenidir (1,4,5). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda rotavirus ve adenovirus pozitiflik oranları bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Rotavirus için farklı şehirlerde yapılan çalışmalarda %7.4 ile %25.9 arasında değişen oranlarda rotavirus antijen pozitifliği

bulunmuştur (3.6-16). Adenovirus antijen pozitifliği ise % 1.16 ile %8.5 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (3,7-17). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak rotavirus ve adenovirus antijen pozitifliği sırayla %8.9 ve %2 oranında bulunmuştur.

Viral gastroenteritler birden fazla etkenle meydana gelebilmektedir (1). Bu bağlamda yapılan farklı çalışmalarda ülkemizden %0.3 ile %4.5 arasında değişen oranlarda rotavirus ve adenovirus birlikteliği bildirilmiştir (1,7,9,10,13,14).

Çalışmamızda 5 hastada hem rotavirus hem de adenovirus tespit edilmiştir. Bu 5 hasta oransal olarak rotavirus görülen 194 hastanın %2.62'sına (5/194), adenovirus görülen 28 hastanın ise %17.8'ine (5/28) eşittir. Rotavirus görülen vakalardaki birliktelik literatürle uyumlu bulunmuş ancak adenovirus görülen vakalardaki birliktelik literatüre göre yüksek bulunmuştur. Buna neden olarak adenovirus görülen vakaların azlığı sorumlu tutulmuştur. Literatürde rotavirus enfeksiyonlarının genellikle kış mevsiminde yoğunlaştığı görülmektedir (3,7,11-13). Adenovirus enfeksiyonlarının görülme sıklığında mevsimler arasında fark bulmayan çalışmalar olduğu gibi (8,11,13) sonbahar ve kış aylarında daha sık rastlandığını belirten çalışmalar da mevcuttur (9,12,14,17). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak rotavirus enfeksiyonlarının en çok kış mevsiminde görüldüğü adenovirus enfeksiyonları için ise böyle bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.

Bir çok çalışmada Rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının görülme sıklığının cinsiyet ile ilişkisi araştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır (6,12,13,15,17). Çalışmamızda da rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının görülme sıklığı ile cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Enfeksiyonların yaşlara göre görülme sıklığı incelendiğinde bir çok çalışmada rotavirus ve adenovirus enfeksiyonlarının 0-2 yaş arasında yoğunlaştığı görülmektedir (3,6,7,9,10,15,17). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak rotavirus enfeksiyonlarında 0-1 ve 1-2 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre anlamlı olarak yükseklik vardı. Ancak adenovirus enfeksiyonlarının yaş ile ilişkisi bulunmamıştır.

Protozoonlara bağlı ishaller ise gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere göre daha sık gö-

rülmektedir (18). Hijyen koşullarına bağlı olarak görülme sıklığı bölgeden bölgeye değişen *Entamoeba histolytica/dispar* ve *Giardia lamblia*ya bağlı enfeksiyonlar için de farklı oranlar bildirilmiştir (19). Çocukluk çağında yapılan bazı çalışmalarda *Entamoeba histolytica/dispar* görülmemiştir (19-22). Balcı ve arkadaşları (23) yaptıkları çalışmada 15 yaş altı çocukların % 10.2'sinde intestinal parazit tespit etmiş bunların %2.4 ünün *E.histolytica*, %31.6'sının da *G.intestinalis* olduğunu belirtmişlerdir. Arslan ve ark. (24) %10.9 *G.intestinalis*, %10.1 oranında *E.histolytica/dispar*, Kolören ve ark. (20) *G.intestinalis*'in %6.6, *E.histolytica*'nın %1.2 oranında görüldüğünü belirtmişlerdir. Üç farklı çalışmada *G.intestinalis* için %12.6 %9.8 ve %7.9 luk görülme oranları bildirilmiştir (19,21,22). Çalışmamızda 2096 hastanın 54'ünde (%2.57) *Entamoeba histolytica* antijen, 1736 hastanın 9 unda (%0.52) *Giardia intestinalis* antijen pozitifliği saptanmıştır. Literatürün aksine *E.histolytica* antijen pozitifliği daha yüksek görülürken *G.intestinalis* antijen pozitifliği düşük olarak bulunmuştur. Genel olarak yurdumuzda bağırsak parazitlerinin araştırıldığı çalışmalarda yaş, cinsiyet ve mevsim ile ilgili bilgiler olmakla birlikte izole olarak *E.histolytica* ve *G.intestinalis* ile ilgili bilgi verilmemiştir. İstisna olarak Gürbüz ve ark. (1) amibiyazisin en sık 5 yaş üzerinde eylül ayında ve yaz mevsiminde görüldüğünü belirtmiş, Taş Cengiz ve ark. (25) *G.intestinalis* için yaş ve cinsiyetler arasında anlamlı fark bulmuş, Birdal Akış ve ark. (19) *G.intestinalis* için cinsiyetler arasında fark tespit etmemişlerdir. Çalışmamızda *G.intestinalis* erkek cinsiyette anlamlı olarak yüksek bulunmuş, *E.histolytica* için ise böyle bir ilişki saptanmamıştır. Her iki parazit için yaşlara göre fark bulunmamış, *G.intestinalis* için mevsimsel fark olmayıp, *E.histolytica* en çok yaz mevsiminde görülmüştür.

Genellikle antibiyotik kullanımı ile ilişkili olarak Psödomembranöz enterokolite neden olan toksin üreten *Clostridium difficile*'nin teşhisi de ayrıca önemlidir (26). Gelişen ishal tablosu hafif seyredip kendiliğinden iyileşebileceği gibi (27) teşhis ve tedavi edilmeyen vakalarda toksik megakolon, perforasyon, şok ve fulminan tablo gelişebilir (28). Bu yüzden antibiyotik alan ço-

cuklarda gelişen kanlı ishallerde toksin üreten *Clostridium difficile* akla gelmeli ve *Clostridium difficile* toxin A&B araştırılmalıdır (26,29).

Ünlü ve ark. (30) *C. difficile* toksini A/B araştırması için incelenen 192 örnekte 14 (%7.3) pozitiflik saptamışlar, Aygün ve ark. (31) *C. difficile* toksin A+B varlığını araştırdığı çalışmasında 70 olgunun üç (%4.3) tanesinde toksin varlığını saptamıştır. Oğuz Ayarç ve ark. (32) çalışmalarında 87 olguda (%4.8) toksin pozitifliği bulmuşlardır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 488 hastanın 34'ünde (%6.97) *Clostridium difficile* toxin A&B pozitifliği bulunmuştur.

Gastroenterit nedeniyle hastanede yatış süresini irdeleyen Gürbüz ve arkadaşları (1) hastanede yatış süresini rotavirus enfeksiyonları için 4 gün, adenovirus için 5,7 gün, rotavirus ve adenovirus enfeksiyonunun beraber görüldüğü vakalar için 4,5 gün, amibiyaz için 3 gün olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise yatış süreleri adenovirus grubunda  $4.0 \pm 1.4$  gün, rotavirus grubunda  $5.1 \pm 2.2$  gün ve *E. histolytica* grubunda ise  $1.5 \pm 0.7$  gün olduğu bulunmuştur. *Giardia lamblia* ve *Clostridium difficile* toxin A&B grubunda ise yatarak tedavi gören hasta olmamıştır.

Sonuç olarak rotavirus, adenovirus, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* antijenlerinin ve *Clostridium difficile* toxin A/B'nin görülme oranlarının cinsiyet, görüldüğü ay ve mevsim, hastanede yatış durumları da göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi sonucunda genel olarak literatürle uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çocukluk çağında önem kazanan bu enfeksiyonlardan korunmak için gerekli önlemlerin alınması, hijyen kurallarına uyum son derece önemlidir. Rotavirus aşısının en kısa zamanda rutin aşı programına girmesi korunmada etkili bir yöntemdir. Enfeksiyonlarından korunmada kreş ve okul gibi çocukların toplu olarak bulunduğu yerlerde hijyen kurallarına uyum özellikle önemli olup, buralarda çalışanların ve çocukların eğitimi korunmada etkili olacaktır. Bu enfeksiyonlardan korunma ile ilgili kamu spotlarının düzenlenmesi de faydalı olacaktır. Ayrıca mevsimle ilişkisi olan enfeksiyonların sık görüldüğü aylarda gastroenteritli çocuklar bu enfeksiyonlar yönünden mutlaka taranmalıdır. Ayrıca her



bölgede enfeksiyon ile ilgili demografik veriler değişebileceğinden her bölgede bununla ilgili çalışmalar yapılmalı ve sonuçlara göre önlemler alınmalı veya arttırılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut Gastroenterit Nedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. Türkiye Çocuk Hast. Derg. 2010; 4(4): 211-218.
2. Mezeid N, Shaldoum F, Al-Hindi Al, Mohamed FSA, Darwish ZEA. Prevalence of intestinal parasites among the population of the Gaza Strip, Palestine. Annals of Parasitology 2014, 60(4), 281–289.
3. Yazıcı V, Manzur Y, Akbulut A. Akut gastroenteritli olgularda Rotavirus ve Enterik Adenovirus İnfeksiyonlarının Sıklığının Araştırılması. Ankem Derg 2009; 23:59-65.
4. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. Bull World Health Organ 2003; 81: 197-204.
5. Altındış M. Konya Bölgesi 0-5 Yaş Grubu Rotavirüs Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi ve 0-3 Yaş Arası İshalli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonlarının Lateks, ELISA ve Poliakrilamid Jel Elektroforez (PAGE) Teknikleri İle Araştırılması. S.Ü. SBE Veteriner Viroloji Doktora tezi, Konya, 2002.
6. Konca Ç, Tekin M, Akgün S, Bülbül M, Çoban M, Kahramaner Z, Turgut M. Prevalence of rotavirus in children with acute gastroenteritis, seasonal distribution, and laboratory findings in the southeast of Turkey, J Pediatr Inf 2014;8(1):7-11.
7. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus saptanması, Klimik Derg 2010;23(1):15-7.
8. Tüzüner U, Saran Gülcen B, Özdemir M, Feyzioğlu B. Gastroenteritli Çocukların Dışkılarında Adenovirus ve Rotavirus Sıklığı ve Mevsimsel Dağılımı. Klimik Dergisi 2016; 29(3): 121-4.
9. Gültepe B, Güdücüoğlu H, Çıkman A, Parlak M, Berktaş M. Van Yöresinde Gözlenen Gastroenteritlerde Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. Sakaryamj 2013;3(3):131-134.
10. Borsa BA, Bahar Tokman H, Çağatay P. Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 Yaş Arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Ve Adenovirüs Sıklığının Belirlenmesi. ANKEM Derg 2013;27(2):75-79.
11. Çalgın MK, Çetinkol Y, Altunçekiç Yıldırım A, Erdil A. Ordu İlindeki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. ANKEM Derg 2015;29(2):59-65.
12. Nazik S, Sezer A, Duran A. Erken Çocukluk Çağında Görülen İshalde Rotavirüs ve Adenovirüs İnsidansı. FLORA 2016;21(1):10-14.
13. Balkan ÇE, Çelebi D, Çelebi Ö, Altıparlak Ü. Erzurum'da 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığının Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2012; 42(2):51-54.
14. Karagün BŞ, Gürsu HA, Korkmaz Ö, Bozdağ İ, Hasbek M. Beş Yaşın Altında Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2014; 44(2):70-74.
15. Tanrıverdi Çaycı Y, Yılmaz G, Birinci A. Akut gastroenterit vakalarında rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. Pam Tıp Derg 2017;(1):61-65.
16. Serkan Sugeçti1, Uğur Çelen2, Pervin Taşkın Azaklı2, Sevinç Yenice2, Ferudun Koçer. Seasonal Prevalence of Acute Gastroenteritis, Enteric Adenovirus and Rotavirus Antigen: Immunochromatographic Presence in Children. J Pediatr Inf 2015; 9: 161-5.
17. Akpınar O, Akpınar H, Şendil Keskin E. Investigation of Group A Rotavirus Antigen Frequency in Children Who Have Acute Gastroenteritis with Immunochromatographic Methods. J DU Health Sci Inst 2017; 7(2): 78-81.
18. Gürbüz F, Tezer H, Şaylı TR. Akut Gastroenterit Nedeniyle Hastaneye Yatan Hastalarda Etkenler ve Klinik Bulgular: Epidemiyolojik Çalışma. Turkish J. Pediatr. Dis. 2010; 4(4): 211-218.
19. Birdal Akış F, Beyhan YE. Çocuk Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan Hastalarda İntestinal Parazitlerin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2018; 42: 113-7.
20. Kolören Z, Karaman Ü, Kaya Y, Kaçmaz G, Ertürk E, Özdemir Ö, Ayaz E. Bir İlköğretim Okulu Çocuklarında Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı The Prevalence of Intestinal Parasites in Primary School Children. Smyrna Tıp Dergisi 2017; 1:18-21.
21. Yaman Karadam S, Ertabaklar H, Ertuğ S. Aydın'da Üç Farklı Kreş ve Anasınıfındaki Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2008; 32: 257-60.
22. Turhan E, İnandı T, Cetin M, Taş S. Hatay İli Çocuk Esirgeme ve Yetiştirme Kalan Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2009; 33: 59-62.
23. Balcı YI, Türk M, Polat Y, Erbil N. Denizli'deki Çocuklarda İntestinal Parazitlerin Dağılımı. Türkiye Parazitol Derg 2009; 33 (4): 298 – 30.
24. Arslan MÖ, Sarı B, Kulu B, Mor N. Kars Doğum ve Çocuk Bakımevi Hastanesine Gastrointestinal Yakınmalarla Başvuran Çocuklarda Bağırsak Parazitlerinin Yaygınlığı. Türkiye Parazitol Derg 2008; 32 (3): 253 – 256.



- 25.** Taş Cengiz Z, Beyhan YE, Çiçek M, Yılmaz H. Bir Üniversite Hastanesi Parazitoloji Laboratuvarında Belirlenen İntestinal ve Hepatik Parazitler. *Dicle Tıp Dergisi* 2015; 42 (3): 350-354.
- 26.** Gülen A, Hacımustafaoğlu M. Çocuklarda Akut İnfeksiyöz Gastroenteritlere Genel Yaklaşım. *ANKEM Derg* 2013;27(3):147-157.
- 27.** Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):22-6.
- 28.** Prince AS, Neu HC. Antibiotic-associated pseudo-membranous colitis in children, *Pediatr Clin North Am* 1979;26(2):261-8.
- 29.** Barbut F, Kajzer C, Planas N, Petit JC: Comparison of three enzyme immunoassays, a cytotoxicity assay and toxigenic culture for diagnosis of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *J Clin Microbiol* 1993;31: 963.
- 30.** Ünlü Ö, Çiçek C, Filcan A, Şakru N, Tuğrul HM. Bir Üniversite Hastanesine Başvuran Hastalarda Gastroenterit Etkenlerinin Dağılımı: On Üç Aylık Veriler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2013; 43(4): 149-154.
- 31.** Aygün G, Aslan M, Yaşar H, Altaş K. Antibiyotikle İlişkili İshal Olgularında *Clostridium difficile* Toksin A+B Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003; 33: 39-41.
- 32.** Ayarçı AO, Özakın C, Oral B, İlbaşı AR, Sınırtaş M, Sığırlı D, Akalın H. İshalli Olgularda *Clostridium difficile* Toksin Pozitifliğinin Retrospektif Analizi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(1): 10-15.

# TAVŞANDA SPİNAL KORD TRAVMASININ NEDEN OLDUĞU ERKEN OXİDATİF STRESE KARŞI DANTROLENİN MESANE ÜZERİNE KORUYUCU ETKİLERİ

PROTECTIVE EFFECTS OF DANTROLENE AGAINST SPINAL CORD INJURY INDUCED EARLY OXIDATIVE DAMAGE IN RABBIT BLADDER

İbrahim KELEŞ<sup>1</sup>, Mehmet Fatih BOZKURT<sup>2</sup>, Abdurrahman Fatih FIDAN<sup>3</sup>, Mustafa KARALAR<sup>1</sup>,  
Soner ÇOBAN<sup>4</sup>, Barış DENK<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

<sup>3</sup>Afyon Kocatepe Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

<sup>4</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği

## ÖZ

**AMAÇ:** Spinal kord travmasından sonra mesanede görülen değişiklikler üzerine erken dönem dantrolen tedavisinin etkinliğinin araştırılması.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Spinal kord travmasının neden olduğu tavşan mesanesindeki oksidatif hasara karşı dantrolenin erken dönemdeki olası koruyucu etkileri araştırıldı. Toplam 38 hayvan 5 gruba ayrıldı, 1. grup kontrol, 2. grup spinal travma (ST), 3. grup ST+dantrolen 0. saat, 4. grup ST+dantrolen 1. Saat ve 5. grup ta ST+dantrolen 4. saat olarak belirlendi. Travmadan 24 saat sonra histopatolojik ve biyokimyasal inceleme yapılmak üzere anestezi altında tavşanların mesaneleri operasyonla çıkartıldı. Mesane dokusu ışık mikroskopunda incelendi. Ayrıca kan ve mesane dokusunda malondialdehid (MDA), glutatyon (GSH) and nitrik oksid (NO) düzeylerine bakıldı.

**BULGULAR:** Spinal travma sonrası erken dönemde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında travma oluşturulan grupta ödem ve konjesyonda anlamlı artış vardı. Ödem ve inflamasyonu önlemede 3 ve 4. gruplarda dantrolen daha etkiliydi. Ancak 3, 4 ve 5. gruplarda dantrolenin konjesyonu azaltmadığı görüldü. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MDA ve NO düzeylerinin yükseldiği GSH seviyesinin ise azaldığı görüldü. Travma sonrası azalan GSH seviyesini normale çekmede dantrolenin her 3 tedavi grubunun etkili olmadığı görüldü. Spinal travma sonrası artan MDA seviyesi 24 saat sonunda 5. grupta en düşük seviyelere indi.

**SONUÇ:** Erken dönemde verilen dantrolenin mesanede inflamasyon ve ödemi azaltmada etkili olduğu, travma sonrası azalan GSH seviyelerini normale yaklaştırmada ise etkin olmadığı söylenebilir. Sonuç olarak; dantrolen bozulmuş mesane morfolojisini düzeltmede yardımcı olabilir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Spinal kord travması, Dantrolen, Anti-inflamatuar, Antioxidan

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To investigate the effects of early dantrolene treatment of changes in bladder characteristics after spinal cord injury (SCI).

**MATERIAL AND METHODS:** We studied the possible protective effects of dantrolene on SCI-induced oxidative damage in bladder tissues of rabbit. We divided 38 rabbits into five groups; the control group (1), spinal cord injury (SCI) (2.group), SCI+dantrolene 0. Hour (3.group), SCI+dantrolene 1. Hour (4.group), SCI+dantrolene 4. Hour (5.group). After a 24 hour euthanasia the urinary bladder was removed for gross, histological and biochemical evaluation. Bladder tissues were investigated by light microscopy. Furthermore blood and tissue malondialdehyde (MDA), glutathione (GSH) and nitric oxide (NO) were also determined.

**RESULTS:** Significant increase in congestion and edema was observed in the early period spinal trauma (SCI) group compared to control group. In groups 3 and 4, dantrolene was more effective in preventing edema and inflammation, whereas in groups 3, 4 and 5, dantrolene did not reduce congestion. MDA levels and NO levels increased and GSH levels were decreased in SCI group compared to controls. Dantrolene was not effective in all three treatment groups to normalize decreased GSH levels after trauma. It was seen that dantrolene was not effective in all three treatment groups to normalize the decreased GSH level after trauma. Increased levels of MDA after spinal trauma were found to be the lowest in group 5 given at the 4th hour of dantrolene.

**CONCLUSIONS:** It can be concluded that dantrolene given in the early period is effective in reducing inflammation and edema in the bladder and not effective in decreasing post-traumatic GSH levels to normal. As a result; dantrolene may be helpful in correcting impaired bladder morphology.

**KEYWORDS:** Spinal cord injury, Dantrolene, Anti-inflammatory, Antioxidant

**Geliş Tarihi / Received:** 03.07.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 22.07.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Doç.Dr.İbrahim KELEŞ

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı  
drkeles@hotmail.com

## GİRİŞ

Travmatik spinal kord yaralanması direk spinal korda lokalize akut enflamatuvar bir olaya neden olduğu kadar, biyokimyasal, moleküler ve hücrel değişikliklerle sistemik inflamatuvar cevap sendromunu tetikleyerek uzak organlarda (akciğer, böbrek, mesane karaciğer gibi) sekonder yaralanmalara neden olabilmektedir (1,2). İnflamasyon ve oksidatif stres, spinal kord hasarı sonrası oluşan patolojiyi alevlendiren temel iki faktördür (3). Travmayı takiben mesane kası ve sfinkter kaslarından beyine giden sinyaller ulaşamaz ve etkilenen kişilerde mesane dolduğunda idrar hissi oluşmaz. Bu mesane disfonksiyonu nörojenik mesane olarak adlandırılır. Klinik semptomları üriner inkontinans, mesaneyi boşaltma yeteneğinin kaybı, sık idrara çıkma ve üriner sistem enfeksiyonlarıdır (4). Dantrolen, endoplazmik retikulumda iskelet kasında (RyR1) ve nöronal hücrelerde (RyR3) lokalize ryanodin reseptör kalsiyum kanallarını bloke eden bir ilaçtır (5,6). Dantrolen sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestleşmesini bloke ederek (7,8) klinik olarak malign hipertermi tedavisinde ve kas gevşetici olarak kullanılmaktadır (9,10). Aynı zamanda dantrolenin antioksidan ve anti inflamatuvar etkileri de vardır (11,13). Travmatik ve iskemik beyin hasarı oluşturulan birkaç hayvan modeli çalışmasında dantrolenin nöroprotektif etkileri gösterilmiştir (14,15). Üstelik bu ilacın iskelet kası üzerinde relaksasyonda etkili olduğu, eksternal sfinkteri gevşeterek mesane boşlamasına karşı rezistansı azalttığı ve miksiyonun kontrolüne yardımcı olduğuna dair kanıtlar vardır (16,17). Bizde bu çalışmamızda travmatik spinal kord hasarı yapılan tavşan modelinde mesane hasarına karşı dantrolenin zamana bağlı etkilerini araştırdık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Enstitüsü tarafından yayınlanan laboratuvar hayvanları bakım ve kullanım klavuzuna göre yapıldı (NIH Publication no: 85-23, revised 1996)

### **Etik Kurul Onayı:**

Bu çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Hayvan Deney hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylandı. (AKUHADYEK- 49533702/57).

**Hayvanlar:** Ağırlıkları 2.5-3 kg arasında değişen toplam 38 erkek Yeni Zelanda Tavşanı kullanıldı. Tavşanlar tek kişilik kafeslerde, 12 saat aydınlık/12 saat karanlık, uygun sıcaklık ortamında ve deney hayvanları laboratuvarında standart beslemeye alındı.

**İlaçlar:** Dantrolen sodyum (Ryanodex vial 250 mg/20 ml Eagle Pharmaceuticals, USA), Ketamine Hydrochloride (Ketalar 50 mg/ml Pfizer, İstanbul/Turkey), 25 mg/kg ve Xylazine (Rompun 100 mg/ml, Bayer, İstanbul/Turkey) 5 mg/kg injection. Tüm ilaçlar steril izotonik (%0.9 NaCl) içerisinde sulandırıldı.

**Çalışma Modeli ve İlaçların Verilmesi:** Kontrol grubunda 6 diğer çalışma gruplarında 8 er tavşan olmak üzere randomize edildi. Kontrol grubu(Grup I) herhangi bir ilaç almadı, girişim yapılmadı. İkinci gruba spinal travma (ST) uygulandı, herhangi bir ilaç verilmedi. Bu gruba yalnızca 2 ml saline enjeksiyonu travmadan 1 saat sonra intraperitoneal(ip.) olarak verildi. Grup 3 (ST+DNT 0. saat) 10 mg/kg dantrolen ip. travmayla eş zamanlı verildi. Grup 4 (ST+DNT 1. saat) 10 mg/kg dantrolen ip. 2ml ( travmadan 1 saat sonra) verildi. Grup 5 (ST+DNT 4. saat) 10 mg/kg dantrolen ip. 2 ml (travmadan 4 saat sonra) verildi.

**Spinal Kord Travması Modeli:** Uygun saha temizliği ve steril ortam sağlandı. Ketamin hydrochloride 25 mg/kg and xylazine 5 mg/kg im. uygulanarak anestezi verildi. Ketamin anestezisi sırasında hayvanların spontan solunumu izlendi. Prone pozisyonunda tavşanlar operasyon masasına alındı, T6-L2 hizasında orta hat insizyonu yapılarak lamina ve transvers süreçler gözlendi, paravertebral kaslar künt disseksiyonla ayrıldı. Daha sonra T10 seviyesinde laminektomi yapıldı, takiben balon angioplasti kateteri (Medtronic-146.671, 2.0x20 mm, USA) T9 vertebra altından extradural sublaminar olarak yukarıya doğru ilerletilerek şişirildi ve 2 atmosfer basınçta 5 dakika basınç uygulandı. Daha sonra balon kateter çıkartıldı ve paravertebral fasya, cilt nonabsorbable sütürlerle kapatıldı. Spinal travmadan 24 saat sonra tüm gruplardaki tavşanlara tekrar (Ketamin hydrochloride 25 mg/kg ve xylazine 5 mg/kg im.) anestezi verilerek, orta hat abdominal insizyonla mesaneleri çı-

kartıldı. Daha sonra kardiyak ponksiyonla tüm hayvanlardan çalışma protokolü dahilinde heparinli ve heparinsiz tüplere kan örnekleri alındı. İşlem sonunda tüm hayvanlar derin anestezi altında sakrifiye edildi.

**Biyokimyasal Analizler ve Kan Örneklerinin Saklanması:** Tüm gruplarda hem kanda, hem de mesane dokusunda malondialdehid(MDA), glutathione (GSH) and nitrik oksit (NO) düzeylerine bakıldı. İki ml kan hemen pipetlendi, diğer bir tüpe de MDA ve GSH için örnek alındı. Kalan kan, plazma ayrılması için 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri NO analizi için -30 ° C'de saklandı.

**Doku Homejanatı:** Çalışma protokolünün sonunda, mesane dokuları hemen buzla (soğuk % 0.9 NaCl) yıkandı. Mesane dokusu 0.15 M Tris-HCl tamponu (pH 7.4)'nda yıkanarak yabancı dokulardan ayrıldı. Daha sonra bu dokular 0.15 M Tris-HCl buffer (pH 7.4) solüsyonunda 10% (w/v) homogenate verecek şekilde homojenize edildi. Daha sonra 4 °C'de 10 dakika boyunca 2100 g. de santrifüj edildi. Peletler nükleer fraksiyon gösterdi ve süpernatantlar 4 °C'de 20 dakika boyunca 18600 g'de santrifüjlemeye tabi tutuldu. Tüm homojenatın yanı sıra bütün fraksiyonlarda reaktif oksijen türlerinin oluşumu gözlemlendi.

**Kan ve Mesane Dokusunda MDA, GSH ve NO Ölçümü:** Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA ölçümü Ohkawa tarafından tanımlanan thiobarbiturik asit testi kullanılarak yapıldı (18). Bu metodun temeli thiobarbituric asitin verdiği reaksiyon sırasında oluşan rengin spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanır. Azalan GSH seviyesinin ölçümü ise Beutler ve ark 'nın tarif ettiği tam kan ve doku homejanatlarında spektrofotometrede optik dansite ölçülerek yapıldı (19). Sonuçlar kan için mmol/ml, doku için mmol/g olarak verildi. Nitrik oksid düzeyleri ise Miranda ve ark. 'nın tarif ettiği "Vanadium-III-chloride-Griess Reaction" yöntemi kullanılarak nitrit ve nitrat düzeylerinin spontan saptanmasıyla ölçüldü (20,21).

**Histopatolojik İnceleme:** Histopatolojik inceleme tek patolog tarafından yapıldı. Mesane dokusu iki eşit parçaya ayrılarak; bunlardan biri biyokimyasal inceleme için -20 °C de saklandı, diğeri de tamponlanmış %10 formalin solüsyonunda fixe edildi. Rutin işlemlerden sonra para-

fin doku kesitleri hazırlanarak hematoksilin-eosin(H-E) ile boyandı. Daha sonra preparatlar ışık mikroskopunda (Olympus CX41 attached Kameram® Digital Image Analyze System; Olympus, Tokyo, Japan) inflamasyon, ödem ve konjesyon açısından 0-6 arası puan verilerek değerlendirildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 15.0 software package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks Testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ±standart sapma (SEM) olarak verildi. Normal dağılım gösteren parametreler için Anova testi, anormal dağılım gösterenler için ise nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılması ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p<0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte spinal travma ile eş zamanlı 0. Saatte verilen DNT grubunda inflamasyon en az görüldü (p=0.02). Dantrolen 4. Saatte verilen grupta inflamasyon kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Yine aynı şekilde DNT 0. Saat verilen grupta ödem en az izlendi. Dantrolen 1 ve 4. Saatte verilen (4 ve 5. Grup) gruplarda kontrol grubuna göre ödem anlamlı derecede yüksekti, sırasıyla (p=0.001 ve p=0.000). Konjesyon açısından bakıldığında 2 ve 3. gruplar arasında fark yoktu (p=1.0). Ancak dantrolen 1 ve 4. saatte verilen gruplarda konjesyon belirgin derecede yüksekti (p=0.001 ve p=0.000) (**Tablo 1, Grafik 1**).

**Tablo 1:** Deney gruplarında MDA, GSH ve NO için kan ve dokunun histopatolojik ve biyokimyasal değerleri (Ortalama ± SD).

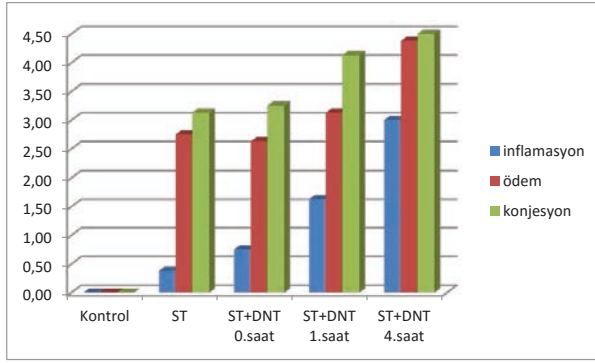
	Kontrol	ST	ST+DNT_0. saat	ST+DNT_1. saat	ST+DNT_4. saat	
Patoloji	Inflamasyon	0.0±0.0	0.38±0.74	0.75±0.7	1.63±1.92	3.0±2.44*
	ödem	0.0±0.0	2.75±0.7	2.63±0.74	3.13±0.83*	4.38±1.18*
	Konjesyon	0.0±0.0	3.13±0.35	3.25±0.7*	4.13±1.135*	4.5±1.41*
Kan	MDA (nmol/ml)	6.64±1.28	8.17±1.74	8.65±2.04	7.67±1.62	7.58±1.73
	GSH (mg/dl)	14.31±4.36	10.42±1.03	9.37±0.98*	10.4±2.05	9.91±1.38
Biyokimya	NO(µmol/L)	9.69±1.73	13.1±2.42	13.27±2.95	13.22±2.24	13.07±0.99
	MDA (nmol/mg)	2.65±0.63	3.56±1.93	2.53±0.65	2.04±0.48	1.87±0.44
Doku Biyokimya (MESANE)	GSH (nmol/mg)	13.98±2.33	14.01±1.42	14.53±2.19	17.78±3.67	15.98±2.87
	NO (µmol/mg)	17.4±3.87	18.6±6.54	20.6±9.01	15.6±2.16	15.73±2.02

ST: Spinal travma DNT: Dantrolen, MDA: Malondialdehid, GSH: Glutatyon, NO: Nitrik oksit.

\*p < 0.05 kontrol grubuna göre, \*p ≤ 0.01 kontrol grubuna göre, \*p ≤ 0.001 kontrol grubuna göre

**Grafik 1:** Tüm gruplarda mesanede inflamasyon, ödem ve konjesyon'un karşılaştırılması

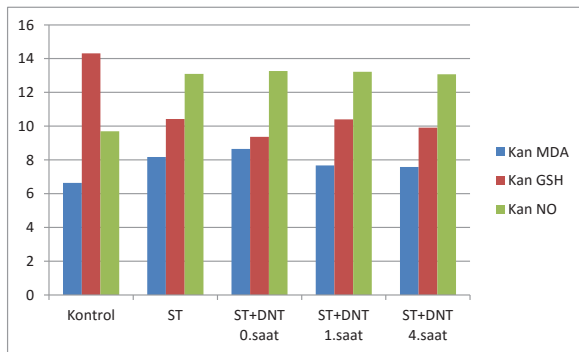
**ST:** Spinal travma **DNT:** Dantrolene



Kan biyokimyası incelendiğinde; spinal travma sonrası MDA düzeylerinde artma olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0.31$ ). Travma sonrası artan MDA seviyelerini azaltmada her 3 DNT grubu arasında fark yoktu (Tablo 1). Spinal travma sonrası kanda GSH seviyesinin kontrol grubuna göre azaldığı görüldü. Ancak azalan bu GSH seviyelerini yükseltmede DNT'nin tüm tedavi zamanlarının başarılı olmadığı görüldü. Spinal travma sonrası kan NO düzeyinde kontrol grubuna göre belirgin yükseklik vardı, ancak bu yükseklik tüm tedavi gruplarında ilerleyen zamanda da devam etti: 2, 3, 4 ve 5. gruplarda NO seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0.2$ ). (Tablo 1, Grafik 2).

**Grafik 2:** Tüm gruplarda kan MDA, GSH ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

**ST:** Spinal travma **DNT:** Dantrolen, **MDA:** Malondialdehid, **GSH:** Glutatyon, **NO:** Nitrik oksit.

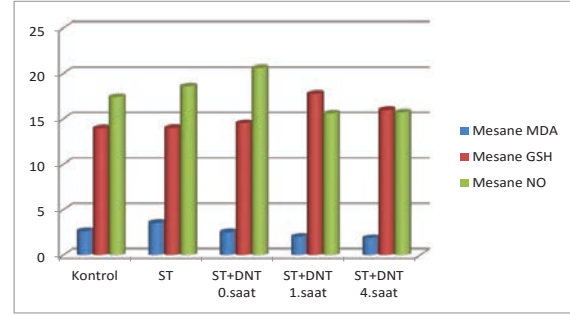


Travma sonrası mesane dokusunda artan MDA düzeyleri, DNT 0. Saatten başlayarak DNT 4. Saatte verilen grupta en düşük seviyelere inmiştir. Ancak tüm gruplar arasında istatistiksel olarak fark çıkmamıştır ( $p=0.07$ ). Mesane dokusundaki GSH düzeylerine bakıldığında en yüksek değer 4. grupta görülmüş, fakat bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.09$ ). Spinal

travmadan sonra mesane dokusunda NO hafif derecede artmakla birlikte; tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ( $p=0.31$ ) (Tablo 1, Grafik 3).

**Grafik 3:** Tüm gruplarda mesane MDA, GSH ve NO düzeylerinin karşılaştırılması

**ST:** Spinal travma **DNT:** Dantrolen, **MDA:** Malondialdehid, **GSH:** Glutatyon, **NO:** Nitrik oksit



## TARTIŞMA

Spinal kord travmaları hala günümüzde önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Literatüre bakıldığında Amerika Birleşik Devletlerinde yılda kabaca 12.000 yeni spinal travma vakası görülmektedir (22). Spinal kord yaralanması sonrası hastalarda ciddi nörolojik hasar ve multiple organ disfonksiyonları ortaya çıkmaktadır (23,24). Travmada primer hasar spinal kordda olmakla birlikte birçok hastada nörojenik hasar sonucu sistemik inflamatuvar yanıt sendromuna bağlı olarak uzak organlarda fonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Bunlardan bazıları kardiyovasküler sistem bozukluğuna bağlı ortostatik hipotansiyon, otonomik disrefleksi, pulmoner ödem, iskelet kaslarında spastisite ve atrofi, nörojenik barsak disfonksiyonu, üriner sistem komplikasyonu olarak nörojenik mesane, böbrek hasarı ve üriner sistem enfeksiyonudur (23). Sistemik inflamatuvar yanıt sendromunun oluşmasında şüphesiz oksidatif stresin rolü büyüktür. Bu sistemik inflamatuvar cevabın inhibe edilmesiyle nörojenik hasarın iyileşmesine katkıda bulunabilir. Dantrolen günümüzde bu amaçla kullanılmaktadır (23). Ryanodin reseptör antagonisti olan dantrolen kalsiyumun hücre içi salınımını bloke ederek anti-inflamatuvar ve nöroprotektif etki gösterir (25). Bu tür spinal travmalarda hastaya yapılan erken müdahale ve tedaviler ileride gelişebilecek sekelleri en aza indirmektedir. Bu çalışmada dantrolenin zamana bağlı koruyucu etkileri araştırıldı. Çalışmamızda travmayla eş



zamanlı erken dönemde verilen dantrolenin mesanedeki inflamasyon ve ödemi azaltmada daha etkili olduğunu gördük. Torres ve ark. ları da dantrolen 10 mg ile yaptıkları çalışmalarında spinal travma sonrası rat mesanesinde hemoraji ve inflamasyonun belirgin derecede azaldığını göstermişlerdir (26). Spinal kord travması sonrası ortaya çıkan lipid peroksidasyonu nöronal dejenerasyon oluşumun tetikleyen önemli mekanizmalardan biridir. Lipid peroksidasyonun önlenmesi nörolojik iyileşme için iyi bir gösterge olabilir. Malondialdehid reaktif oksijen radikallerinin membran lipidlerini parçalamasıyla ortaya çıkar, bu nedenle MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun önemli bir göstergesidir (27).

Aslan ve ark. ları tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışma dantrolenin spinal kord yaralanması sonrası ortaya çıkan lipid peroksidasyonunu önlediğini ve enzimatik-nonenzimatik defans mekanizmasını güçlendirdiğini göstermiştir (27). Biz de çalışmamızda travma sonrası MDA düzeylerinin kan ve mesane dokusunda hafif derecede arttığını gözlemledik, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Dantrolen 4. saatte verilen tedavi grubunda MDA seviyesi en düşük olarak gözlemlendi.

Glutasyon önemli bir hücre içi antioksidan olup thiol içeren bir tripeptiddir. Oksidatif stres sonrası GSH seviyelerinin azaldığı bilinmektedir. Ateş ve ark. ları spinal kord yaralanması yaptıkları hayvan modelinde metilprednizolon tedavisiyle GSH seviyelerinde anlamlı bir artış saptamışlardır (28). Ancak biz çalışmamızda mesane dokusunda GSH düzeylerinde hafif bir anlamlı olmayan artma, kanda da hafif bir azalma izledik. Aslan ve ark. ları da çalışmalarında spinal travma sonrası spinal kord dokusunda ve serebro-spinal sıvıda GSH seviyelerinde anlamlı bir artış olmadığını rapor etmiştir (27). Biz dantrolen 1 ve 4. saatte verilen tedavi gruplarında mesane dokusunda hafif düzeyde bir GSH artışı izledik, ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Nitrik oksit inorganik serbest radikal bir gaz moleküldür ve nitrik oksit sentaz enzimiyle L-argininden sentezlenir (29). Nitrik oksitin hem antioksidan hem de prooksidan özelliklere ilaveten lipid peroksidasyonu ile ilgili de zincir kırıcı bir özelliği vardır (30). Nitrik oksitin aşırı yükselmesi dokular için zararlı olabilir (30,31).

Yapılan bir çalışmada spinal kord travması sonrasında metilprednizolon verilen bir grupta NO seviyelerinde anlamlı bir düşme saptanmıştır (28).

Yine tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada spinal travma sonrası DNT verilen grupta kan ve serebro-spinal sıvı arasında NO düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (27). Biz de çalışmamızda spinal travma sonrası NO düzeylerinin kanda hafif-orta derecede yükseldiğini, ancak bu yüksekliğin DNT tüm tedavi gruplarında aynı şekilde devam ettiğini gözledik. Mesane dokusunda ise travma sonrası NO' in arttığını, DNT 1 ve 4. Saatte verilen gruplarda düşme eğilimi göstererek kontrol grubundan daha alt seviyelere indiğini gördük, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Özetle; spinal travma sonrası erken dönemde verilen DNT' nin mesanede inflamasyon ve ödemi azaltabildiği görüldü. Ancak travma sonrasında kanda azalan GSH seviyelerini normale yaklaştırmada etkin olmadığı gözlemlendi. MDA ve NO seviyelerinin normalizasyonunda ise kısmen faydalı olduğu söylenebilir. Histopatolojik olarak da spinal kord yaralanması sonrası erken verilen DNT tedavisi (0 ve 1. saat) bozulmuş mesane morfolojisini düzeltmede yardımcı olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Azbill RD, Mu X, Bruce-Keller AJ, Mattson MP, Springer JE. Impaired mitochondrial function, oxidative stress and altered antioxidant enzyme activities following traumatic spinal cord injury. *Brain Res.* 1997;15;765(2):283-90.
2. Bao F, Brown A, Dekaban GA, Omana V, Weaver LC. CD11d integrin blockade reduces the systemic inflammatory response syndrome after spinal cord injury. *Exp. Neurol.* 2011;231(2):272-83.
3. Wrathall JR, Teng YD, Choiniere D. Amelioration of functional deficits from spinal cord trauma with systemically administered NBQX, an antagonist of non-N-methyl-D-aspartate receptors. *Exp. Neurol.* 1996;137(1):119-26.
4. Benevento BT, Sipski ML. Neurogenic bladder, neurogenic bowel, and sexual dysfunction in people with spinal cord injury. *Phys. Ther.* 2002;82:601-12.
5. S. Kobayashi, M.L. Bannister, J.P. Gangopadhyay, T. Hamada, J. Parness, N. Ikemoto, Dantrolene stabilizes domain interactions within the ryanodine receptor, *J. Biol. Chem.* 2005;280; 6580-7.
6. F. Zhao, P. Li, S.R. Chen, C.F. Louis, B.R. Fruen, Dantrolene inhibition of ryanodine receptor Ca<sup>2+</sup> release channels. molecular mechanisms and isoform selectivity, *J. Biol. Chem.* 2001;276:13810-6.

- 7.** G. Cherednichenko, C.W. Ward, F. Feng, et al. Enhanced excitation-coupled calcium entry in myotubes expressing malignant hyperthermia mutation R163c is attenuated by dantrolene, *Mol. Pharmacol.* 2008;73;1203–12.
- 8.** A. Ward, M.O. Chaffman, E.M. Sorkin, Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity, *Drugs* 1986;32;130–68.
- 9.** T. Krause, M.U. Gerbershagen, M. Fiege, R. Weisshorn, F. Wappler, Dantrolene—a review of its pharmacology, therapeutic use and new developments, *Anaesthesia* 2004;59;364–73.
- 10.** S. Muehlschlegel, J.R. Sims, Dantrolene: mechanisms of neuroprotection and possible clinical applications in the neurointensive care unit, *Neurocrit. Care* 2009;10;103–15.
- 11.** H. Uc, üncü, S. Taysi, B. Aktan, M.E. Buyukokuroglu, M. Elmastas, Effect of dantrolene on lipid peroxidation, glutathione and glutathione-dependent enzyme activities in experimental otitis media with effusion in guinea pigs, *Hum. Exp. Toxicol.* 2005;24;567–71.
- 12.** M.E. Büyükokuroglu, Anti-inflammatory and antinociceptive properties of dantrolene sodium in rats and mice, *Pharmacol. Res.* 2002;45;455–60.
- 13.** R.S. Hotchkiss, D.F. Osborne, G.D. Lappas, I.E. Karl, Calcium antagonists decrease plasma and tissue concentrations of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-1 alpha in a mouse model of endotoxin, *Shock* 1995;3;337–42.
- 14.** M. Gwak, P. Park, K. Kim, et al., The effects of dantrolene on hypoxic-ischemic injury in the neonatal rat brain, *Anesth. Analg.* 2008;106;227–33.
- 15.** F. Li, T. Hayashi, G. Jin, et al. The protective effect of dantrolene on ischemic neuronal cell death is associated with reduced expression of endoplasmic reticulum stress markers, *Brain Res.* 2005;1048;59–68.
- 16.** R.H. Hackler, B.H. Broecker, F.A. Klein, S.M. Brady, A clinical experience with dantrolene sodium for external urinary sphincter hypertonicity in spinal cord injured patients, *J. Urol.* 1980;124;78–81.
- 17.** M. Takeda, I. Araki, T. Mochizuki, et al., The forefront for novel therapeutic agents based on the pathophysiology of voiding dysfunction and pharmacological therapy, *J. Pharmacol. Sci.* 2010;112;121–7.
- 18.** Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 1979;95:351-58.
- 19.** Beutler E, Dubon OB, Kelly M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab. Clin. Med.* 1963;61:882-8.
- 20.** Somogyi M. A method for the preparation of blood filtrates for the determination of sugar. *J Biol. Chem.* 1930;86:55.
- 21.** Miranda KM, Espey MG, Wink DA. A rapid, simple spectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *Nitric Oxide* 2001;5:62-71.
- 22.** Lasfargues JE, Custis D, Morrone F, et al. A model for estimating spinal cord injury prevalence in the United States. *Paraplegia* 1995;33:62-8.
- 23.** Sun X, Jones ZB, Chen XM, Zhou L, So KF, Ren Y. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *J Neuroinflammation* 2016;3(1):260.
- 24.** Wu J, Yang H, Qiu Z, Zhang Q, Ding T, Geng D. Effect of Combined Treatment with Methylprednisolone and Nogo-A Monoclonal Antibody after Rat Spinal Cord Injury. *J Int Med. Res.* 2010;38(2):570-82.
- 25.** Rosado IR, Lavor MSL, Alves EGL, Fukushima FB, Oliveira KM, Silva CMO, et al. Effects of methylprednisolone, dantrolene, and their combination on experimental spinal cord injury. *Int. J Clin. Exp. Pathol.* 2014;7(8):4617-26.
- 26.** Torres B, Serakides R, Caldeira F, Gomes M, Melo E. The ameliorating effect of dantrolene on the morphology of urinary bladder in spinal cord injured rats. *Pathol. Res. Pract.* 2011;115;207(12):775-9.
- 27.** Aslan A, Cemek M, Buyukokuroglu et al., Dantrolene can reduce secondary damage after spinal cord injury. *Eur. Spine J* 2009;18:1442-1451.
- 28.** Ates O, Cayli S, Altinoz E, et al., Effects of resveratrol and methylprednisolone on biochemical, neurobehavioral and histopathological recovery after experimental spinal cord injury. *Acta Pharmacologica Sinica* 2006;27(10):1317-25.
- 29.** Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl. J Med.* 1993;329 (27):2002-12.
- 30.** Taysi S, Koc M, Büyükokuroğlu ME, Altinkaynak K, Sahin YN. Melatonin reduces lipid peroxidation and nitric oxide during irradiation-induced oxidative injury in the rat liver. *J Pineal Res.* 2003;34(3):173-7.
- 31.** Von Euler M, Akesson E, Samuelsson EB, Seiger A, Sundstrom E. Motor performance score: a new algorithm for accurate behavioral testing of spinal cord injury in rats. *Exp. Neurol.* 1996;137(2):242-54.

# MONOCYTE COUNT TO HDL-CHOLESTEROL RATIO MAY BE A NOVEL CARDIOMETABOLIC MARKER IN PATIENTS WITH FUNCTIONAL ADRENAL TUMORS

MONOSİT SAYISININ HDL-KOLESTEROLE ORANI FONKSİYONEL ADRENAL TÜMÖRLÜ HASTALARDA  
YENİ BİR KARDİYOMETABOLİK BELİRTEÇ OLABİLİR

Selvihan BEYSEL<sup>1</sup>, Mustafa ÇALIŞKAN<sup>2</sup>, Muhammed KIZILGÜL<sup>3</sup>, Murat ÇİLEKAR<sup>4</sup>,  
Mustafa ÖZBEK<sup>3</sup>, Erman ÇAKAL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı

<sup>2</sup>Atatürk Düzce Devlet Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

<sup>3</sup>Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği

<sup>4</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

## ÖZ

**AMAÇ:** Monosit sayısının HDL-Kolesterole oranı (MHO), kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda yüksek bulunmuş ve kardiyovasküler risk faktörleri için belirteç olduğu gösterilmiş. Fonksiyonel adrenal tümör ve fonksiyonel olmayan adrenal adenomlu hastalarda bile kardiyovasküler hastalık riski artmaktadır. Bu çalışmada ilk olarak, MHO'nun adrenal tümörlü hastalarda yüksek olup olmadığı ve kardiyometabolik risk faktörleri ile ilişkisi araştırıldı.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya fonksiyonel adrenal tümörü olan 24 hasta (10 Cushing sendromu, 12 feokromositoma ve 2 primer hiperaldosteronizm), fonksiyonel olmayan adrenal adenomlu hasta (n=33) ve kontrol olgusu (n=50) alındı. Antropometrik inceleme, hormon ve biyokimyasal sonuçlar, lipid paneli, açlık kan şekeri (AKŞ), kan basıncı (KB), tam kan sayımı, C-reaktif protein (hs-CRP) ve karotis intima-media kalınlığı (KIMK) karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** Ortalama yaş (51.14±2.03'e karşı 54.01±9.37 yıl), cinsiyet dağılımı (kadın 66.7%'a karşı 73.8%) ve vücut kitle indeksi (31.12±3.38'a karşı 30.46±2.96 kg/m<sup>2</sup>) adrenal tümör ve kontrol grubu arasında benzerdi (sırasıyla, p>0.05). MHO değeri fonksiyonel tümör grubunda, fonksiyonel olmayan adenom ve kontrol grubuna göre, yüksek bulundu (13.79±3.14, 10.19±2.84 vs 10.08±1.82, sırasıyla, p<0.05). MHO değeri fonksiyonel olmayan adenom ve kontrol grubu arasında benzer bulundu (p>0.05). MHO değeri sistolik KB (r=0.480; p<0.001), diyastolik KB (r=0.452; p<0.001), AKŞ (r=0.333; p=0.001), hs-CRP (r=0.538, p=0.001) ve idrar normetanefrin düzeyi (r=0.302; p=0.043) ile pozitif korele idi. Kardiyovasküler hastalığı olan fonksiyonel adrenal tümörlü hastalarda, kardiyovasküler hastalığı olmayan fonksiyonel adrenal tümörlü hastalara göre, MHR değeri yüksek bulundu (14.69±2.67'e karşı 11.84±2.57, p<0.05).

**SONUÇ:** Monosit sayısının HDL-Kolesterole oranı fonksiyonel adrenal tümörlü hastalarda yüksek bulunurken; fonksiyonel olmayan adenomlu hastalarda yüksek değildi. Monosit sayısının HDL-Kolesterole oranı kardiyometabolik risk faktörleri olan AKŞ, KB ve hs-CRP ile korele idi. Monosit sayısının HDL-Kolesterole oranı, fonksiyonel adrenal tümörlü hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri için prediktif belirteç olabilir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Monosit sayısının HDL-Kolesterol oranı, Kardiyometabolik risk faktörleri, Adrenal tümör

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** The monocyte count to HDL-Cholesterol ratio (MHR) was increased in patients with cardiovascular disease and, showed as an indicator of cardiovascular risk factors. Functional adrenal tumor and even nonfunctional adrenal adenomas are associated with an increased risk for cardiovascular disease. This is the first study to evaluate the MHR value in patients with adrenal tumors, and examine its relation with cardiometabolic risk factors.

**MATERIAL AND METHODS:** Twenty-four patients with functional adrenal tumor (10 Cushing syndrome, 12 pheochromocytoma, and 2 primary hyperaldosteronism), patients with non-functional adrenal adenoma (n=33) and control subjects (n=50) were included. Anthropometric, hormonal and biochemical results, lipid panel, fasting plasma glucose (FPG), blood pressure (BP), blood cell counts, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), and carotid intima-media thickness (CIMT) were compared.

**RESULTS:** Mean age (51.14±2.03 vs 54.01±9.37 years), sex distribution (female 66.7% vs 73.8%), and body mass index (31.12±3.38 vs 30.46±2.96 kg/m<sup>2</sup>) were similar between adrenal tumor and control group (respectively, p>0.05). The MHR value was higher in the functional tumor group compared with the non-functional adenoma and control group (13.79±3.14, 10.19±2.84 vs 10.08±1.82, respectively, p<0.05). MHR value was similar between the non-functional adenoma and controls (p>0.05). MHR value was positively correlated with systolic BP (r=0.480, p<0.001), diastolic BP (r=0.452, p<0.001), FPG (r=0.333, p=0.001), hs-CRP (r=0.538, p=0.001) and, urinary normetanephrine concentrations (r=0.302, p=0.043). Functional adrenal tumor with cardiovascular disease had higher MHR value compared with those without cardiovascular disease (14.69±2.67 vs 11.84±2.57, p<0.05).

**CONCLUSIONS:** The MHR value was increased in patients with functional adrenal tumor; however it did not increase in patients with nonfunctional adenoma. MHR value was correlated with cardio-metabolic risk factors such as FPG, BP, and hs-CRP. The MHR value suggests as a predictive marker for cardiometabolic risk factors in functional adrenal tumors.

**KEYWORDS:** Monocyte count to HDL-C ratio, Cardiometabolic risk factors, Adrenal tumor

**Geliş Tarihi / Received:** 13.05.2019

**Kabul Tarihi / Accepted:** 22.07.2019

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr. Öğr. Üyesi Selvihan BEYSEL

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
beyselselvihan@gmail.com

## INTRODUCTION

Monocytes are major source of pro-inflammatory and pro-oxidant cytokines (1, 2). Monocytes interact with platelets and endothelial cells, which initiates pro-thrombotic and pro-inflammatory process (3). Monocytes differentiate into macrophages at the site of inflammation (4). Macrophages remove oxidized low-density lipoproteins (LDLs) and release inflammatory cytokines and metalloproteinases in the inflamed tissue (5). Circulating monocytes and macrophages initiates the pathogenesis of cardiovascular disease (CVD), through this atherosclerosis and inflammatory process (6). High-density lipoproteins cholesterol (HDL-C) decreases atherosclerosis by inhibiting pro-inflammatory and pro-oxidant effects of monocytes (2, 4). Hence, decreased of HDL-C and accumulation of monocyte may participate in CVD and atherosclerosis (1). Previous studies have reported that the monocyte-to-HDL ratio (MHR) increased in the inflammatory disorders (3, 7), and atherosclerosis (8, 9). From these studies, monocytes and HDL-C have functions in inflammation and atherosclerosis rather than individual monocyte counts or an individual HDL-C value, the MHR value may be a marker for the assumption of cardiometabolic risk factors (8, 10, 11). Evidence suggests that cardio-metabolic derangements observe in patients with adrenal tumors (12, 13). Cushing syndrome (14), pheochromocytoma (15), and primary hyperaldosteronism (16) are associated with increased risk for cardiovascular events and mortality. Furthermore, even patients with non-functional adrenal adenoma increase risk for developing cardiovascular deteriorations (17, 18). Both non-functional and functional adrenal adenoma has alterations in endothelial dysfunction, which contributes to atherosclerosis (19).

The elevated MHR value was suggested as a novel prognostic marker to predict patients who have a greater risk for CVD (1). Patients with functional and nonfunctional adrenal adenoma are at higher risk of CVD, than in general population (12, 13). Hence, we aimed to investigate the MHR value, and its relation to cardiometabolic risk in patients with functional and

non-functional adrenal tumors. This is the first study to evaluate the association between the MHR value and cardiovascular risk factors in patients with adrenal tumor.

## MATERIALS AND METHODS

### Patients

Functional adrenal tumors and non-functional adrenal adenoma were diagnosed at the Department of Endocrinology and Metabolism, Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital. Fifty-seven patients with adrenal tumors and 50 healthy controls were included in this study. The adrenal tumor group was divided into two categories based on functionality. The nonfunctional adrenal adenoma group consisted of 33 patients, and the functional group comprised 24 patients. All subjects were underwent medical history and physical examination. Specific symptoms and signs of hormone excess were not shown in patients with adrenal adenoma, and subjects were not treating with hormonal therapy. Overproduction of glucocorticoids, mineralocorticoids and catecholamines was not observed in all subjects with nonfunctional adrenal adenoma. Patients with infectious disease, liver or renal failure or autoimmune diseases were not included in the group of adrenal tumor. The functional adrenal tumor group consisted of 10 patients with Cushing syndrome, 12 with pheochromocytoma and 2 with primary hyperaldosteronism. Sex- and age-matched healthy subjects with normal adrenal imaging were included as control group.

All subjects underwent abdominal computed tomography, which was confirmed to have an adrenal tumor by the same radiologist. Benign adrenal mass was defined as regularity of margins, pre-contrast Hounsfield units ( $\leq 10$  HU), and 15-minute washout after contrast infusion ( $\geq 50$  %). Subjects having radiologic appearance of malignant disease, infiltrative disease and cysts were not included. Serum blood electrolytes, lipids and glucose concentrations, complete blood counts, high-sensitivity CRP (hs-CRP), liver and kidney functions tests were measured from all subjects. The hypothalamic-pitui-



tary-adrenal axis was examined in all patients with adrenal tumor. Primary hyperaldosteronism was suspected when patients had an aldosterone to renin ratio > 30 (ng/dL)/(ng/mL/hour) and plasma aldosterone > 15 ng/dL in an erect position. Primary hyperaldosteronism was diagnosed when patients without an aldosterone suppression (< 10 ng/dl) after an intravenous saline infusion. Patients who suspected primary hyperaldosteronism underwent adrenal venous sampling for diagnosing the idiopathic adrenal hyperplasia and aldosterone-producing adenoma. After successful adrenalectomy, serum renin and aldosterone level were measured as normal range. Pheochromocytoma was diagnosed when patients presented with hypertension, dizziness, flushing, palpitations, headache, high value of 24-hour urinary catecholamines and serum metanephrines or normetanephrines, and imaging of adrenal tumors. All subjects with functional adrenal tumors underwent surgery, and histopathologic verification was confirmed.

Anthropometric measurements were performed from all subjects. Weight, height, waist circumferences, waist to hip circumference ratio, body mass index (BMI) and systolic and diastolic blood pressure (BP) were measured. Carotid intima-media thickness (CIMT) measurement was performed to investigate having carotid atherosclerosis. CIMT was calculated as the distance between the blood-intima and media-adventitia boundaries on high-resolution B-mode ultrasound (EUB 7000 HV; Hitachi, Tokyo, Japan) with a 13-MHz linear array transducer.

## ETHIC APPROVAL

The study protocol was approved by the local ethics committee of Diskapi Yildirim Beyazit Training and Research Hospital (05.10.2016-15/41), and written informed consent was obtained from all subjects.

## STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis was performed using SPSS 18.0 (SPSS, Inc) soft-ware. Variables are presented as mean ± standard deviation (SD) and percentages (%). Normality was tested using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk W test. Categorical variables were analyzed with Chi-square test or Fisher's exact test, where appropriate. Student's t test was used for normally

distributed continuous variables or log-transformed variables between two groups. Logarithmic transformation was used on continuous variables that were not normally distributed. Correlation was performed using Spearman's and Pearson's tests. Statistical significance was defined as a p < 0.05.

## RESULT

Fifty-seven patients with adrenal tumor (n=24 functional adrenal adenoma, and n=33 non-functional adrenal adenoma) and healthy control subjects (n=50) were included. Mean age (51.14±2.03 vs 54.01±9.37 years), gender (female 66.7 % vs 73.8 %), and BMI (31.12±3.38 vs 30.46±2.96 kg/m<sup>2</sup>) were similar between adrenal tumor and control group (respectively, p>0.05). Mean age was lower in patients with functional tumor (p<0.05). Systolic and diastolic BP, glucose, triglyceride, total cholesterol, hs-CRP and, CIMT value were significantly higher in the functional and non-functional adenoma compared with control group (p<0.05). Serum creatinine, sodium and, potassium were similar between groups (p>0.05). Characteristics of subjects in both groups are shown in (Table 1).

**Table 1:** Characteristics of subjects

	Control group (n=50)	Nonfunctional adenoma (n=33)	Functional tumor (n=24)	P*	p**	p***
Age (years)	51.14±2.03	58.48±7.83	47.02±8.12	<b>0.003</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.46±2.96	31.78±4.08	30.78±5.34	<b>0.010</b>	0.996	0.069
Waist circumference (cm)	98.48±3.86	101.87±6.54	98.76±7.28	<b>0.034</b>	0.174	0.064
White blood cell (x10 <sup>9</sup> /μl)	7935.72±2481.82	8177.48±2344.31	8838.14±2404.89	0.675	0.174	0.328
Monocyte count (x10 <sup>9</sup> /μl)	524.28±124.40	513.51±136.86	676.61±164.58	0.121	<b>0.001</b>	<b>0.005</b>
Monocyte/HDL-C ratio	10.08±1.82	10.19±2.84	13.79±3.14	0.580	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
Systolic BP (mmHg)	116.67±8.97	138.65±14.73	170.71±20.15	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.003</b>
Diastolic BP (mmHg)	77.56±5.52	90.14±7.27	108.57±13.88	<b>0.002</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.002</b>
Glucose (mg/dl)	93.09±9.23	99.21±22.47	115.95±64.84	<b>0.001</b>	<b>0.002</b>	0.178
Triglyceride (mg/dL)	141.13±20.39	169.05±88.70	285.95±161.19	<b>0.010</b>	<b>0.012</b>	0.070
Total cholesterol (mg/dL)	193.78±9.66	223.63±25.69	218.52±26.51	<b>0.002</b>	<b>0.008</b>	0.485
LDL-C (mg/dL)	120.39±5.63	131.93±15.09	141.68±15.27	0.064	<b>0.001</b>	<b>0.026</b>
HDL-C (mg/dL)	51.42±2.35	50.47±2.98	49.10±4.32	0.132	<b>0.008</b>	0.173
hs-CRP (mg/L)	2.28±1.91	4.66±2.45	6.79±1.24	<b>0.005</b>	<b>0.001</b>	<b>0.001</b>
CIMT (cm)	0.56±0.14	0.78±0.09	0.74±0.56	<b>0.004</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.010</b>

Bolds represents p-significant value

Abbreviations: BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; BP, blood pressure; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; CIMT, carotid intima-media thickness.

The functional adrenal tumor group included 10 patients with Cushing syndrome, 12 with pheochromocytoma, and 2 with primary hyperaldosteronism (Table 2).

**Table 2:** Clinics of Patients with Adrenal Tumor

	Nonfunctional adenoma (n=33)	adrenal	Functional tumor (n=24)	adrenal	P
Female (%)	60.6		75.0		0.255
Cushing syndrome (%)	-		41.7		-
Pheochromocytoma (%)	-		50.0		-
Primary hyperaldosteronism (%)	-		8.3		-
Co-morbidity (%)					0.064
Diabetes	19.4		25.0		
Hypertension	41.9		54.2		
Heart disease	6.9		8.3		
Obesity	54.8		38.7		
Clinical presentation at diagnosis (%)					<b>&lt;0.001</b>
Asymptomatic	82		6.8		
High blood pressure	18		5.9		
Uncontrolled hypertension	-		45.6		
Cushing syndrome	-		41.7		

Bold represents significant p-value.

Percentage of diabetes, hypertension, obesity, and heart disease were similar between non-functional and functional adenoma group, respectively (p>0.05). White blood cell count



were similar between groups ( $p>0.05$ ). Monocyte count was significantly higher in the functional adrenal group ( $p<0.05$ ). The MHR value was significantly higher in the functional group compared with non-functional and control group ( $13.79\pm 3.14$ ,  $10.19\pm 2.84$  vs  $10.08\pm 1.82$ ,  $p<0.05$ ), but it was similar between non-functional group and control group ( $p>0.05$ ). The MHR value was positively correlated with systolic and diastolic BP, glucose, hs-CRP and urinary normetanephrine concentrations. MHR was not correlated with other cardio-metabolic risk factors including lipids and, CIMT (**Table 3**).

**Table 3:** Correlations of monocyte to HDL-C ratio with various variables

	r <sup>2</sup>	p
BMI	-0.049	0.635
Age	-0.227	0.126
Systolic blood pressure	<b>0.480</b>	<b>&lt;0.001</b>
Diastolic blood pressure	<b>0.452</b>	<b>&lt;0.001</b>
Glucose	<b>0.333</b>	<b>0.001</b>
Triglyceride	0.192	0.060
LDL-C	0.294	0.034
Total cholesterol	0.044	0.673
CIMT	0.202	0.052
hs-CRP	<b>0.539</b>	<b>0.001</b>
Urinary normetanephrine	<b>0.302</b>	<b>0.043</b>

Bold represents significant p-value.

Abbreviations: BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; CIMT, carotid intima-media thickness.

Functional adrenal tumor with CVD had higher MHR value compared with those without CVD ( $14.69\pm 2.67$  vs  $11.84\pm 2.57$ ,  $p<0.05$ ).

## DISCUSSION

This is the first study to show an association between the MHR value and cardiovascular risk factors in adrenal tumors. Our results reported that MHR value increased in patients with functional adrenal tumor; however it did not increase in nonfunctional adrenal adenoma. Elevated MHR value positively correlated with cardiometabolic risk factors, such as blood pressures, glucose, and hs-CRP. MHR value may be a potential marker for functional adrenal tumor patients at higher risk for developing CVD.

Pheochromocytoma (20), primary hyperaldosteronism (16), and Cushing's syndrome (21) are associated with increased prevalence of metabolic and cardiovascular disease. Our results reported that higher values of MHR were shown in patients with functional adrenal tumor; whereas it did not increase in patients with non-functional adenoma. Previous studies have reported that functional adrenal tumor autonomously secrete hormones, and increase the risk for metabolic and cardiovascular deteriorations (12, 21-23); which might support the findings of this study. Park et al reported that patients with au-

tonomous cortisol secretion presented obesity, glucose intolerance, arterial hypertension, and increased CIMT compared with patients with nonfunctional adrenal adenoma (21). A greater prevalence of diabetes, insulin resistance, dyslipidemia, and increased inflammation was observed in patients with Cushing's syndrome (24, 25). Low-grade inflammation participates in an increased cardiovascular risk in patients with Cushing's syndrome (24). Primary hyperaldosteronism patients had higher blood pressures, increased CIMT (26), greater incidence of cardiovascular risk (27), and cardiovascular events (22) than in patients with essential hypertension. Pheochromocytoma and primary hyperaldosteronism have shown to be associated with an increased inflammation (28) compared with patients with essential hypertension (29). Zelinka et al showed that pheochromocytoma was associated with endothelial dysfunctions and, established further atherosclerosis (23). However; previous studies reported that nonfunctional adrenal adenoma was associated with an increased cardio-metabolic disturbance (30) including hypertension (31), insulin resistance or diabetes (12, 17). Nonfunctional adrenal adenomas have shown to be associated with increased risk of cardiovascular events (17), and mortality (14). Inconsistence to previous studies, the MHR value did not increase in patients with nonfunctional adrenal adenoma in our study. Previous studies reported that increased atherosclerosis, altered cardiac functions (31, 32), and elevated CIMT value (33) were observed in patients with nonfunctional adrenal adenoma. Non-functional adrenal adenoma showed worse endothelial alterations rather than established atherosclerosis (34, 35). Akkus reported that nonfunctional adrenal adenoma was associated with increased adipocytokines levels, which affect the insulin resistance and cardiovascular risk factors (36). Our patients with non-functional adrenal adenoma may possibly present in the early stage of inflammation and atherosclerosis, which might be explained why MHR does not associate with non-functional adrenal adenoma. Evidence suggests that CRP value, as a biomarker of systemic inflammation, predicts cardiovascular events and mortality (9, 10, 37, 38). Serum hs-CRP value was reported to be increased in both patients with functional and non-functional adrenal tumor (19, 34).

Similarly, our study showed that hs-CRP levels were elevated both in patients with functional and non-functional adenoma, and hs-CRP was positively related to the MHR value in patients with adrenal tumor. A significant correlation of high MHR value with high CRP levels in patients with infective endocarditis (37), acute coronary syndrome (10), coronary artery disease (9, 38), and hypertensive patients (39). MHR with its positive relation to CRP, as a biomarker of inflammation, therefore using MHR with CRP would be a predictor of clinical cardiometabolic outcomes (1). Hypertension causes to developing asymptomatic atherosclerosis in heart and vessels and, promoting subclinical organ dysfunction (16, 20, 23). MHR value was positively correlated with systolic and diastolic BP and serum glucose in our study. Similarly, Aydin et al reported that MHR value was observed to be increased in asymptomatic organ damage in primary hypertension (40).

Previous studies have showed that an elevated value of MHR correlated with the features of asymptomatic organ damage such as CIMT (40) and, aortic stiffness index (39). Inconsistence to this result, we observed that MHR value was not related to CIMT in patients with adrenal tumors. In our study, functional adrenal tumor patients with diabetes, hypertension and CVD had higher MHR value in comparison those without such co-morbidities. Previous studies have demonstrated that even non-functional adrenal tumors were associated with an increased incidence of insulin resistance and diabetes (12, 17), which supports our findings.

MHR value was reported to be increased in patients with CVD, and postulated as a predictor of future CVD (1, 8). Elevated values of MHR have observed in patients with coronary artery disease (38) and acute coronary syndrome (10), with an independently increased risk of cardiovascular mortality (37, 41).

The accumulation of monocytes and reduction of HDL-C at site of inflammation and endothelium upon different disease is similar to the observation of higher MHR value in patients with cardiovascular disorders (1). Elevated MHR values were shown in patients with acute ischemic (6) and hemorrhage stroke (8), with an increa-

sed risk of death. Inonu Koseoglu reported that MHR values were higher in obstructive sleep apnea syndrome patients with CVD, in comparison those without CVD (42). A rise in MHR value was shown to be associated with a higher risk of fatal cardiovascular events in patients with chronic renal failure (43). Higher value of MHR was shown in subjects with metabolic syndrome at higher risk of CVD compared with general population (44). Monocytes differentiate into tissue macrophages in interaction with platelet and endothelium, which is an immune-mediated process (1).

This process induces inflammation, subsequently participates in the beginning and progression of atherosclerosis (7); therefore, monocytes count suggests as a predictor of premature occurrence of cardiovascular events (2). HDL-C possesses anti-oxidant, anti-inflammatory, anti-thrombotic, and anti-atherosclerotic effects by inhibiting the migration of macrophage, suppressing the LDL oxidation, and interrupting the cholesterol efflux from macrophages (1, 2, 8, 37). HDL-C interrupts the activation of monocytes and inhibits the differentiation of monocytes to macrophages (1). HDL-C inhibits the pro-inflammatory and pro-oxidant effect of monocytes, which decreases inflammation and atherosclerosis (8, 37). MHR measurement has practical and economic advantage compared with other inflammatory markers, such as interleukin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (1). This study was a single-center study with a small sample size. This is limitation of our study. In conclusion, this study showed that MHR value increased in patients with functional adrenal tumor; whereas it did not increase in nonfunctional adrenal adenoma. Elevated MHR value was positively correlated with systolic and diastolic BP and, glucose, and hs-CRP; however it was not associated with other cardio-metabolic risk factors including lipids, and CIMT. MHR was not associated with nonfunctional adrenal adenoma due to possibly the early stage of inflammation. We suppose that elevated value of MHR predicts inflammation, which contributes to atherosclerosis. Elevated MHR value may also be a novel marker of future CVD in patients with functional adrenal tumor. More comprehensive studies need to enlighten this association.

## DISCLOSURE

The authors have no multiplicity of interest to disclose.

## ABBREVIATIONS

BMI, body mass index; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; BP, blood pressure; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; CIMT, carotid intima-media thickness.

## REFERENCES

1. Ganjali S, Gotto AM, Ruscica M et al. Monocyte-to-HDL-cholesterol ratio as a prognostic marker in cardiovascular diseases. *J. Cell. Physiol.* 2018;233(12):9237–46.
2. Kızılgül M, Çalışkan M, Uçan B et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio and its association with cardio-metabolic risk factors in Primary Hyperparathyroidism. *Medeniyet Medical Journal* 2018;33(2):94-9.
3. Canpolat U, Çetin EH, Cetin S. Association of Monocyte-to-HDL Cholesterol Ratio with Slow Coronary Flow is linked to Systemic Inflammation. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 2016; 22(5):476–82.
4. Açıkgöz S, Açıkgöz E, Şensoy B et al. Monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio is predictive of in-hospital and five-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiol. J.* 2016; 23(5):505–12.
5. Ammirati E, Moroni F, Magnoni M et al. Circulating CD14+ and CD14highCD16- classical monocytes are reduced in patients with signs of plaque neovascularization in the carotid artery. *Atherosclerosis* 2016;255(1):171–8.
6. Bolayir A, Gokce SF, Cigdem B et al. Monocyte/high-density lipoprotein ratio predicts the mortality in ischemic stroke patients. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2018;52(2):150–5.
7. Gratchev A, Sobenin I, Orekhov A et al. Monocytes as a diagnostic marker of cardiovascular diseases. *Immunobiology* 2012;217(5):476–82.
8. You S, Zhong C, Zheng D et al. Monocyte to HDL cholesterol ratio is associated with discharge and 3-month outcome in patients with acute intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2017;372:157–61.
9. Kundi H, Gok M, Kiziltunc E et al. Relation between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Presence and Severity of Isolated Coronary Artery Ectasia. *Am. J. Cardiol.* 2015;116(11):1685–89.
10. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Kalender E et al. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ.* 2016;25(11):1077–86.
11. Zhang Y, Li S, Guo Y-L et al. Is monocyte to HDL ratio superior to monocyte count in predicting the cardiovascular outcomes: evidence from a large cohort of Chinese patients undergoing coronary angiography. *Ann. Med.* 2016;48(5):305–12.
12. Lopez D, Luque-Fernandez MA, Steele A et al. “Nonfunctional” Adrenal Tumors and the Risk for Incident Diabetes and Cardiovascular Outcomes: A Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 2016;165(8):533–42.
13. Yener S, Cömlekci A, Yuksel F et al. Traditional and novel cardiovascular risk factors in non-functioning adrenal adenomas. *Eur. J. Intern. Med.* 2012;23(1):83–7.
14. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing’s syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):396–405.
15. Gu YW, Poste J, Kunal M et al. Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Cardiol. Rev.* 2017;25(5):215–22.
16. Prejbisz A, Warchoł-Celińska E, Lenders JWM et al. Cardiovascular Risk in Primary Hyperaldosteronism. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.* 2015;47(13):973–80.
17. Morelli V, Reimondo G, Giordano R et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(3):827–34.
18. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;26(1):69–82.
19. Kizilgul M, Beysel S, Ozcelik O et al. PENTRAXIN 3 AS A NEW CARDIOVASCULAR MARKER IN ADRENAL ADENOMAS. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2017;23(6):662–8.
20. Petrák O, Rosa J, Holaj R et al. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019-02644.
21. Park J, De Luca A, Dutton H et al. Cardiovascular Outcomes in Autonomous Cortisol Secretion and Nonfunctioning Adrenal Adenoma: A Systematic Review. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(5):996–1008.
22. Savard S, Amar L, Plouin P-F et al. Cardiovascular complications associated with primary aldosteronism: a controlled cross-sectional study. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 2013;62(2):331–6.
23. Zelinka T, Petrák O, Turková H et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm. Metab. Res. Horm. Stoffwechselforschung Horm. Metab.* 2012;44(5):379–84.

- 24.** Boero L, Manavela M, Botta E et al. CONDITIONING FACTORS FOR HIGH CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH CUSHING SYNDROME. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2015;21(7):734–42.
- 25.** Scaroni C, Zilio M, Foti M et al. Glucose Metabolism Abnormalities in Cushing Syndrome: From Molecular Basis to Clinical Management. *Endocr. Rev.* 2017;38(3):189–219.
- 26.** Widimský J. Primary hyperaldosteronism: common cause of secondary hypertension with higher cardiovascular risk. *Vnitr. Lek.* 2013;59(6):501–4.
- 27.** Abad-Cardiel M, Alvarez-Álvarez B, Luque-Fernandez L et al. Hypertension caused by primary hyperaldosteronism: increased heart damage and cardiovascular risk. *Rev. Espanola Cardiol. Engl. Ed* 2013;66(1):47–52.
- 28.** Wu C, Zhang H, Zhang J et al. Inflammation and Fibrosis in Perirenal Adipose Tissue of Patients with Aldosterone-Producing Adenoma. *Endocrinology* 2018;159(1):227–37.
- 29.** Zelinka T, Petrák O, Strauch B et al. Elevated inflammation markers in pheochromocytoma compared to other forms of hypertension. *Neuroimmunomodulation* 2007;14(1):57–64.
- 30.** Papanastasiou L, Alexandraki KI, Androulakis II et al. Concomitant alterations of metabolic parameters, cardiovascular risk factors and altered cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas during prolonged follow-up. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2017;86(4):488–98.
- 31.** Tuna MM, Imga NN, Doğan BA et al. Non-functioning adrenal incidentalomas are associated with higher hypertension prevalence and higher risk of atherosclerosis. *J. Endocrinol. Invest.* 2014;37(8):765–8.
- 32.** Imga NN, Elalmis OU, Tuna MM et al. Comparison of echocardiographic findings in patients with nonfunctioning adrenal incidentalomas. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2017;33(6):295–301.
- 33.** Evran M, Akkuş G, Berk Bozdoğan İ et al. Carotid Intima-Media Thickness as the Cardiometabolic Risk Indicator in Patients with Nonfunctional Adrenal Mass and Metabolic Syndrome Screening. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* 2016;22:991–7.
- 34.** Yener S, Baris M, Secil M et al. Is there an association between non-functioning adrenal adenoma and endothelial dysfunction? *J. Endocrinol. Invest.* 2011;34(4):265–70.
- 35.** Androulakis II, Kaltsas GA, Kollias GE et al. Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(8):2754–62.
- 36.** Akkus G, Evran M, Sert M et al. Adipocytokines in Non-functional Adrenal Incidentalomas and Relation with Insulin Resistance Parameters. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets* 2019;19(3):326–32.
- 37.** Wei X-B, Chen F, Huang J-L et al. Novel Risk Biomarker for Infective Endocarditis Patients With Normal Left Ventricular Ejection Fraction- Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2017;82(1):283–8.
- 38.** Akboga MK, Balci KG, Maden O et al. Usefulness of monocyte to HDL-cholesterol ratio to predict high SYNTAX score in patients with stable coronary artery disease. *Biomark. Med.* 2016;10(4):375–83.
- 39.** Yayla KG, Canpolat U, Yayla Ç et al. A Novel Marker of Impaired Aortic Elasticity in Never Treated Hypertensive Patients: Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio. *Acta Cardiol. Sin.* 2017; 33(1):41–9.
- 40.** Aydin E, Ates I, Fettah Arikan et al. The ratio of monocyte frequency to HDL cholesterol level as a predictor of asymptomatic organ damage in patients with primary hypertension. *Hypertens. Res. Off. J. Jpn. Soc. Hypertens.* 2017;40(8):758–64.
- 41.** Çiçek G, Kundi H, Bozbay M et al. The relationship between admission monocyte HDL-C ratio with short-term and long-term mortality among STEMI patients treated with successful primary PCI. *Coron. Artery Dis.* 2016;27(3):176–84.
- 42.** Inonu Koseoglu H, Pazarli AC, Kanbay A et al. Monocyte Count/HDL Cholesterol Ratio and Cardiovascular Disease in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Multicenter Study. *Clin. Appl. Thromb. Off. J. Int. Acad. Clin. Appl. Thromb.* 2018;24(1):139–44.
- 43.** Kanbay M, Solak Y, Unal HU et al. Monocyte count/HDL cholesterol ratio and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46(8):1619–25.
- 44.** Vahit D, Akboga MK, Samet Y et al. Assessment of monocyte to high density lipoprotein cholesterol ratio and lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with metabolic syndrome. *Biomark. Med.* 2017;11(7):535–40.



## ÜÇ BOYUTLU GENOM ORGANİZASYONUNA GENEL BAKIŞ

### OVERVIEW OF THREE DIMENSIONAL GENOM ORGANIZATION

Evrım Suna ARIKAN<sup>1</sup>, Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN<sup>1</sup>, Mustafa SOLAK<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

#### ÖZ

Genomların temel özelliği hücre çekirdeğindeki üç boyutlu topolojik organizasyonudur. "Kromozom alanları" terimi nükleusun belli bölgelerinin belli kromozomlar tarafından kullanılmasını ifade etmektedir. Yani kromozomların nüklear boşlukta rastgele düzenlenmediği, genom içindeki bazı genlerin tercih ettikleri bölgeleri işgal ettikleri tespit edilmiştir. Kromozom alanlarının organizasyonu gen yoğunluğu ve boyutu ile ilişkilidir. Bu durumda gen bakımından zengin kromozomların interior pozisyonları, gen bakımından zayıf kromozomların perifer pozisyonları tercih ettiği rapor edilmiştir. Kromozom alanları ayrıca dinamik yapılardır böylece genler açılacağı zaman periferden interior pozisyona doğru yer değiştirebilirler. İnsan genomunun mekansal organizasyonunun genlerin transkripsiyonel kontrolünde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. DNA ilmeklenmesiyle promotör ve enhansır etkileşimleri temelli çalışmalar gen ekspresyonunun uzakta kromatin temaslarıyla düzenlendiğini göstermiştir. Düzenleyici DNA elemanları ve genlerin hücreye spesifik transkripsiyon düzenleyici programları nasıl yürüttüğü başta gelen araştırma konularındandır. Genetik çalışmalar enhansır promotör birlikteliğinin üç kuralı etrafında tamamlanır: Doğrusal yakınlık durumları, enhansır promotör uyumu ve enhansır aktivitesini bloklayabilen sekansların varlığı. Bu kuralların arkasında yatan moleküler mekanizmaları anlamak için regülatör bölgelerin uzak mesafelerde nasıl faaliyet gösterdiğini bilmeye ihtiyacımız vardır. Herhangi bir hücre tipinin binlerce ya da daha fazla düzenleyici bölge içerdiği bulunmuştur. 200 hücre tipi göz önüne alındığında insan genomunun karmaşık bir düzenleyici sistem olarak çalıştığı görülmektedir. Doğrusal DNA'dan üç boyutlu nükleusa kadar kromatin organizasyonu küçük ve büyük ölçekte çok iyi karakterize edilmiştir ancak ara seviyelerdeki kromatin organizasyonu hakkında bilgilerimiz hala sınırlıdır. Kromozom konformasyonunu yakalama (3C) teknolojilerinin gelişmesi interfaz nükleusunun üç boyutlu kromatin organizasyonuna yeni bakış açısı getirmiştir. Bu derlemede, genomun mekansal organizasyonundan, bu organizasyondaki bazı etkileşimlerden ve son yıllarda yapılan bazı çalışmalardan bahsedilmiştir.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Üç boyutlu genom, Kromozom alanları, Enhansır, İzolatör, Topolojik domainler

#### ABSTRACT

A fundamental property of genomes is their topological organization in the cell nucleus. "Chromosome territories" refer to the use of certain regions of the nucleus by a specific chromosomes. It is determined that, chromosomes are not arranged randomly in the cell space and many genes in the genom occupy preferred areas. The organization of chromosomal domains are associated to gene density and size. In this case, it has been reported that gene-rich chromosomes prefer interior positions and that gene-poor chromosomes prefer peripheral positions. Chromosomal domains are also dynamic structures, so genes can be displaced from the periphery to the interior position when opened. It is known that the spatial organization of the human genome plays an important role in the transcriptional control of genes. Based on studies of promoter and enhancer interactions by DNA looping, it is clear that gene expression is facilitated and regulated through contacts of distal chromatin contacts. The primary research topics are how regulatory DNA elements and genes are wired to properly execute cell-specific transcription regulatory programs. Genetic experiments have uncovered three rules of enhancer-promoter engagement: linear proximity matters, enhancer and promoter compatibility and some sequences exist that can block enhancer activity. To understand the molecular mechanisms behind these rules, we need to know how regulatory sites exert activities over distance. It is found that a given mammalian cell type contains thousands or more regulatory sites. With 200 different cell types, this confirms that our genome harbours a complex regulatory landscape. From linear DNA to the three dimensional nucleus, chromatin organization is well characterized on both the small scale and the very large scale; however, our understanding of the intermediate levels of chromatin organization remains limited. With the advent of chromosome conformation capture (3C) technologies tremendous progress in our understanding of three dimensional chromatin organization of interphase nucleus has been made. In this review, it is mentioned about spatial organization of genom, some interactions in this organisation and some actual studies in recent years.

**KEYWORDS:** Three dimensional genome, Chromosome territories, Enhancer, Insulator, Topological domains

**Geliş Tarihi / Received:** 03.08.2018

**Kabul Tarihi / Accepted:** 25.09.2018

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Dr.Öğr.Üyesi Evrim Suna ARIKAN

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
arikanmt@gmail.com



## GİRİŞ

### Genom Topolojisi

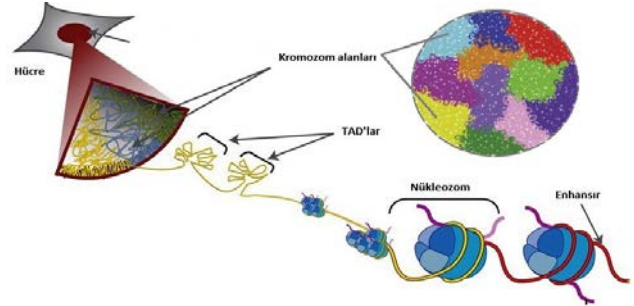
İnsan genomunun mekansal organizasyonunun genlerin transkripsiyonel kontrolünde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (1). Doğrusal DNA'dan üç boyutlu nükleusa kadar kromatin organizasyonu küçük ve büyük ölçekte çok iyi karakterize edilmiş olmakla birlikte, ara seviyelerdeki kromatin organizasyonu hakkındaki bilgilerimiz hala sınırlıdır. En iyi ölçekte, DNA ilk önce nükleozomlarda paketlenmekte ve kromatinin alt birimi olarak tanımlanmaktadır. Ökaryotik nükleozomun yapısı genel olarak korunmuştur: 147 baz çifti uzunluğunda DNA her biri iki kopyadan oluşan H2A, H2B, H3, ve H4 histon proteinlerinin etrafına sarılarak bir okta-meri oluşturur (2). Beşinci histon olan H1 her nükleozomun sonunda bulunan nükleozomlar arası bağlaç bölgedeki DNA'ya bağlanır. Uzun nükleozom zincirleri sekonder helikal kromatin yapısını oluşturmak için daha da sıkışır. Bu silindirik solenoid iplik kromatin organizasyonunun temel birimi olarak görünmektedir. Solenoidler, 100 kb aralıklarla non-histon protein olan iskelet proteinine (scaffold) veya matrikse bağlanarak ilmek veya bölgeler (domain) halinde paketlenir (3). DNA ilmeklerinin varlığı 1980'li yıllarda ilk kez prokaryotlardaki operonlar ve faj çalışmaları sayesinde tanımlanmıştır (4). Bu ilk çalışmalar DNA ilmeklenmesinin transkripsiyonda, replikasyonda ve rekombinasyonda rol oynadığını göstermiştir. Bununla birlikte DNA paketlenmesi ve kromozom yapısının, genom etkileşim özellikleri ve gen ekspresyonunun düzenlenmesini de kapsayan çok geniş bir yelpazede fonksiyonel rolleri olduğu kesinleşmiştir (5, 6). Kromatinin üç boyutlu yapısı oldukça dinamiktir ve hücre bölünmesi, hücre farklılaşma, yaşlanma, hücre yazgısının yeniden programlanması ve kanser gelişimi gibi birçok süreçle ilişkilidir. Son zamanlarda, kromozom konformasyon yakalama teknolojilerini (3C: Chromosome Conformation Capture) kullanılarak, genom mimarisinin dinamikleri, ilişkili proteinler ve kromatinin mekansal organizasyonuna katılan mekanizmalar ve gen ekspresyonu ile ilgili birçok bulgu rapor edilmiştir (7). Genel olarak kromatinin paketlenme seviyesinin, gen ekspresyonunu engelleyen veya

izin veren ortamı sağladığı kabul edilir (8). Bununla birlikte, bu durum gerçekten gen aktivitesi için belirleyici değildir. Gen aktivitesi, kromozomun topolojik birimlerini birleştiren veya etkileyen çoklu faktörler tarafından düzenlenen süreçlerin bir sonucudur. Gerçekten, aynı kromatin durumundaki tüm genlerin transkripsiyon oranı asla aynı değildir (9).

### Kromozom Alanları

Genomların temel hücre biyolojik birimi kromozomdur. 1980'lerde yapılan FISH deneyleri memeli hücrelerinde her bir kromozomun genetik materyalinin nükleusta mekansal olarak sınırlı bölgeleri işgal ettiğini ve tipik olarak kabaca küresel bir şekilde 2-4 µm çapında olduğunu göstermiştir (10). Bu çalışmalar genomun nükleusun üç boyutlu yapısında birkaç hiyerarşik seviyede mekansal olarak düzenlenmekte olduğuna dikkat çekmektedir. Hücre biyolojisinde "kromozom alanları" (chromosome territories) terimi nükleusun belli bölgelerinin belli kromozomlar tarafından kullanılmasını ifade etmektedir (**Şekil 1**).

**Şekil 1:** Kromozom alanları. (71, 72)'den değiştirilerek. TAD: Topological Associated Domains (Topolojik olarak ilişkili domainler).



Bir başka deyişle, kromozomların nükleusta rastgele düzenlenmediği, genom içindeki bazı genlerin diğer bölgelere kıyasla tercihli bölgeleri işgal ettikleri veya nüklear zar, heterokromatin domainler veya nüklear cisimcik gibi nüklear yapıları seçtikleri farkedilmiştir (10-12). Her bir kromozomun mekansal olarak belli alanlarda bulunuyor olması şu soruyu akla getirmektedir: hangi kromozomlar ve dolayısıyla taşıdıkları genler üç boyutlu nükleus içinde rastgele düzenlenmekte veya tercihli bölgeleri işgal etmektedir? (11).

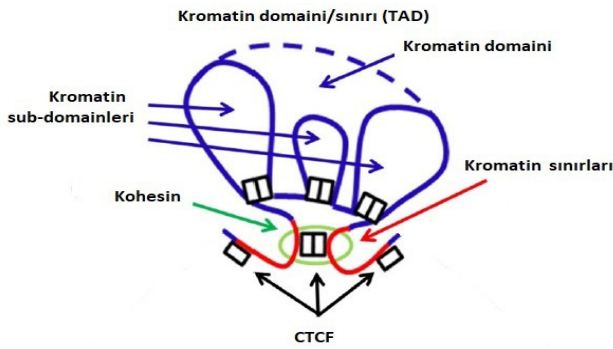
### Kompartımanlaşma

Metafaz esnasında kromatin yüksek seviyede yoğunlaşır ve ışık mikroskopunda görünür hale

gelir. Metafaz kromozomlarının morfolojileri çok iyi tanımlanmış olup şekil ve boyları ile karakterizedir. Buna zıt olarak interfaz kromozomları oldukça gevşek formdadır ve ışık mikroskopu ile ayırt edilememektedir. Ancak yüksek çözünürlükteki mikroskoplarla yapılan çalışmalarda subdomainler içeren kromatin organizasyonunun varlığı ortaya konmuştur (**Şekil 2**) (13).

**Şekil 2:** Kromatin ilmeğinde domain ve sınırlar. (73)'den değiştirilerek.

TAD: Topological Associated Domains (Topolojik olarak ilişkili domainler). CTCF: CCCTC-binding factor.

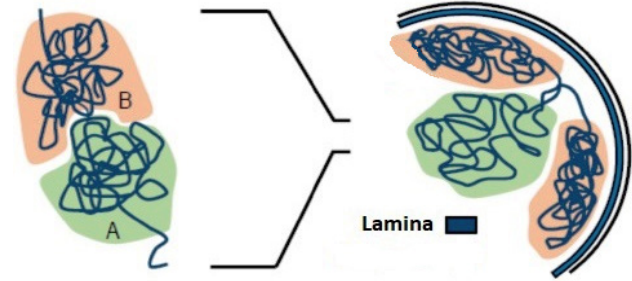


3C teknolojilerinin gelişmesi interfaz nükleusunun üç boyutlu kromatin organizasyonuna yeni bakış açısı getirmiştir. 3C teknolojisi lokuslardaki düzenlemelerin çözülmesi için geliştirilmiştir. Bu teknoloji; mekânsal olarak proksimaldeki DNA dizilerinin çapraz bağlanması ve ligasyonuna dayanır, bunlar daha sonra PCR stratejileri ile tanımlanır ve sayısallaştırılır (14).

Tüm lokus çiftlerini de tek seferde sorgulamak için DNA yakınlık ligasyonu tekniği ile genom boyu yüksek verimli sekanslamayı birleştiren Hi-C tekniği geliştirilmiştir (15). Genomun üç boyutlu mimarisinin tespit edilmesinde kullanılan bu Hi-C teknolojisiyle (16) üretilmiş mekânsal yakınlık haritaları birçok domainin A ve B alt kromozomal kompartımana sahip olduğunu göstermiştir. Kompartıman A açık, ulaşılabilir, aktif olarak transkribe edilen kromatindir. B kompartımanı genom çözü olarak adlandırılmakta ve kapalı kromatini ifade etmektedir (15, 17, 18). Nükleus içinde kromozomların düzenlenme modelinde A kompartımanındaki DNA'nın, iç kısımda halka şeklinde organize olduğu, B kompartımanındaki DNA'nın ise tercihen lamina ve çekirdekçiğin uç kısmıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (19) (**Şekil 3**). Genomun bu şekilde

düzenlenmesi evrimsel olarak korunmuş olup, hem hücre tipi hem de doku tipine spesifiktir (20). Kromozom alanlarının dairesel organizasyonu gen yoğunluğu ve boyutu ile ilişkilidir.

**Şekil 3:** Kompartıman A/B sembolik yerleşimi. (7)'den değiştirilerek.



Bu durumda gen bakımından zengin kromozomların interior pozisyonları, gen bakımından zayıf kromozomların perifer pozisyonları tercih ettiği rapor edilmiştir (21-23). Kromozom alanları ayrıca dinamik yapılar olduğu için genler açılacağı zaman periferden interior pozisyona doğru yer değiştirebilirler (24). Ters durumda genler zıt yönde hareket edebilirler veya pozisyonlarını koruyabilirler (25, 26). Genlerin buldukları kromozom alanlarından interkromatin kompartımana doğru veya komşu kromozom alanına doğru mekan değiştirmesine genellikle çözülmeye başlamış kromatin ilmekleri eşlik eder (20). Orszynowicz ve ark. (27) beyin hücrelerinde yaptıkları kromatin çalışmalarında düzensiz şekli olan kromozom alanlarının artmış transkripsiyon aktivitesine eğilimli olduğunu bulmuşlardır. Transkripsiyon aktivitesi ve kromozom alanının şekli arasındaki ilişkiyi açıklayan bir diğer örnek X kromozomu inaktivasyonudur. Aktif ve inaktif X kromozomu arasındaki karşılaştırmalar, inaktif kopyanın pürüzsüz ve yuvarlak bir yüzeye sahipken, aktif kopyasının daha düzensiz bir yüzeye sahip olduğunu göstermiştir (28). Bu çalışmalar kromozomların farklı hücrelerde farklı konformasyonlara sahip olduğunu ve aktif kromatin olan A kompartımanı ile inaktif olan B kompartımanının hem kromozom içinde hem de global olarak nükleus içinde mekânsal olarak ayrıldığını göstermektedir. Önemli olarak A/B kompartıman organizasyonu sadece interfaz hücrelerinde gözlenir. Mitoz esnasında kromatin yapısı yeniden düzenlenir (18, 29, 30). Senkronize hücrelerde yapılan Hi-C

çalışmaları profaza girdikten dakikalar sonra kromozomların A/B kompartıman özelliklerini kaybettiğini ortaya koymuştur. Bu durum şu soruyu akıllara getirmektedir: Kompartıman yapısı sonra nasıl yeniden düzenlenmektedir? (31).

### **Yakınlık Durumu**

İnsan kromozomları ele alındığında bir kromozom üzerindeki herhangi iki bölgenin birbirleriyle temas etme olasılığı, farklı bir kromozom üzerindeki başka bir bölgeyle temas etme olasılığından daha yüksektir (15). Hi-C tekniği ile ilişkili genom konformasyon yakalama tekniği kullanılarak *Drosophila melanogaster*'in genom haritalanmasının sistematik analizleri yapılmıştır. Buna göre, baskılanmış domainlerin çoğunlukla aynı kromozom kolu üzerindeki diğer inaktif domainlerle etkileşim halinde olduğu, aktif domainlerin ise hem aynı kromozom kolu, hem farklı kromozom kolu hem de farklı kromozomlar üzerindeki aktif domainlerle etkileşim halinde olduğu rapor edilmiştir (31). Bu gözlemler, inaktif alanların, kromozomun iç kısmını veya iskeletini oluşturabildiğini gösterirken, aktif alanların, aynı veya farklı kromozomlar üzerindeki diğer aktif bölgelere temas etmek için bölgeden dışarı uzanabileceğini göstermektedir (5).

### **Genomdaki Regülatör DNA Bölgeleri**

Genetik çalışmalar enhansır promotör birlikteliğinin üç kuralı etrafında tamamlanır: Doğrusal yakınlık durumları, enhansır promotör uyumu ve enhansır aktivitesini bloklayabilen sekansların varlığı. Bu kuralların arkasında yatan moleküler mekanizmaları anlamak için regülatör bölgelerin uzak mesafelerde nasıl faaliyet gösterdiğini bilmeye ihtiyacımız vardır (32). DNA molekülleri memeli nükleusu içinde sıkıca paketlenmektedir ve nükleozom ötesindeki kromatin organizasyonu hakkında az şey bilinmektedir. Kromozom katlanma prensiplerinin karmaşıklığı ve transkripsiyonel regülasyonu nasıl şekillendirdiği hakkında yapılan çalışmalarla yeni bilgilere ulaşılmaktadır. İlerleyen teknolojik gelişmeler, ilmekler halinde kromatin katlanmasının farklı kromozomlar üzerindeki lokusları bir araya getirdiğini ortaya çıkarmış-

tır. Bu incelemeler genlerin diğer kromozomlar üzerindeki regülatör elemanlarla trans halinde düzenlenebileceği hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur (33). Nitekim genlerin, promotörlerin, enhansırların, diğer fonksiyonel bölgelerin lokalizasyonları ile ekspresyon seviyeleri arasında ilişki olduğu bilinmektedir (34-37).

Genom içindeki regülatör DNA sekansları çeşitli metodlarla belirlenebilir. Geleneksel olarak in vitro tanımlama analizleri yapılmakta ve rapor-tör bir gen taşıyan plazmide izole edilen sekans elemanı yerleştirilmektedir. Hücre içine trans-fekte edildikten sonra transkripsiyonu aktive etmekte, baskılamakta veya bir aktivatör ve gen promotörü arasına yerleştiğinde transkripsiyonel aktivasyonu nötralize etmektedir. Buna göre regülatör DNA sekansları enhansır veya izolatör vs. olarak sınıflandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda herhangi bir hücre tipinin binlerce ya da daha fazla regülatör DNA sekans bölgeleri içerdiği belirlenmiştir. 200 hücre tipi göz önüne alındığında insan genomunun karmaşık bir düzenleyici ortam olarak çalıştığı görülmektedir (32).

### **Karmaşık Düzenleyici Ortam**

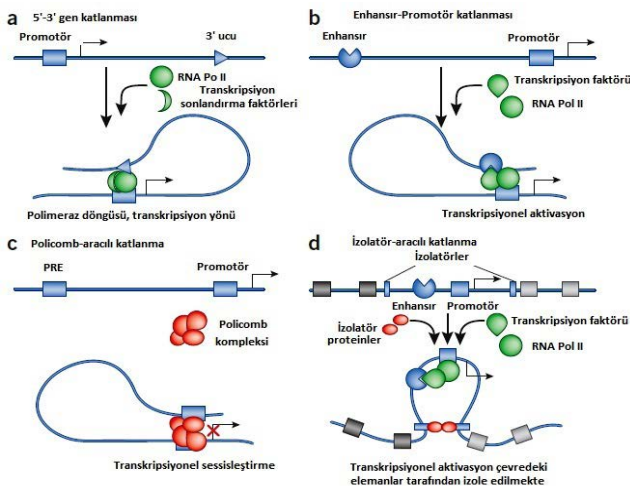
Düzenleyici ortam kavramı ilk defa Hox lokuslarının etrafındaki düzenleyici sekansların kompleks organizasyonunu tanımlamak için ortaya atılmıştır (38). Genomda bir gen doğru zaman ve doğru yerde nasıl eksprese olmaktadır? İnsan vücudunda aynı genoma sahip, her biri farklı morfoloji ve fonksiyonda olan 200'ün üzerinde farklı hücre tipi bulunmakta ve bu farklılıklar hücreye spesifik gen düzenleyici programlarla yönlendirilmektedir. Bu programların düzgün çalışması sadece protein kodlayan genlere değil, genler içindeki ve etrafındaki kodlanmayan sekanslara da bağlıdır. Transkripsiyonel kontrolü anlamak için genomun kodlanmayan kısmına yoğunlaşan çalışmalar, promotör ve enhansır arasındaki ilişkinin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Şimdiye kadar bu çalışmalarda küme içindeki her bir özgün genin transkripsiyonunu zaman ve mekanda nasıl koordine ettiğini anlamak için Hox ve globin lokusları gibi gen kümelerine yoğunlaşmıştır (32).



DNA ilmeklenmesiyle promotör ve enhansır etkileşimleri temelli çalışmalar gen ekspresyonunun uzaktaki kromatin temaslarıyla düzenlendiğini göstermiştir (39).

Transkripsiyon için doğrudan fonksiyonel sonuçları olan dört tip ilmek mevcuttur (40): Birinci tip, transkripsiyon sonlandırma bölgesiyle transkribe edilen genlerin 5' ucuna katılır. Bu tip ilmekler RNA Pol II'nin terminasyon sonlanma bölgesinden tekrar promotöre dönmesine izin vermektedir. Böyle 5' ucu ilmeklerinin varlığı kısa süreli represyondan sonra gen transkripsiyonunun hızlı şekilde aktive olma yeteneğiyle ilişkilidir (41). Bir diğer fonksiyonu ise protein kodlayan genlerin transkripsiyonunu doğrudan arttırmasıdır (**Şekil 4a**) (42). Düzenleyici ilmeklerin ikinci tipi, uzak bir noktadaki enhansırı promotörle temas haline getirmektedir.  $\beta$ -globin lokus kontrol bölgesi (LCR: Locus Control Region) bu tip ilmeklerin birçok örneğinin ilkidir (**Şekil 4b**) (43). İlmekli transkripsiyonel regülasyonun üçüncü tipi, distaldeki gen promotörlerine ulaşmak için polycomb cevap elementleri içeren bölgelerin katlanması yoluyla polycomb bağımlı represyondur. Polycomb-aracılı katlanmanın net sonucu aktivasyon yerine gen sessizleşmesi olsa da katlanma etkileşimlerine rehberlik eden moleküler mekanizmalar temel olarak farklı değildir (**Şekil 4c**) (44). Dördüncü tip ilmek etkileşimi CCCTC-bağlayıcı faktör (CTCF: CCCTC-binding factor) ve kohesin gibi izolatör bağlayıcı proteinleri içermektedir. İzolatörler, promotör ve enhansır arasına yerleştiklerinde de enhansırların promotörü aktive etmesini engelleyen kritik elementler olarak tanımlanmaktadır (**Şekil 4d**) (45).

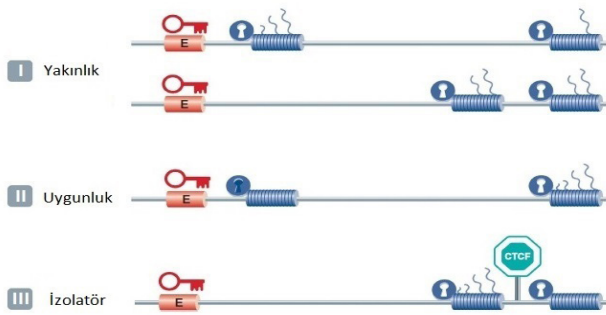
**Şekil 4:** Transkripsiyon düzenleyici ilmeklerin dört tipi. (5)'den değiştirilerek.



Genellikle enhansırların cis durumunda en yakın gen üzerinde etkili olduğu varsayılmaktadır ve çoğu durumda bu doğrudur. Lineer DNA dalı üzerindeki yakınlık veya genomik sıra, seçicilik için temel belirleyicidir (**Şekil 5I**). Plazmid temelli rekabet analizlerinde ortak enhansırla aktive edilen proksimal genlerin distalde bulunan genlere göre avantajlı olduğu gösterilmiştir (46). Kromozomal durumda da transkripsiyonel regülasyon aynı kuralla işlemektedir (47). Regülatör bölgeye doğrusal yakınlık her ne kadar iyi belirleyici olsa da bazı durumlarda enhansırın yakınındaki geni atlayıp özellikle daha uzaktaki gen için aktive olduğu durumlar mevcuttur (48). Örneğin erken embriyonun desenlenmesinde önemli olan Sonic Hedgehog geninin (*SHH*) enhansırı 1Mb uzaklıktadır. Neden enhansırlar daima yakındaki genin aktivasyonu için değil de bazen tercihli olarak daha uzaktaki genlerin aktivasyonunda çalışmaktadır? (32). Örneğin bazen bir enhansır aktif olduğu bir dokuda promotöre ulaşabilir olmamasından dolayı geni atlayabilir.  $\beta$ -globin lokusunda, LCR'ler sadece  $\beta$ -globin genleri üzerinde etki eder ve potansiyel olarak izolatör bölgeler bozulsun bile tamamen yakınındaki koku reseptör genlerini atlar (49). LCR ayrıca gelişimin daha sonraki basamaklarında daha uzaktaki yetişkin  $\beta$ -globin genleri üzerinde tam olarak etki etmek için yakınındaki fetal globin genlerini atlar. Belki de inaktivite veya promotöre ulaşamaz olması, düzenleyici bölgelerin yakınındaki genleri atlama için bir sebep olabilir (**Şekil 5II**). (32). Regülatör sisteminin varsayılan hedef genden daha fazla geni tesadüfen aktive ettiği düşünülebilir. Örneğin B-hücresine spesifik insan immünooglobulin beta geni (*Ig $\beta$* ) veya *CD79b* yüksek seviyede eksprese edilmektedir, fakat muhtemelen fonksiyonel değildir. Hipofiz dokusunda daha uzakta bulunan büyüme hormonu geni (*hGH*) üzerinde etki eden LCR bölgesine doğrusal yakınlığından dolayı eksprese edildiği öne sürülmüştür (50). Benzer fenomen birçok housekeeping genin bulunduğu yoğun gene sahip kromozomal bölgeler için de ortaya atılmıştır. Gen ekspresyon seviyelerinin belirlenmesi için lokus civarındaki 500kb'lik bölge analiz edilmiş ve 300kb uzaklıkta bulunan gama-fosfatların transferini katalize eden Nucleoside Diphosphate Kinase geninin (*NME4*),  $\alpha$ -globin

genlerinin aktif olduğu kırmızı kan hücrelerinde upregüle olduğu (ekspresyonunun arttığı) rapor edilmiştir.  $\alpha$ -globin regülatör bölgelerinin bundan sorumlu olduğu ve *NME4* geninin bu enhansırlar için  $\alpha$ -globin geniyle rekabet halinde olduğu rapor edilmiştir (51). Bu verilerin hepsi değerlendirildiğinde dokuya spesifik genlerin her zaman gerçek hedef genlerin transkripsiyonunu aktive etmediği, yakınında bulunan fakat ilişkili olmadığı genlerin de transkripsiyonunu aktive ettiği ortaya konmuştur.

**Şekil 5:** Enhansır-Promotör etkileşim örnekleri. (32)'den değiştirilerek. E: Enhansır. CTCF: CCCTC-binding factor (izolatör).



### Topolojik Olarak İlişkili Domainler

Hi-C tekniği ile yapılan analizlerle küçük domainlerin varlığı öne sürülmüş ve kompartımanların yaklaşık bir megabaz uzunluğunda kondanse yapılar bölündüğü varsayımına neden olmuştur. Bu yapılar "topolojik olarak ilişkili domainler (TADs: Topological Associated Domains)" veya "topolojik domainler" olarak isimlendirilmiştir (52, 53). Prensipinde Hi-C tüm genom boyunca ilmekleri tespit etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, bunu başarmak için, çok büyük veri setleri ve titiz hesaplama yöntemleri gereklidir. İlaveten, yüksek çözünürlüklü Hi-C analizleri TAD'lar içinde alt TAD yapılarının (veya kromatin ilmeklerinin) olduğunu ortaya koymuştur (54, 55) (Şekil 2). TAD yapıları mitozda kaybolur ancak G1 fazında yeniden oluşur (18). TAD'lar hücre çeşitleri ve türler arasında oldukça kararlı yapıda olduklarından fonksiyonel öneme sahiptir. Genomun TAD'lara ayrılması enhansırların hedef promotörleriyle nasıl etkileşim haline geldiğinin anlaşılmasını sağlayabilir. Kromatin etkileşimlerinin TAD'larla sınırlandırılabilceği rapor edilmiştir (56). Aynı TAD içindeki genler transkripsiyonel olarak koreledir (57). TAD sınırlarının ortadan kalkması gen ekspresyon paternlerini değiştirmektedir (53).

### İzolatörler

İzolatör elemanların keşfine ilk yol açan fikir genomun her biri bağımsız regülatör aktiviteye sahip fiziksel olarak ayrılmış kromatin domainlerine ayrılmış olması fikridir. Bu nedenle bu domainler arasında düzenleyici etkileşimi engelleyen sınırların olması gerekmektedir. Bu hipotezi test etmek için yapılan analizlerde "izolatörler" olarak tanımlanan yeni bir düzenleyici sınıf tanımlanmıştır. Memelilerde özellikle CCCTC-bağlayıcı faktör (CTCF: CCCTC-binding factor) olarak isimlendirilen proteinin izolatör aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (58). CTCF bölgelerinin mekânsal olarak ayrılan kromatin domain sınırlarında lokalize olduğu ve bu izolatör sekansların kromozom topolojisini güçlü şekilde etkilediği öne sürülmektedir (59) (Şekil 2). İn vitro raportör denemelerde CTCF DNA'ya bağlanmakta ve bir enhansır blokeri gibi çalışmaktadır (Şekil 5, III). İn vivo'da CTCF bağlanma bölgeleri insan ve fare  $\beta$ -globin genleri ve X kromozomu üzerinde X inaktivasyonundan kaçan genler gibi aktif genlerin hemen yanında veya baskılanmış kromatin etrafında bulunabilirler (60). CTCF ayrıca H19-Igf2 lokusunda imprintlenmiş gen ekspresyonuna aracılık etmek için allele spesifik bir enhansır blokeri gibi işlev görmektedir (61). Genom boyu bağlanma bölgelerinin profilini elde etmek için yapılan çalışmalarda insan genomunda yaklaşık 20.000-87.000 arasında CTCF bağlanma bölgesinin olduğu gösterilmiştir (62, 63). Bunun anlamı ortalama her 35-155 kb'de bir CTCF bağlanma bölgesinin varlığıdır. Kromozomal bölgelerin hücre nükleusunun periferi veya iç kısmında tercihi olarak lokalize olmasını sağlayan lamina ile ilişkili veya ilişkili olmayan domainler arasındaki sınırdaki yoğunlaşmış durumdadırlar (59). Dahası CTCF bölgeleri tarafından ayrılan genler gen ekspresyonları bakımından büyük ölçüde azalmış korelasyon göstermektedirler (64).

### Kohesinler

CTCF genomik bağlanma bölgeleriyle kohesin arasında önemli çalışmalar mevcuttur (65, 66). Kohesin kompleksi mitoz esnasında kardeş kromatidlerin kohezyonunu sağlayarak mitoz esnasında önemli bir rol oynar. Bununla birlikte, DNA tamir mekanizması, homolog rekombinasyon ve en önemlisi de genomun cis-regülatör elemanları arasındaki uzun mesafeli



etkileşimlere katılmaktadır. Kohesin kompleksi, SMC1, SMC3, RAD21 ve STAG1 /STAG2'den oluşan bir evrimsel korunmuş multimerik protein kompleksidir (67). Kohesin bağlanma noktaları genom boyu CTCF bağlanma noktalarıyla katlanmaktadır (66). Bunların çoğu hücre tipi ve türü arasında korunmuştur (68). Bu durum da TAD sınırlarının hücre tipleri boyunca korunmasını potansiyel olarak açıklamaktadır (54).

## SONUÇ

Makale boyunca bahsedildiği gibi, doğal DNA hem kendi içinde hem de bulunduğu mekanda belli bir mimariye sahiptir. Bu yapı ve organizasyon içindeki dinamikler, temaslar, katlanmalar, kompartımanlaşmalar vs. hücrenin doğru çalışması için gereklidir. Uluslararası İnsan Genom Sekanslama Konsorsiyumu (69) tarafından insan genomunun tamamen sekanslanması, genomun barındırdığı potansiyel için sadece kısmi bilgiler sağlamıştır. Kromatin etkileşimlerini belirlemek için geliştirilen yeni teknolojilerle dinamik genom organizasyonunun fonksiyonel önemi ve potansiyeli çalışılmaya devam edilmektedir.

Eagen (70), kromozom mimarisinin kuralları ile ilgili makalesinde halen cevaplanması gereken bazı sorulara dikkat çekmiştir. Örneğin; TAD'lar içinde domainler arası temasların fiziksel doğası nedir? TAD sınırları nasıl oluşturulmaktadır? Genomik aralıkları farklı kompartımanlar ve sub-kompartımanlara ayıran biyokimyasal kuvvetler nelerdir? CTCF'nin ilmekleri stabilize etmek için hangi moleküller etkileşimlere ihtiyaç vardır? İlmekler ve kompartımanlaşma biyolojik fonksiyonu nasıl etkilemektedir? Bu konuyla ilgili cevaplanacak birçok soru mevcuttur. Soruların cevapları ve potansiyelin büyüklüğü, ancak genomun tamamen deşifre edilmesiyle anlaşılacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Bickmore W. The spatial organization of the human genome. Annual review of genomics and human genetics. 2013;(14):67–84.
2. Luger K, Mäder AW, Richmond, RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. Nature 1997;(389):251–260.
3. Robert L. Nussbaum, Roderick R McInnes, Huntington F Willard, Thomson-Thompson Tıbbi Genetik Kitabı 2005, Güneş Kitabevi, Ankara

4. Schleif R. DNA looping. Annual review of biochemistry. 1992;(61):199–223.
5. Cavalli G, Misteli T. Functional implications of genome topology. Nat Struct and Mol Biol 2013; (20):290–299.
6. Feng S, Cokus SJ, Schubert V, Zhai J, Pellegrini M, Jacobsen SE. Genome-wide Hi-C analyses in wild-type and mutants reveal high-resolution chromatin interactions in Arabidopsis. Mol Cell 2014;(55):694–707.
7. Sun L, Yu R and Dang W. Chromatin Architectural Changes during Cellular Senescence and Aging. Genes 2018;(9):211; Doi:10.3390/genes9040211
8. Kharchenko PV, Alekseyenko AA, Schwartz YB, et al. Comprehensive analysis of the chromatin landscape in Drosophila melanogaster. Nature 2011;(471):480–485.
9. Gierman HJ, Indemans MHG, Koster J et al. Domain-wide regulation of gene expression in the human genome. Genome Res 2007;(17):1286–1295.
10. Lanctot C, Cheutin T, Cremer M, Cavalli G, Cremer T. Dynamic genome architecture in the nuclear space: regulation of gene expression in three dimensions. Nat Rev Genet 2007;(8):104–115.
11. Misteli T. Beyond the sequence: Cellular organization of genome function. Cell 2007;(128):787–800.
12. Rajapakse I, Groudine M. On emerging nuclear order. J Cell Biol 2011;(192):711–721.
13. Cremer T, Cremer M. Chromosomal territories. Cold Spring Harb Perspect Biol 2010;(2):a003889. doi:10.1101/cshperspect.a003889
14. Dekker J, Rippe K, Dekker M, Kleckner N. Capturing chromosome conformation. Science 2002;(295):1306–1311
15. Lieberman-Aiden E, van Berkum NL, Williams L, et al. Comprehensive mapping of long-range interactions reveals folding principles of the human genome. Science 2009;(326):289–293.
16. Van Berkum NL, Lieberman-Aiden E, Williams L, et al. Hi-C: a method to study the three-dimensional architecture of genomes. J Vis Exp 2010;May 6;(39). pii: 1869. doi: 10.3791/1869.
17. Dekker J, Marti-Renom MA, Mirny LA. Exploring the three-dimensional organization of genomes: interpreting chromatin interaction data. Nat Rev Genet 2013;(14):390–403.
18. Naumova N, Imakaev M, Fudenberg G, et al. Organization of the mitotic chromosome. Science 2013;(342):948–953.
19. Serizay J, Ahringer J. Genome organization at different scales: nature, formation and function. Curr Opin Cell Biol 2018;(52):145–153.
20. Meaburn KJ, Misteli T. Cell biology: chromosome territories. Nature 2007; 445(7126):379–781.

- 21.** Mayer R, Brero A, von Hase J, Schroeder T, Cremer T, Dietzel S. Common themes and cell type specific variations of higher order chromatin arrangements in the mouse. *BMC Cell Biol.* 2005;(6):44.
- 22.** Tanabe H, Habermann FA, Solovei I, Cremer M, Cremer T. Non-random radial arrangements of interphase chromosome territories: evolutionary considerations and functional implications. *Mutat Res* 2002; 504(1-2):37-45.
- 23.** Sun HB, Shen J, Yokota H. Size-dependent positioning of human chromosomes in interphase nuclei. *Biophys J* 2000; 79(1):184-90.
- 24.** Chuang C, Carpenter AE, Fuchsova B, Johnson T, de Lanerolle P, Belmont AS. Long-range directional movement of an interphase chromosome site. *Curr Biol* 2006; 16(8):825-31.
- 25.** Galiová G, Bártová E, and Kozubek S. Nuclear topography of beta-like globin gene cluster in IL-3-stimulated human leukemic K-562 cells. *Blood Cells Mol Dis* 2006;33(1):4-14.
- 26.** Foster HA, Bridger JM. The genome and the nucleus: a marriage made by evolution. *Genome organisation and nuclear architecture.* *Chromosoma* 2005;114(4):212-29.
- 27.** Orsztynowicz M, Lechniak D, Pawlak P, et al. Changes in chromosome territory position within the nucleus reflect alternations in gene expression related to embryonic lineage specification. *PLoS ONE* 2017;(12)e0182398. [
- 28.** Eils R, Dietzel S, Bertin E, Schrock E. Three-dimensional reconstruction of painted human interphase chromosomes: Active and inactive X chromosome territories have similar volumes but differ in shape and surface structure. *J Cell Biol* 1996;(135):1427-1440.
- 29.** Croft JA, Bridger JM, Boyle S, Perry P, Teague P, Bickmore WA. Differences in the localization and morphology of chromosomes in the human nucleus. *J Cell Biol* 1999;(145):1119- 1131.
- 30.** Gibcus JH, Samejima K, Goloborodko A, et al. A pathway for mitotic chromosome formation. *Science* 2018;6135.
- 31.** Sexton T, Yaffe E, Kenigsberg E et al. Three-dimensional folding and functional organization principles of the *Drosophila* genome. *Cell* 2012;(148):458-472.
- 32.** Splinter E, de Laat W. The complex transcription regulatory landscape of our genome: control in three dimensions. *EMBO J* 2011;(30):4345-4355.
- 33.** Williams A, Spilianakis CG, Flavell RA. Interchromosomal association and gene regulation in trans. *Trends Genet* 2010;(26):188-197.
- 34.** Yu H, Zhu S, Zhou B, Xue H, Han JD. Inferring causal relationships among different histone modifications and gene expression. *Genome Res* 2008;(18):1314-1324.
- 35.** Bock C, Lengauer T. Computational epigenetics. *Bioinformatics* 2008;(24):1-10.
- 36.** Roy S, Ernst J, Kharchenko PV, et al. Identification of functional elements and regulatory circuits by *Drosophila* modENCODE. *Science* 2010;(330):1787-1797.
- 37.** Gerstein MB, Lu ZJ, Van Nostrand EL, et al. Integrative analysis of the *Caenorhabditis elegans* genome by the modENCODE project. *Science* 2010;(330): 1775-1787.
- 38.** Spitz F, Gonzalez F, Duboule D. A global control region defines a chromosomal regulatory landscape containing the *HoxD* cluster. *Cell* 2003;(113): 405-417.
- 39.** Denholtz M, Plath K. Pluripotency in 3D: Genome organization in pluripotent cells *Curr Opin Cell Biol.* 2012;December;24(6):793-801.
- 40.** Hou C, Corces VG. Throwing transcription for a loop: expression of the genome in the 3D nucleus. *Chromosoma* 2012;(121):107-116.
- 41.** Tan-Wong SM, Wijayatilake HD, Proudfoot NJ. Gene loops function to maintain transcriptional memory through interaction with the nuclear pore complex. *Genes* 2009;(23):2610-2624.
- 42.** Tan-Wong SM, J B. Zaugg JB, Camblong J. et al. Gene loops enhance transcriptional directionality. *Science* 338, 671-675 (2012).
- 43.** Tolhuis B, Palstra RJ, Splinter E, Grosveld F, de Laat W. Looping and interaction between hypersensitive sites in the active beta-globin locus. *Mol Cell* 2002;(10):1453-1465.
- 44.** Breiling A, Turner BM, Bianchi ME, Orlando V. General transcription factors bind promoters repressed by Polycomb group proteins. *Nature* 2001;(12):651-655 .
- 45.** Yang J, Corces VG. Insulators, long-range interactions, and genome function. *Curr Opin Genet Dev* 2012;(22):86-92.
- 46.** De Villiers J, Olson L, Banerji J, Schaffner W. Analysis of the transcriptional enhancer effect. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1983;47(Part 2): 911-919.
- 47.** Dillon N, Trimborn T, Strouboulis J, Fraser P, Grosveld F. The effect of distance on long-range chromatin interactions. *Mol Cell* 1997;(1):131-139.
- 48.** De Laat W, Grosveld F. Spatial organization of gene expression: the active chromatin hub. *Chromosome Res* 2003;(11):447-459.
- 49.** Splinter E, Heath H, Kooren J, et al. CTCF mediates long-range chromatin looping and local histone modification in the beta-globin locus. *Genes Dev* 2006;(20): 2349-2354.

- 50.** Cajiao I, Zhang A, Yoo EJ, Cooke NE, Liebhaber SA. Bystander gene activation by a locus control region. *EMBO J* 2004;(23):3854–3863.
- 51.** Lower KM, Hughes JR, De Gobbi M, et al. Adventitious changes in long-range gene expression caused by polymorphic structural variation and promoter competition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;(106):21771–21776.
- 52.** Dixon J, Selvaraj S, Yue F, et al. Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions. *Nature* 2012;(485):376–380.
- 53.** Nora E, Lajoie B, Schulz E, et al. Spatial partitioning of the regulatory landscape of the X-inactivation centre. *Nature*. 2012;(485):381–385.
- 54.** Phillips-Cremins JE, Sauria ME, Sanyal A, et al. Architectural Protein Subclasses Shape 3D Organization of Genomes during Lineage Commitment *Cell* 2013;(153):1281–1295.
- 55.** Rao SS, Huntley MH, Durand NC et al. A 3D Map of the Human Genome at Kilobase Resolution Reveals Principles of Chromatin Looping. *Cell* 2015;(162)3:687–688.
- 56.** Jin F, Li Y, Dixon JR, et al. A high-resolution map of the three-dimensional chromatin interactome in human cells. *Nature* 2013;(503):290–294.
- 57.** Flavahan WA, Drier Y, Liao BB, et al. Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature*. 2015;529(7584):110–114.
- 58.** Bell AC, West AG, Felsenfeld G. The protein CTCF is required for the enhancer blocking activity of vertebrate insulators. *Cell* 1999;(98):387–396.
- 59.** Guelen L, Pagie L, Brasset E, et al. Domain organization of human chromosomes revealed by mapping of nuclear lamina interactions. *Nature* 2008;(453):948–951.
- 60.** Filippova GN, Cheng MK, Moore JM, Tet al. Boundaries between chromosomal domains of X inactivation and escape bind CTCF and lack CpG methylation during early development. *Dev Cell* 2005;(8):31–42.
- 61.** Hark AT, Schoenherr CJ, Katz DJ, Ingram RS, Levorse JM, Tilghman SM. CTCF mediates methylation-sensitive enhancer-blocking activity at the H19/Igf2 locus. *Nature* 2000;(405):486–489.
- 62.** Barski A, Cuddapah S, Cui K, et al. High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 2007;(129):823–837.
- 63.** Kunarso G, Chia NY, Jeyakani J, et al. Transposable elements have rewired the core regulatory network of human embryonic stem cells. *Nat Genet* 2010;(42): 631–634.
- 64.** Xie X, Mikkelsen TS, Gnirke A, Lindblad-Toh K, Kellis M, Lander ES. Systematic discovery of regulatory motifs in conserved regions of the human genome, including thousands of CTCF insulator sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;(104): 7145–7150.
- 65.** Parelho V, Hadjur S, Spivakov M, et al. Cohesins functionally associate with CTCF on mammalian chromosome arms. *Cell* 2008;(132): 422–433.
- 66.** Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, et al. Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature* 2008;(451):796–801.
- 67.** Smith JS, Savage KI, Thompson A, Mills KI. Loss of Function Cohesin Complex Gene Mutations Create Neomorphic Cell States Advantageous to Oncogenesis *Blood* 2016;(128):1564–1565.
- 68.** Schmidt D, Schwalie PC, Wilson MD, et al. Waves of retrotransposon expansion remodel genome organization and CTCF binding in multiple mammalian lineages. *Cell*. 2012;(148):335–348.
- 69.** International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 2004;(431):931–945.
- 70.** Eagen KP. Principles of Chromosome Architecture Revealed by Hi-C. *Trends Biochem Sci* 2018;(43)No.6: 469–478.
- 71.** Aranda S, Mas G, and Di Croce L. Regulation of gene transcription by Polycomb proteins *Sci Adv* 2015;(1):no. 11, e1500737. doi: 10.1126/sciadv.1500737.
- 72.** Bodnar MS, Spector DL. Chromatin Meets Its Organizers. *Cell* 2013;153(6):1187–1189.
- 73.** Bernardi G. Chromosome Architecture and Genome Organization. *PLoS ONE*. 2015;10(11):e0143739. doi: 10.1371/journal.pone.0143739.