



Medical Journal of
Süleyman Demirel University

Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dergisi

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi

Medical Journal of Süleyman Demirel University Faculty of Medicine
SDÜ Tıp Fak Derg / Med J SDU

Yılda dört sayı (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanan 'peer review' yöntemiyle çalışan hakemli dergidir.

Bu dergi DOAJ, EBSCO, Infobase Index, CiteFactor, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline, tarafından indekslenmektedir.
This journal is indexed by DOAJ, EBSCO, Infobase Index, CiteFactor, Tr-Dizin, Türkiye Atıf Dizini, Türk Medline.

Sahibi / Owner

Süleyman Demirel Üniversitesi Adına
On Behalf of Suleyman Demirel University
Prof. Dr. Alim KOŞAR
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı
Suleyman Demirel University Dean of Faculty of Medicine

Editör / Editor

Prof. Dr. Alim KOŞAR

Yardımcı Editör / Associate Editor

Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN

İstatistik Editörü / Statistics Editor

Prof. Dr. Hikmet ORHAN

Yayın Yürütme Kurulu / Editorial Board

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU
Prof. Dr. Mekin SEZİK
Prof. Dr. Taylan OKSAY
Prof. Dr. Rasih YAZKAN
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ
Doç. Dr. Levent DUMAN
Doç. Dr. Kanat GÜLLE
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ
Doç. Dr. Selma KORKMAZ
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN

Grafik Tasarım / Graphic Design

Öğr. Gör. Serdağ DAĞLI

Sekreteryası / Editorial Office

Şef Hakkı IŞIK

Başvuru Adresi / Application Address

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi Sekreterliği

Baskı / Press

SDÜ Basımevi / ISPARTA

SDÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı / 32260 ISPARTA
Tel: 0 246 2113714 - 2113230 - Faks: 0 246 2371165
sdu.tip.dergi@sdu.edu.tr - http://dergipark.gov.tr/sdutfd



Uluslararası Danışma Kurulu / International Advisory Board

(Alfabetik sıra ile / In alphabetical order)

-
- Prof. Dr. Alim KOŞAR (Türkiye)
Doç. Dr. A. Meriç ÜNAL (Türkiye)
Dr. Arjan Kortholt (Hollanda)
Prof. Dr. Dariusz Patkowski (Polonya)
Dr. Edin Kabil (Bosna Hersek)
Prof. Dr. Emin Ergen (Katar)
Dr. Öğr. Üyesi Emine Elif ÖZKAN (Türkiye)
Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU (Türkiye)
Prof. Dr. Figen Sevgican Pedersen (Norveç)
Prof. Dr. Füsün Özer (Amerika Birleşik Devletleri)
Dr. Öğr. Üyesi Giray KOLCU (Türkiye)
Doç. Dr. Hakan KORKMAZ (Türkiye)
Prof. Dr. Hikmet ORHAN (Türkiye)
Doç. Dr. Işıl Aras (Amerika Birleşik Devletleri)
Doç. Dr. İbrahim Metin ÇİRİŞ (Türkiye)
Doç. Dr. İnci Meltem ATAY (Türkiye)
Doç. Dr. Kanat GÜLLE (Türkiye)
Doç. Dr. Levent DUMAN (Türkiye)
Dr. Lavorgna Luca (İtalya)
Prof. Dr. Mekin SEZİK (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap SAVRAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Mukadder İnci BAŞER KOLCU (Türkiye)
Prof. Dr. Mustafa NAZIROĞLU (Türkiye)
Doç. Dr. Nilgün GÜRBÜZ (Türkiye)
Prof. Dr. Pakize KIRDEMİR (Türkiye)
Prof. Dr. Rasih YAZKAN (Türkiye)
Dr. Öğr. Üyesi Sabriye ERCAN (Türkiye)
Doç. Dr. Selma KORKMAZ (Türkiye)
Dr. Sherief Elzahar (Mısır)
Prof. Dr. Taylan OKSAY (Türkiye)
Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ (Türkiye)

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi Yazım Kuralları

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi (SDÜ Tıp Fak Derg) Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Dergi; yılda dört sayı olarak Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında yayınlanır.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi; bağımsız, tarafsız ve çift-kör değerlendirme ilkelerine sahip uluslararası, bilimsel, açık erişim, çevrimiçi / basılı bir dergidir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde; sağlık bilimleri alanındaki klinik ve deneysel araştırmalar, derlemeler, vaka takdimleri, editöre mektuplar, dergimizde yayınlanan yazılarla ilgili görüşler ve tecrübeleri içeren yazılar yayınlanabilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nin dili Türkçe ve İngilizcedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi uluslararası (DOAJ, EBSCO) ve ulusal (TR Dizin) hakemli dergi statüsündedir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen ve dergide yayınlanan makalelerden hiçbir ücret talep edilmemektedir. Dergide yayınlanan makaleler için yazarlara telif ücreti ödenmemektedir.

Yazarların kimlik bilgileri ve e-posta adresleri hiçbir şekilde başka amaçlar için kullanılmamaktadır.

Derginin yayın ve editöryal süreçleri Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Kurulu (ICMJE) yönergesine göre yürütülmektedir. Dergi, bilimsel süreli yayınların şeffaflık ve mükemmellik ilkelelerine uyar (doaj.org/bestpractice).

Bir yazının yayın için kabul edilmesinde en önemli kriterler özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve alıntı potansiyelinin varlığıdır. Dergide yayınlanmak üzere gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere gönderilmemiş olmalıdır. Bir kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar organizasyonun adı, yeri ve tarihi belirtilmek şartı ile kabul edilebilir.

Deneysel, klinik, ilaç çalışmalarının ve bazı vaka raporlarının araştırma protokollerinin Etik Kurul tarafından uluslararası sözleşmelere uygun olarak onaylanması (Ekim 2013'te güncellenen Dünya Tıp Birliği Deklarasyonu 'İnsan Denekleri ile İlgili Tıbbi Araştırmalar İçin Etik İlkeler'ine göre, www.wma.net) gereklidir. Gerekli görülmesi halinde yazarlardan etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı istenebilir.

• Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır.

• Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir.

• Hasta onamı, etik kurulun adı, etik kurul toplantı tarihi ve onay numarası ile ilgili bilgiler makalenin Gereç ve Yöntem bölümünde de belirtilmelidir.

• Hastaların gizliliğini korumak, yazarların sorumluluğundadır. Hasta kimliğini ortaya çıkarabilecek fotoğraflar için, hasta ve/veya yasal temsilcileri tarafından imzalanan onayların alınması ve yazılı onay alındığının metin içerisinde belirtilmesi gereklidir.

Dergimize gönderilen tüm yazılar intihal tespit etme programı (iThenticate) ile değerlendirilmektedir. Benzerlik oranının %25 ve altı olması önerilmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, tüm itirazları Yayın Etik Komitesi (COPE) kuralları çerçevesinde ele alır. Bu gibi durumlarda, yazarlar temyiz ve şikayetleri ile ilgili olarak yayın kuruluyla doğrudan iletişime geçmelidir. Gerektiğinde, dahili olarak çözülemeyen sorunları çözmek için bir ombudsman atanabilir. Baş Editör, tüm temyiz ve şikayetler için karar verme sürecindeki nihai otoritedir.

Yazarlar, SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne bir makale gönderirken makalelerinin telif hakkını dergiye vermeyi kabul etmiş sayılır. Eğer yazarın çalışmasının basılması reddedilirse, yazının telif hakkı yazarlara geri verilir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen her makale, adı geçen yazarların tümünün imzaladığı yayın hakları devir formu (erişim adresi: <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>) ile birlikte gönderilmelidir.

Şekiller, tablolar veya hem basılı hem de elektronik formatlardaki diğer materyaller de dahil olmak üzere başka kaynaklardan alınan içeriği kullanan yazarların telif hakkı sahibinden izin almaları gerekir. Bu husustaki hukuki, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan yazılarda belirtilen ifadeler veya görüşler yazarlara aittir. Editörler, editörler kurulu ve yayıncı, bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir. Yayınlanan içerikle ilgili nihai sorumluluk yazarlara aittir.

Makalenin Yayına Hazırlığı

Makaleler yalnızca online olarak <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start> adresinden gönderilebilir. Başka bir yolla gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Dergiye gönderilen yazılar, öncelikle yazının dergi kurallarına uygun olarak hazırlanmasını ve sunulmasını sağlayacakları teknik değerlendirme sürecinden geçer. Derginin kurallarına uymayan yazılar, teknik düzeltme talepleri ile gönderen yazara iade edilir. Editör, ana metni değiştirmeden düzeltme yapılabilir. Editör, yukarıda belirtilen şartlara uymayan makaleleri reddetme hakkını saklı tutar.

Yazarların aşağıdaki belgeleri göndermeleri gerekir:

- Yayın Hakkı Devir Formu
- Başlık Sayfası (Makale Başlığı, kısa başlık, yazarın adı, unvanı ve kurumu, sorumlu yazarın iletişim bilgileri, araştırmayı destekleyen kuruluş varsa kuruluşun adı)
- Ana belge (Tüm makalelerde, ana metinden önce de Öz bölümü yer almalıdır)
- Şekiller (JPEG formatı)
- Tablolar (en fazla 6 tablo)

Ana Belgenin Yayına Hazırlığı

Yazılar bilgisayar ile çift aralıklı olarak 12 punto büyüklüğünde ve Times New Roman karakteri ile yazılmalıdır. Her sayfanın bütün kenarlarında en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır. Ana metin, yazarların adları ve kurulları hakkında hiçbir bilgi içermemelidir. Özgün makaleler yapılandırılmış bir Öz (abstract) içermelidir. Olgular için yapılandırılmış Öz gerekmez. Öz bölümü 300 sözcük ile sınırlandırılmalıdır. Özde kaynaklar, tablolar ve atıflar kullanılamaz. Özün bittiği satırın altında sayısı 3-5 arasında olmak üzere anahtar kelimeler verilmelidir. Türkiye dışındaki ülkelerden yazı gönderen yazarlar için Başlık, Öz, Anahtar Kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Makalede kullanılan tüm kısaltmalar, ilk kullanımda tanımlanmalıdır. Kısaltma, tanımı ardından parantez içinde verilmelidir. Ana metinde bir ilaç, ürün, donanım veya yazılım programından bahsedildiğinde, ürünün adı, ürünün üreticisi, üretim şehri ve üreten şirketin ülkesi de dahil olmak üzere ürün bilgileri (ABD’de ise devlet dahil) parantez içinde verilmelidir.

Tüm kaynaklara, tablolara ve şekillere ana metinde atıfta bulunulmalı ve kaynaklar, ana metinde geçen sıraya göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan semboller, sembollerin standart kullanımlarına uygun olmalıdır.

Araştırma yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Gereç ve yöntemler
- Bulgular
- Tartışma
- Sonuçlar
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Olgu sunumları en fazla 3 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Giriş
- Olgu sunumu
- Tartışma ve Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Derleme yazıları en fazla 10 sayfa olmalı ve aşağıdaki başlıkları içermelidir;

- Başlık (hem Türkçe hem İngilizce)
- Öz (hem Türkçe hem İngilizce)
- Anahtar Kelimeler (hem Türkçe hem İngilizce)
- Ana metin
- Sonuç
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Editöre Mektuplar aşağıdaki alt başlıkları içermelidir;

- Başlık
- Anahtar kelimeler
- Ana metin
- Şekillerin ve tabloların başlıkları (gerekirse)
- Kaynaklar

Şekillerin ve Tabloların Yayına Hazırlığı

- Şekiller, grafikler ve fotoğraflar, makale yükleme sistemi aracılığıyla ayrı dosyalar (JPEG formatında) halinde sunulmalıdır.
- Dosyalar bir Word belgesine veya ana belgeye gömülmemelidir.
- Şeklin alt birimleri olduğunda; alt birimler tek bir görüntü oluşturmak için birleştirilmemelidir. Her alt birim, başvuru sistemi aracılığıyla ayrı ayrı sunulmalıdır.
- Şekil alt birimlerini belirtmek için görüntüler Arabik rakamlarla (1,2,3...) numaralandırılmalıdır.
- Gönderilen her bir şeklin en düşük çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır.
- Şekillerin başlıkları ana belgenin sonunda listelenmelidir.
- Bilgi veya resimler hastaların tanımlanmasına izin vermemelidir. Kullanılan herhangi bir fotoğraf için hastadan ve/veya yasal temsilcisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmalıdır.

Tablolar ana belgeye gömülmeli veya ayrı dosyalar halinde sunulmalıdır. Tablo sayısı altı adet ile sınırlandırılmalıdır. Tüm tablolar, ana metinde kullanıldığı sırayla art arda numaralandırılmalıdır. Tablo başlıkları ve açıklamaları ana belgenin sonunda listelenmelidir.

Kaynaklar

Tüm referanslar Vancouver tarzında ana metinde atıfta bulunuldukları sırayla numaralandırılmalıdır. İki den fazla ardışık kaynak kullanılıyorsa, ‘(2-6)’ gibi yalnızca ilk ve son kaynak numaraları belirtilmelidir.

Dergi isimleri Index Medicus’taki dergi kısaltmalarına uygun olarak kısaltılmalıdır. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarların ismi yazılmalıdır. Yedi veya daha fazla yazar varsa, ilk 6 yazarın isminin arkasından ‘ve ark. (et al.)’ yazmalıdır.

Farklı yayın türleri için kaynak yazım stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur;

Dergi için;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. Chest 1994;1(4):45-8.

Kitap için;

Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

Kitap bölümü için;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. Gray’s Anatomy (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

Web sitesi için;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. Computerworld UK. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

Bildiriler için;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

Tez için;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Spor Hekimliği Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi. 2016.

Geri Çekme veya Reddetme

Yazıyı Geri Çekme: Gönderilen yazının değerlendirme sürecinde gecikme olması vb. gibi gerekçelerle yazıyı geri çekmek ve başka bir yerde yayınlamak isteyen yazarlar yazılı bir başvuru ile yazılarını dergiden geri çekebilirler.

Yazı Reddi: Yayınlaması kabul edilmeyen yazılar, gerekçesi ile geri gönderilir.

Kabul sonrası

Ön kontrol aşamasında düzeltme istenen makaleler için 15 gün, değerlendirme sonrası düzeltme istenen makaleler için 30 gün süre verilir, bu sürelerin aşılması halinde makale reddedilir.

Makalenin kabul edilmesi durumunda, kabul mektubu iki hafta içinde sorumlu yazara gönderilir. Makalenin baskıdan önceki son hali yazarın son kontrolüne sunulur. Dergi sahibi ve yayın kurulu, kabul edilen makalenin derginin hangi sayısında basılacağına karar vermeye yetkilidir.

Yazarlar, makalelerini kişisel veya kurumsal web sitelerinde, uygun alıntı ve kütüphane kurallarına bağlı kalarak yayınlatabilirler.

Medical Journal of Süleyman Demirel University Authors Guidelines

Medical Journal of Suleyman Demirel University (Med J SDU) is a journal published by Suleyman Demirel University and is published quarterly in March, June, September and December.

Med J SDU is an international, scientific, open access, online/published journal in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles.

Med J SDU publishes the researches in the fields of health sciences including clinical and experimental studies, reviews on current topics, case reports, editorial comments and letters to the editor and aimed to contribute the dissemination and sharing these articles with science world.

The journal's publication language is Turkish and English.

Med J SDU is indexing in both international (DOAJ, EBSCO) and national (TR Dizin) indexes.

There is no charge for publishing or no copyright fee is paid to the authors.

Med J SDU has adopted the policy of providing open access with the publication.

Authors' credentials and e-mail addresses are in no way used for other purposes.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, www.wma.net) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors.

- For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo.

- For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly.

- Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript.

- It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, releases signed by the patient or their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate) and the limitation without similarity is 25%.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

When submitting a manuscript to Med J SDU, authors accept to assign the copyright of their manuscript to the journal. If rejected for publication, the copyright of the manuscript will be assigned back to the authors. Med J SDU requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Med J SDU reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

Manuscript Preparation

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://dergipark.gov.tr/journal/1126/submission/start>. Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests. The editor reserves the right to reject manuscripts that do not comply with the above-mentioned requirements. Corrections may be done without changing the main text.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Title Page (including Title of Manuscript, Running title, Author(s)'s name, title and institution, corresponder author's contact information, Name of the organization supporting the research)
- Main document (All articles should have an abstract before the main text).
- Figures (Jpeg format)
- Tables (max 6 table)

Preparation of the Main Document

The articles should be written with double-spaced in 12 pt, Times New Roman character and at least 2.5 cm from all edges of each page. The main text should not contain any information about the authors' names and affiliations.

Original articles should have a structured abstract. For case reports, the structured abstract is not used. Limit the abstract to 300 words. References, tables and citations should not be used in an abstract. Authors must include relevant keywords (3-5) on the line following the end of the abstract. For the international authors, submission of Turkish title, Turkish abstracts

and Turkish keywords are not required. These will be provided by editorial office.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses.

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. The symbols used must be nomenclature used standards.

Original Research Articles should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Material and Methods
- Results
- Discussion
- Conclusions
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Case Reports should be maximum 3 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Introduction
- Case Presentation
- Discussion and Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Literature Reviews should be maximum 10 pages and include subheadings below;

- Title (both in Turkish and English)
- Abstract (both in Turkish and English)
- Keywords (both in Turkish and English)
- Main text
- Conclusion
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Letters to Editor should include subheadings below;

- Title
- Keywords
- Main text
- Figures and Tables Legend (if necessary)
- References

Preparation of the Figures and Tables

- Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in JPEG format) through the submission system.
- The files should not be embedded in a Word document or the main document.
- When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system.
- Images should be numbered by Arabic numbers to indicate figure subunits.
- The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI.

- Figure legends should be listed at the end of the main document.
- Information or illustrations must not permit identification of patients, and written informed consent for publication must be sought for any photograph.

Tables should be embedded in main document or should be submitted as separate files but if tables are submitted separately please note in where it is suitable in main text. Tables are limited with six tables. All tables should be numbered consecutively in the order they are used to within the main text. Tables legends should be listed at the end of the main document.

References

All references should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text in Vancouver style. If more than two consecutive resources are used, only the first and last source numbers should be specified, such as "(2-6)".

Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus. When there are 6 or fewer authors, all authors should be listed. If there are 7 or more authors, the first 6 authors should be listed followed by "et al."

The reference styles for different types of publications are presented in the following examples;

For journals;

Neville K, Bromberg A, Bromberg S, Hanna BA, Rom WN. The third epidemic multidrug resistant tuberculosis. *Chest* 1994;1(4):45-8.

555For books;
Sweetman SC. *Martindale the Complete Drug Reference*. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

For book section;

Collins P. Embryology and development, Neonatal anatomy and growth. In: Williams PL, Bannister LH, Berry MM, Collins P, Dyson M, Dussek JE, Ferguson MWJ. *Gray's Anatomy* (38th Ed) London, Churchill Livingstone, 1995; 91-342.

For website;

Gaudin S. How moon landing changed technology history [Internet]. *Computerworld UK*. 2009 [cited 15 June 2014]. Available from: <http://www.computerworlduk.com/in-depth/it-business/2387/how-moon-landing-changed-technology-history/>

For conference proceeding;

Proceedings of the Symposium on Robotics, Mechatronics and Animatronics in the Creative and Entertainment Industries and Arts. SSAISB 2005 Convention. University of Hertfordshire, Hatfield, UK; 2005.

For Thesis;

Ercan S. Venöz yetmezlikli hastalarda kalf kası egzersizlerinin venöz fonksiyona ve kas gücüne etkisi. Suleyman Demirel University Faculty of Medicine Sports Medicine Department Thesis. Isparta: Suleyman Demirel University. 2016.

Retraction or Reject

Manuscript Retraction: For any other reason authors may withdraw their manuscript from the journal with a written declaration.

Manuscript Reject: The manuscripts which are not accepted to be published are rejected with explanations

After Acceptance

If the manuscript is accepted, the acceptance letter is sent within two weeks, the last version of manuscript is sent to author for the last corresponding. The journal owner and the editorial board are authorized to decide in which volume of the accepted article will be printed.

Revisions should submit within 15 days in pre-review stage and in 30 days in review stage. Otherwise manuscripts will be rejected.

Authors may publish their articles on their personal or corporate websites by linking them to the appropriate cite and library rules.

İçindekiler

Araştırma Makaleleri

Genel Cerrahi Kliniğimizde Adrenalektomi Yapılan Hastaların Değerlendirilmesi Yaşar Subutay PEKER, Murat URKAN	228
Bir Genel Cerrahi Kliniğinde Perkütan Endoskopik Gastrotomi Deneyimleri Murat AKICI, Ogün ERŞEN , Girayhan ÇELİK, Murat ÇİLEKAR	234
Obstrüktif Uyku Apnesi Hastalarında Uyku Endoskopisinde Pozisyon Ve Uyku Derinliğine Göre Obstrüksiyon Derecesinin Değerlendirilmesi Bora BİLAL , Nagihan BİLAL, Ömer Faruk BORAN, Adem DOĞANER	240
Tıp Öğrencilerinin İnternet Kullanım Profili ve İnternet Bağımlılığının Sagittal Dengeye Etkisi Nilgün ŞENOL,Evrım AKTEPE, Selim GÜNÜÇ, Kemal ERTİLAV, İlker ALACA	248
Rektum Kanserinde Neoadjuvan Kemoradyoterapi Sonrası Radyolojik ve Patolojik Yanıt Prediktörlerinin Değerlendirilmesi E.Elif ÖZKAN, H.Erol EROĞLU, Nermin KARAHAN, Sevim Süreyya ŞENGÜL	256
Hematoloji Kliniğine Başvuran Hastalarda Dermatolojik Bulguların Değerlendirilmesi: 2 Yıllık Kesitsel Bir Çalışma Aslı AKIN BELLİ, Asude KARA POLAT, Volkan KARAKUŞ	264
Isparta İli ve Çevresinde Askerlik Çağındaki Genç Erkeklerin Yasal Körlük Sebepleri Umut KARACA, Gülşah USTA	270
Mitral Anülüs Kalsifikasyonunun Elektrokardiyogram Parametreleri Üzerinde Etkileri Mevlüt Serdar KUYUMCU, Çağrı YAYLA	274
Suriye'deki İç Savaşın 950 Km Mesafedeki Bir Acil Servise Yansımaları Emine KADIOĞLU	280
Renal Kitle Nedeniyle Radikal Nefrektomi Yapılan Hastaların Tümör Karakteristiklerinin Değerlendirilmesi: 18 Yıllık Sonuçlarımız Murat UÇAR, Sedat SOYUPEK, Taylan OKSAY, Alper ÖZORAK, Ahmet GÜZEL, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Murat DEMİR, Alim KOŞAR	288
Tiroglobulin Ölçümlerinin Düşük Titrelerdeki Anti-Tiroglobulinle İnterferansının Araştırılması Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU, Bedia BATI, Erdem ÇOKLUK, Mustafa ÖZTÜRK	296
Halluks Valgus Tedavisinde Modifiye Chevron Osteotomisi Uygulamalarımızın Orta ve Uzun Dönem Sonuçları Barış YILMAZ, Cem ÇOPUROĞLU, Mert ÖZCAN, Mert ÇİFTDEMİR, Kağan Volkan ÜNVER, Nurettin HEYBELİ	306
Anestezi Doktorlarının Peroperatif End-Tidal Karbondioksit Monitörizasyon Uygulamaları Döndü GENÇ MORALAR, Sevgi KESİCİ	312
Kronik Miyeloid Lösemide Tanı Anında İlave Kromozomal Abnormaliteler ve Varyant Philadelphia Translokasyonları; Tek Merkez Deneyimi Çiğdem AYDIN, Zafer ÇETİN, Orhan Kemal YÜCEL ,Utku İLTAR, Ozan SALİM, Sibel BERKER KARAÜZÜM	320
Mediastinal Hastalıklarda Tek İnsizyon Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi : Tek Merkezli Deneyim Gökhan ERGENE, H.Semih HALEZEROĞLU, Erdal OKUR , M.Polat DEMİRHAS, Fatma TOKAT	328
Olgu Sunumları	
Lomber Disk Cerrahisinin Kabusu Aort Yaralanması: Olgu Sunumu Kadir Burhan KARADEM, Ahmet Rifki ÇORA, Mehmet Ali YÜKSEK	336
Rutin İkinci Trimester Sonografisinde Diastematomiyelinin Teşhisi Serenat ERİŞ YALÇIN, And YAVUZ, Mehmet Özgür AKKURT, Yakup YALÇIN, Aslım ÇINAR, Mekin SEZİK	340
Tiroidin Primer Malign Teratomu: Olgu Sunumu Gamze ERKİLİNÇ, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nermin KARAHAN, Özlem DURAK	344
Derlemeler	
Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyonun Rolü Elif TAŞDEMİR	348
Plateletten Zengin Fibrinin İyileşme Ve Rejenerasyon Sürecindeki Rolü ve Ortopedik Cerrahide Kullanımına Dair Bir Derleme Turan Cihan DÜLGEROĞLU, Baran ŞEN	354
Oksidatif Stres Durumunda Antioksidan Enzimlerin Rolü - Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutatyon Peroksidaz (GPx) Rahime ASLANKOÇ, Deniz DEMİRCİ, Ümmahan İNAN, Mahmut YILDIZ, Ahmet ÖZTÜRK, Mevlüt ÇETİN, E.Şirin SAVRAN, Burak YILMAZ	362

Contents

Clinical Investigations

Evaluation Of Adrenalectomised Patients In Our Department Of Surgery Yaşar Subutay PEKER, Murat URKAN	228
Experiences With Percutaneous Endoscopic Gastrostomy In A General Surgery Clinic Murat AKICI, Ogün ERŞEN , Girayhan ÇELİK, Murat ÇİLEKAR	234
The Evaluation Of Obstruction Degree By Position And Sleep Depth In Sleep Endoscopy In Obstructive Sleep Apnea Patients Bora BİLAL , Nagihan BİLAL, Ömer Faruk BORAN, Adem DOĞANER	240
Internet Usage Profile Of Medical Students And Effects Of Internet Addiction On Sagittal Balance Nilgün ŞENOL, Evrim AKTEPE, Selim GÜNÜÇ, Kemal ERTİLAV, İlker ALACA	248
Evaluation Of Neoadjuvant Treatment Response Predictor Factors In Rectum Carcinoma E.Elif ÖZKAN, H.Erol EROĞLU, Nermin KARAHAN, Sevim Süreyya ŞENGÜL	256
Evaluation Of Dermatological Findings In Patients Admitted To The Hematology Clinic: A 2-Year Cross-Sectional Study Aslı AKIN BELLİ, Asude KARA POLAT, Volkan KARAKUŞ	264
Etiology Of Legal Blindness Among Young Adults At Draft Age In Isparta And Nearby Region Umut KARACA, Gülşah USTA	270
The Effects Of Mitral Annular Calcification On Electrocardiogram Parameters Mevlüt Serdar KUYUMCU, Çağrı YAYLA	274
Internal Warnings In Syria, Reflections From 950 Km Away At An Emergency Service Emine KADIOĞLU	280
Evaluation Of Tumor Characteristics Of Patients Who Underwent To Radical Nephrectomy Due To Renal Mass; Results For 18 Years Murat UÇAR, Sedat SOYUPEK, Taylan OKSAY, Alper ÖZORAK, Ahmet GÜZEL, Sefa Alperen ÖZTÜRK, Murat DEMİR, Alim KOŞAR	288
The Investigation Of Interferation Of Thyroglobulin Measurement Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU, Bedia BATI, Erdem ÇOKLUK, Mustafa ÖZTÜRK	296
Mid And Long Term Results Of Modified Chevron Osteotomy In Hallux Valgus Barış YILMAZ, Cem ÇOPUROĞLU, Mert ÖZCAN, Mert ÇİFTDEMİR, Kağan Volkan ÜNVER, Nurettin HEYBELİ	306
Anesthesiologists' Perioperative Applications Of End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring Döndü GENÇ MORALAR, Sevgi KESİCİ	312
Additional Chromosomal Abnormalities And Variant Philadelphia Translocations In Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia; A Single Center Experience Çiğdem AYDIN, Zafer ÇETİN, Orhan Kemal YÜCEL , Utku İLTAR, Ozan SALİM, Sibel BERKER KARAÜZÜM	320
Single Incision Video Assisted Thoracoscopic Surgery In Mediastinal Diseases: A Single-Center Experience Gökhan ERGENE, H.Semih HALEZEROĞLU, Erdal OKUR , M.Polat DEMİRHAS, Fatma TOKAT	328
Case Reports	
Aortic Injury Which Is A Nightmare Of A Lumbar Disc Surgery: A Case Report Kadir Burhan KARADEM, Ahmet Rifki ÇORA, Mehmet Ali YÜKSEK	336
Diagnosis Of Diastematomyelia During Routine Second Trimester Sonography Serenat ERİŞ YALÇIN, And YAVUZ, Mehmet Özgür AKKURT, Yakup YALÇIN, Aslım ÇINAR, Mekin SEZİK	340
Primary Malignant Teratoma Of Thyroid Gland: Case Report Gamze ERKİLİNÇ, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nermin KARAHAN, Özlem DURAK	344
Reviews	
The Role Of Neuroinflammation In Parkinson's Disease Elif TAŞDEMİR	348
A Review Of The Role Of Platelet Rich Fibrin In Healing And Regenerative Process And Its Use In Orthopaedic Surgery Turan Cihan DÜLGEROĞLU, Baran ŞEN	354
The Role Of Antioxidant Enzymes In Oxidative Stress - Superoxide Dismutase(Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx) Rahime ASLANKOÇ, Deniz DEMİRÇİ, Ümmahan İNAN, Mahmut YILDIZ, Ahmet ÖZTÜRK, Mevlüt ÇETİN, E.Şirin SAVRAN, Burak YILMAZ	362

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİMİZDE ADRENALEKTOMİ YAPILAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF ADRENALECTOMISED PATIENTS IN OUR DEPARTMENT OF SURGERY

Yaşar Subutay PEKER¹, Murat URKAN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ABD. Ankara/Türkiye

Cite this article as: Peker SY, Urkan M. Evaluation Of Adrenalectomised Patients In Our Department Of Surgery. Med J SDU 2019; 26(3): 228-233.

Öz

Amaç

2013-2018 yılları arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi ABD'de opere edilen hastaların sonuçları ve klinik deneyimimizi irdledik. Çalışmamızda benign ve malign adrenal gland bezi hastalıkları nedeni ile Laparoskopik adrenektomi uygulanan hastalar ile açık cerrahi uygulanan hastaların sonuçlarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Adrenal Gland kitlesi nedeni ile opere edilen 44 hastanın retrospektif olarak verilerinin sunulduğu bir çalışmadır. Hastaları yaş, cinsiyet, adrenal kitle büyüklüğü, preoperatif teşhis, operasyon şekli, final histopatoloji açısından değerlendirdik.

Sonuç

Adrenal gland kanseri nedeniyle ameliyat edilen 28'i erkek 16'sı kadın toplam 44 hasta sunulmuştur. Hastaların yaşları 20-83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 45.2 ±11.7'dir. Bu şekilde 44 hastanın 30'unda (%68,18) LA, 14'ünde (%31,82) ise AA yapılmıştır. Histopatolojik incelemelerine göre değerlendirildiğinde adrenal gland kitlelerinin 33'ü (%75) AKA, NFA, adrenal cyst, Feo gibi benign hastalık iken 11'inde (%25) AKK veya metastatik adrenal gland kanseri tespit edilmiştir. Malign patolojiler nedeniyle adrenalectomi yapılan 11 hastanın 6'sı başka organ-

ların kanserine ait metastaz, 5'i ise primer AKK idi. Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi 2-11 gün arasında değişmekte olup ortalama yatış süresi 3.3±2.5 gün olarak tespit edilmiştir.

Sonuç

Adrenal insidentalomalar % 1-4 oranında abdominal görüntüleme çalışmalarında ortaya konulabilmektedir ve yaş ile birlikte adrenal insidentalomaların görülme riski artmaktadır. Cerrahi sürrenalektominin endikasyonları çoğunlukla non fonksiyone adenomalar veya diğer benign adrenal bez tümörleridir. Buna karşın AKK veya metastatik adrenal gland tümörleri daha az görülmektedir. Bunların rekürrens oranları daha yüksektir ve kötü prognostik seyire sahiptirler. AKK ve metastatik tümörlerin cerrahisi açık cerrahi veya bazı karşıt görüşler olmasına rağmen lalaskopik olarak yapılabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adrenal kitle, laparoskopik adrenalectomi, açık adrenalectomi

Abstract

Objective

In our study, we wanted to share our experience of adrenalectomy that took place at Gulhane Training and Research Hospital, Department of General Surgery between 2013-2018. Our aim was to evaluate the effect of laparoscopic adrenalectomy (LA) and

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: muraturkan@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 02.04.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 22.04.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

open adrenalectomy (OA) for the treatment of benign and malign adrenal gland diseases.

Materials and Methods

This is a retrospective case series study of 44 patients which were operated because of adrenal gland mass. We evaluate the patients according to age, sex, adrenal tumor size, preoperative diagnosis, type of operation and final histopathologic diagnosis.

Results

LA and OA were done 68,18%(n=30) and 31.82%(n=14) of the patients respectively. Final histopathological diagnosis were benign adrenal diseases including adrenocortical adenoma, non-functioning adenoma, pheochromocytoma, adrenal hyperplasia, myelolipoma, adrenal cyst in 33(75%) patients. Five patients (11,3%) were adrenocortical carcinoma (ACC) and six (%13,6) patients were diagnosed as metastatic adrenal gland tumors as renal clear cell

carcinom, lung small-cell carcinom, gastrointestinal stromal tumors (GIST) and mixt germ cell tumour of testis metastasis. Hospitalization duration was 3.3±2.5 days and there was no postoperative morbidity/mortality.

Discussion

Adrenal incidentalomas are identified in 1–4% of abdominal imaging studies, and the incidence of adrenal incidentaloma increases with age. Most common indication for adrenalectomy is non-functioning adenoma and other benign adrenal tumors. But ACC or metastatic adrenal gland tumors are rare diseases with high recurrence rate and poor prognosis and their surgical treatment could be done OA or LA in spite of some controversy.

Keywords: Adrenal mass, laparoscopic adrenalectomy, open adrenalectomy

Giriş

Adrenal glandlar retroperitoneal bölgede böbrek üstü lokalizasyonlu 4-5 gr ağırlıkta endokrin organlardır. Korteks ve medulla olmak üzere iki tabakası mevcut olup organın %80-90 kısmı korteks tabakasından meydana gelmiştir. Bu nedenle adrenal kitlelerin çoğu korteks tabakasında oluşur. Retroperitoneal lokalizasyonlu olmaları ve spesifik lokal semptomları olmaması nedeniyle bu organ tümörlerinde tanı konması güçtür ve ancak USG, CT ve MR gibi radyolojik incelemeler ve ACTH, kortizol, metanefrin, normetanefrin, VMA düzeyi gibi biyokimyasal testlerle tanı konabilir. Adrenal gland çok çeşitli hormon salgılayan hücreler içermekte olup korteks tabakasından kortizol, aldosteron ve androjenik hormonlar, medulla tabakasından ise katekolaminler salgılanır. Bu hormonları salgılayan hücrelerden köken alan adrenal gland tümörlerinde hormonların spesifik etkilerine bağlı sistemik belirtiler ortaya çıkar. Hormon salgılamayan non fonksiyone tümörlerde ise genellikle hiçbir semptom veya bulgu gözlenmez.

İleri radyolojik görüntüleme yöntemlerinin günümüzde yaygın olarak kullanılması nedeniyle geçmişte çok seyrek gördüğümüz adrenal gland kitleleriyle klinik uygulamalarda daha sık karşılaşmaktayız. Başka hastalıklar için yapılan karın görüntüleme tetkiklerinin % 1-4'ünde adrenal glandlarda değişik büyüklüklerde kitleler saptanmaktadır ve tesadüfen saptanan bu kitleler insidentaloma olarak adlandırılmaktadır. Insidentalomaların çoğu (% 80) non fonksiyone adenom

(NFA) olup sadece % 8'i primer adrenokortikal kanserdir (AKK). Geri kalan kısmı adrenokortikal adenoma (AKA), feokromositoma (Feo), adrenal miyelolipoma, adrenal kist vb benign hastalıklardır. Günümüzde adrenal gland kitlelerinin cerrahi tedavisi laparoskopik olarak yapılmakta ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Ancak AKK'lerin tedavisi konusunda tartışmalar devam etmektedir.

Görülme oranı oldukça düşük olmakla birlikte adrenal gland kitleleri içinde en kötü prognozlu olanı AKK'dir. AKK'lerin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı yayınlarda TP53 geninde spesifik bir germ hattı mutasyonunun sorumlu olabileceği belirtilmektedir (1,2). AKK'lerin yıllık insidansı milyonda 0,72-2 kadardır. AKK'lerde 5 yıllık genel sağ-kalım çoğu seride %30'un altında olup kansere bağlı ölümlerin % 0,2'si AKK nedeniyle olmaktadır (3,4).

Adrenal glanda yönelik ilk cerrahi girişim 1889 da Thornton tarafından gerçekleştirilmiştir (5). İlk laparoskopik adrenalectomi ise Gagner tarafından 1992 yılında yapılmıştır (6). Cerrahi tıp teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak günümüzde adrenal gland hastalıklarının cerrahi tedavisinde laparoskopik adrenalectomi (LA) veya robotik adrenalectomi altın standart olarak uygulanmaktadır. Adrenal glandda fonksiyone olduğu kanıtlanmış kitle saptanması halinde tümör boyutuna bakılmaksızın cerrahi endikasyon mevcuttur. Ancak non-fonksiyone adrenal gland tümörleri için kitlenin boyutu, radyolojik özellikleri ve diğer ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemeler sonucunda cerrahi

tedavi veya izlem kararı verilmelidir. Tümör boyutu kaç cm olursa olsun radyolojik bulgular ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu malignite şüphesi veya ön tanısı olan hastalarda gecikilmeksizin cerrahi girişim yapılmalıdır. Tümör çapı 4 cm altında olan non-fonksiyone tümörlerde radyoloji ve İİAB sonucu malignite şüphesi yoksa herhangi bir girişim yapılmaksızın 6 aylık periyodlar la CT/MR gibi radyolojik kontroller yapılır. Tümör çapı 4-6 cm arasında olan non fonksiyone adrenal gland kitlelerinde İİAB sonucu benign olsa bile hastanın yaşı veya klinik öyküsü nedeniyle malignite kuşkusuz gözardı edilemiyorsa bu hastalarda da cerrahi tedavi endikasyonu konmalıdır (7). Tümör çapı 6 cm üzerinde olan kitlelerde malignite oranı çok yüksek olduğu için cerrahi endikasyon mevcuttur.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada benign ve malign adrenal gland kitleleri nedeniyle laparoskopik ve açık ameliyatla tedavi edilen hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve histopatolojik sonuçları değerlendirilmiştir. Adrenal glanddaki kitlelerin malign olduğu düşünülen veya preoperatif radyolojik bulgular ve İİAB sonucu malignite ön tanısı olan olgulara AA, benign olduğu düşünülen hastalara ise LA yapılmıştır. Ameliyat sonrası histopatolojik inceleme sonuçlarına göre hastalar non-fonksiyone adenomlar, feo, adrenal kist vb benign tümörler, AKK ve metastatik tümörler gibi malign lezyonlar şeklinde sınıflandırılarak uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri tartışılmıştır.

LA veya AA yapılan hastaların adrenalektomi materyalleri gerekli topografik işaretlemeler yapılarak histopatoloji laboratuvarına gönderilmiş ve ayrıntılı mikroskopik, immünohistokimyasal patolojik tanıları alınmıştır. AKK ve metastatik adrenal gland tümörleri nedeniyle adrenalektomi yapılan hastaların spesimenleri uzman patoloğlar tarafından histopatolojik olarak Lin-Weiss-Biscaclia sistemine göre incelenip değerlendirilmiş; mitoz oranı, atipik mitoz varlığı, hücrel nekroz oranı, damar invazyonu, kapsül inva-

zyonu, sinüzoidal invazyon gibi patolojik özelliklerine bakılmış majör ve minör kriterler ile birlikte tamamlayıcı kriterler araştırılmıştır (8).

Bulgular

Bu çalışmada 2013-2018 arasındaki 5 yıllık periyotta Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde; AKA, NFA, adrenal kist, Feo, AKK veya metastatik adrenal gland kanseri nedeniyle ameliyat edilen 28'i erkek 16'sı kadın toplam 44 hasta sunulmuştur. Hastaların yaşları 20-83 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 45.2 ±11.7'dir.

Genel cerrahi polikliniğine değişik şikayetlerle müra-caat eden hastaların tetkikleri sonucu saptanan veya başka kliniklerde karın ağrısı, ele gelen kitle, hipertansiyon etyolojisinin veya başka hastalıkların araştırılması sırasında adrenal glandda kitle saptanarak tarafımıza refere edilen hastalar ayrıntılı olarak değerlendirilmiş, ileri radyolojik, biyokimyasal, hormonal veya diğer klinik incelemeler sonucu 44 hastaya laparoskopik veya açık adrenalektomi yapılmıştır. Preoperatif tetkiklerde tümör boyutu 6 cm den büyük olan olgularda AA tercih edilmiştir. Bu şekilde 44 hastanın 30'unda (%68,18) LA, 14'ünde (%31,82) ise AA yapılmıştır. Histopatolojik incelemelerine göre değerlendirildiğinde adrenal gland kitlelerinin 33'ü (%75) AKA, NFA, adrenal cyst, Feo gibi benign hastalık iken 11'inde (%25) AKK veya metastatik adrenal gland kanseri tespit edilmiştir (Tablo 1).

LA yapılan 30 hasta adrenalektomi nedenlerine göre incelendiğinde 26 hastanın AKA, NFA, Feo ve adrenal kist gibi benign hastalık, 4 hastanın ise malign tümör (3'ü metastatik 1'i primer kanser) olduğu görülmüştür. AA yapılan 14 hasta histopatolojik tanıları açısından değerlendirildiğinde 14 hastanın 7'sinde benign hastalıklar 7'sinde ise kanser tanısı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 1).

Malign patolojiler nedeniyle adrenalektomi yapılan 11 hastanın 6'sı başka organların kanserine ait metastaz, 5'i ise primer AKK idi. Tablo 2'de görüldüğü gibi NFA,

Tablo 1 Adrenalektomili hastaların histopatolojik tanıları

	AKA ve NFA	Feo	Adrenal kist	AKK	Metastatik tümör	Toplam
LA	18	5	3	1	3	30
AA	2	3	2	4	3	14
Toplam	20	8	5	5	6	44

Tablo 2 Adrenalektomi yapılan hastalarda tümör boyutları

	AKA ve NFA	Feo	Adrenal kist	AKK	Metastatik tümör
Tümör çapı (cm)	4,5±2,1	4,8±2,3	5,2±1,7	10,5±2,4	10,1±3,5

AKA ve diğer benign patolojilerde tümör boyutu 1-8 cm arasında değişmekte olup ortalama tümör boyutu 4.6±2.7cm, AKK ve metastatik adrenal kanser grubunda ise tümör boyutu 10.3±2.0 cm olarak tespit edilmiştir. AKK olan 5 olgunun 4'ünde AA yapılırken yalnızca bir hastada LA yapılmıştır.

Tümör lokalizasyonuna göre tüm olgular değerlendirildiğinde adrenal kitlelerin 27'sinin sağ, 17'sinin sol adrenal glandda lokalize olduğu görülmüştür. Laparoskopik işlem tüm hastalarda standart olarak 4 trokar kullanılarak yapılmıştır. Hastaların 25'inde kanama riski nedeniyle ameliyatta dren kullanılmış, 19 hastada ise dren uygulanmamıştır. Uygulanan drenler postoperatif 2. gün çekilmiş, hastaların hiç birinde postoperatif kanama vb morbidite veya mortalite gözlenmemiştir. Hastaların postoperatif dönemde hastanede yatış süresi 2-11 gün arasında değişmekte olup ortalama yatış süresi 3.3±2.5 gün olarak tespit edilmiştir.

Hastaların adrenalektomi materyallerinin Lin - Weiss - Biscaccia sistemine göre yapılan histolojik değerlendirme sonucu AKK neoplastik hücrelerinde belirgin pleomorfizm, yüksek mitotik aktivite, lenfovasküler invazyon, kapsül invazyonu ve yaygın nekroz saptanmış, neoplastik hücrelerin vimentin, CD117, CD34 ve inhibin ile işaretlendiği ancak HMB45, MELAN-A, kromogranin, sinaptofizin, SMA, desmin, S100, AMA, DOG-1 ve panck ile immünaktivite göstermediği tespit edilmiştir. Ki-67 proliferasyon indeksi %50-60 civarında bulunmuş, tümörler indifferansiye ve kötü prognozlu olarak yorumlanmıştır.

Adrenalektomi yapılan metastatik adrenal gland malign tümörlerinde tümör boyutunun AKK boyutlarına yakın olduğu (ort 10.1cm) görülmüştür. Bu metastatik tümörler akciğer kanseri, gastrointestinal stromal tümör (GIST), renal clear-cell karsinom ve mixt germ hücreli testis tümör metastazları idi. Metastatik adrenal tümörler histopatolojik olarak AKK ile karşılaştırıldığında Weiss kriterlerine göre daha düşük mitotik aktivite ve daha düşük lenfovasküler invazyon gösterdikleri saptanmıştır. Bu tümörlerde renal clear-cell karsinom nefrektomi ile birlikte adrenalektomi yapılarak tedavi edildiği için ve GIST metastazı olan tümörün boyu-

tunun aşırı büyük olması nedeniyle AA yapılırken küçük metastatik kitlelerde LA uygulanmıştır.

Sonuç

Adrenal gland kitleleri sanıldığı kadar seyrek olmayıp otopsi serilerinde %3-5 oranında görülmektedir (9). Çoğu AKK asemptomatik seyreder ancak bazı hastalarda glukokortikoidler ve androjenler dahil olmak üzere birçok steroid hormonun aşırı salgılanmasına bağlı hipertansiyon, obezite vb klinik bulgular saptanabilir. Bizim serimizde hastaların 28'i (%63,63) erkek 16'sı (%36,37) kadın olmakla birlikte literatürde yayınlanmış olgularda kadın-erkek cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel anlamlı bir fark mevcut değildir (1-10-12).

Adrenal gland kitlelerinde CT, MR veya MIBG gibi ileri radyolojik tetkikler yapılarak fonksiyone tümör veya malignite olup olmadığı araştırılmalıdır. AKA, NFA, Feo, adrenal kist gibi benign lezyonlar genellikle 4 cm den daha küçük boyutta, homojen ve iyi sınırlı kitleler şeklinde iken AKK olgularında tümör çapı genellikle 6 cm'nin üzerinde olup irregüler yapıda ve radyolojik tetkiklerde kontrast tutmayan özelliktedir (13,14). Malignite kuşkusu olmayan ve çapı 4 cm den küçük olgularda cerrahi endikasyon konmayıp periyodik izlem tercih edilmiştir. Malignite kuşkusu olan veya tümör çapı büyük olan olgularda ise açık adrenalektomi yapılması tercih edilmiştir. Bizim serimizde adrenalektomi yapılmış olan benign adrenal kitlelerde ortalama tümör çapı 4.6±2.7 cm iken malign olgularda 10.3±2.0 cm bulunmuş olup tümör boyutu küçük olan bir olgu hariç tüm olgularda preoperatif dönemde radyolojik özellikler veya İİAB sonucu AKK ön tanısı konmuştur. Bu şekilde 5 AKK olgusunun malignite ön tanısı kesinleşen 4'ünde AA yapılmış, bir hastada ise tümör çapı 4 cm'den küçük olduğu için ve malignite ön tanısı konmadığı için LA yapılmıştır.

LA adrenal gland hastalıklarının cerrahi tedavisinde standart bir uygulama olarak kabul edilmekle birlikte AKK olgularında LA sonrası rekürrens oranının yüksekliği ve hastalısız yaşam beklentisinin kısa olması nedeniyle LA veya AA yapılması konusunda tartışma mevcuttur(14,15). AKK nadir görülen bir malign tümör

olmakla birlikte kötü prognozludur ve genellikle 3 yıl içinde mortaliteyle sonuçlanmaktadır (4).

2015 yılında yayınlanan ve 844 hastayı içeren 29 ayrı çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede AKK cerrahi tedavisinde LA veya AA arasında hastaliksız sağ kalım ve rekürrens oranları gibi onkolojik takip verileri açısından anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (10). Bundan bir yıl sonra yayınlanan ve 797 hastalık bir başka sistematik derlemede ise AKK'lerde genel olarak AA yapılmasının doğru olduğu ancak seçilmiş olgularda LA yapılmasının hastanın erken dönemde normal yaşama dönmesi nedeniyle tercih edilebileceği bildirilmiştir (11). Bu konuda farklı yayınlar olduğu için Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES), malignite şüphesi olan ve çapı 6 cm den büyük adrenal kitleler için AA yapılmasını önermektedir. (17-19). Öte yandan Avrupa Endokrin Cerrahlar Derneği (European Society of Endocrine Surgeons-ESES) tümör çapı 10 cm'yi geçmemiş olan Stage I ve II AKK'lerde LA yapılmasının yanlış olmadığı görüşünü bildirmiştir (20). Mpaili ve arkadaşları 2018 yılında yayınladıkları sistematik derlemede 13 ayrı çalışmadaki 1171 hasta değerlendirmiş ve LA ile AA sonuçlarını karşılaştırmıştır. Bu çalışma sonucunda da yazarlar tümör çapı çok büyük olmayan AKK olgularında ameliyat süresinin kısa olması, ameliyat sırasında daha az kanama olması, ameliyat sonrası hastanede kalış süresinin daha kısa olması nedeniyle LA'nın avantajlı olduğunu rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada R0 rezeksiyon ve rekürrens açısından LA ile AA arasında anlamlı bir fark tespit edilmediği belirtilmektedir (12).

Yukarıda belirtilen tartışmalardan da anlaşılacağı gibi benign adrenal gland hastalarında altın standart olarak kabul edilen LA'nın AKK'li hastalarda uygun olmadığı ve bu hastalarda AA'nin halen önemini koruduğu görülmektedir. Bazı araştırmalar kansere özgü sağ kalımda açık ve laparoskopik yaklaşımlar arasında bir fark olmadığını savunsa da yayınlanan retrospektif seriler, laparoskopik cerrahinin açık yaklaşımla karşılaştırıldığında daha yüksek tümör rekürrensi, daha yaygın peritoneal karsinomatoz ve histopatolojik kesitlerde daha sık pozitif cerrahi sınır olduğunu göstermektedir (21,22).

LA ve AA arasındaki bu onkolojik sonuçların farklı olmasının, yüksek rekürrens ve peritoneal yayılımın nedeni hala net olmasa da, bu konuda bazı varsayımlarda bulunmamız mümkündür. Şöyle ki; LA sırasında zorunlu olarak yapılan laparoskopik el aletleriyle kitlenin itilip çekilmesi, yakalanması vb işlemler sırasında yumuşak ve kırılabilir patolojik özellikleri nedeniyle tümörde yırtılma, parçalanma ve çevreye dağılma

diğer tümör türlerine göre daha kolay olabilir ve bu da lokoregional rekürrens ve yayılma olasılığını artırır. Laparoskopi sırasında elle dokunma duyası olmadığı için laparoskopik diseksiyon sırasında tümör yüzeyi açık ameliyata göre daha çok travmatize edilir ve tümör hücrelerinin ameliyat sahasına saçılma olasılığı artar. AKK'ler kötü seyirli ve hızlı ilerleyen tümörlerdir. Bu nedenle ameliyat öncesi dönemde bu tümörlerde kapsül invazyonu sıklıkla mevcuttur. Tümör kapsülündeki tümör hücreleri, laparoskopik işlem sırasında yapılan küçük travmalarla bile çevreye kolaylıkla bulaşabilmektedir. Ayrıca LA sırasında pneumoperitoneum uygulanması sırasındaki hava akımı nedeniyle, cerrahi alanda yayılmış olan tümör hücreleri doku içine difüzyon yapabilir. Bütün bu faktörler nedeniyle LA sonrası rekürrens gelişme ve peritoneal yayılım olasılığının AA'ya göre daha yüksek olması açıklanabilir.

LA veya AA yapılması tartışmasından bağımsız olarak bilinmesi gereken en önemli nokta belki de hedeflenen sağlam cerrahi sınırlarla R0 rezeksiyonun başarıyla gerçekleştirilemediğidir. AKK'lerin kötü prognozlu olduğu ve bu nedenle olguların erken evrede yakalanarak küratif cerrahi uygulanmasının tek ve en etkili yöntem olduğu unutulmamalıdır. Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın onkolojik prensiplere uygun olarak geride tümör hücresi bırakmadan ve tümörün yayılmasına neden olacak manipülasyonlardan kaçınarak yapılacak adrenaletomiler hayat kurtarıcı olacaktır. Tümörlerin erken evrede yakalanması bu amaca ulaşılmasını kolaylaştıracaktır. Adrenal glandda saptanan insidentalomaların malign veya benign olup olmadığı ve fonksiyonel veya non fonksiyonel olup olmadığı ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmeli, malignite şüphesi olan hastalar erken dönemde cerrahi tedaviye yönlendirilmelidir. Malignite tanısında endosonografi eşliğinde yapılacak İİAB'nin önemi büyüktür (23,24) Preoperatif dönemde tanısı konmuş malign kitlelerde laparotomi yapılarak ve onkolojik beklentilere uygun olarak geniş radikal eksizyon ve gerekirse lenfadenektomi yapılması hastaliksız yaşam beklentisi açısından oldukça önemlidir (25).

Sonuç olarak LA benign adrenal gland hastalıkları için altın standart yaklaşım olmakla birlikte AKK veya metastatik adrenal gland kanserlerinde yüksek rekürrens oranları nedeniyle LA'nin rutin bir seçenek olmadığı, AA yapılmasının daha uygun olduğu kanaatindeyiz. Ancak ayrıntılı klinik ve radyolojik değerlendirmeler sonucu geride tümör bırakılmadan sağlam cerrahi sınırlarla R0 rezeksiyonun yapılabileceği düşünülen sınırlı sayıda erken evre AKK olgularında AA yerine LA tercih edilebilir.

Kaynaklar

- Almeida MQ, Bezerra-Neto JE, Mendonça BB, Latronico AC, Fragoso MCBV. Primary malignant tumors of the adrenal glands. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018 Dec 10;73(suppl 1):e756s. doi: 10.6061/clinics/2018/e756s. Review.
- Faria AM, Almeida MQ. Differences in the molecular mechanisms of adrenocortical tumorigenesis between children and adults. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;351((1)):52–7. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.040.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. *Cancer statistics, 2012*. CA. *Cancer J Clin*. 2012;62:10–29.
- Zheng GY, Li HZ, Deng JH, Zhang XB, Wu XC. Open adrenalectomy versus laparoscopic adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a retrospective comparative study on short-term oncologic prognosis. *Onco Targets Ther*. 2018 Mar 21;11:1625–1632. doi: 10.2147/OTT.S157518. eCollection 2018.
- Alemanno G, Bergamini C, Proserpi P, Valeri A. Adrenalectomy: indications and options for treatment. *Updates Surg*. 2017 Jun;69(2):119–125. doi: 10.1007/s13304-017-0441-0. Epub 2017 Apr 18. Review.
- Gagner M, Lacroix A, Prinz RA, Bolté E, Albala D, Potvin C, Hamet P, Kuchel O, Quéirin S, Pomp A. Early experience with laparoscopic approach for adrenalectomy. *Surgery*. 1993 Dec;114(6):1120–4.
- Cameron AM. *Current Surgical Therapy: John Cameron's Contribution to Surgical Education and Training via Textbook*. *Ann Surg*. 2018 Feb;267(2S Suppl 2):S6–S9. doi: 10.1097/SLA.0000000000002518.
- Papotti M, Libè R, Duregon E, Volante M, Bertherat J, Tissier F. The Weiss score and beyond—histopathology for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011 Dec;2(6):333–40. doi: 10.1007/s12672-011-0088-0. Review.
- Bhat HS, Tiyadath BN. Management of Adrenal Masses. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Mar;8(1):67–73. doi: 10.1007/s13193-016-0597-y. Epub 2016 Dec 17. Review.
- Machado NO, Al Qadhi H, Al Wahaibi K, Rizvi SG. Laparoscopic Adrenalectomy for Large Adrenocortical Carcinoma. *JLS*. 2015 Jul-Sep;19(3). pii: e2015.00036. doi: 10.4293/JLS.2015.00036. Review.
- Autorino R, Bove P, De Sio M, Miano R, Micali S, Cindolo L, Greco F, Nicholas J, Fiori C, Bianchi G, et al. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2016 Apr; 23(4):1195–202. Epub 2015 Oct 19.
- Mpaili E, Moris D, Tsilimigras DI, Oikonomou D, Pawlik TM, Schizas D, Papalampros A, Felekouras E, Dimitroulis D. Laparoscopic Versus Open Adrenalectomy for Localized/Locally Advanced Primary Adrenocortical Carcinoma (ENSAT I-III) in Adults: Is Margin-Free Resection the Key Surgical Factor that Dictates Outcome? A Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Apr;28(4):408–414. doi: 10.1089/lap.2017.0546. Epub 2018 Jan 10.
- Fassnacht M, Dekkers O, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger RR, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the Management of Adrenocortical Carcinoma in Adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2018;179((4)):G1–46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
- Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher K, Hope W, Richardson W, Fanelli R. Guidelines for the Minimally Invasive Treatment of Adrenal Pathology. *Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons*. *Surg Endosc*. 2013;27(11):3960–3980.
- Porpiglia F, Miller BS, Manfredi M, Fiori C, Doherty GM. A debate on laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma. *Horm Cancer*. 2011;2:372–377.
- Taffurelli G, Ricci C, Casadei R, Selva S, Minni F. Open adrenalectomy in the era of laparoscopic surgery: a review *Updates Surg*. 2017 Jun;69(2):135–143. doi: 10.1007/s13304-017-0440-1. Epub 2017 May 24.
- Brix D, Allolio B, Fenske W, et al. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: surgical and oncologic outcome in 152 patients. *Eur Urol*. 2010;58:609–615.
- Donatini G, Caiazzo R, Do Cao CD, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:284–291.
- Stroka G, Slijper N, Shteinberg D, Mady H, Galili O, Matter I. Laparoscopic adrenalectomy for malignant lesions : surgical principles to improve oncologic outcomes. *Surg Endosc*. 2013;27:2321–2326.
- Henry JF, Peix JL, Kraimps JL. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on malignant adrenal tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397:145–146.
- Leboulleux S, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Adrenocortical carcinoma: is the surgical approach a risk factor of peritoneal carcinomatosis? *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1147–1153.
- Miller BS, Gauger PG, Hammer GD, Doherty GM. Resection of adrenocortical carcinoma is less complete and local recurrence occurs sooner and more often after laparoscopic adrenalectomy than after open adrenalectomy. *Surgery*. 2012;152(6):1150–1157.
- Bansal RK, Choudhary NS, Patle SK, Agarwal A, Kaur G, Sarin H, Puri R. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of enlarged adrenals in patients with pyrexia of unknown origin: A single-center experience of 52 cases. *Indian J Gastroenterol*. 2018 Mar;37(2):108–112. doi: 10.1007/s12664-018-0825-1.
- Zhang CD, Erickson D, Levy MJ, Gleeson FC, Salomao DR, Delivanis DA, Bancos I. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of adrenal metastasis in a high-risk population. *Endocr Pract*. 2017 Dec;23(12):1402–1407. doi: 10.4158/EP-2017-0022.
- Lafemina J, Brennan MF. Adrenocortical carcinoma: past, present, and future. *J Surg Oncol*. 2012;106:586–594.

EXPERIENCES WITH PERCUTANEOUS ENDOSCOPIC GASTROSTOMY IN A GENERAL SURGERY CLINIC

BİR GENEL CERRAHİ KLİNİĞİNDE PERKÜTAN ENDOSKOPİK GASTROSTOMİ DENEYİMLERİ

Murat AKICI¹, Ogün ERŞEN², Girayhan ÇELİK³, Murat ÇİLEKAR¹

¹ Afyon Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi A.D

² Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.D

³ Isparta Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği

Cite this article as: Akıcı M, Erşen O, Çelik G, Çilekar M. Experiences With Percutaneous Endoscopic Gastrostomy In A General Surgery Clinic. Med J SDU 2019; 26(3): 234-238.

Öz

Amaç

Çalışmamızda perkutan endoskopik gastrostomi uyguladığımız hastaların retrospektif bakışında bulduğumuz sonuçları ve edindiğimiz tecrübeleri sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

01 Ocak 2008-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği Endoskopi Ünitesinde ve hasta yatağı başında perkutan endoskopik gastrostomi tüpü takılan 378 hasta çalışmaya alındı. Hasta kayıtları dosya tarama yöntemiyle incelendi. Kayıtlar demografik bilgiler, teknik bilgiler, endikasyon, komplikasyon ve sonuçlar açısından değerlendirildi.

Bulgular

PEG kateteri takılan toplam 378 hastanın 230'u (%60,9) erkek, 148'i (%39,1) ise kadındı. Tüm hastaların ortalama yaşı 73,4±2 (20-93) idi. Hastaların 244'ünde (%64,5) nörolojik nedenlere bağlı yutma bozukluğu mevcut iken 98'inde (%26) ise mekanik nedenlere bağlı yutma bozukluğu sebebiyle PEG işlemi uygulanmıştı. 36 hastada (%9,5) ise cerrahi nedenlerle diversiyon için PEG kateteri açılmıştır. İşlem sonrası hiçbir hastada işlem nedeni mortalite veya major komplikasyon gözlenmedi. Gastrostomi kateterinin

tespit edildiği seviyeye göre ciltaltı yağ dokusu fazla olan hastalarda yara yeri enfeksiyonu oranı anlamlı olarak fazla tespit edildi. Komplikasyon gelişme riski altmış yaş üstünde hastalarda daha yüksek saptandı ($p=0,038$).

Sonuç

Bir genel cerrahi kliniğinde peg kateteri takılması işlemi cerrahi veya medikal hastalıkları bulunan hastalara literatürdeki komplikasyon ve başarı oranları ile uyumlu olarak uygulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Perkutan endoskopik gastrostomi, gastrostomi, disfaji

Abstract

Objective

In our study, we aimed to present the results of our experiences and the results we detected in the retrospective examination of patients undergoing percutaneous endoscopic gastrostomy.

Material and Method

378 patients in whom percutaneous endoscopic gastrostomy tube were placed at the patient's bedside in Afyon Kocatepe University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of General Surgery Endoscopy Unit between January 1, 2008 and De-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: murat_akici@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.02.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 12.04.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

ember 31, 2017 were included in the study. Patient records were examined by the file scanning methods. The records were evaluated in terms of demographic information, technical information, indications, complications and results.

Results

Of a total of 378 patients in whom PEG catheter was placed, 230 (60.9%) were male and 148 (39.1%) were female. The mean age of all patients was 73.4 ± 2 (20-93). While 244 (64.5%) of the patients had swallowing disorder due to neurological causes, PEG procedure was performed in 98 (26%) due to swallowing disorder caused by mechanical reasons. In 36 patients (9.5%) PEG catheter was opened for diversion due to surgical reasons. No procedure-related mortality or

major complication was observed in any patient after the procedure. The rate of wound infection was determined to be significantly higher in patients with high subcutaneous adipose tissue when compared to the level at which the gastrostomy catheter was detected. The risk of complication development was detected higher in patients over the age of sixty ($p = 0.038$).

Conclusion

In a general surgical clinic, peg catheter placement procedure is performed in patients with surgical or medical diseases in accordance with the complication and success rates in the literature.

Keywords: Percutaneous endoscopic gastrostomy, gastrostomy, dysphagia

Introduction

It is known that nutritional status causes damage to the healing process with the formation of postoperative complications in surgical patients, and causes an increase in health care costs and infections in patients undergoing medical treatment(1,2,3). Enteral nutrition is also important for the maintenance of the barrier functions of the gastrointestinal mucosa and intestinal immune response and also for the continuation of the flora (4,5). The placement of the gastrostomy tube aided by percutaneous endoscopy was first performed in the pediatric patient group by Ponsky and Gauderer in 1980 (6). In comparison to the gastrostomies opened by surgical methods, percutaneous endoscopic gastrostomies are performed as gold standard today for the continuation of enteral nutrition due to the fact that their method is more simple, comfortable and with a low complication rate. To be performed especially by using local anaesthetics without requiring general anesthesia provides a significant advantage over open gastrostomy methods. PEG indications include dysphagia caused by neurological diseases, long-term coma, and though rare, mechanical obstruction of the lingual, laryngopharyngeal and esophageal regions. In diseases progressing with mechanical obstruction, since the obstruction does not generally preclude the need to open gastrostomy without fully preventing food intake, endoscopic procedures in this last patient group may fail due to the fact that the scope cannot pass into the distal in general. Open gastrostomies may have to be performed in this patient group. In addition, gastrostomy is also opened for diversion purposes for duodenal injuries, esophageal injuries and anastomosis safety. In this study, we

aimed to present our experiences and the data we obtained from the PEG procedures performed by our clinic.

Material And Method

378 patients in whom percutaneous endoscopic gastrostomy tube were placed at the patient's bedside in Afyon Kocatepe University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Department of General Surgery Endoscopy Unit between January 1, 2008 and December 31, 2017 were included in the study. Patient information recorded after the procedure and complications caused by gastrostomy catheter insertion during the first 1-month period were examined.

Application Technique

All PEG procedures were performed by using the pull method with oxygen support and monitorization under the supervision of anesthesiologists in our endoscopy unit or in intensive care unit following 8-hour hunger. Local anesthesia (prilocaine hydrochloride) and sedation (midazolam 0.05 mg / kg) were applied to all patients before the procedure. Prophylactic antibiotic was not administered to the patients. Preoperative enema was applied to immobilized patients with distention to protect the transverse colon. Esophageal gastro duodenoscopy procedure was performed using fiber endoscopy. In the upper gastrointestinal system up to the second part of the duodenum which can be seen in endoscopy, whether there was any pathology to prevent PEG was evaluated. Sterilization and local analgesia of the area to be treated for the catheter before the procedure were provided. After adequate translumination was achieved by gastros-

copy or the puncture site was determined by finger fluctuation, the guide wire was sent to the stomach and the gastrostomy tube was pulled out of the mouth with the help of the snare and sent to the stomach. 18-20 French PEG sets were used for the procedure. The fact that the PEG tube corresponded to which cm level from the skin after it was positioned by pulling freely enough to turn itself around and to be placed on the abdominal wall was written to the endoscopy note. The clinic at which the patient was hospitalized and patient relatives were routinely informed about the level. After checking for bleeding, the procedure was terminated. Water leakage test was not performed.

Statistical Analysis

Data were analysed using SPSS 11.0 for the Windows operating system. Results were expressed as mean \pm SD. For the parametric and nonparametric evaluation, the Chi-square and Man-Whitney U tests were used. A P-value less than 0.05 was considered to be significant.

Results

Of a total of 378 patients in whom PEG catheter was placed, 230 (60.9%) were male and 148 (39.1%) were female. The mean age of all patients was 73.4 ± 2 (20-93). These demographic data of the patients were given in Table 1. The patients were followed up according to the hospitalization data and the hospitalization time of the patient followed up for the shortest period of time was 10 days. The mean follow-up period was calculated as 22.5 days. Eighteen of the patients (4.7%) died during their hospitalization period. While 244 (64.5%) of the patients had swallowing disorder due to neurological causes, PEG procedure was performed in 98 (26%) due to swallowing disorder caused by mechanical reasons. In 36 patients (9.5%), PEG catheter was opened for diversion due to surgical re-

asons (Figure 1). The peg catheter of 14 of these patients (3.7%) was removed endoscopically in the following period due to the fact that swallowing function as achieved. Sixteen (4.2%) of the procedures were applied in intensive care units because the patients were intubated and at high risk. Systemic additional diseases in patients were grouped under 4 groups. 162 (42.8%) patients had more than 2 additional systemic diseases. Detailed information on additional diseases was given in Figure 2. No procedure-related mortality or major complication was observed in any patient after the procedure. The observed minor complications were presented in Table 2. Minimal bleeding occurred in 8 patients (2.1%). These patients were treated with PEG catheter with cold water irrigation and pressure dressing. In 22 patients (5.8%), leakage from the edge of the tube was detected following the initiation of food intake through the tube. It was observed that 4 of these leakages occurred due to the fact that the tube was left in the subcutaneous tissue during the possible patient transport. In the other 18 cases (4.8%), the level of the tube was noticed to be shifted and brought back to its former level. In our 32 patients (8.46%), wound infection developed and it was observed that all the tubes were at the level of 4 cm and above, except for 2, when these patients were compared in terms of the tube detection level, namely, the thickness of the adipose tissue indirectly. In addition, it was determined that patients who developed wound infection had a higher rate of 16% in patients with peg catheter opened for diversion. The wound infection having developed in all patients decreased by antibiotic treatment and dressings. One patient had to be intubated due to respiratory depression due to anesthesia and was extubated on the 1st postoperative day. The risk of complication development was observed to be higher in patients over sixty years of age and the difference was determined statistically significant ($p = 0.038$).

Table 1 Demographic information

Age	n	%
<60	21	11,1
60-80	101	53,4
>80	67	35,4
Gender		
Male	115	60,9
Female	74	39,1

Table 2 Complications

	n	%
Wound infection	16	8,4
Leakage from the edge of the catheter	11	5,8
Bleeding	4	2,1
Respiratory depression	1	0,3

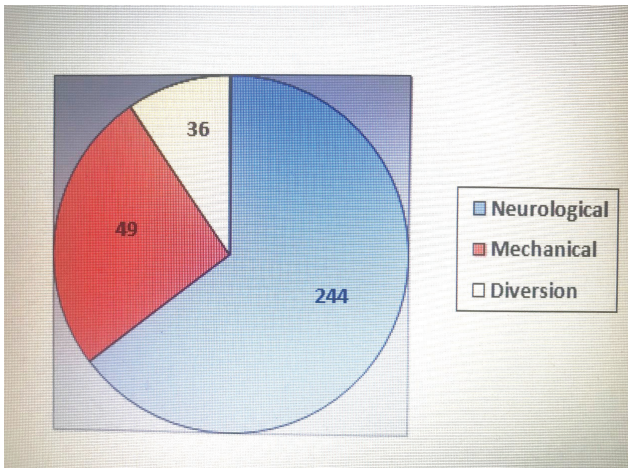


Figure 1. Indications

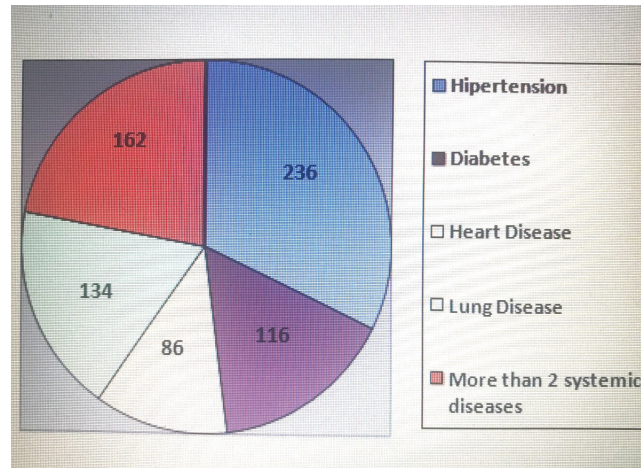


Figure 2. Additional diseases

Discussion

Gastrostomy is performed due to life expectancy in patients who cannot meet the need for oral enteral nutrition for a long period (4-6 weeks) (7,8,9). In this method, a low success rate of up to 76% has been reported due to reasons such as whether the upper gastrointestinal system is open for the procedure to be performed and the transillumination of the scope light is insufficient (10). The two most commonly used methods in peg catheter placement have been described in the literature as pull and push. In a retrospective analysis comparing these techniques, the short-term minor complications with 46% in push technique have been indicated as 12% in pull technique and no difference has been determined in the long-term major complications(11). Nowadays, the most well-known and widely used is a pull method. All peg catheter insertion procedures in our study have been performed by this method. In our study, the fact that the total of the short-term complications as 16% corresponds closely to the ratio in this study. In a retrospective study of 642 diseases, the rate of wound infection has been

reported to be 3.5% (12). In this study, the fact that the rate of 8,4% in our study is higher than that of our study has been interpreted in that this study has been conducted by an gastroenterology clinic. We believe that our rate which is higher than wound infection rates reported in the literature is due to the patients in whom peg catheter has been opened for surgical diversion in our clinic. Of the 18 patients in whom peg catheter has been opened for diversion, 3 are observed to have wound infection and this rate corresponds to a high rate of 16%. Besides, we believe that the fact that the mean age in this study is 64.2 years and the patients in our study consist of an older group (73.4) is also effective. Also in our study supporting this view, it is observed that the complication rate has increased significantly in patients over 60 years of age (p = 0.038). In a series of 113 diseases, the minor complication rate has been determined to be higher after peg catheter placement in patients over 60 years of age(13). In addition, it has been observed that how much high level of the tube detection noted in the reports of peg placement procedure is significantly correlated with wound infection. The fact that this condition may be due to the severe wound infec-

tion in persons with subcutaneous adipose tissue has been evaluated. It is known that leakages from the edge of the gastrostomy tube are an important problem that disrupts the comfort of patients, and these leakages are likely to cause wound infection. In our study, it is observed that leakages from the edge of the tube are lower than the rates between 10-20% reported in the literature (14,15). As it is known, the tube leakages often cause the level of the tube detection to go forward. We believe that routinely recording the level of the tube in the procedure report and informing the patient's caregivers and relatives about this issue in our clinic reduces the leakages from the edge of the tube.

As a result, the peg catheter placement procedure in a general surgical clinic is performed in patients with surgical or medical diseases in accordance with the complication and success rates in the literature. In this study, wound infection and leakages from the edge of the tube have been observed to be closely related to tube detection and it has been determined that the frequency of complications has increased in patients over 60 years of age.

Conflicts of interest: There are no conflicts of interest.

References

1. Stratton RJ, Elia M. Who benefits from nutritional support: what is the evidence? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19: 353-358.
2. Vanis N, Saray A, Gornjakovic S, Mesihovic R. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): retrospective analysis of a 7-year clinical experience. *Acta Inform Med* 2012; 20: 235-237
3. Vyawahare MA, Shirodkar M, Gharat A, Patil P, Mehta S, Mohandas KM. A comparative observational study of early versus delayed feeding after percutaneous endoscopic gastrostomy. *Indian J Gastroenterol* 2013; 32: 366-368
4. Conroy T. The Prevention and Management of Complications associated with established Percutaneous Gastrostomy Tubes in Adults: A Systematic Review. *JBI Lib Sys Rev* 2009; 7: 1-37
5. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:355-373.
6. Gauderer MWL, Ponsky JL, Izant RJ. Gastrostomy without laparotomy: a percutaneous endoscopic technique. *J Paediatr Surg* 1980;15:872-875.
7. Toporowska-Kowalska E, Gębora-Kowalska B, Jabłoński J, Fendler W, Wásowska-Królikowska K. Influence of percutaneous endoscopic gastrostomy on gastro-oesophageal reflux evaluated by multiple intraluminal impedance in children with neurological impairment. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 938-43.
8. Pulkkinen J, Rekola J, Asanti M, Grénman R. Prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy in head and neck cancer patients: results of tertiary institute. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 1755-1758
9. Blomberg J, Lagergren J, Martin L, Mattsson F, Lagergren P. Complications after percutaneous endoscopic gastrostomy in a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 737-742
10. RS Kwon, S Banerjee, D Desilets, DL Diehl, FA Farraye, V Kaul et al. Enteral nutrition access devices *Gastrointest Endosc*, 72 (2)(2010), pp.236-248
11. Evi Van Dyck, Elisabeth J Macken, Bernard Roth, Paul A Pelckmans, Tom G Moreels. Safety of pull-type and introducer percutaneous endoscopic gastrostomy tubes in oncology patients: a retrospective analysis *BMC Gastroenterol*, 11(2011), p.23
12. Demirci H, Kilciler G, Öztürk K, Kantarcioğlu M, Uygun A., Bağcı S. Our experience in percutaneous endoscopic gastrostomy. *Endoscopy Gastrointestinal* 2015;23:73-76.
13. Ekin, N., Uçmak, F., Oruç, M., Tuncer, E. T., Yalçın, K. The results of the percutaneous endoscopic gastrostomy insertion: Analysis of 113 cases. *Dicle Medical Journal*, 2015;42(3), 346.
14. Şenol, Z., Karakaş, D. Ö., Yılmaz, İ., Balta, A. Z., Özdemir, Y., Kendirli, T., & Sücüllü, İ. Our experience in percutaneous endoscopic gastrostomy: Analysis of 113 cases. *Van Med J*, 2013;20, 52-6.
15. Blomberg, J., Lagergren, P., Martin, L., Mattsson, F., & Lagergren, J. Novel approach to antibiotic prophylaxis in percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG): randomised controlled trial. *Bmj* 2010;341, c3115.

OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ HASTALARINDA UYKU ENDOSKOPİSİNDE POZİSYON VE UYKU DERİNLİĞİNE GÖRE OBSTRÜKSİYON DERESESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

THE EVALUATION OF OBSTRUCTION DEGREE BY POSITION AND SLEEP DEPTH IN SLEEP ENDOSCOPY IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA PATIENTS

Bora BİLAL¹, Nagihan BİLAL², Ömer Faruk BORAN¹, Adem DOĞANER³

¹Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon anabilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

²Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kulak Burun Boğaz anabilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyoistatistik anabilim dalı, Kahramanmaraş, Türkiye.

Cite this article as: Bilal B, Bilal N, Boran ÖF, Doğaner A. The Evaluation Of Obstruction Degree By Position And Sleep Depth In Sleep Endoscopy In Obstructive Sleep Apnea Patients. Med J SDU 2019; 26(3): 240-246.

Öz

Amaç

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) hastalarında anestezi yönetimi peroperatif dönemde özellikle havayolu yönetimi açısından özellik göstermektedir. Çalışmamızda OSA hastalarının uyku derinliğine ve pozisyona göre obstrüksiyon bölgeleri endoskopik olarak tespit edilerek üst havayolu ile ilgili değerlendirmeler yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya polisomnografi yapılmış ve OSA tanısı almış 47 hasta dahil edildi. Hastalar preoperatif dönemde uyku endoskopisi (UE) ile değerlendirildi. Fleksibl nazofaringoskop ile yüzeyel sedasyonda supin ve lateral pozisyonda, derin sedasyonda supin ve lateral pozisyonda hastaların obstrüksiyon bölgeleri VOTE sınıflamasına göre değerlendirildi.

Bulgular

Vellum düzeyinde, lateral pozisyonda derin sedasyon sırasındaki obstrüksiyon derecesi yüzeyel sedasyon ile karşılaştırıldığında aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (p=0,006).

Sonuç

Çalışmamızda supin pozisyonda derin sedasyon altındaki obstrüksiyon yüzeyel sedasyona göre ve lateral pozisyona göre daha fazla tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, bispektral indeks, havayolu

Abstract

Objective

Anesthesia management in obstructive sleep apnea (OSA) patients is particularly important for airway management. In our study, it was aimed to evaluate the upper airway by determining obstruction sites endoscopically according to OSA patients' sleep depth and position.

Material and Methods

The study included 47 patients who underwent polysomnography and were diagnosed with OSA. Patients were evaluated with drug induced sleep endoscopy (DISE) in preoperative period. With flexible nasopharyngoscope, superficial sedation at the supine and lateral position; and in the deep sedation at the

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: bilalbora@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.05.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 30.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

supine and lateral position, the obstruction areas of the patients were evaluated according to VOTE classification.

Results

When the degree of obstruction during deep sedation at the lateral position was compared with superficial sedation, the difference was found statistically significant in vellum level ($p = 0.006$).

Conclusion

In our study, the obstruction under the deep sedation at the supine position was determined more common than in the superficial sedation and lateral position.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Bispectral index, Airway

Giriş

Obstrüktif uyku apnesi (OSA) üst hava yolunun birçok seviyesinde obstrüksiyon ile karakterizedir (1). Bu obstrüksiyonun doğru bir şekilde değerlendirilmesi için çeşitli fizik muayene ve radyolojik tetkikler yapılmaktadır. Uzun zamandır uyku endoskopisi (UE), OSA hastalarının cerrahi ve cerrahi olmayan tedavilerinin öncesinde değerlendirme yöntemi olarak kullanılmaktadır (2). Bispektral index (BİS) insanlarda elektroensefalografinin (EEG) 0-100 arasındaki değerlerini sinyallere çevirerek değerlendirir, sedasyon derinliği ve bilinç düzeyini değerlendirmek için kullanılmaktadır (3). BİS monitör otomatik olarak 0 (izoelektrik EEG dalgası) ile 100 (uyanık) arasındaki değerler ile BİS indexini gösterir (4). BİS ile yapılan çalışmalarda 65-75 arasındaki değerler yüzeysel sedasyon, 50-60 arasındaki değerler derin sedasyon olarak değerlendirilmiştir (5). OSA hastalarında uyku sırasında hastanın pozisyonu apnenin şiddetini değiştirmektedir (6). Supin pozisyonda iken apnenin frekansı, süresi, desatürasyon, arousallerin süresi kötüleşmektedir. Pozisyonel OSA, supin Apne Hipopne İndeksi (AHI) 'nin non-supin AHI'den 2 kat fazla görülmesi olarak tanımlanmıştır ve hastalarının %50-%70 kadarında bulunur (7).

OSA hastalarında anestezi yönetimi peroperatif dönemde özellikle havayolu yönetimi açısından özellik göstermektedir. Çalışmamızda OSA hastalarının uyku derinliğine ve pozisyona göre obstrüksiyon bölgeleri endoskopik olarak tespit edilerek bu hasta grubunda üst havayolu ile ilgili değerlendirmeler yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Helsinki II Deklarasyonu'na göre, çalışmaya başlamadan önce, tüm katılımcılar Etik Kurul tarafından onam alınmış bilgilendirilmiş onam formu imzaladılar (Tarih: 04.07.2018 protokol numarası: 10). Temmuz 2018-Kasım 2018 tarihleri arasında horlama şikayeti ile

polikliniğe başvuran polisomnografi yapılmış OSA tanısını yeni alan 47 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların boyun çevreleri, boy ve kiloları ölçüldü, beden kitle indeksi (BKİ) hesaplandı. Hastalardan Epword uykululuk ölçeği, Berlin anketi, Stop bang anketi doldurması istendi. Hastalar operasyon öncesi UE ile değerlendirildi.

Uyku Endoskopisi Protokolü

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra, tercihen el sırtından intravenöz (i.v.) damaryolu açıldı, % 0.9 NaCl 3 ml/kg/saat hızda infüzyona başlandı. Prosedür boyunca hastalara nazal O₂ (2 L/dakika) verildi, hastalara elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetre, non invaziv kan basıncı monitorizasyonu yapıldı. Elektrotlar (BIS QUATRO; Covidienlc, 15 Hampshire Street, Mansfield, MA, ABD) EEG- BİS izlemi için hastaların alınına uygulandı. BİS düzeltme hızı 15 saniyeye ayarlandı. Hastalara sedasyon için i.v. 100 µg/kg/dk dozda propofol infüzyonu (tümüne Boran ÖF tarafından) başlandı. Hastanın bilinci kaybolup horlama başlayıp vellofaringeal bölge obstrüksiyonu değerlendirilecek hale gelene kadar propofol infüzyonuna devam edildi. BİS değeri 65-75 arasında iken (yüzeysel sedasyon) flexibl nazofaringolarinoskop ile supin ve lateral pozisyonda hastaların obstrüksiyon bölgeleri aynı kulak burun boğaz hekimi (N.B.) tarafından değerlendirildi. Daha sonra hastanın BİS değerinin 50-60 aralığında (derin sedasyon) yine flexibl nazofaringolarinoskop ile supin ve lateral pozisyonda obstrüksiyon bölgeleri değerlendirildi. VOTE sınıflandırmasına göre vellum, orofarinks, dil kökü, epiglot bölgeleri 0: obstrüksiyon yok, 1: kısmi obstrüksiyon, 2: tam obstrüksiyon şeklinde değerlendirildi (8,9).

Amerikan anesteziistler birliği (ASA) fiziksel sınıflandırması 3 ve 3' ün üzerinde olanlar, xylocain, propofol, yumurta, fasulye, süt gibi besin alerjisi olanlar, konjestif kalp yetmezliği, tedaviye yanıt vermeyen kontrolsüz astım hastalığı olanlar, orta ve şiddetli kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olanlar, nöbet ve serebrovasküler hastalığı olanlar ile 18 yaşından genç olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Polisomnografi Değerlendirilmesi

Hastaların gece boyunca uykuları Embla® S4500 PSG amplifier (Flaga, Reykjavik, Iceland) cihazı ile değerlendirildi. PSG cihazı sayesinde solunum sinyalleri, EEG, ECG, EOG, EMG, horlama ve hasta pozisyonu olmak üzere toplam 21 sinyal kaydedildi. Obstrüktif hipopne, hava akımında %30'luk azalma olarak tanımlandı ve bu azalmanın en az 10 saniye sürmesi veya SaO₂'de %3' lük bir düşüş olması olarak tanımlandı. Apne, hava akımı amplitüdünde en az %90 azalma ve en az 10 saniye süren solunum olayları olarak tanımlanmaktadır (10).

OSA tanısı International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) klasifikasyona göre PSG raporu göre AHI>5 olan ve horlama, tanıklı apne veya gündüz uyku hali tanı kriterlerinden bir veya daha fazlasının bulunması ile konuldu (11). OSA'nın AHI göre şiddeti AHI=5-15 ve üzeri hafif, AHI=15-30 arası orta, AHI=30 ve üzeri şiddetli olarak değerlendirildi. AHI<5 olanlar kontrol grubu olarak değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirmesinde değişkenlerdeki verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren değişkenlerin istatistik parametreleri Mean±SD ile ifade edilmiştir. Normal dağılmayan değişkenlerin istatistik parametreleri Median (min-max) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler oran (%) ve frekanslar (n) ile ifade edilmiştir. Gruplara göre dağılımlar arasındaki ilişki Pearson Ki Kare testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık p<0,05 olarak kabul edilmiştir. Veriler IBM SPSS versiyon 22 paket programında değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmamız OSA operasyonu planlanan ve uyku endoskopisi yapılan 47 kişiden oluşmaktadır. Hastalar ile ilgili demografik veriler Tablo 1' de verilmiştir. Hastaların 38'i (80,9 %) erkek, 9'u (19,1) kadındı.

Hastaların yüzeyel sedasyonda pozisyonuna göre obstrüksiyonları değerlendirildiğinde supin pozisyonda vellum seviyesinde tam obstrüksiyon olan 26 (55,3%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 20 (42,6%) hasta; orofarinks seviyesinde tam obstrüksiyon olan 7 (14,9%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 36 (76,6%) hasta; dil kökü seviyesinde tam obstrüksiyon olan 3 (6,4 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 29 (61,7 %) hasta; epiglot seviyesinde tam obstrüksiyon olan 4 (8,5 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 25 (53,2 %) hasta vardı.

Hastaların yüzeyel sedasyonda pozisyonuna göre obstrüksiyonları değerlendirildiğinde lateral pozisyonda vellum seviyesinde tam obstrüksiyon olan 19 (40,4%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 27 (57,4%) hasta; orofarinks seviyesinde tam obstrüksiyon olan 8 (17%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 35 (74,5%) hasta; dil kökü seviyesinde tam obstrüksiyon olan 2 (4,3 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 35 (74,5%) hasta; epiglot seviyesinde tam obstrüksiyon olan 3 (6,4 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 30 (63,8 %) hasta vardı.

Hastaların derin sedasyonda pozisyonuna göre obstrüksiyonları değerlendirildiğinde supin pozisyonda vellum seviyesinde tam obstrüksiyon olan 35 (74,5%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 11 (23,4%) hasta; orofarinks seviyesinde tam obstrüksiyon olan 12 (25,5%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 34 (72,3 %) hasta; dil kökü seviyesinde tam obstrüksiyon olan 8 (17%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 27 (57,4 %) hasta; epiglot seviyesinde tam obstrüksiyon olan 8 (17 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 23 (48,9 %) hasta vardı.

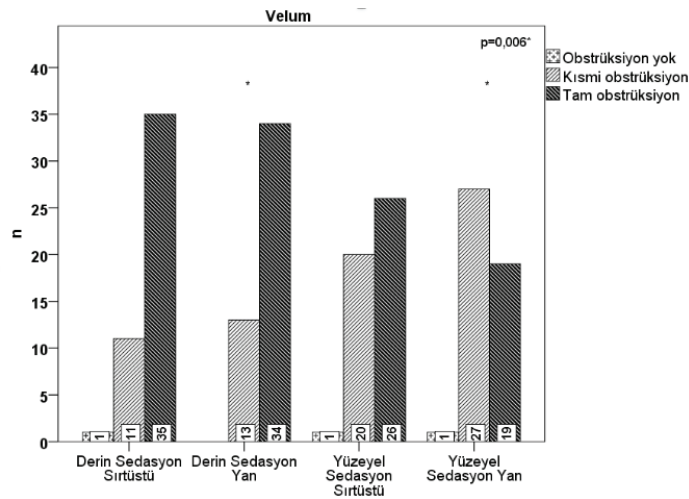
Hastaların derin sedasyonda pozisyonuna göre obstrüksiyonları değerlendirildiğinde lateral pozisyonda vellum seviyesinde tam obstrüksiyon olan 34 (72,3%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 13 (27,7%) hasta; orofarinks seviyesinde tam obstrüksiyon olan 12 (25,5%) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 35 (74,5%) hasta; dil kökü seviyesinde tam obstrüksiyon olan 5 (10,6 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 28 (59,6 %) hasta; epiglot seviyesinde tam obstrüksiyon olan 5 (10,6 %) hasta, parsiyel obstrüksiyon olan 24 (51,1 %) hasta vardı.

Vellum, orofarinks, dil kökü ve epiglot seviyelerinde havayolu obstrüksiyon düzeyi, sedasyon derinliği ve pozisyon değişikliği ile değerlendirildiğinde; vellum düzeyindeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Yani vellum düzeyinde, lateral pozisyonda derin sedasyon sırasındaki obstrüksiyon derecesi yüzeyel sedasyon ile karşılaştırıldığında havayolu obstrüksiyonu açısından aralarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (p=0,006) (Tablo 2, Şekil 1).

Supin ve lateral pozisyon değerlendirildiğinde bölgeler arasında olan farklılıklar anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p<0,001). Aynı şekilde derin sedasyonda ve yüzeyel sedasyonda olan değişiklikler anlamlı olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 1 Hastaların demografik verileri

Cinsiyet	erkek	n(%)	38(80,9)
	kadın	n(%)	9(19,1)
Yaş	Mean±SD	42,2±9,4	
Boyun çevresi	Mean±SD	40,1±3,3	
BMI	Mean±SD	29,0±3,3	
Epword uykusuzluk ölçeği	Mean±SD	7,7±4,7	
Stop-bang ölçek risk	düşük	n(%)	3(6,4)
	yüksek	n(%)	44(93,6)
Stop-bang ölçek skor	Mean±SD	4,3±1,2	
AHI	Mean±SD	20,0±14,9	
HI	Median(min-max)	3,8(1,7-9,9)	
AI	Mean±SD	11,4±8,9	
Toplam uyku süresi	Mean±SD	391,5±59,4	
Uyku etkinliği	Mean±SD	89,0±7,4	
Desatürasyon indeks	Median(min-max)	7,1(2,8-16,6)	
En düşük oksijen satürasyonu	Mean±SD	85,3±6,4	
Ortalama oksijen satürasyonu	Mean±SD	95,9±2,2	
Ortalama kalp hızı	Mean±SD	68,51±8,51	
Arousal indeks	Median(min-max)	14,7(5,2-32,0)	
Kapanma tipi	anteroposterior	n(%)	11(23,4)
	konsentrik	n(%)	28(59,6)
	lateral	n(%)	8(17,0)



Şekil 1

Velum seviyesinde sırtüstü ve yan pozisyonda sedasyon derinliğine göre obstrüksiyon düzeyinin değerlendirilmesi

Tablo 2

Sedasyon derinliğine göre hastaların obstrüksiyon düzeyinin değerlendirilmesi

			Derin sedasyon		Yüzeysel sedasyon		X ²	p		
			n		n					
Velum	Supin	Obstrüksiyon yok	1	2,1	1	2,1	3,941	0,139		
		Kısmi obstrüksiyon	11	23,4	20	42,6				
		Tam obstrüksiyon	35	74,5	26	55,3				
	Lateral	Obstrüksiyon yok	0	0,0	1	2,1			10,145	0,006*
		Kısmi obstrüksiyon	13	27,7	27	57,4				
		Tam obstrüksiyon	34	72,3	19	40,4				
Orofarinks	Supin	Obstrüksiyon yok	1	2,1	4	8,5	3,173	0,205		
		Kısmi obstrüksiyon	34	72,3	36	76,6				
		Tam obstrüksiyon	12	25,5	7	14,9				
	Lateral	Obstrüksiyon yok	0	0,0	4	8,5			4,800	0,091
		Kısmi obstrüksiyon	35	74,5	35	74,5				
		Tam obstrüksiyon	12	25,5	8	17,0				
Dil kökü	Supin	Obstrüksiyon yok	12	25,5	15	31,9	2,677	0,262		
		Kısmi obstrüksiyon	27	57,4	29	61,7				
		Tam obstrüksiyon	8	17,0	3	6,4				
	Lateral	Obstrüksiyon yok	14	29,8	10	21,3			2,730	0,255
		Kısmi obstrüksiyon	28	59,6	35	74,5				
		Tam obstrüksiyon	5	10,6	2	4,3				
Epiglot	Supin	Obstrüksiyon yok	16	34,0	18	38,3	1,534	0,464		
		Kısmi obstrüksiyon	23	48,9	25	53,2				
		Tam obstrüksiyon	8	17,0	4	8,5				
	Lateral	Obstrüksiyon yok	18	38,3	14	29,8			2,488	0,288
		Kısmi obstrüksiyon	24	51,1	30	63,8				
		Tam obstrüksiyon	5	10,6	3	6,4				

Ki-Kare test; $\alpha:0,05$; *Gruplardaki dağılımların farklılıkları istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3

Bölgeler arasında pozisyona ve derinliğe göre farklılık değerlendirilmesi

	Sırtüstü /Yan Uyum			Derin /Yüzeysel Uyum		
	Kappa	Uyum Oranı	p	Kappa	Uyum Oranı	p
Velum	0,418	71,2	p<0,001*	0,203	58,5	0,017*
Orofarinks	0,628	85,1	p<0,001*	0,368	74,4	p<0,001*
Dil kökü	0,733	86,1	p<0,001*	0,632	80,8	p<0,001*
Epiglot	0,703	82,9	p<0,001*	0,827	90,4	p<0,001*

Cohen Kappa Katsayısı; $\alpha:0,05$; *Değerleyiciler arasındaki uyum istatistiksel olarak anlamlı

Tartışma

Çalışmamızda supin pozisyonda derin sedasyon altındaki obstrüksiyon yüzeyel sedasyona göre ve lateral pozisyona göre daha fazla tespit edilmiştir.

UE' nin ilaç verilmesi ve sedasyon derinliği ile ilgili standart bir protokolü yoktur. Bu nedenle UE' nin protokolü ile ilgili çok yönlü çalışmalar devam etmektedir. BIS kullanılması ile uykunun tüm evreleri değerlendirilmeye çalışılmalıdır, ayrıca uykunun pozisyonunun da değerlendirilmesinin yapılması önemlidir. Hong ve ark yaptığı çalışmada uyku derinliği ile üst hava yolundaki obstrüksiyon şiddeti ilk defa değerlendirilmiştir. İlaçla indüklenen uyku endoskopisinin doğal uyku ile korele olmadığı fakat o bölgenin obstrüksiyonlarının en iyi bu yöntemle değerlendirildiği vurgulanmıştır. Hong ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada (12) derin sedasyonda %44,8 retroglossal bölgede, %37 retropalatal bölgede obstrüksiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda derin sedasyon sırasında sırtüstü (%74,5) ve yan pozisyonda (%72,3) retropalatal obstrüksiyon daha fazla görülmüştür.

OSA şiddetini vellofaringeal, orafaringeal obstrüksiyon ve aritenoidlerin prolapsusu etkilemektedir (1). Buradaki obstrüksiyonlar anestezi esnasında ve sonrasında da dikkatle incelenmesi gereken bölgelerdir. OSA hastaları genel anestezi sonrası postoperatif respiratuar problemlere eğilimlidirler (13,14). Bu nedenle bu bölgelerin derin sedasyon eşliğinde değerlendirilmesi bu hastalarda oluşabilecek komplikasyonları erken tanımamızı sağlayabilir. Ayrıca hangi bölgede tıkanıklığın olduğunu bilmek anestezi sırasında oluşabilecek komplikasyonlara erken müdahale olanağı sağlayacaktır.

Çalışmamızda lateral pozisyonda iken obstrüksiyon vellum bölgesindedir. Supin pozisyonda iken obstrüksiyon yapan dil kökü, epiglot bölgeleri lateral pozisyona geçtiğinde rahatlamaktadır. Bununla birlikte orofaringeal bölgede pozisyon değiştirmekle obstrüksiyonda değişiklik olmamaktadır. Literatürdeki çalışmalarda genellikle sırtüstü pozisyonda obstrüksiyon yapan bölgeler incelenmiştir ancak lateral pozisyonda obstrüksiyon yapan bölgeler nadir çalışmalarda yer almıştır. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada dil kökü ve larinksteki obstrüksiyonun supin pozisyondan lateral pozisyona çevrildiğinde dramatik bir biçimde düzeldiğini bulmuşlar. Lateral pozisyonda görülen obstrüksiyonların genellikle orofaringeal lateral duvar kaynaklı obstrüksiyon olduğunu tespit etmişler. Bu nedenle pozisyon bağımlı OSA da lateral duvar kollapsibilitesinin önemli olduğu vurgulanmıştır (15). Bizim çalışmamızda orafaringeal bölge dışındaki se-

viyelerde supin ve derin sedasyondaki tam ve kısmi obstrüksiyonlar yüzeyel sedasyon ve lateral pozisyona geçildiğinde düzelmektedir.

Bu çalışmada özellikle anestezi yönetimi zor olan OSA hastalarında sedasyon derinliğine göre obstrüksiyon bölgelerinin tespitine değinilmeye çalışılmıştır. Öyküde OSA olan hastalarda orofarinks, dil kökü ve epiglot seviyesinde obstrüksiyonun derin ve yüzeyel sedasyonda ve pozisyon değişikliğinden etkilenmesi önemli olabilmektedir. Özellikle postoperatif dönemde uyanma sırasında bu bölgelerin daha iyi değerlendirilmesi ve havayoluna yönelik önlemlerin alınması gerekmektedir. Hastaların derin sedasyondan yüzeyel sedasyona geçerken vellum bölgesindeki obstrüksiyonun düzelmesi anestezi pratiğinde OSAS hastalarının uyanması sırasında obstrüksiyon bölgelerini tanımamıza yardımcı olmaktadır.

OSA hastalarında postoperatif uyanma döneminde hayatı tehdit edici komplikasyonlardan biri de negatif basınçlı pulmoner ödemdir. Gerekli önlem alınmadığında veya erken dönemde tedavi edilmediğinde mortal seyrebilir. Genellikle obstrükte üst havayoluna sekonder zorlu inspirasyon çabasına bağlı olarak gelişir. Akut solunum yolu obstrüksiyonu gelişen hastaların yaklaşık olarak %11'inde görülebilmektedir (16,17). Bu sebeplerden dolayı OSA hastalarında postoperatif dönemde üst havayolunun obstrüksiyonu ile ilgili önlemleri almak önemlidir. Üst havayolunda obstrüksiyonun düzeltilmesi için hastanın lateral pozisyona alınması da akılda tutulmalıdır.

Sonuç

OSA hastalarının cerrahisinde anestezi yönetiminde özellikle indüksiyon ve uyanma aşamasında BIS monitorizasyonu yapılması havayolu güvenliği açısından önem taşımaktadır. Çünkü derin sedasyonda supin pozisyonda tüm seviyelerde obstrüksiyon izlenmektedir. Havayolunda yaşanabilecek sorunlarda OSA hastalarında lateral pozisyon vermenin havayolundaki muhtemel obstrüksiyonları açabileceği, havayolu açıklığını sağlamak açısından akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Lo YL, Ni YL, Wang TY, Lin TY, Li HY, White DP, Lin JR, Kuo HP. Bispectral Index in Evaluating Effects of Sedation Depth on Drug-Induced Sleep Endoscopy. J Clin Sleep Med 2015;11(9): 1011-20.
2. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. Clin Otolaryngol Allied Sci 1991;16:504-9.
3. Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994;10:392-404.
4. Rampil IJ. A primer for EEG signal processing in anesthesia.

- Anesthesiology. 1998;89:980–1002.
5. Benissa MR, Khirani S, Hartley S, Adala A, Ramirez A, Fernandez-Bolanos M, Quera-Salva MA, Fauroux B. Utility of the bispectral index for assessing natural physiological sleep stages in children and young adults. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):957-963.
 6. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 1984;7:110–114.
 7. Pevernagie DA, Shepard JW Jr. Effects of body position on upperairway size and shape in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Psychiatr Belg* 1994;94:101–103.
 8. Stanski DR. Monitoring depth anesthesia. In:Miller RD (eds). *Anesthesia: 3rd edition*. New York: Churchill LivingstoneInc: 2000, 1087-116.)
 9. Maddison KJ, Shepherd KL, Baker VA, et al. Effects on upper airway collapsibility of presence of a pharyngeal catheter. *J Sleep Res.* 2015; 24(1): 92–99
 10. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0* www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of SleepMedicine, 2012.
 11. American Academy of Sleep Medicine (2014) *ICSD-3:the international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual*. AASM, Westchester, Illinois
 12. Hong SD, Dhong HJ, Kim HY, Sohn JH, Jung YG, Chung SK, Park JY, Kim JK. Change of obstruction level during drug-induced sleep endoscopy according to sedation depth in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 2013;123(11):2896-9
 13. Dhonneur G, Combes X, Leroux B, Duvaldestin P. Postoperative obstructive apne. *Anesthesia&Analgesia*, 1999; 89(3): 762-767.
 14. Mahmoud HE, Rashwan DOE. Efficacy of Dexmedetomidine versus Ketofol for Sedation of Postoperative Mechanically Ventilated Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Hindawi Critical Care Research and Practice* 2018
 15. Lee CH, Kim DK, Kim SY, Rhee CS, Won TB. Changes in Site of Obstruction in Obstructive Sleep Apnea Patients According to Sleep Position: A DISE Study. *Laryngoscope* 2015;125:248-254.
 16. Tami TA, Chu F, Wildes TO, Kaplan M. Pulmonary edema and acute upper airway obstruction. *Laryngoscope* 1986;96(5):506-9.
 17. Goldenberg JD, Portugal LG, Wenig BL, Weingarten RT. Negative-pressure pulmonary edema in the otolaryngology patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(1):62-6.

INTERNET USAGE PROFILE OF MEDICAL STUDENTS AND EFFECTS OF INTERNET ADDICTION ON SAGITTAL BALANCE

TIP ÖĞRENCİLERİNİN İNTERNET KULLANIM PROFİLİ VE İNTERNET BAĞIMLILIĞININ SAGİTAL DENGEYE ETKİSİ

Nilgün ŞENOL¹, Evrim AKTEPE², Selim GÜNÜÇ³, Kemal ERTİLAV¹, İlker ALACA¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi A.D.

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi Bilgisayar ve Öğretim Teknolojileri Eğitimi Bölümü

Cite this article as: Şenol N, Aktepe E, Günüş S, Ertilav K, Alaca İ. Internet Usage Profile of Medical Students and Effects of Internet Addiction on Sagittal Balance. Med J SDU 2019; 26(3): 248-255.

Öz

Amaç

İnternet kullanımının artması ile internet bağımlılığı riski de artmaktadır. Uzun süreli internet kullanımı kişinin duruşunu etkileyebilmektedir. Bu durum, ağırlık merkezinin değişmesine ve segmental dejenerasyona neden olabilmektedir. Bu çalışmada, gençlerde internet kullanımının postür üzerindeki etkilerinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma kesitsel analitik tipte bir çalışmadır. Süleyman Demirel Üniversitesi'nde 168 tıp öğrencisine internet bağımlılığı skalası uygulandı. ≥ 81 skoru olanlar internet bağımlı olarak kabul edildi. İnternet bağımlılığı tanısı almış ve almamış eşit sayıda adolesandan servikal / lomber direkt grafiler alındı. Sagittal dizilim Cobb metodu ile değerlendirildi. Olası internet bağımlı tanımlayıcı analiz, İki basamak küme analizi, ANOVA, bağımsız örnekleme t-testi, Pearson korelasyonu, Mann-Whitney U analizi kullanıldı.

Bulgular

Dokuz öğrenci (%5,4) internet bağımlıydı. İnternet kullanım alışkanlıkları ile internet bağımlılık skoru arasında anlamlı fark tespit edildi, ancak en yüksek fark "aralıklı+uzun süre kullanan" ve "tek seferde total kullanan" grup arasında bulundu. Sadece internet

bağımlılığı ve lomber Cobb açısı arasında negatif ($r = -.341$) ve anlamlı bir ilişki ($p = .021$) vardı. İnternet kullanım skoru arttıkça, lomber Cobb açısı değeri azalmaktaydı. İnternet kullanımındaki farklı cihazlar için lomber Cobb açısı değeri belirgin olarak farklıydı ($p = .030$). Rank değerlerine göre, laptop kullanan öğrencilerin lomber Cobb açısı değeri (13,07), cep telefonu veya tablet kullananlardan (21,07) daha düşüktü.

Sonuç

Uzun süreli internet kullanımında aynı ve uygun olmayan anatomik pozisyonda durmak sagittal dizilimde değişikliklere neden olabilir. Spinal yapılar üzerindeki yüklenmeler ve stres spinal morfolojiyi etkiler ve disk dejenerasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Erken yaşlarda ortaya çıkan bu dejenerasyonlar hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyecektir.

Anahtar Kelimeler: İnternet bağımlılığı, sagittal dizilim, cobb açısı, sagittal vertikal aks, sagittal denge

Abstract

Objective

The risk of internet addiction increases as the time of internet usage increases. Long-term internet usage may effect the posture of the person. This may cause the change of the gravity center and may effect the segmental degeneration. In this study, it is aimed to

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drnilgunsenol@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 18.09.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 26.10.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

point out the effect of internet usage on posture in young population.

Material and Methods

In Suleyman Demirel University, 168 medical students had internet addiction scale. The scores ≥ 81 accepted as internet addicted. Equal number of adolescents who got the diagnosis of internet addicted and not had cervical/lumbar x-ray graphics. Sagittal alignments were evaluated by using Cobb's method. Probable internet addicted descriptive analysis, TwoStep Cluster Analysis, ANOVA, Independent Samples t-Test, Product-Moment Correlation, Mann-Whitney U analysis were used.

Results

Nine(5,4%) students were internet addicted. There was a significant difference between internet usage habits and internet addiction scores, but the highest difference was found between "intermittent+long time

usage" and "total usage in once". There was only a negative($r = -.341$) and significant relation($p= .021$) between internet addiction and lumbar Cobb angle. As the score of internet usage increases, value of lumbar Cobb angle decreases. Only lumbar Cobb angle values were significantly different($p= .030$) for devices used for internet access. According to the Rank values, students' lumbar Cobb angle using laptop as internet access device(13,07) were lower than the students' using cell phone or pads(21,07).

Conclusion

Being in the same and unsuited anatomical position while using internet for a long time may cause changes in the sagittal alignment. Loadings and stresses on spinal structures influence the spinal morphology and cause the occurrence of disc degeneration.

Keywords: Internet addiction, sagittal alignment, Cobb angle, sagittal vertical axis, sagittal balance.

Introduction

Internet usage is increasing rapidly in the developing world. Since it becomes the biggest library of the world, it is easier to achieve to the scientific resources within minutes (1). As the average time spending for internet can be a risk for addiction, preventive measures come into prominence. Postural deformity, that may occur with excessive usage of computer and internet with a loss of sense of time can improve degenerative disorders.

Sagittal alignment of the spine is important as it affects the distributions of the load on intervertebral discs, and normal lordotic alignment of cervical and lumbar spine is important for effective motion and function. Impairment of the normal lordosis may cause a degeneration of this functional unit, that causes spinal morbidities such as neck and back pain (2,3).

The aim of this study was to investigate the internet usage profile of medical students, and the effect of internet usage on cervical- lumbar sagittal alignment, and to reveal the relation of psychological and physical effects of internet.

Material and Methods

First, second, and third-year 168 medical students of Suleyman Demirel University, School of Medicine, Turkey were enrolled in this study. A self-administered schedule was used to all students. Permission for

the study was obtained from the Suleyman Demirel University School of Medicine Scientific Research Projects Advisory Board (approval of the local ethics committee: date:07.03.2012; decision no:11), and the students that consent was obtained for radiographic studies evaluated for radiological evaluation.

After self-administered schedule applied to all of the 168 students, they were diagnosed as internet addicted or possible internet addicted. Then they were referred for cervical and lumbar lateral X-rays, and only X-rays of 29 students were obtained from 168 participants, on request and acceptance of them.

Internet Addiction Scores

Internet addiction scale of Gunuc was used (4). The questionnaire was composed of 4 parts. The questions consisted to test withdrawal symptom in part 1, to test control difficulty in part 2, to test disturbance of functionality in part 3, and to test social isolation in part 4. Data were collected by administering the questionnaires to the students.

Radiographic Analysis

On each cervical and lumbar X-rays 3 cervical (Cobb angle, sagittal balance and sagittal vertical axis) and 1 lumbar parameter (Cobb angle) were calculated. Cervical Cobb angle measured as the angle between the inferior margin of C2 and superior margin of C7 (5). Cervical sagittal vertical axis (SVA) was measured as the distance between C2 plumb line (extending from the centroid of C2 vertebra) and superior posterior corner of C7 vertebrae, and sagittal balance was

measured as the distance from a plum line drawn at the mid-point of the base of C2 to the plum line drawn at the mid-point of the base of C7 in a standing lateral cervical spine (6,7). Positive sagittal alignment defined as an anterior deviation (6). Lumbar Cobb angle was measured as the angle between the superior endplate of L1 and the superior endplate of S1 (8).

Cobb angle was classified as; kyphosis (Cobb angle $<0^\circ$), straight (Cobb angle $0^\circ < 15^\circ$), hypolordosis (Cobb angle $15^\circ < 30^\circ$), normal (Cobb angle $30^\circ < 45^\circ$), hyperlordosis (Cobb angle $> 45^\circ$) (3).

Statistical Analysis

In the analysis of the data different analysis were used according to the normal distribution of the parameters or not. In this respect, descriptive analysis, TwoStep Cluster Analysis to classify the participants according to the internet addiction scores, ANOVA and Independent Samples t-Test for the comparison analysis, Pearson Correlation, Mann-Whitney U analysis for the variables not showing normal distribution were used. Data were analyzed using SPSS 18.0.

Results

Sample Characteristics

The participants were between 18-22 years-old, and 67,3 % (n=113) was female, 32,7% (n=55) was male. 55,4 % was in the first class, 22,6 % was in second class, and 22 % was in third class.

Prevalance and Internet Usage Patterns

About 50% of the participants were using internet for more than 7 years, and of these 65% were using every day, also 71% was using 2 hours or less per day.

About 85% of the participants were using internet for research, lessons, news, music, video and social nets. Only 7,1% were using for games.

In terms of internet usage, 88% were using internet intermittently in a day, and 11% were spending the whole time in once. 24% of the participants were making cervical exercises, 22,6% were making hand-arm-shoulder exercises, 20% were walking sometimes, 5,4% were doing both exercises, and 44% were doing none of the exercises during internet usage.

Two stage clustering analysis was done according to the scores obtained from internet addiction scale. In this way students were grouped as; addicted, possible addicted or non-addicted. Nine (5,4%) students were addicted and 159 (94,6%) students were not addicted.

Correlation between internet addiction, cervical-lumbar measurements and exercises:

Internet addiction scores were compared according to internet usage habit, exercises done, and cervical/lumbar graphics. Internet usage habit was described as; daily intermittent or totally usage, and data of addiction scores compared according to the groups (Table 1). In one-way ANOVA test a significant difference was found ($F(2, 164) = 6,386, p = .002$) (Table 2). There was a significant difference in daily internet usage habit of students and internet addiction scores of students, but Tukey test was done to determine in which groups the difference was occurred (Table 3).

There was a significant difference between internet usage habits and internet addiction scores, but the highest difference was found between "intermittent + long time usage" and "total usage in once". Beside this, as we evaluate the scores, we found that the scores of "intermittent + long time usage" were higher than the other groups (Table 4).

We found that when internet usage time increases, intermittent internet usage rate decrease, and intermittent + long time usage increase, and internet addiction scores were higher if the students use internet for long time or once in daily.

Twenty nine of the 168 participants gave permission for cervical and lumbar X-rays (Table 5). In the X-rays cervical Cobb angle, cervical vertical axis, and lumbar Cobb angle were measured (Table 6). In the SPSS program, correlation between measurement values, internet addiction scores, and the device used for internet access were evaluated.

The correlation between internet addiction scores, cervical Cobb angle, cervical vertical axis, lumbar Cobb angle were evaluated with Pearson correlation analysis (Table 7).

According to the data, there was only a negative ($r = -.341$) and significant relation ($p = .021$) between internet addiction and lumbar Cobb angle. As the score of internet usage increases, value of lumbar Cobb angle decreases (Table 7).

The measurements of cervical and lumbar region were related with the devices used for internet access, so the relation between these variables were evaluated (Table 8). According to the devices used for internet access, cervical Cobb angle, cervical vertical axis, lumbar Cobb angle measurements were analyzed with non-parametric Mann-Whitney U test (Table 9).

Only lumbar Cobb angle values were significantly different ($p = .030$) for devices used for internet access. According to the Rank values, students' lumbar Cobb

angle using laptop as internet access device (13,07) were lower than the students' using cell phone or pads (21,07) (Table 8,9).

Table 1 Addiction levels according to the internet addiction scores

	N	Total %	Mean	sd
Addicted	9	5,4%	126,889	14,426
Mean addicted	66	39,3%	86,833	9,250
Non-addicted	93	55,4%	56,720	10,682
Total	168	100,0%	72,310	22,031

Table 2 Comparison of internet addiction scores according to the habituation of internet usage, one way ANOVA data

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Between groups	5816,812	2	2908,406	6,386	.002
In the groups	74692,506	164	455,442		
Total	80509,317	166			

Table 3 Tukey test data to determine the source of the difference

Usage habit		Difference of mean	p
Both intermittent and in once usage	Intermittent	9,355	.024
	Total usage in once	17,564	.005

Table 4 Crossing of daily internet usage time and daily internet usage habituations

Daily usage time (hour)		Intermittent	Total usage in once	Intermittent and long time usage	Total
< 1	f	21	9	5	35
	%	60,0	25,7	14,3	100,0
1-2	f	46	9	28	83
	%	55,4	10,8	33,7	100,0
3-4	f	12	1	20	33
	%	36,4	3,0	60,6	100,0
5-6	f	2	0	11	13
	%	15,4	,0	84,6	100,0
7-8	f	0	0	3	3
	%	,0	,0	100,0	100,0

In table 10, the difference between doing exercises or not, during internet usage of participants was compared with Independent Samples t-test.

According to table 10, doing exercises for certain regions of body or not, during internet usage, makes a

significant difference only for sagittal balance ($p=.006$; $p<.05$). In this respect, as we investigate the mean values of sagittal balance, we found the mean scores were higher in the participants doing exercises during internet usage.

Table 5 Frequency Distributions According to Cobb angle measurements (C:cervical, L:lumbar)

	Kyphosis		Straight		Hypolordosis		Normal		Hyperlordosis		Total	
	C	L	C	L	C	L	C	L	C	L	C	L
Male	0	0	14	2	4	5	0	8	0	3	18	18
Female	1	0	8	1	2	2	0	3	0	5	11	11
Total	1	0	22	3	6	7	0	11	0	8	29	29

Table 6 Descriptive statistics concerning to the cervical and lumbar measurements

	Mean	sd	Distortion	Flatness
Cervical Cobb	10,612	6,887	.839	.016
Cervical SVA	26,138	6,911	1,008	2,135
Sagittal balance	18,679	7,344	.969	1,817
Lumbar Cobb	38,840	14,506	-.151	-.876

Table 7 Correlation values between internet addiction and cervical and lumbar measurements

		CerCobb	SVA	Sagittal balance	LumCobb
Addiction score	Pearson Correlation	-.026	.027	-.057	-.341
	p	.892	.888	.773	.021

Table 8 Cervical and lumbar mean Rank values according to the device used for internet access

		Device for internet usage	
		N	Mean Rank
CerCobb	Laptop	22	15,68
	Celluler phone, tablet	7	12,86
SVA	Laptop	22	16,52
	Celluler phone, tablet	7	10,21
Sagittal balance	Laptop	21	15,81
	Celluler phone, tablet	7	10,57
LumCobb	Laptop	22	13,07
	Celluler phone, tablet	7	21,07

Table 9

Comparison of cervical and lumbar measurements according to the devices for internet access, Mann-Whitney U analysis

	CerCobb	SVA	Sagittal balance	LumCobb
Mann-Whitney U	62,000	43,500	46,000	34,500
Z	-.764	-1,710	-1,465	-2,166
p	.445	.087	.143	.030

Table 10

Independent Samples t-Test parameters, according to the comparison of active (doing exercises), and inactive (not doing exercises) participants

Dependent Variable	Exercises	N	Mean	sd	t	df	p
CerCobb	cervical, hand, arm exercises, walking	15	10,5594	7,231	-.045	27	.964
	inactive	14	10,6777	6,731			
SVA	cervical, hand, arm exercises, walking	15	22,0667	7,353	2,981	27	.006
	inactive	14	14,7692	5,231			
LumCobb	cervical, hand, arm exercises, walking	15	40,01	14,181	.889	27	.382
	inactive	14	35,18	15,021			

Discussion

Associated with technological development, internet usage became widespread. Especially for the medical students quick access to the knowledge is important. As we evaluated the internet usage interval of medical students, we found that intense study of these students, because of the essential lessons in the first three years, causes less time for internet usage, so the addiction scores are low. Also it is confirmed that the internet addiction scores are related to these usage habituations. Participants using internet for long time and once in a day, spend more time with internet so the addiction scores are higher in these individuals. Correlation between internet addiction and amounts of time was studied in many studies but there are not many studies investigating the association between internet usage habit or internet usage period (intermittent or in once) with internet addiction (9-16). Therefore the parameters achieved from this study may significantly contribute to the literature.

As we study the rate of the students for addiction we found the mean addiction score as 72.310, an important sign for non-addiction profile. This can be the result of only a few of the participants were using in-

ternet for gamble or games, and daily internet usage time was long that can cause addiction. Also this can be explained by the participants were medical students, and they were spending most of their times for studying, and less time for technology usage for entertainment.

In many studies, for internet addiction a period of usage of about 18hours/week was reported. In our study, this period was daily 2 hours or less, so this can be one of the reasons clarify the reason why only 5,4 % of students were addicted. In university student population, internet addiction prevalence was, 0,8 % in Italy, 5,6 % in China, 2,8 % in Iran, 15,1 % in Taiwan, 16,2 % in Poland, 12,3 % in Turkey and 9,8 % in the USA (17-23). Many factors like culture, access to technology, economy, difference between measurement tools and techniques, research year and sampling may achieve to this difference.

We found a significant correlation between internet addiction and lumbar Cobb angle in a negative way, so as the internet addiction scores increase, lumbar Cobb angle measurements decrease. This decrease in lumbar Cobb angle measurement means hypolordosis, straight or kyphosis of the spine that shows the

disruption of the sagittal balance. The only handicap for this point is that medical students need to sit for long time to study which can be the reason for sagittal disruption, independent from internet addiction.

We know that loadings and stresses on spinal structures influence the spinal morphology and cause the occurrence of spinal degeneration. Alterations in sagittal alignment also affects mobility. In literature an association between the loss of lordosis, an anterior shift in the sagittal vertical axis and degenerative changes in the spine and symptomatic back pain was suggested(1). Vertebral bodies and intervertebral discs composes the physiological curvatures of the spine. Sagittal curves measurement values of spine present great variability in normal individuals (24).

Jackson and McManus described the lumbosacral curvature values ranging between -31° and -88° and Guigui et al. described between $-13,6^{\circ}$ and -69° (25,26). Damasceno et al. evaluated 350 asymptomatic individuals for lumbar lordosis and reported a significant difference between males and females for lumbar curvature measurements that females present higher values (24). In our study, males mostly (44%) had normal ($31-45^{\circ}$), and females mostly (45%) had hyperlordosis ($>45^{\circ}$), compatible with literature. We also found that flatten of cervical spine was rather more in both gender.

Another remarkable point is that there is a significant difference between lumbar Cobb angle and devices used for internet access. The mean lumbar Cobb angle measurements of the students using laptop for internet access was lower than the students using cellular phone or tablet, which can be identified with variations of sitting positions.

Imagama et al. had studied the association between quality of life (QOL) and spinal sagittal balance and physical ability (daily exercise) in 304 middle-aged and elderly people, and showed that exercise in elderly people is important to maintain spinal balance (27). In our study, we also found a significant relation between exercises and cervical sagittal balance. As cervical exercises are not time-consuming and feasible exercises, they are more effective than lumbar exercises.

Limitations of the study include the number of the students ($n = 29$) that gave permission for X-rays. This also complicated to make interpretation of analysis and data. In another way, this is also an important fact that shows the conscious and sensibility of the medical students for radiation. Simpson et al. had reported

that anteroposterior images resulted in significantly greater radiation exposure than lateral views, due to the calculated effective dose values, that represents the radiation exposure of the patient and offers an estimate for the risk of radiation-induced carcinogenesis, for cervical AP as 0.12 mSv, cervical lateral as 0.02 mSv, lumbar AP as 2.20 mSV, lumbar lateral as 1.50 mSv (28).

Beside health impairment, cervical spondylosis, one of the most common indications for cervical spine surgery in United States, hospital charges exceed about \$2billion per year (29).

Further studies need to be done with larger number of participants, and more data about the positions of the participants while using devices for internet should be collected. Besides this, samples of participants thought to be more addicted should be chosen.

Conclusion

Variabilities in sagittal alignment can determine kinematic changes in cervical and lumbar spine. According to these changes load distribution can be affected and disc degeneration may occur. As technology come into our life further more day after day, taking precautions earlier both reduces medical problems and hospital-based economic expenses that may occur in declining years.

Conflict of interest: None.

Financial Disclosure: This study has received no financial support.

References

1. Maroof KA, Parashar P, Bansal R. How are our medical students using the computer and internet? A study from a medical college of north India. *Nigerian Medical Journal* 2012;53(2):89-93.
2. Keller TS, Colloca CJ, Harrison DE, Harrison DD, Janik TJ. Influence of spine morphology on intervertebral disc loads and stresses in asymptomatic adults: implications for the ideal spine. *Spine J* 2005;5:297-309.
3. Miyazaki M, Hymanson HJ, Morishita Y, He W, Zhang H, Wu G, Kong MH, Tsumura H, Wang JC. Kinematic analysis of the relationship between sagittal alignment and disc degeneration in the cervical spine. *Spine* 2008;33(23):E870-876.
4. Gunuc S, Kayri M. The profile of internet dependency in Turkey and development of internet addiction scale: study of validity and reliability. *Hacettepe University Journal of Education* 2010;39:220-232.
5. Ohara A, Miyamoto K, Naganawa T, Matsumoto K, Shimizu K. Reliabilities of and correlations among five standard methods of assessing the sagittal alignment of the cervical spine. *Spine* 2006;31(22):2585-2591.
6. Tang JA, Scheer JK, Smith JS, Deviren V, Bess S, Hart RA, La-

- fage V, Shaffrey CI, Schwab F, Ames CP. The impact of standing regional cervical sagittal alignment outcomes in posterior cervical fusion surgery. *Neurosurgery-online* 2012;71(3):662-669.
7. Ghogawala Z, Magge S, Curran J, Bisson E, Krishnaney A, Steinmetz M, et al. Postoperative cervical sagittal imbalance negatively affects outcome following surgery for cervical spondylotic myelopathy. 41st Annual Meeting, Cervical Spine Research Society, Los Angeles, CA, December, 2013, paper#36.
 8. Hong JY, Suh SW, Park JH. Reliability analysis for radiographic measures of lumbar lordosis in adult scoliosis: a case-control comparing 6 methods. *Eur Spine J* 2010; 19(9):1551-1557.
 9. Hardie E, Tee MY. Excessive Internet use: The role of personality, loneliness and social support networks in Internet addiction. *Australian Journal of Emerging Technologies and Society* 2007;5(1),34-47.
 10. Cao F, Su L. Internet Addiction Among Chinese Adolescents: Prevalence And Psychological Features. *Child: Care, Health & Development* 2007;33(3),275-281.
 11. Gunuc S. Cart and Chaid analyses of some variables that predict internet addiction. *Turkish Journal of Psychology* 2013;28(71),88-101.
 12. Lin SSJ, Tsai CC. Sensation seeking and internet dependence of Taiwanese high school adolescents. *Computers in Human Behavior* 2002;18(4),411-426.
 13. Nalwa K, Anand A. Internet Addiction in Students: A Cause of Concern. *Cyberpsychology & Behavior* 2003;6(6),653-656.
 14. Simkova B, Cincera J. Internet addiction disorder and chatting in the Czech Republic. *Cyberpsychology & Behavior* 2004;7(5),536-539.
 15. Young K, S. Internet Addiction: A New Clinical Phenomenon and Its Consequences. *American Behavioral Scientist* 2004;48(4),402-415.
 16. Kayri M, Gunuc S. The Adaptation of Internet Addiction Scale into Turkish: The Study of Validity and Reliability. *Journal of Faculty of Educational Sciences* 2008;42(1),157-175.
 17. Poli R, Agrimi E. Internet addiction disorder: Prevalence in an Italian student population. *Nordic Journal of Psychiatry* 2012;66(1),55-59.
 18. Dong G, Wang J, Yang X, Zhou H. Risk personality traits of Internet addiction: A longitudinal study of Internet-addicted Chinese university students. *Asia-Pacific Psychiatry*, e-pub ahead of print. 2012.
 19. Ghamari F, Mohammadbeigi A, Mohammadsalehi N, Hashiani AA. Internet addiction and modeling its risk factors in medical students, Iran. *Indian Journal of Psychological Medicine* 2011;33(2),158-162.
 20. Lin MP, Ko HC, Wu JYW. Prevalence and psychosocial risk factors associated with Internet addiction in a nationally representative sample of college students in Taiwan. *CyberPsychology, Behavior and Social Networking* 2011;14(12),741-746.
 21. Lic'winko J, Krajewska-Kulak E, Łukaszuk C. Internet addiction among academic youth in Białystok. *Progress in Health Sciences* 2011;1(1),124-130.
 22. Kayri M, Gunuc S. The Adaptation of Internet Addiction Scale into Turkish: The Study of Validity and Reliability. *Journal of Faculty of Educational Sciences* 2008;42(1),157-175.
 23. Anderson KJ. Internet usage among college students: An exploratory study. *Journal of American College Health* 2001;50(1),21-26.
 24. Damasceno LHF, Catarin SRG, Campos AD, Defino HLA. Lumbar lordosis: a study of angle values and of vertebral bodies and intervertebral discs role. *Acta Ortop Bras* 2006;14(4):193-198.
 25. Jackson RP, McManus AC. Radiographic analysis of sagittal plane alignment and balance in standing volunteers and patients with low back pain matched for age, sex, and size: a prospective controlled clinical study. *Spine* 1994;19:1611-8.
 26. Guigui P, Levassor N, Rillardon L, Wodecki P, Cardine L. Valeur physiologique des parametres pelviens et rachidiens de l'equilibre sagittal du rachis-analyse d'une serie de 250 volontaires. *Rev Chir Orthop.* 2003;89:496-506.
 27. Imagama S, Hasegawa Y, Matsuyama Y, Sakai Y, Ito Z, Hamajia N, Ishiguro N. Influence of sagittal balance and physical ability associated with exercise on quality of life in middle-aged and elderly people. *Arch Osteoporos* 2011;6:13-20.
 28. Simpson AK, Whang PG, Jonisch A, Haims A, Grauer JN. The radiation exposure associated with cervical and lumbar spine radiographs. *J Spinal Disord Tech* 2008;21(6):409-412.
 29. Ghogawala Z, Martin B, Benzel E, Dziura J, Magge SN, Abbed KM, et al. Comparative effectiveness of ventral vs dorsal surgery for cervical spondylotic myelopathy. *Neurosurgery-online* 2011;68(3):622-630.

REKTUM KANSERİNDE NEOADJUVAN KEMORADYOTERAPİ SONRASI RADYOLOJİK VE PATOLOJİK YANIT PREDİKTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EVALUATION OF NEOADJUVANT TREATMENT RESPONSE PREDICTOR FACTORS IN RECTUM CARCINOMA

E.Elif ÖZKAN¹, H.Erol EROĞLU², Nermin KARAHAN³, Sevim Süreyya ŞENGÜL⁴

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD,

²Özel Isparta Hastanesi Genel Cerrahi AD,

³Süleyman Demirel Üniversitesi Patoloji AD,

⁴Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp AD,

Cite this article as: Özkan E.E, Eroğlu H.E, Karahan N, Şengül SS. Evaluation Of Neoadjuvant Treatment Response Predictor Factors In Rectum Carcinoma. Med J SDU 2019; 26(3): 256-262.

Öz

Amaç

Bu çalışmada lokal ileri evre rektum tümörlü olgular-
da preoperatif kemo-radyoterapi (KRT) sonrası klinik,
radyolojik patolojik özelliklerin radyolojik ve patolojik
yanıt ile korelasyonunun araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada Ocak 2012 ve Mayıs 2017 tarihleri arasın-
da endoskopik biyopsi ile rektum kanseri tanısı alan
ve kliniğimizde neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT)
uygulanan 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.
Hastaların tedavi öncesi endoskopik bulguları (dentat
çizgiye uzaklık, çevresel tutulum, ülserasyon), radyo-
lojik tümör boyutu, Pozitron Emisyon tomografi (PET)
de görülen kitle boyutu, lenf nodu pozitifliği, standart
uptake değeri (SUV) düzeyi ile tedavi sonrası radyo-
lojik ve patolojik yanıt düzeylerinin ilişkisi araştırıldı.
Patolojik regresyon düzeyi modifiye Ryan skorlaması
ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların 19'u erkek 7'si kadın olup median yaşları
61 (40 – 83) idi. Olgularımızın medyan pelvik radyote-

rapı dozu 4500 cGy (3600 – 5040) tümöre yönelik bo-
ost dozu ise median 900 cGy (360 – 900) idi. Biri ileri
yaşta diğeri ise kardiyak morbiditesi olan iki hastanın
dışında tüm hastalara radyoterapi eş zamanlı kapasite-
tabin uygulandı. Kemoterapi sonrası yanıt tüm hasta-
larda RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde 1
hasta tam yanıt, 10 hasta stabil, kalan 15 hasta ise
parsiyel yanıt olarak değerlendirildi. Tedavi sonrası
opere edilen 22 hastanın 11'ine abdominoperineal
rezeksiyon (APR) 11'ine ise low anterior rezeksiyon
(LAR) uygulandı, 4 hasta ise opere edilmedi. Radyo-
terapi sonrası operasyona kadar geçen süre median
42 gün (15 – 194) olarak hesaplandı. Tedavi öncesi
PET BT de lenf nodu pozitif olan hastaların 11 inde
patolojik lenf nodu saptanmadı. Buna karşın başlan-
gıçta lenf nodu görülmeyen 5 hastanın 1 inde postop
lenf nodu (+) idi. Endoskopide görülen tümörün çev-
reselliği, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve
daha fazla olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter
koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p:
0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin
radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde
prediktif etkisi saptanmadı. Hastalar risk gruplarına
göre değerlendirildiğinde radyolojik ve patolojik yanıt
üzerinde anlamlı bir etki saptanmadı.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: ozkanelif@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 10.12.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.01.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Operasyon sonrası 1 hastada patolojik tam yanıt saptandı. Regresyon skoru değerlendirilen 17 hastanın 2'sinde skor 3, 10'unda 2, 5 hastada ise 1 olarak değerlendirildi.

Sonuç

Tümörün çevresel yayılımı, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha yüksek olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde prediktif etkisi saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Rektum kanseri, neoadjuvan kemoradyoterapi, prediktif faktörler

Abstract

Objective

The aim of this study was to evaluate the clinical, radiologic and pathologic predictive factors of neoadjuvant treatment response in rectum carcinoma patients

Material and Method

Twenty-six rectum carcinoma patients diagnosed with endoscopic biopsy who underwent neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) between January 2012 and May 2017 are enrolled in the study. Pretreatment endoscopic findings, radiologic signs, tumor volume, lymph nodes and max SUV in PET-CT are investigated in terms of correlation with radiologic and pathologic response. Pathologic regression degree is evaluated via modified Ryan scoring system.

Results

Median age of 19 male, 7 female patients was 61 (40 – 83). All of the cases were diagnosed as adenocarcinoma with endoscopic biopsy. Median pelvic radiotherapy dose was 4500 cGy (3600 – 5040) while

median additional boost dose to tumor volume was 900 cGy (360 – 900). Concomitant capecitabine was given to all patients except two cases. Postchemoradiotherapy response investigated via RECIST criteria revealed complete response, stable disease and partial response in 1, 10 and 15 patients respectively. Due to old age, comorbidities and rejection 4 patients were not operated. In 22 patients who underwent surgery 11 had APR where LAR was performed in 15 of them. Time between chemoradiotherapy ending and surgery was median 42 days (15 – 194). No pathologic lymph nodes were observed in the surgical specimen of 11 patients who had lymph nodes in pretreatment evaluation. On the contrary 1 patient revealed postoperative pathologic lymph node although he was node negative in pretreatment staging. Only one patient had pathologic complete response. Regression score was reported in 17 patients and it was 3.2 and 1 in 2,10 and 5 patients respectively. Endoscopic tumor circumferentiality, localization higher than 5 cm from anal verge and radiologic response are found to be statistically significant in terms of sphincter preservation (p: 0,03, p: 0,019 and p: 0,022 respectively). However, none of the factors investigated were predictive on radiologic response.

Conclusion

Tumor circumferentiality, localization higher than 5 cm from anal verge and radiologic response are found to be statistically significant in terms of sphincter preservation (p: 0,03, p: 0,019 and p: 0,022 respectively). However, none of the factors investigated were predictive on radiologic response.

Keywords: Rectum carcinoma, neoadjuvant chemoradiotherapy, treatment response, predictive factors

Giriş

Günümüzde neoadjuvan KRT sonrasında total mezorektal eksizyon (TME) evre II ve III rektal kanser için standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir [1, 2]. Neoadjuvan tedavi yaklaşımı tek başına cerrahi veya postoperatif KRT modalitelerine göre daha iyi lokal kontrol ve daha yüksek sfinkter koruma oranları sağlar [3, 4]. Oranları değiştirmekle birlikte hastaların çoğu neoadjuvan tedaviye yanıt verir. Olguların %10–30'unda neoadjuvan tedavi sonrası patolojik tam yanıt (pTY) rapor edilmiş [5] ve bu hastaların uzun dönem

sağkalım sonuçlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [5–8]. Buna ek olarak tam yanıt gösteren hastalarda herhangi bir adjuvan tedavi yapılmaksızın izlem güvenli ve uygun bir yaklaşım olarak öne sürülmektedir [9, 10]. Daha iyi prognoz ve farklı tedavi stratejisi neoadjuvan tedavi yanıtının öngörülebilmesinin klinik önemini artırmaktadır. Buna karşın rektum kanserinde neoadjuvan tedaviye yanıtın öngörülmesini sağlayacak faktörler net tanımlanabilmiş değildir. Çeşitli yaygın retrospektif çalışmalarda tümör boyutu, karsinoembriyjenik antijen (CEA) düzeyi, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) ve p21 gibi bazı klinik faktörler

ve moleküler belirteçleri tedavi yanıtının prediktörü olarak saptanmıştır [11–13].

Bu çalışmada rektum kanserinde neoadjuvan KRT uygulanmış hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek tedavi yanıtında belirleyici rol oynayan klinik, radyolojik ve patolojik faktörlerin saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi etik kurulu tarafından onaylanmış ve protokol 1975 Helsinki deklarasyonu etik önerilerine uyumlu hale getirilmiştir. Çalışmada Ocak 2012 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında endoskopik biyopsi sonucu rektum kanseri tanısı alan ve kliniğimizde neoadjuvan KRT uygulanan 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Neoadjuvan KRT kriterleri: hastalar ve klinik T3- T4, lokal unrezektabl T1-T2, distal (anal verge'den 10 cm uzaklık içinde) yerleşimli T2 ve / veya lenf nodu pozitifliği nedeni ile kliniğimizde neoadjuvan kemoradyoterapi uygulanan.

Değerlendirme

Tüm hastalara endoskopik biyopsi ile patolojik tanı elde edilmesini takiben evreleme amaçlı pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve PET-CT yapıldı. Hastaların tedavi öncesi endoskopik bulguları (dentat çizgiye uzaklık, çevresellik, ülserasyon), radyolojik tümör boyutu, PET CT de görülen tümör boyutu, lenf nodu pozitifliği, SUV düzeyi ile KRT sonrası radyolojik ve operasyon sonrası patolojik yanıt düzeylerinin korelasyonu araştırıldı. Patolojik regresyon düzeyi modifiye Ryan skorlaması ile değerlendirildi. Cerrahi spesimende lenf nodları da dahil canlı tümör hücreleri görülmemesi pCR olarak değerlendirildi.

Daha önceki çalışmalarda [14] neoadjuvan yanıt açısından anlamlı oranda prediktif olduğu gösterilmiş olan özellikler dikkate alınarak hastalar 4 risk grubuna ayrıldı: 0 faktör, risksiz grup; 1 faktör, düşük risk grubu; 2 faktör, orta risk grubu; 3 faktör, yüksek risk grubu olarak değerlendirildi. Risk grubunu belirleyen değişkenler olarak, çevresellik içeren tümör, makroskopik ülserasyon, ve tedavi öncesi serum CEA ≥ 5 ng/mL incelendi.

Tedavi

Radyoterapi tüm hastalara tüm pelvis bölgesine 1.8 - 2.0-Gy günlük fraksiyon dozu ile haftada 5 gün median 45 Gy (36 – 50.4) sonrasında tümör lokalizasyonuna median 9 Gy (360 – 900) boost şeklinde uygulandı. Kemoterapi RT eş zamanlı 35 gün 1,650 mg/m²/gün oral kapasitabin olarak verildi. Hastalara preoperatif

KRT tamamlanmasından 6-8 hafta sonra LAR veya APR cerrahisi uygulandı.

İstatistiksel Analiz

Nonparametrik değişkenler max ve min değerleri ile median olarak belirtildi. Kategorik değişkenleri tanımlamak için frekans ve yüzde kullanıldı. Devamlı değişkenler Mann–Whitney U, kategorik değişkenler Chi square test veya Fisher's exact test ile değerlendirildi. Tüm istatistiksel testler çift taraflı olup p değeri <0.05 istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Veriler Statistical Package for the Social Science (SPSS) 22.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) ile analiz edildi.

Bulgular

Hastaların 19'u erkek 7'si kadın olup median yaş 61 (40 – 83) idi. Tamamı biyopsi ile adenokarsinom tanısı alan olgularda tümörün anal vergeden uzaklığı median 4,75 cm (0.5–11 cm) idi. Pelvik radyoterapi median dozu ortalama 4500 cGy (3600 – 5040) tümöre yönelik boost dozu ise median 900 cGy (360 – 900) olarak uygulandı. Biri ileri yaşta diğeri ise kardiyak morbidite riski taşıyan iki hastanın dışında tüm hastalara radyoterapi eş zamanlı kapasitabin uygulandı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Kemoradyoterapi sonrası yanıt tüm hastalarda RECIST kriterlerine göre değerlendirildiğinde 1 hastada tam yanıt, 10'ünde stabil hastalık, kalan 15 hastada ise parsiyel yanıt izlendi. Üç hasta ileri yaş, kardiyak komorbidite, yetersiz solunum kapasitesi nedeni ile opere edilemezken 1 hastanın operasyonu kabul etmemesi üzerine opere edilen 22 hastanın 11'ine APR 15'ine ise LAR uygulandı. Radyoterapi sonrası operasyona kadar geçen süre median 42 gün (15 - 194) olarak hesaplandı. Operasyon sonrası 22 hastanın 1 tanesinde patolojik tam yanıt saptandı. Regresyon skoru; değerlendirilen 17 hastanın 2'sinde skor 3, 10'unda 2, 5 hastada ise 1 olarak saptandı.

Tedavi öncesi PET CT de lenf nodu pozitif olan hastaların 11 inde patolojik lenf nodu saptanmadı. Buna karşın başlangıçta lenf nodu görülmeyen 5 hastanın 1 inde postop lenf nodu (+) idi. Endoskopide görülen tümörün çevresel yayılımı, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha fazla olması ve radyolojik yanıt varlığı sfinkter koruma açısından anlamlı bulunurken (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022), bu faktörlerin hiçbirisinin radyolojik yanıt üzerinde istatistiksel anlamlı düzeyde prediktif etkisi saptanmadı. Hastalar risk gruplarına göre değerlendirildiğinde radyolojik ve patolojik yanıt üzerinde anlamlı bir etki saptanmadı.

Tablo 1 Hastaların demografik bulguları

Cinsiyet	K	7
	E	19
Tümör Yerleşimi	Üst (0-5 cm)	1
	Orta (5-10 cm)	8
	Alt (> 10 cm)	17
Cerrahi tipi	LAR	11
	APR	11
	Rezeksiyon yok	4
Radyolojik LN	N0	7
	N+	19
Tedavi öncesi CEA	<5	14
	>5	7
	Bilinmeyen	5
Postoperatif Kemoterapi	Var	14
	Yok	12

Tablo 2 Patolojik ve radyolojik yanıt değerlendirme

Postop Patolojik T evresi	T1	1	
	T2	9	
	T3	11	
	Bilinmeyen	1	
Postop N evresi	N0	12	
	N1	9	
	Bilinmeyen	1	
Sfinkter koruma	Sağlanan	11	
	Sağlanamayan	11	
Tümör Yanıt	Radyolojik	Parsiyel Yanıt	15
		Stabil Hastalık	11
	Patolojik TY	Var	1
		Yok	21
Nodal yanıt	Radyolojik Yanıt	Var	7
		Yok	14
		Belirsiz	5
	Patolojik	Var	7
		Yok	15
Regresyon Skoru	1	5	
	2	10	
	3	2	
	Bilinmeyen	9	

Tartışma

Günümüzde lokal ileri evre rektum kanserinde preoperatif kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Preoperatif kemoradyoterapiye iyi yanıt veren hastaların uzun dönem sonuçlarının çok iyi olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir 4–9. Bu nedenle tedavi yanıtında belirleyici faktörleri saptamak önem kazanmıştır. Neoadjuvan tedavi yanıtında prediktif faktörlerinin daha iyi anlaşılması ve belirlenmesi yanıt verme olasılığı düşük olan hastalarda daha agresif preoperatif tedavi rejimleri kullanmak gibi riske göre belirlenmiş tedavi yaklaşımlarının seçilmesini gündeme getirebilir. Bunun aksine iyi patolojik yanıt olasılığının cerrahi öncesi doğrulukla saptanabildiği olgularda lokal eksizyon hatta cerrahisiz izlem gibi daha az radikal stratejiler tercih edilebilir [9,10,15,16]

Biz de bu anlayışa katkı sağlamak düşüncesi ile neoadjuvan KRT sonrası radyolojik ve patolojik yanıt ile ilişkili daha önceki bazı çalışmalarda incelenen faktörleri [17-21] ve beraberinde farklı bazı klinik özellikleri değerlendirdik. García-Aguilar ve ark. [17] 168 hastayı inceledikleri çalışmalarının sonucunda pTY ile ilişkili hiçbir faktör tanımlayamamışlardır. Bizim çalışmamızda da incelediğimiz hiçbir faktör ile patolojik yanıt arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Bu sonuç total hasta sayısı ve dolayısı ile patolojik yanıtla hasta sayısının az olmasına bağlı olarak yorumlandı. İkiyüzkırkiki hastanın retrospektif değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise yalnızca KRT bitişi ve cerrahi arası sürenin >8 hafta olması pTY açısından anlamlı prediktif faktör olarak raporlanmıştır[19]. Bizim çalışmamızda KRT ve cerrahi arasındaki süre için 50 gün sınır değer olarak belirlenmiş ve patolojik yanıt açısından anlamlı bulunmamıştır. Çevresel tümör yayılımı Das ve ark.[19] 562 üzerinde pTY prediktörlerini değerlendirdiği çalışmasında tek anlamlı faktör olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da çevresel yayılım sfinkter koruma açısından anlamlı prediktif faktör olarak bulunmuştur. Tedavi öncesi klinik tümör boyutu ve lenf nodu varlığı araştırılan diğer faktörler olup, Garland ve ark. [21] çalışmasında pTY için bağımsız belirleyiciler olarak tanımlanmıştır.

Serum CEA düzeyi kolorektal kanserin tanı ve takibinde kullanılan önemli bir belirteçdir. Tedavi öncesi CEA düzeyi prognoz değerlendirilmesinde önemli iken postoperatif düzeyi ise nüks hastalığın erken saptanmasında yardımcıdır [22]. Neoadjuvan KRT'ye yanıt ile ilişkisi sayılı çalışmada incelenmiştir. Zeng ve ark. nın [23] çalışmasında pTY saptanan grupta CEA düzeyi yanıt alınamayan gruba göre anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Yine benzer çalışmalarda tedavi

öncesi normal CEA düzeyinin tek değişkenli ve çok değişkenli analizde pTY ile anlamlı ilişkili olduğu rapor edilmiştir [21,24,25]. CEA ile pTY arasındaki istatistiksel anlamlı ilişkinin yüksek CEA yoğunluğuna sahip tümör hücrelerinin radyoterapiye dirençli olmasına bağlı olabileceği öne sürülmüştür [26]. Ancak bu konudaki net mekanizma açıklığa kavuşturulamamıştır. Neoadjuvan KRT bitişi ile operasyon arası süre de bu hastalarda pTY oranını inceleyen çalışmaların alt başlıklarından biridir. Tek merkezli bir çalışmada 323 rektum kanseri olgusu incelenmiş ve KRT cerrahi arası sürenin >7 hafta olan hastalarda istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek pTY oranları görülmüştür. (p = 0.001) [23]. Benzer sonuçlar Kalady ve ark. nın [18] çalışmalarında 8 hafta ve üzeri sürenin pTY ile ilişkili tek bağımsız faktör olarak bulunması (p = 0.020), Wolthuis ve ark.nın [27] çalışmalarında 7 hafta ve üzeri KRT cerrahi arası sürenin pTY oranını (p = 0.030), 5 yıllık DFS oranını (p = 0.046) istatistiksel anlamlı düzeyde arttırdığının gösterilmesi ile desteklenmiştir. Buna karşın pTY ile neoadjuvan tedavi bitişi ile cerrahi arası sürenin ilişkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur [28] [29]. Bizim çalışmamızda bu sürenin sınır değeri olarak 50 gün belirlenmiş ve radyolojik ve patolojik yanıt ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sürenin yanıtla ilişkisinin yorumu radyoterapiye bağlı nekroz ve bunu izleyen tümör regresyonunun zamana bağlı bir olay olduğu ve daha uzun sürenin pTY oranını arttırabileceği şeklinde yapılmıştır[18]. KRT cerrahi arası süre ile ilişkili tartışmaların sonlandırılması için randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olmakla birlikte günümüzde 7-8 hafta optimal kabul edilmektedir.

Endoskopik bulguları inceleyen çalışmalar değerlendirildiğinde 562 hastanın dahil edildiği bir çalışmada tümörün çevresel yayılımı pTY açısından anlamlı bulunmuş ancak ülserasyon ile ilişkisi gösterilememiştir [19]. Daha sonraki yıllarda yayınlanan Huh ve ark.'nın çalışmasında ise makroskopik ülserasyon, çevresel yayılım ve CEA düzeyi değerlendirilerek; risksiz, düşük risk, orta risk ve yüksek risk şeklinde bir risk kategorizasyonu yapılmış ve yüksek risk grubuna dahil olan hastaların pTY oranları istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda aynı doğrultuda oluşturduğumuz risk grupları arasında yanıt açısından fark bulunamamış olmakla birlikte tümörün çevresel yayılımının olması, lokalizasyonunun anal verge'den 5 cm ve daha yüksek olması ve radyolojik yanıt varlığının sfinkter koruma açısından istatistiksel anlamlı olduğu görülmüştür (sırasıyla p: 0,03, p:0,019 ve p:0,022). Ülserasyonla yanıt ilişkisinin mekanizması ülserasyon ile başlayıp, enflamasyon, rektal membran hücrelerinin kaybı, oksijenasyonun azalması ve tümörde hipoksiye bağlı radyodirençlilik nedeni ile preoperatif KRT yanıtının düşük olması

şeklinde sonuçlanan olaylar zinciri ile açıklanmıştır tumors [14,30]. Bununla birlikte radyolojik yanıt, endoskopide makroskopik ülserasyon ve çevresel yayılım sunjektif parametreler olduğundan gözlemler arası değişikliklere açıktır ve bu faktörlerin bizim çalışmamız da dahil bugüne kadar bu konuda yapılmış pek çok çalışma gibi retrospektif olarak değerlendirilmesi oldukça zordur.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları olduğunu belirtmek gerekir. Öncelikle tek merkezli ve sınırlı hasta sayısı ile ortaya çıkarılmış bir çalışma olduğundan anlamlı sonuçları doğrulamak için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Retrospektif bir çalışma olmakla birlikte netleşmiş radyolojik raporlar ve endoskopi raporları değerlendirilmiş olduğundan herhangi bir bias söz konusu değildir.

Sonuç

Gelecekte, rektum kanserinde neoadjuvan KRT sonrası yanıtın öngörülmesinde yardımcı olabilecek klinik, patolojik, biyokimyasal ve moleküler faktörlerin ortaya konması ve bunların kombinasyonlar ile risk gruplarının oluşturulması sayesinde kötü yanıt beklenen hasta grubu belirlenerek bu hastalarda daha agresif veya yeni alternatif yaklaşımlar uygulanabilir. Buna karşın düşük riskli ve iyi yanıt vereceği öngörülen olgularda cerrahisiz stratejiler optimal hale gelebilir.

Kaynaklar

1. Fleming FJ, Páhlman L, Monson JR. Neoadjuvant therapy in rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(7):901–2.
2. Glimelius B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(46):8489–501.
3. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
4. Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926–33.
5. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review and meta-analysis of outcomes following pathological complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Br J Surg*. 2012;99(7):918–28.
6. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2010;11(9):835–44.
7. de Campos-Lobato LF, Stocchi L, da Luz Moreira A, Geisler D, Dietz DW, Lavery IC, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant treatment for rectal cancer decreases distant recurrence and could eradicate local recurrence. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(6):1590–8.
8. Capirci C, Valentini V, Cionini L, De Paoli A, Rodel C, Glynne-Jones R, et al. Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long-term analysis of 566 ypCR patients. *Int J Radiat*

9. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U Jr, Silva e Sousa AH Jr, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Ann Surg*. 2004;240(4):711–7.
10. Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, Lammering G, Nelemans PJ, Engelen SM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(35):4633–40.
11. Moureau-Zabotto L, Farnault B, de Chaisemartin C, Esterni B, Lelong B, Viret F, et al. Predictive factors of tumor response after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):483–91.
12. Park YA, Sohn SK, Seong J, Baik SH, Lee KY, Kim NK, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer. *J Surg Oncol*. 2006;93(2):145–50.
13. Kuremsky JG, Tepper JE, McLeod HL. Biomarkers for response to neo-adjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):673–88.
14. Huh JW, Kim HR, Kim YJ. Clinical prediction of pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(6):698-703. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182837e5b.
15. Huh JW, Jung EJ, Park YA, Lee KY, Sohn SK. Preoperative chemoradiation followed by transanal excision for rectal cancer. *J Surg Res*. 2008;148:244–250.
16. Kim CJ, Yeatman TJ, Coppola D, et al. Local excision of T2 and T3 rectal cancers after downstaging chemoradiation. *Ann Surg*. 2001;234:352–358.
17. García-Aguilar J, Hernandez de Anda E, Sirivongs P, Lee SH, Madoff RD, Rothenberger DA. A pathologic complete response to preoperative chemoradiation is associated with lower local recurrence and improved survival in rectal cancer patients treated by mesorectal excision. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(3):298–304.
18. Kalady MF, de Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Ann Surg*. 2009;250(4):582–9.
19. Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1750–5.
20. Park CH, Kim HC, Cho YB, Yun SH, Lee WY, Park YS, et al. Predicting tumor response after preoperative chemoradiation using clinical parameters in rectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(48):5310–6.
21. Garland ML, Vather R, Bunkley N, Pearse M, Bissett IP. Clinical tumour size and nodal status predict pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):301–7.
22. Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet*. 2000;355(9201):395–9.
23. Zeng WG, Liang JW, Wang Z, Zhang XM, Hu JJ, Hou HR, et al. Clinical parameters predicting pathologic complete response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Chin J Cancer*. 2015;34(10):468-74. doi: 10.1186/s40880-015-0033-7.
24. Yoon SM, Kim DY, Kim TH, Jung KH, Chang HJ, Koom WS, et al. Clinical parameters predicting pathologic tumor response after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(4):1167–72.
25. Park JW, Lim SB, Kim DY, Jung KH, Hong YS, Chang HJ, et al. Carcinoembryonic antigen as a predictor of pathologic response and a prognostic factor in locally advanced rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy and surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(3):810–7.
26. Riesterer O, Milas L, Ang KK. Use of molecular biomarkers for predicting the response to radiotherapy with or without chemo-

- therapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(26):4075–83.
27. Wolthuis AM, Penninckx F, Haustermans K, De Hertogh G, Fieuws S, Van Cutsem E, et al. Impact of interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and TME for locally advanced rectal cancer on pathologic response and oncologic outcome. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(9):2833–41.
 28. Stein DE, Mahmoud NN, Anné PR, Rose DG, Isenberg GA, Goldstein SD, et al. Longer time interval between completion of neoadjuvant chemoradiation and surgical resection does not improve downstaging of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(4):448–53.
 29. Lim SB, Choi HS, Jeong SY, Kim DY, Jung KH, Hong YS, et al. Optimal surgery time after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancers. *Ann Surg.* 2008;248(2):243–51.
 30. Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol.* 2003;67:3–15.

HEMATOLOJİ KLİNİĞİNE BAŞVURAN HASTALARDA DERMATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ: 2 YILLIK KESİTSEL BİR ÇALIŞMA

EVALUATION OF DERMATOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS ADMITTED TO THE HEMATOLOGY CLINIC: A 2-YEAR CROSS-SECTIONAL STUDY

Aslı AKIN BELLİ¹, Asude KARA POLAT², Volkan KARAKUŞ³

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

² İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

³ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği

Cite this article as: Akın Belli A, Kara Polat A, Karakuş V. Evaluation of Dermatological Findings in Patients Admitted to the Hematology Clinic: A 2-Year Cross-Sectional Study. Med J SDU 2019; 26(3): 264-269.

Öz

Amaç

Hematolojik hastalıklardaki deri bulgularının sıklığı ile ilgili ülkemizden bildirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma ile hastanemiz Hematoloji polikliniğinde takip edilen hastalardaki dermatolojik bulguların prevalansını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında hastanemiz Hematoloji polikliniğinde takip edilen 217 hastayı içeren kesitsel bir çalışma yürütüldü. Hematolojik hastalık tanıları, hastalık süresi, takip süresi, dermatoloji konsültasyonu ile elde edilen dermatolojik muayene verileri ve diğer malignite varlığı hasta dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

İki yüz on yedi hastanın (102 kadın, 115 erkek) yaş ortalaması 63.06 ± 14.7 yıl bulundu. Ortalama hematolojik hastalık süresi 27.98 ± 35.9 ay ve hastalık takip süresi ise 12.21 ± 6.65 ay olarak saptandı. En sık görülen deri bulguları sırasıyla purpura (%95 GA, %7.4-%16.1), pruritus (%9.7; %95 GA, %6-%13.8) ve viral enfeksiyonlar (%5.1; %95 GA, %2.3-%8.3) şeklinde saptandı. Miyelodisplastik sendromlu iki hastada talidomid ve deferasirox ile ilişkili vaskülitik ilaç reaksiyonu gözlemlendi. Spesifik kutanöz infiltrasyonlardan, kutane lösemi kronik lenfositik lösemili bir hastada;

granülositik sarkom ise akut miyeloid lösemili bir hastada saptandı.

Sonuç

Sıklıkla immunsuprese olan ve çoklu ilaç kullanımına sahip hematoloji hastalarında, deri bulguları oldukça sık görülmekte olup geniş bir çeşitliliğe sahiptir. Hematolojik hastalıkların deri bulguları ciddi bir enfeksiyonun, ilaç reaksiyonunun veya hastalığın deriye yayılımının göstergesi olabileceğinden, bu hastalıkların teşhis ve tedavisi prognostik öneme sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik hastalıklar; Cilt belirtileri; Lösemik infiltrasyon; Pruritus; Purpura.

Abstract

Objective

There are a few studies regarding the frequency of skin findings in hematological diseases reported from our country. We aimed to investigate the prevalence of dermatological findings in patients who were followed up at the Hematology outpatient clinic of our hospital with this study.

Materials and Methods

A cross-sectional study involving 217 patients who were followed up at the Hematology outpatient clinic of our hospital between February 2014-June 2016 was conducted. Hematologic disease diagnoses,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr_asliakin@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 21.07.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 25.10.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

disease duration, follow-up period, dermatological examination data obtained with dermatology consultation, and presence of any other malignancy were retrospectively reviewed from the patient file records.

Results

Of 217 patients (102 female, 115 male), the mean age was 63.06 ± 14.7 years. The mean duration of hematologic disease was 27.98 ± 35.9 months and the mean duration of disease follow-up was 12.21 ± 6.65 months. The most common skin findings were purpura (95% GA, 7.4%-16.1%), pruritus (9.7%, 95% GA, 6%-13.8%), and viral infections (5.1%, 95% GA, 2.3%-8.3%), respectively. In two patients with myelodysplastic syndrome, thalidomide- and deferasirox-associated vasculitic drug reactions were obser-

ved. From specific cutaneous infiltrations, cutaneous leukemia was found in a patient with chronic lymphocytic leukemia and granulocytic sarcoma in a patient with acute myeloid leukemia.

Conclusion

Skin findings are quite common and have a wide variety in hematologic patients with frequent immunosuppression and multiple drug use. Because skin findings of hematologic diseases can be a sign of serious infection, drug reaction, or cutaneous spread of the disease, diagnosis and treatment of these diseases have prognostic significance.

Keywords: Hematologic Diseases; Skin Manifestations; Leukemic Infiltration; Pruritus; Purpura.

Giriş

Endokrinolojik, romatolojik veya gastroenterolojik hastalıklarda olduğu gibi hematolojik hastalıklarda da dermatolojik bulgular ve hastalıklar gözlenmektedir. Lösemi, lenfoma, miyeloproliferatif hastalıklar gibi geniş bir yelpaze içeren hematolojik hastalıkların dermatolojik yansımaları da çok çeşitlidir. Bunlar non-spesifik dermatolojik bulgular olabileceği gibi spesifik bulgular olarak da karşımıza çıkabilmektedir. Özellikle lösemi ve lenfomaların prognoz ve tedavi rejimini etkileyen kutanöz infiltrasyonlar konusunda dikkatli olunmalıdır (1,2).

Literatürde, hematolojik hastalıklardaki deri bulgularının prevalansı ile ilgili ülkemizden bildirilen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı da pediatrik popülasyondaki hematolojik hastalıkların deri bulgularını gösteren çalışmalardır (2-4).

Biz bu çalışma ile Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde hematolojik hastalıkları nedeni ile takip edilen hastalardaki dermatolojik bulguların prevalansını incelemeyi ve mevcut epidemiyolojik verilere katkı sağlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2014 ve Haziran 2016 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde takip edilen 217 hasta dahil edilerek kesitsel bir çalışma yürütüldü. Çalışma öncesi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Çalışmaya dahil edilmesi planlanan hematolojik hastalıklar; miye-

lodyoplastik sendrom (MDS), esansiyel trombositoz (ET), kronik lenfositik lösemi (KLL), multipl myelom (MM), hodgkin lenfoma (HL), non-hodgkin lenfoma (NHL), idiopatik trombositopenik purpura (İTP), polisitemia vera (PV), primer miyelofibroz (PMF), akut miyeloid lösemi (AML), kronik miyeloid lösemi (KML), trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve Waldenström makroglobulinemisi (WM) olarak belirlendi. Pediatrik yaş grubundaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hematolojik hastalık tanıları, hastalık süresi, takip süresi ve diğer malignite varlığı hastane dosya kayıtlarından retrospektif olarak incelendi.

Dermatoloji konsültasyonu ile elde edilen dermatolojik muayene verileri hasta dosyalarından incelendi. Hastaların dermatolojik muayeneleri iki dermatolog tarafından yapıldı. Dermatolojik teşhisler klinik bulgular, histopatolojik bulgular, direkt mikroskopik inceleme ve kültür incelemesi eşliğinde konuldu. Dermatolojik bulgu ve hastalıklar; viral enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, paraziter enfeksiyonlar, pruritus, kserosis, ekzema, purpura, ürtiker, oral mukoza tutulumu, tırnak değişiklikleri, ilaç erüpsiyonları ve kutanöz infiltrasyonlar şeklinde sınıflandırıldı.

Çalışma verilerinin istatistiksel analizinde "SPSS 20.0" paket programı kullanıldı. Çalışmanın tanımlayıcı istatistikleri için ortalama, standart sapma, prevalans oranları ve % 95 güven aralıkları (GA) hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 217 hastanın 102'si (%47) kadın, 115'i (%53) erkek olup, yaş ortalaması 63.06 ± 14.7 yıl (yaş aralığı 18-87 yıl) olarak saptandı. Ortalama hematolojik hastalık süresi 27.98 ± 35.9

ay (aralık 1-204 ay) ve hastalık takip süresi ise 12.21 ± 6.65 ay (aralık 1-28 ay) olarak saptandı. Çalışma grubumuzdaki hematolojik hastalıkların sayı ve prevalans dağılımları tablo 1'de belirtilmiştir.

En sık görülen deri bulgusu %11.5 sıklık ile purpura (%95 GA, %7.4-%16.1) olup bunu pruritus (%9.7; %95 GA, %6-%13.8) ve viral enfeksiyonlar (%5.1; %95 GA, %2.3-%8.3) takip etti (Tablo 2). Viral en-

Tablo 1 Çalışma grubumuzdaki hematolojik hastalıkların sıklık dağılımı

Hematolojik hastalıklar	n (%)	%95 GA
Miyelodisplastik sendrom	45 (20.7)	15.3-25.5
Esansiyel trombositoz	26 (12)	7.9-16.2
Kronik lenfositik lösemi	25 (11.5)	7.4-16.2
Multipl myelom	22 (10.1)	6.5-14.4
Non-Hodgkin lenfoma	22 (10.1)	6-14.4
İdiopatik trombositopenik purpura	20 (9.2)	5.6-13.4
Polisitemia vera	15 (6.9)	3.7-10.6
Primer miyelofibroz	11 (5.1)	2.3-8.3
Hodgkin lenfoma	11 (5.1)	2.3-8.3
Kronik miyeloid lösemi	10 (4.6)	2.3-7.9
Akut miyeloid lösemi	8 (3.7)	1.4-6.5
Trombotik trombositopenik purpura	1 (0.5)	0-1.4
Waldenström makroglobulinemisi	1 (0.5)	0-1.4

GA- Güven aralığı.

Tablo 2 Çalışma grubumuzda görülen dermatolojik bulgu ve hastalıklar

Dermatolojik bulgu ve hastalıklar	n (%)	%95 GA
Purpura	25 (11.5)	7.4-16.1
Pruritus	21 (9.7)	6-13.8
Viral enfeksiyonlar	11 (5.1)	2.3-8.3
Bakteriyel enfeksiyonlar	2 (0.9)	0-2.3
Mantar enfeksiyonları	2 (0.9)	0-2.3
Ekzema	9 (4.1)	1.8-6.9
Kserozis	6 (2.8)	0.9-5.1
Tırnaklarda renk değişikliği	6 (2.8)	0.9-5.1
Oral mukoza hemorajik bül	3 (1.4)	0-3.2
Ürtiker	3 (1.4)	0-3.2
Vaskülitik ilaç erüpsiyonu	2 (0.9)	0-2.3
Pigmentasyon bozukluğu	2 (0.9)	0-2.3
GVHH	1 (0.5)	0-1.4
Pyoderma gangrenosum	1 (0.5)	0-1.4
Kutane lösemi	1 (0.5)	0-1.4
Granulositik sarkom	1 (0.5)	0-1.4
Bowen hastalığı	1 (0.5)	0-1.4
Skvamöz hücreli karsinom	1 (0.5)	0-1.4
Psoriasis	1 (0.5)	0-1.4
Tromboflebit	1 (0.5)	0-1.4

GA- Güven aralığı; GVHH- Graft versus host hastalığı

Tablo 3

Çalışma grubumuzda en sık gözlenen 3 dermatolojik bulgu ve hastalığın sıklık dağılımı

	Purpura n (%)	Pruritus n (%)	Viral enfeksiyonlar n (%)
MDS (n=45)	5 (11.1)	2 (4.4)	0 (0)
ET (n=26)	1 (3.8)	7 (26.9)	0 (0)
KLL (n=25)	2 (8)	2 (8)	2 (8)
MM (n=22)	0 (0)	1 (4.5)	6 (27.3)
NHL (n=22)	0 (0)	1 (4.5)	2 (9.1)
ITP (n=20)	13 (65)	0 (0)	0 (0)
PV (n=15)	0 (0)	5 (33.3)	0 (0)
PMF (n=11)	0 (0)	2 (18.2)	0 (0)
HL (n=11)	1 (9.1)	0 (0)	0 (0)
KML (n=10)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
AML (n=8)	2 (25)	1 (12.5)	0 (0)
TTP (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
WM (n=1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MDS- miyelodisplastik sendrom; ET- esansiyel trombositoz; KLL- kronik lenfositik lösemi; MM- multipl myelom; NHL- Non-Hodgkin lenfoma; ITP- idiyoPATİK trombositopenik purpura; PV- polisitemia vera; PMF- primer miyelofibroz; HL- Hodgkin lenfoma; KML- kronik miyeloid lösemi; AML- akut miyeloid lösemi; TTP- Trombotik trombositopenik purpura; WM- Waldenström Makroglobulinemisi.

enfeksiyonlar herpes simpleks (%0.9) ve herpes zoster (%4.2) enfeksiyonları şeklinde, bakteriyel enfeksiyonlar kateter enfeksiyonu (%0.5) ve diyabetik ayak (%0.5) şeklinde, mantar enfeksiyonları ise tinea pedis (%0.9) şeklinde görüldü.

MDS'li 2 hastada (%4.4) kullanılan talidomid ve deferasirox ile ilişkili vaskülitik ilaç reaksiyonu gözlemlendi. Spesifik kutanöz infiltrasyonlar, KLL'li bir kadın hastada kutane lösemi; AML'li bir erkek hastada ise granülositik sarkom şeklinde görüldü.

Çalışma grubumuzda görülen diğer internal malignitelere baktığımızda; miyelodisplastik sendromlu (MDS) 1 hastada kolon kanseri, esansiyel trombositozlu (ET) 1 hastada meme kanseri ve MDS'li 1 hastada renal hücreli karsinom saptandı.

En sık gözlenen 3 dermatolojik bulgu olan purpura, pruritus ve viral enfeksiyonların hematolojik hastalıklardaki sıklık dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

Hematolojik hastalıklarda spesifik ve non-spesifik deri bulguları sık görülmekte olup bazen hastalık tanısından önce ortaya çıkmakta ve prognoz açısından bilgi

vermektedir (5). Bizim çalışmamızda, hasta grubumuzun yaklaşık 2 yıllık takip sürecindeki dermatolojik bulguları incelenmiş ve en sık görülen dermatolojik bulgular purpura, pruritus ve viral enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir. Kutane lösemi ve granülositik sarkom gibi kutanöz infiltrasyonlar da birer hastada ortaya çıkmış olup hematolojik hastalık tanılarına öncülük etmişlerdir.

Polisitemia vera (PV), eritroid serinin myeloproliferasyonu ile sonuçlanan Janus kinaz 2 (JAK2) mutasyonu ile karakterize nadir görülen bir hematolojik hastalıktır (6). PV'li hastaların %30-65'inde yaygın kaşıntı ve eritem bildirilmiş olup bu kaşıntı akuajenik pruritus olarak tanımlanmıştır. Ancak su teması olmadan da kaşıntı olabilmektedir. Ayrıca, PV'de telenjiyektazi, rozasea, purpura, hemosideroz, diş eti kanaması, burun kanaması, koilonişi gibi başka mukokutanöz belirtiler de gözlenebilmektedir (3,4). Çalışmamızda, PV'li 15 hastanın 5'inde (%33.3) pruritus görülmüştür.

İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP) kemik iliğinin normal olduğu, trombositopeninin diğer nedenlerinin bulunmadığı ve çoğunlukla otoantikörlere bağlı trombositlerin yıkıldığı hematolojik bir hastalıktır. Klinikte karşımıza purpura, oral mukozada hemorajik büller veya gingival kanamalar şeklinde çıkabilmektedir (7).

Çalışmamızda 13 olguda (%65) purpura, 3 olguda (%15) ise oral mukozada hemorajik bül görülmüştür. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ise mikroanjiopatik hemolitik anemi, şiddetli trombositopeni ve organ iskemisi ile karakterize hayatı tehdit eden bir trombotik mikroanjiopatidir. Çalışmamızdaki TTP'li tek hastada da deri lezyonu olarak purpura gözlenmiştir(8).

Hodgkin lenfoma (HL) nodal bir lenfoma olup dermatolojik hastalıklardan özellikle lenfomatoid papulosis ile ilişkilendirilmektedir. Bu hastalar bazen pruritus, edinilmiş iktiyoz gibi nonspesifik deri bulguları ile de karşımıza çıkabilmektedir. Herpes zoster enfeksiyonu sıklığı bu sistemik lenfomada artmıştır. Diğer hematolojik maligniteler gibi HL'de deriye yayılım gösterilmektedir. Nodal non-hodgkin lenfomanın (NHL), HL'ye göre deriye infiltrasyonu daha sıktır (9). Çalışmamızda NHL'li birer hastada herpes zoster enfeksiyonu ve herpes simpleks enfeksiyonu ve 1 hastada diyabetik ayak ortaya çıkmıştır. Ayrıca yine NHL'li birer hastada ekzema, kserosis ve pruritus görülmüştür.

Miyelodisplastik sendromlar, progresif dirençli sitopeni ile karakterize kök hücre hastalıklarının heterojen bir grubunu oluşturmaktadır. MDS'de deri tutulumu çok da nadir olmayıp prognostik öneme sahiptir. Malign hematopoietik hücrelerin dermal infiltrasyonu ile karakterize olan spesifik deri lezyonları nadiren görülmekle birlikte MDS'nin özellikle AML'ye hızlı progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Non-spesifik deri lezyonları ise daha yaygındır (10). Çalışmamızda, MDS'li hastalarda pruritus (n=2, %4.4), ürtiker (n=1, %2.2), purpura (n=5, %11.1) ve kserosis (n=2, %4.4) görülmüştür. Ayrıca MDS'li iki hastada kullanılan talidomid ve deferasirox ile ilişkili vaskülitik ilaç reaksiyonu meydana gelmiştir.

Miyeloid lösemilerden; AML'de %10-50, KML'de ise %2 oranlarında spesifik kutanöz tutulum bildirilmiştir (11). Çalışmamızda, AML'li bir erkek hastada spesifik kutanöz tutulumlardan granüositik sarkom görülmüştür. Erişkinlerdeki en sık lösemi olan KLL'de ise kutanöz tutulum %4-20 sıklığında bildirilmiştir. Kutanöz tutulum, lenfositik lösemilerde de spesifik ve non-spesifik deri lezyonları şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda spesifik kutanöz tutulum olarak, KLL'li bir kadın hastada kutane lösemi görülmüştür.

Esansiyel trombositoz (ET), kan trombositlerinde artış ve vasküler olaylara eğilimle karakterize myeloproliferatif bir hastalıktır. ET ile ilişkili kutanöz bulgular mikrosirkülasyon anormalliklerini ve pruritus, ürtiker ve kserosis gibi diğer dermatolojik tutulumları içerir. Ayrıca hidroksiüre ile ET tedavisi, bacak ülserleri ve

aktinik keratozlarla ilişkilendirilmiştir (12-14). Çalışmamızda ET'li hastalarda purpura (n=1, %3.8), pruritus (n=7, %26.9), ekzema (n=1, %3.8), kserosis (n=1, %3.8), tırnaklarda koyulaşma (n=6, %23.1) ve aktinik keratoz (n=1, %3.8) görülmüştür.

Waldenström makroglobulinemisi (WM) nadir görülen kronik lenfoproliferatif bir hastalıktır. Kutanöz tutulum, neoplastik lenfoid hücrelerin direk kutanöz infiltrasyonu şeklinde veya hiperviskozite, kriyoglobulinemi ve immunglobulinlerin doku birikiminin sonucu olarak purpura, ödem ve ülserasyon şeklinde ortaya çıkabilir (15,16). Çalışmamızdaki tek WM'li hastada herhangi bir cilt bulgusu görülmemiştir.

Multipl myelom (MM), monoklonal immunglobulin üreten aberran plazma hücrelerinin klonal proliferasyonu ile karakterize malign bir hastalıktır. MM'de kutanöz tutulum oldukça nadir görülen ve geç ortaya çıkan bir bulgudur. Hematolojik veya lenfatik metastaz ya da direk yayılım ile kutanöz tutulum olabilmektedir (17). Kutanöz plazmositoma eritematöz veya viyolase nodül veya plaklarla karakterize olup MM'nin en spesifik deri bulgusudur. Bizim çalışmamızda MM'Lİ 5 hastada (%22.7) herpes zoster enfeksiyonu görülmüştür. Hematolojik hastalıklarda enfeksiyonların sık görülmesi, nötropeni, selüler ve hümorale immundisfonksiyon ve kemoterapi ilişkili immunsupresyon ile ilişkilendirilmektedir (18,19). Ayrıca hematolojik hastalarda santral venöz kateter bulunması veya splenektomi gibi faktörler de sırasıyla deri bütünlüğünü bozarak ve retikuloendotelial sistemin suboptimal fonksiyon göstermesine neden olarak enfeksiyonları kolaylaştırılmaktadır (19).

Çalışmamız tek merkezli olup göreceli olarak kısa bir takip süresine sahiptir. Ayrıca bu kısa takip süresi nedeniyle hastaların sağ-kalım süreleri incelenmediğinden, deri bulgularının genel prognoz üzerine etkileri değerlendirilmemiştir.

Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda purpura, pruritus ve viral enfeksiyonlar en sık görülen dermatolojik bulgular olarak gözlemlendi. Birer hastada saptanan kutane lösemi ve granüositik sarkom ise hematolojik hastalık tanısının konulmasına öncülük etti. Genellikle immunsuprese ve çoklu ilaç kullanımı olan hematolojik hastalığa sahip kişilerde deri lezyonları oldukça sık görülmektedir. Deri lezyonları ciddi bir enfeksiyonun, ilaç reaksiyonunun veya hastalığın deriye yayılımının göstergesi olabileceğinden tanı konulması ve uygun tedavinin düzenlenmesi hayati öneme sahiptir.

Kaynaklar

1. Quaglino P, Nardò T, Fierro MT, Massaia M, Orsucci L, Fava P, et al. Clinicopathologic spectrum of cutaneous diseases in patients with hematologic malignancies with or without allogeneic bone marrow transplantation: an observational cohort study in 101 patients. *G Ital Dermatol Venereol* 2013;148(5):453-63.
2. Pamuk GE, Ak R, Tasci M, Harmandar F, Demir M, Arican O. Clinical characteristics of haematological malignancy patients diagnosed with leukaemia cutis: Experience of a single centre. *Australas J Dermatol* 2015;56(2):116-9.
3. Ceren E, Gökdemir G, Yıldırım ZY, Köşlü A. Akut lösemili çocuklarda sık görülen deri bulguları. *Şişli Etfal Tıp Bülteni* 2010;44(3):100-5.
4. Uksal U, Oztürk P, Colgecen E, Taslidere N, Patiroglu T, Ozdemir MA, et al. Dermatological Findings in Turkish Paediatric Haematology-Oncology Patients. *Eurasian J Med* 2016;48(2):107-11.
5. Eberle FC, Metzler G, Weisel KC, Berneburg M, Yazdi AS. Cutaneous presentation of hematological malignancies. *Eur J Dermatol*. 2013;23(3):372-7.
6. Kremer AE, Feramisco J, Reeh PW, Beuers U, Oude Elferink RP. Receptors, cells and circuits involved in pruritus of systemic disorders. *Biochim Biophys Acta* 2014;1842(7):869-92.
7. Aksungur VL. Hematopoietik sistem hastalıkları ve deri. In: Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji (3rd Ed) Istanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2008; 1101-12.*
8. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2017;129(21):2836-46.
9. Baykal C, Yazganoğlu KD. Cutaneous lymphomas. In: Baykal C, Yazganoğlu KD. *Clinical Atlas of Skin Tumors (1st Ed) New York, Springer, 2014; 442-7.*
10. Avivi I, Rosenbaum H, Levy Y, Rowe J. Myelodysplastic syndrome and associated skin lesions: a review of the literature. *Leukemia Research* 1999;23(4):323-30.
11. Kaddu S, Zenahlik P, Beham-Schmid C, Kerl H, Cerroni L. Specific cutaneous infiltrates in patients with myelogenous leukemia: A clinicopathologic study of 26 patients with assessment of diagnostic criteria. *J Am Acad Dermatol* 1999;40(6):966-78.
12. Cozzani E, Iurlo A, Merlo G, Cattaneo D, Burlando M, Pierri I, et al. Essential Thrombocythemia: The Dermatologic Point of View. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(12):739-47.
13. Pielasinski U, Haro R, Santonja C, Kutzner H, Requena L. Essential thrombocythemia presenting as localized livedo reticularis. *Am J Dermatopathol* 2013;35(2):e22-5.
14. Hwang SW, Hong SK, Kim SH, Seo JK, Lee D, Sung HS. A Hydroxyurea-induced Leg Ulcer. *Ann Dermatol* 2009;21(1):39-41.
15. Abdallah-Lotf M, Bourgeois-Droin C, Perronne V, Foucharde N, Michel S, Launay-Russ E, et al. Cutaneous manifestations as initial presentation of Waldenström's macroglobulinemia. *Eur J Dermatol* 2003;13(1):90-2.
16. Chan I, Calonje E, Whittaker SJ. Cutaneous Waldenström's macroglobulinaemia. *Clin Exp Dermatol* 2003;28(5):491-2.
17. Woo YR, Kim JS, Lim JH, Hwang S, Kim M, Bae JM, et al. Prevalence and clinicopathologic characteristics of multiple myeloma with cutaneous involvement: A case series from Korea. *J Am Acad Dermatol* 2018;78(3):471-8.
18. Tracey EH, Forrestel A, Rosenbach M, Micheletti RG. Inpatient dermatology consultation in patients with hematologic malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(4):835-6.
19. Khayr W, Haddad RY, Noor SA. Infections in hematological malignancies. *Dis Mon* 2012;58(4):239-49.

ISPARTA İLİ VE ÇEVRESİNDE ASKERLİK ÇAĞINDAKİ GENÇ ERKEKLERİN YASAL KÖRLÜK SEBEPLERİ

ETIOLOGY OF LEGAL BLINDNESS AMONG YOUNG ADULTS AT DRAFT AGE IN ISPARTA AND NEARBY REGION

Umut KARACA, Gülşah USTA

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı / ISPARTA

Cite this article as: Karaca U, Usta G. Etiology Of Legal Blindness Among Young Adults At Draft Age In Isparta And Nearby Region. Med J SDU 2019; 26(3): 270-273.

Öz

Amaç

Bu çalışmada az görme şikayeti ile sevk edilmiş aske-re alma dönemindeki genç erkek popülasyonda yasal körlük nedenlerinin ve dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

2012 – 2014 yılları arasında Isparta Asker Hastanesi Göz Servisi'ne görme azlığı ve gece görememe şikayetleri ile sevk edilen ve yapılan muayene sonucu yasal körlük (en iyi düzeltilmiş görme keskinliği <0.1 ve santral 10 dereceye kadar daralmış görme alanı) tespit edilen askerlik çağındaki 283 erkek hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Körlük sebepleri ön segment bozuklukları, retina hastalıkları, ön ve arka segmenti etkileyen hastalıklar, gözün anatomik bütünlüğünün kaybı, anizometropik ve strabismik ambliyopi olarak 6 grupta incelendi.

Bulgular

Çalışmamızda yasal körlük nedenleri arasında retina hastalıkları ilk sırada yer alırken (103, %36.4) ön segment bozuklukları (77, %27.2) ikinci sıklıkta yasal körlük nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 16 hastada (%5.7) ön ve arka segment birlikte tutulmuştur. Anizometropik ambliyopi (56, %19.8), gözün anatomik bütünlüğünün bozulduğu durumlar (17, %6.0) ve strabismik ambliyopi (14, %4.9) diğer körlük sebepleridir. Travma olguların %33.6'sında (n=95) etyolojik faktör olarak belirlenmiştir.

Sonuç

Askerlik çağındaki genç erkek popülasyona ait yasal körlük nedenleri yaşlı popülasyonu da içine alan serilere göre farklı olsa da mevcut veriler tedavi edilebilir hastalıkların sıklığını ortaya çıkarmaktadır. Göz tarama programları ve göz travmalarına karşı alınacak önlemlerle kalıcı körlüklerin önüne geçilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: yasal körlük, ambliyopi, travma

Abstract

Objective

The aim of this study is to investigate the causes and frequencies of legal blindness among young adult men referred for low vision at draft age.

Material and Method

Medical records of 283 young male patients with legal blindness (best corrected visual acuity<0.1 and narrow visual field up to central 10 degree) referred to Isparta Military Hospital between 2012 - 2014 for low vision and night blindness were examined retrospectively. The causes of blindness were divided into 6 groups as anterior segment diseases, retinal diseases, anterior and posterior segment diseases, strabismic amblyopia, anisometropic amblyopia and loss of eye integrity.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: umutkaraca@sdu.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 24.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.08.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Results

Retinal diseases were the most common cause for legal blindness (103, %36.4) and anterior segment diseases (76, %27.2) were the following. In 16 cases (%5.7) anterior and posterior segment of the eye was kept both. The other causes were anisometropic amblyopia (56, %19.8), loss of eye integrity (17, %6.0) and strabismic amblyopia (14, %4.9). Ocular Trauma was the main etiologic factor for %33.6 of the patients (n=95).

Giriş

Görme bozukluğu ve körlük tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmaktadır. Sıklığı toplumların gelişmişlik düzeyi ile değişmekle birlikte Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tüm dünyada 285 milyon görme bozukluğu ve 39 milyon total kör olduğunu bildirmektedir.(1) Bunların % 82'sini 50 yaş üzeri popülasyon oluşturmaktadır; Dünya üzerindeki en sık körlük sebebi olarak katarakt yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı makula dejeneransı ve glokom takip eden faktörler olarak sıralanmaktadır.(2) Gelişmekte olan ülkelerde ise katarakt ile birlikte önlenemez/televi edilebilir hastalıklar üst sıralarda yer almaktadır.(3, 4)

Genç popülasyonda körlük etyolojik anlamda farklılık göstermekte; ambliyopi, retina hastalıkları ve oküler travma ilk sıralarda yer almaktadır.(5, 6) Bu yaş grubunda oluşan körlük bireysel anlamda birtakım zorlukları beraberinde getirdiği gibi toplumsal anlamda sebep olduğu sosyoekonomik etkileri nedeniyle ayrı bir önem arz etmektedir. (7)

Çalışmamızda az görme şikayeti ile sevk edilmiş askere alma dönemindeki genç erkek popülasyonda yasal körlük nedenlerinin ve dağılımının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tanımlayıcı tipte planlanan bu çalışmada Isparta Asker Hastanesi'ne Ocak- 2012 – Ocak- 2014 tarihleri arasında az görme şikayeti ile başvuran ve yasal körlük tespit edilen 283 genç erkek hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Tüm olguların demografik özellikleri, refraksiyon değerleri, tashihsiz ve tashihli görme keskinlikleri, biyomikroskopik ve fundoskopik muayeneleri ve körlüğe sebep olan hastalıkları kaydedildi. Türkiye Cumhuri-

Discussion

Although the causes of legal blindness in the young male population in the military era are different from those in the elderly populations, the current data reveal the incidence of treatable diseases. With ophthalmic screening programs and prevention for ocular trauma permanent blindness can be avoided.

Keywords: Legal blindness, amblyopia, trauma

yeti kanunlarına göre yasal körlük; en iyi düzeltilmiş görme keskinliği için 0.1 ve altı, görme alanı için santiral 10 dereceye kadar olan tübüler görmedir.(8) Bu çalışmada Snellen eşeline göre en iyi düzeltilmiş görme keskinliği 0.1 ve altı olanlar yasal kör olarak kabul edildi. Herediter fundus distrofileri tanısı için fundus muayene bulguları ve elektrofizyolojik tetkiklerden faydalanıldı.

Bulgular

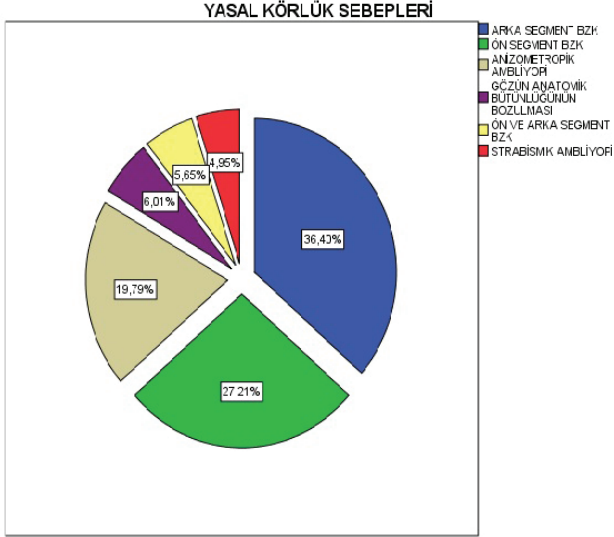
Ocak 2012 - Ocak 2014 tarihleri arasında Isparta Asker Hastanesi'nde muayene edilen ve yasal körlük tespit edilen 283 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı erkek olup yaş ortalaması 22.77 ± 3.86 (20-34) yıl idi.

Yasal körlük sebepleri arasında ilk sırayı retina hastalıkları alırken (103, %36.4) ön segment bozuklukları (77, %27.2) ikinci sıklıkta yasal körlük nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. 16 hastada (%5.7) ön ve segment birlikte tutulmuştur. Anizometropik ambliyopi (56, %19.8), gözün anatomik bütünlüğünün bozulduğu durumlar (17, %6.0) ve strabismik ambliyopi (14, %4.9) diğer körlük sebepleridir. (Şekil-1)

Arka segment hastalıkları en sık karşımıza çıkan grup olup retinal hastalıklar içerisinde en önemli körlük sebebi herediter fundus distrofileri idi. (53, %44.5). Körlük sebebi olarak karşımıza çıkan diğer retina hastalıkları ise sırasıyla retina dekolmanı (23, %19.3) makula dejenerasyonları (22, %18.5) optik sinir atrofi (16, %13.4), koroid kolobomu (4, %3.4) ve retinal vaskülit ve üveitler (1, %0.8) olarak belirlendi. Herediter fundus distrofileri içerisinde retinitis pigmentosa en sık karşılaştığımız grup oldu (36, %67.9; tüm körlüklerin %12.7'si). Diğer distrofiler ise oküler albinizm (5, %9.4), rod – kon distrofisi (5, %9.4), Stargardt hastalığı (4, %7.5) ve Best Hastalığı (3, %5.7) idi.

Ön segment bozuklukları içerisinde en sık konjenital katarakt (40, %42.6) görüldü. Keratokonus (23,

%24.5), lökom (15, %16.0), penetran keratoplasti ameliyatı ve komplikasyonları (9, %9.6), iris kolobomu (4, %4.3) ve konjenital glokom (3, %3.2) diğer nedenler olarak belirlendi.



Şekil 1. Yasal Körlük Sebepleri

Anizometropik ambliyopinin körlük sebepleri içerisinde önemli bir yer tuttuğu belirlendi. Hipermetropi (27, %48.2) ve hipermetropik astigmatizma (17, %30.4) çalışmamızda büyük orandaki ambliyojenik refraksiyon kusurları iken bunları miyopik astigmatizma (8, %14.3) ve miyopi (4 %7.1) takip etti. Strabismik ambliyopi bir diğer körlük sebebi idi. Bu hastaların 10'u ezotropanya (%71.4) ve 4'ü ekzotropanya (%28.6) kaynaklı ambliyopi olarak değerlendirildi.

17 hasta gözün anatomik bütünlüğünün kaybolması sonucu yasal kör olarak değerlendirildi. Bu grupta fitizis bulbi ile çeşitli sebeplerle (travma, oküler tümörler vb.) evissere ve enükleer gözler yer aldı. Travma olguların %33.6'sında (n=95) etyolojik faktör olarak belirlenmiştir. Travma retinal hastalıkların %30.4'ünde; ön segment hastalıklarının %53.2'sinde ve gözün anatomik bütünlüğünün kaybının %70.6'sında etkendir.

Sonuç

Bu çalışma ile askerlik çağındaki genç erkek popülasyonun yasal körlük sebepleri ve dağılımı araştırılmış; yasal körlük nedenlerini sırasıyla retinal hastalıklar, ön segment hastalıkları, anizometropik ve strabismik ambliyopi ile gözün anatomik bütünlüğünün bozulduğu durumlar oluşturmuştur. Literatürde benzer çalışmalara bakıldığında Köylü ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çift taraflı yasal körlüğün en sık sebebi

herediter fundus distrofileri olarak tanımlanırken tek taraflı yasal körlüklerin en sık sebebinin penetran göz yaralanmaları olduğu ifade edilmiştir. (9) Yıldırım ve arkadaşlarının Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde yaptıkları bir diğer çalışmada körlüğün en sık sebeplerini travma, kornea opasiteleri, katarakt ve ambliyopi oluşturmuştur. (10) Durukan ve arkadaşlarının askerliğe elverişsizlik sebeplerini gösteren çalışmasında ise 0.1 ve altı görme bozukluğu olan hastaların etyolojisinde retinal hastalıklar ve oküler travma ilk sıralarda yer almaktadır. (11) Çalışmamız tüm bu çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde genç popülasyonda yasal körlük için oküler travma ve retina hastalıkları en önde gelen sebeplerdir.

Dünyada yasal körlük sebeplerini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Flaxman ve arkadaşlarının 1990-2020 arası global yasal körlük çalışmalarını içeren meta analizinde 2015 yılı itibariyle Dünyada 36 milyon kör olduğunu bunların en önemli sebeplerinin ise katarakt, düzeltilmemiş refraksiyon kusurları ve glokom olduğu bildirilmiştir.(12) Gelişmiş ülkelerde yaşa bağlı makula dejenerasyonu ve glokom ön planda iken gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalar da ise oran değişmekle birlikte körlük sebepleri yine tedavi edilmemiş katarakt, düzeltilmemiş refraksiyon kusurları, diyabetik retinopati ve yaşa bağlı makula dejenerasyonu olarak gösterilmiştir.(13-15) Genç yaş grubu ile ilgili yapılmış bir prevalans çalışması olmamakla birlikte Guo ve arkadaşlarının Çin'de yaptığı bir çalışmada genç popülasyonun en önemli körlük sebepleri olarak herediter ve konjenital hastalıklar ile ametropi gösterilmiştir. (16) Çalışmamızda ise retinal hastalıklar ve anizometropik ambliyopi en önemli körlük sebepleri olarak tespit edilmiştir.

Göz yaralanmaları farklı mekanizmalarda oluşabilir ve gözün bir veya birden çok kısmında hasar meydana getirebilir. Yaşadığımız çevre, sosyoekonomik ve coğrafik koşullar, toplumsal yapı ve bireylerin bilinç durumu oluşabilecek göz yaralanmalarının sıklığı ve şiddetini etkilemektedir. Küsbeci ve arkadaşları çocukluk çağı travmalarını inceledikleri çalışmalarında olguların %49'unun oyun alanında %24'ünün evde meydana geldiğini; oyuncaklar, taş ve metal yabancı cisimlerin ise en sık etkenler olduğunu göstermişlerdir. (17) Kaplan ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada travma sonrası olguların %78'inde penetran göz yaralanması olduğu en sık etkenin ise cam ve metal parçalar olduğu bildirilmiştir. (18) Literatürde ve bizim çalışmamızda penetran göz yaralanmalarının sıklığı, oyuncak ve metal parçaların rolü ve yaralanma yaşı göz önüne alındığında çocukların, ailelerin ve çocuğun bakımı ile ilgili bireylerin eğitimi ve bilinçlendirilmesinin gerekli olduğu görülmektedir. Çocuklar için

üretilen oyuncaklar ile mesleki anlamda işçi sağlığını koruyucu unsurların denetimi kaza oranını en aza indirecektir.

Anizometropik ve strabismik ambliyopinin Türk toplumundaki sıklığı %1 ile %3 arasında değişmektedir. (19) Çalışmamızda da özellikle anizometropiye bağlı ambliyopi körlük nedenlerinin başında yer almaktadır. Ambliyopinin bilinen en etkin tedavi yöntemi; tarama, erken tespit ve uygun tedavi protokolüdür. Ülkemizde yakın zamanda uygulanmaya başlanan göz tarama programları ile ambliyopiye bağlı körlük sıklığının azalacağı tahmin edilmektedir. (20)

Retinitis pigmentosa çalışmamızda tüm yasal körlüklerin %12.7'sini oluşturmaktadır. Her ne kadar fenotipik özellikleri ortaya çıkmadan tespit imkanı kısıtlı olsa da aile hikayesi olan bireyler çocukları açısından uyarılmalıdır. Kök hücre tedavileri hücre fonksiyonları artırarak ümit verici bir tedavi olarak araştırılmaktadır. (21)

Çalışmamızda askerlik çağındaki genç erkek popülasyonunda yasal körlük nedenleri arasında retinal hastalıklar birinci sırada, ön segment hastalıkları ikinci sırada yer almakta bu hastalıkların yarısına yakını oküler travmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. Ambliyopinin bir diğer önlenilebilir yasal körlük sebebi olduğu tespit edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak retinal hastalıklar ve ambliyopi gibi önlenilebilir hastalıkların ön planda olması Isparta bölgesinde, uygun tarama programları ile bu körlük nedenlerinin en aza indirebileceğini göstermektedir. Tüm bu hastalıkların ve bu hastalıklardan kaynaklanan bireysel, toplumsal ve ekonomik hasarların bilinçlendirici eğitim ve sosyal denetim mekanizmaları ile azaltılabileceği düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(5):614-8.
2. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Stanislavsky YL, Keeffe JE, Taylor HR. Visual impairment and eye diseases in elderly institutionalized Australians. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2203-8.
3. Abdull MM, Sivasubramaniam S, Murthy GV, Gilbert C, Abubakar T, Ezelum C, et al. Causes of blindness and visual impairment in Nigeria: the Nigeria national blindness and visual impairment survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(9):4114-20.
4. Oye J, Mactaggart I, Polack S, Schmidt E, Tamo V, Okwen M, et al. Prevalence and Causes of Visual Impairment in Fundong District, North West Cameroon: Results of a Population-Based Survey. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(6):394-400.
5. Dineen BP, Bourne RR, Ali SM, Huq DM, Johnson GJ. Prevalence and causes of blindness and visual impairment in Bangladesh adults: results of the National Blindness and Low Vision Survey of Bangladesh. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(7):820-8.
6. Dandona L, Dandona R, Naduvilath TJ, McCarty CA, Sri-nivas M, Mandal P, et al. Burden of moderate visual impairment in an urban population in southern India. *Ophthalmology*. 1999;106(3):497-504.
7. Genç Y. Engellilerin Sosyal Sorunları ve Beklentileri. *Sosyal Politika Çalışmaları Dergisi*. 2015;35/2 (Temmuz- Aralık 2015):65-92.
8. Eğrilmez S. Yasal Körlük. In: *Optik Refraksiyon ve Rehabilitasyon*. İstanbul: TOD Yayınları; 2010; 27:312-314.
9. Köylü MT, Özge G, Mumcuoğlu T, Gökçe G. Bitlis ili ve çevresinde askerlik çağındaki genç erkeklerin yasal körlük ve şiddetli görme bozukluğu sebepleri. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2016;58:157-60.
10. Yıldırım Y, Akay F. Etiology of visual impairment and legal blindness among the young men in southeast region of turkey. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2012;11:737-40.
11. Durukan AH, Mumcuoğlu T, Hürmeriç V, Köksal S, Bayraktar MZ. Göz Hastalıkları nedeniyle askerliğe elverişli değildir kararı almış yükümlülerin tanınasal yönden değerlendirilmesi. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2005;47:47-8.
12. Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):e1221-e34.
13. Rabi MM, Kyari F, Ezelum C, Elhassan E, Sanda S, Murthy GV, et al. Review of the publications of the Nigeria national blindness survey: methodology, prevalence, causes of blindness and visual impairment and outcome of cataract surgery. *Ann Afr Med*. 2012;11(3):125-30.
14. Campos B, Cerrate A, Montjoy E, Dulanto Gomero V, Gonzales C, Tecse A, et al. [National survey on the prevalence and causes of blindness in Peru]. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36(5):283-9.
15. Bourne RRA, Jonas JB, Bron AM, Cicinelli MV, Das A, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(5):575-85.
16. Guo C, Wang Z, He P, Chen G, Zheng X. Prevalence, Causes and Social Factors of Visual Impairment among Chinese Adults: Based on a National Survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(9).
17. Küsbeci T, Yiğit T, Demirhan E, Çatal Ç, Tezcan S. Çocukluk Çağı Göz Travmalarının Epidemiyolojik Değerlendirilmesi. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2012;13:153-9.
18. Kaplan AT, Kandemir B, Dib NE, Sayman B, Selvi C, Dogan ÖK. Açık Glob Yaralanmaları Epidemiyolojisi. *Türk Oftalmoloji Dergisi*. 2010;40(2):84-8.
19. Ekinciler ÖF Mirza E, Telcioğlu G, Doğu S. Kayseri ili merkez ilkokullarında kırma kusurları, şaşılık, ambliyopi ve konverjans yetmezliği yönünden bir araştırma. *23 Ulusal Türk Oft Kong Bül Adana*. 1989:392-5.
20. Şahin T, Özkurt YB. Çocuklarda ambliyopi ve ülkemizdeki görme tarama programı. *Ortadoğu Tıp Dergisi*. 2017;9(2):79-87.
21. He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, et al. Recent advances of stem cell therapy for retinitis pigmentosa. *Int J Mol Sci*. 2014;15(8):14456-74.

MİTRAL ANÜLÜS KALSİFİKASYONUNUN ELEKTROKARDİYOGRAM PARAMETRELERİ ÜZERİNDE ETKİLERİ

THE EFFECTS OF MITRAL ANNULAR CALCIFICATION ON ELECTROCARDIOGRAM PARAMETERS

Mevlüt Serdar KUYUMCU¹, Çağrı YAYLA²

¹ Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği

² Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği

Cite this article as: Kuyumcu MS, Yayla Ç. The effects of mitral annular calcification on electrocardiogram parameters. Med J SDU 2019; 26(3): 274-279.

Öz

Amaç

Mitral anüler kalsifikasyon (MAK) mortalite indikatörü olan azalmış kalp hızı değişkenliği, bozulmuş P dalgası dispersiyonu ve atriyal elektromekanik gecikme ile ilişkili olduğu saptanmıştır. MAK'ın potansiyel aritmojenik etkileri olabileceğini göz önüne alarak çalışmamızda MAK'ın kalbin elektrofizyolojisi üzerine etkilerini klasik EKG parametrelerine ek olarak f(QRS-T) açısı ve Tp-e/QT gibi yeni aritmojenik idikatörleri kullanarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Toplam 200 ardışık hasta [n=100 MAK (+) ve n=100 MAK (-)] çalışmaya dahil edildi. Toplanan tüm veriler ve elektrokardiyogram parametreleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular

P Dalgası MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzun izlenmiştir (p<0.001). Düzeltilmiş QT intervali MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun izlenmiştir (p<0.001). Tp-e intervali MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun izlenmiştir (p<0.001). Tp-e/QT intervali ve Tp-e/ düzeltilmiş QT intervali oranı MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun

izlenmiştir (p<0.001). Frontal QRS-T açısı MAK (+) grubunda anlamlı olarak fazla izlenmiştir (p<0.001).

Sonuç

Çalışmamızda MAK'ın EKG üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir ve literatürde ilk kez MAK'ın kalbin repolarizasyon parametreleri üzerinde negatif etkileri olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mitral anülüler kalsifikasyon, EKG, QRS-T açısı

Abstract

Objective

Mitral annular calcification (MAK) has been found to be associated with mortality indicators such as reduced heart rate variability, impaired P wave dispersion and atrial electromechanical delay. Taking into consideration that MAK may have potential arrhythmogenic effects, we aimed to investigate the effects of MAK on cardiac electrophysiology using classical ECG parameters in addition to new arrhythmogenic determinants such as f(QRS-T) angle and Tp-e/QT.

Material and Methods

Total 200 consecutive patients [n=100 MAK (+) ve n=100 MAK (-)] were included study. All collected

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kuyumcuserdar@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.09.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

data and ECG parameters were compared between groups.

Results

P wave was significantly longer in the MAK (+) group than the control group ($p<0.001$). Corrected QT interval was significantly longer in the MAK (+) group than the control group ($p<0.001$). Tp-e interval was significantly longer in the MAK (+) group than the control group ($p<0.001$). Tp-e / QT interval and Tp-e / corrected QT interval ratio were significantly longer in the MAK (+) group than the control group ($p<0.001$). The

frontal QRS-T angle was significantly higher in the MAK (+) group ($p<0.001$).

Discussion

We assessed the effects of MAK on ECG in our study and it has been found that for the first time in the literature, MAK has negative effects on cardiac repolarization parameters.

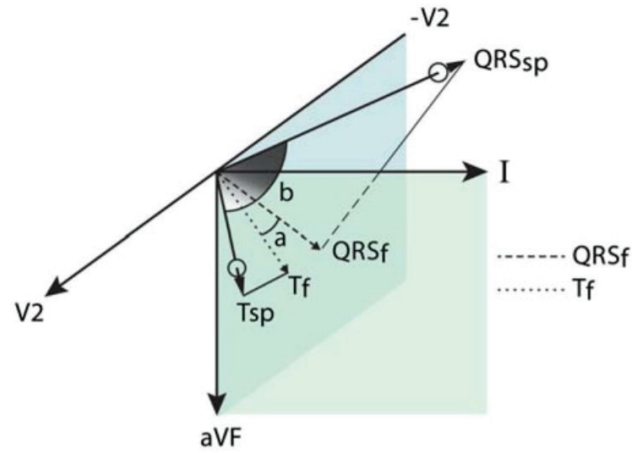
Keywords: Mitral annular calcification, ECG, QRS-T angle

Giriş

Mitral anülüs kalsifikasyonu (MAK), mitral kapak anülüsünün kalsifikasyonu ve fibrozisi ile seyreden mitral kapağın kronik ve dejeneratif bir hastalığıdır (1). MAK'ın karotis arter hastalığı ve koroner arter hastalığı gibi aterosklerotik hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir (1, 2). MAK, total mortalite ve kardiyovasküler mortalitede artış ile ilişkilidir (3). MAK'ın aterosklerotik süreç için bir indikatör olduğu düşünülmektedir (4). Ateroskleroz ve MAK; obezite, yaş, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet gibi benzer risk faktörlerine sahiptir (5). Ayrıca inflamasyon, oksidatif stres ve lipid metabolizmasındaki bozukluklar iki hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır (6).

Gecikmiş ventriküler repolarizasyon, ventriküler aritmiler ile ilişkilidir (7). QT intervali, QT dispersiyonu ve T-dalgası ölçümleri kullanılarak EKG'de ventriküler repolarizasyon belirlenebilir. Son çalışmalar Tp-e aralığının, T dalgasının tepe ve sonu arasındaki aralığın, repolarizasyonun toplam dispersiyon indeksi olarak belirtildiğini ortaya koymuştur (8). Uzatılmış Tp-e aralığı, ventriküler aritmileri ve mortaliteyi; tek başına QT aralığına göre daha iyi öngörebilir (9). Bu nedenle, Tp-e/QT oranının ventriküler depolarizasyonun daha iyi bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (10).

Son yıllarda ventriküler depolarizasyon (QRS eksen) ve repolarizasyon (T eksen) yönleri arasındaki açı olarak tanımlanan Frontal düzlem QRS-T [$f(QRS-T)$] açısı (Şekil 1), ventriküler repolarizasyon heterojenliğinin yeni bir belirteci olarak tanımlanmıştır (11). Bir çok çalışmada farklı popülasyonlarda $f(QRS-T)$ açısının prognostik değeri gösterilmiştir (11, 12). Bu çalışmalara ek olarak, yeni bir çalışmada, geniş bir $f(QRS-T)$ açısının ($> 90^\circ$), akut miyokard enfarktüsü geçirdikten sonra sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda uzun süreli mortalitenin iyi bir göstergesi olduğu gösterilmiştir (13).



Şekil 1: Şekil de spasyal QRS vektörü QRSsp, spasyal T vektörü Tsp, frontal QRS vektörü QRSf, frontal T vektörü Tf olarak gösterilmiştir. "Frontal QRS-T açısı" "a", "Spasyal QRS-T açısı" "b" olarak gösterilmiştir. Biz çalışmamızda Frontal QRS-T açısını kullandık.

MAK'ın daha önce; mortalite indikatörü olan azalmış kalp hızı değişkenliği, bozulmuş P dalgası dispersiyonu ve atriyal elektromekanik gecikme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (14). Bizde çalışmamızda MAK'ın kalbin elektrofizyolojisi üzerine etkilerini klasik EKG parametrelerine ek olarak $f(QRS-T)$ açısı ve Tp-e/QT gibi yeni aritmojenik idikatörleri kullanarak araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi otomasyon sistemini kullanarak, kardiyoloji polikliniğine başvuran ve MAK saptanan hastaları saptayarak retrospektif kesitsel bir çalışma planlamıştır. Aralık 2016 ve Ekim 2017 arasında hastanemize başvuran toplam 200 ardışık hasta [$n=100$ MAK (+) ve $n=100$ MAK (-)] çalışmaya dahil edildi. Ciddi kalp kapak hastalığı, akut romatiz-

mal ateş öyküsü, prostetik kapağı, dekompanse kalp yetmezliği, malignitesi, böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, akut veya kronik inflamatuvar hastalığı, hematolojik hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Temel demografik ve klinik özellikler otomasyon sisteminden alındı. Hipertansiyon en az iki ölçümle sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg saptanması veya aktif olarak antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Diabetes mellitus, açlık plazma glukoz düzeyi 6.9mmol/l üzerinde veya herhangi bir ölçümde 11.1 mmol/l üzerinde glikoz seviyesi saptanması veya antidiyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'nda belirtilen ilkelere uygundur ve yerel kurumsal etik komitesi tarafından onaylanmıştır.

Ekokardiyografik değerlendirme 3.5 MHztransducer ve VIVID 7 Dimension Cardiovascular Ultrasound System (Vingmed-General Electric, Horten, Norway) cihazı kullanılarak yapılmıştır. İşlem sol lateral dekübit pozisyon kullanılarak yapılmıştır. Parasternal uzun ve kısa akslar ve apikal akslar standart görüntüleme pencereleri olarak kullanılmıştır. Sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu modifiye Simpson Metodu kullanılarak yapılmıştır. Tüm ekokardiyografik görüntüler deneyimli bir kardiyolog tarafından analiz edilmiştir. Mitral anülüs kalsifikasyonu, parasternal uzun veya kısa eksende, apikal dört veya iki boşluk görüntüleri açısından atriyoventriküler oluk ile mitral kapak ön veya arka yaprakçığın birleştiği yerde lokalize olan oldukça yansıtıcı özellikleri olan yoğun ekokardiyografik yapı olarak tanımlanmıştır (15).

Çalışmamızda, 12-derivasyonlu EKG, supin pozisyonda 50 mm/s'lik bir kağıt hızında kaydedildi. Tüm EKG'ler tarayıcıda tarandı ve hata ölçümlerini azaltmak için kişisel bir bilgisayara aktarıldı ve Adobe Photoshop yazılımı ile %400 büyütme için kullanıldı. EKG'lerinde U dalgası olan kişiler çalışmadan çıkarıldı. Her bir derivasyon için ortalama üç değer değeri hesaplandı. QT aralığı QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçülmüş ve Bazett formülü kullanılarak kalp (cQT = $QT\sqrt{(R-R\ interval)}$) atım hızı için düzeltilmiştir. Tp-e aralığı T dalgasının tepe noktasından T dalgasının sonuna kadar olan aralık olarak tanımlanmıştır. Tp-e aralığı prekordiyal derivasyonlardan ölçülmüştür (16). Frontal QRS ve T-dalgası açıları Adobe Photoshop yazılımı ile% 400 büyütme yardımı ile bilgisayar programı kullanılarak ölçülmüştür. Frontal QRS açısı hesaplaması, bu eksenlerden, frontal düzlem QRS eksen ve frontal düzlem T eksen arasındaki mutlak fark olarak hesaplanmıştır. Açı 180° 'yi geçerse, 360° 'den çıkarılarak hesaplanmıştır (11, 12, 17).

Hastane rutini olarak hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra biyokimyasal incelemeler ve tam kan sayımı için venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı için kan örnekleri EDTA içeren tüplere alındı. Kan hücre çeşitleri otomatik kan sayım cihazı olan Beckman Coulter AU 2700 Plus (Beckman Coulter, Tokyo, Japonya) ile tespit edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov- Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler (parametrik) ortalama, standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler (non-parametrik) ise ortanca, medyan değer olarak (beraberinde çeyrekler arası aralık ile) ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenler için Student-t testi veya Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi kullanıldı. Mitral anülüs kalsifikasyonu varlığını ön gördüren parametreler çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.

Sonuç

Çalışma gruplarının bazal özellikleri ve laboratuvar parametreleri Tablo 1'de gösterilmiştir. MAK (+) grubunda kontrol grubuna göre nötrofil sayısı daha yüksek ($p<0.001$) ve lenfosit oranı daha düşük ($p<0.001$) saptanmıştır. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Grupların elektrokardiyografik parametreleri Tablo 2'de gösterilmiştir. P Dalgası MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde uzun izlenmiştir ($p<0.001$). Düzeltilmiş QT intervali MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun izlenmiştir ($p<0.001$). Tp-e intervali MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun izlenmiştir ($p<0.001$). Tp-e/ QT intervali ve Tp-e/ düzeltilmiş QT intervali oranı MAK (+) grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzun izlenmiştir ($p<0.001$). Frontal QRS-T açısı MAK (+) grubunda anlamlı olarak fazla izlenmiştir ($p<0.001$).

Tartışma

Bu çalışmada ana olarak MAK'lı hastalarda EKG değişiklikleri değerlendirilmiştir. MAK hastalarında atriyal iletimin göstergesi olan P dalgası süresinde anlamlı bozulma izlenmiştir. Ayrıca yeni aritmojenik idikatörler olan f(QRS - T) açısı ve Tp-e/QT de anlamlı bozulma izlenmiştir. Çalışmamız, EKG parametrelerini kullanarak MAK'ın aritmojenik etkilerini inceleyen literatürdeki ilk çalışmadır.

Tablo 1 Grupların temel demografik özellikleri ile laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	MAK (+) (n =100)	Kontrol (n =100)	p değeri
Yaş	71.6±8.5	69.5±9.9	0.107
Erkek Cinsiyet, n	44	49	0.478
Hipertansiyon, n	32	42	0.143
Diabetes mellitus, n	31	30	0.878
Sigara, n	20	17	0.538
Koroner arter hastalığı öyküsü, n	16	12	0.415
Hemoglobin, g/dl	13.9±2.1	13.6±1.8	0.469
Platelet, 10 ⁹ /l	290±72.7	269±48.8	0.132
Beyaz Küre, 10 ⁹ /l	7.8±2.7	7.4±1.7	0.157
Nötrofil, 10 ⁹ /l	5.7±1.4	4.3±1.2	<0.001
Lenfosit, 10 ⁹ /l	1.3±0.5	2.3±0.7	<0.001
Monosit, 10 ⁹ /l	0.6±0.2	0.5±0.2	0.379
Serum kreatinin, mg/dL	1.1±0.3	1.0±0.3	0.663
Total kolesterol, mmol/l	4.6±1.1	4.6±0.6	0.786
HDL kolesterol, mmol/l	1.1±0.3	1.2±0.2	0.149
LDL kolesterol, mmol/l	2.9±0.8	2.7±0.5	0.094
Trigliserit, mmol/l	1.6±1.0	1.6±0.7	0.724
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	62.3±6.0	62.4±5.8	0.256

HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; LDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; MAK, mitral anüler kalsifikasyon. Veriler ortalama ± standart deviasyon veya yüzde olarak verilmiştir [n (%)].

Tablo 2 Grupların elektrokardiyografi parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	MAK (+) (n =100)	Kontrol (n =100)	p değeri
Kalp Hızı (1 dakikada)	79±18.5	70.5±15.9	0.351
QRS süresi (ms)	99±15.9	92±12.9	0.278
PR intervali (ms)	155±18.4	158±19.3	0.643
P Dalgası (ms)	109±14.9	89±11.3	<0.001
QT intervali (ms)	384±20.5	394±33.4	0.198
QTc intervali (ms)	481±26.4	426±15.4	<0.001
Tp-e intervali, ms	90±4.4	81±5.1	<0.001
Tp-e/QT oranı	0.23±0.03	0.20±0.02	<0.001
Tp-e/QTc oranı	0.19±0.02	0.17±0.02	<0.001
f(QRS)-T (°)	69.2 ± 36.5	50.3 ± 37.5	<0.001

QTc - düzeltilmiş QT intervali; MAK, mitral anüler kalsifikasyon; f(QRS)-T; frontal QRS-T açısı.

Önceki çalışmalar, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörleri olan yaş, diabetes mellitus, hipertansiyon ve obezite gibi risk faktörlerinin de MAK için de risk faktörleri olduğunu göstermiştir (18). Mitral anüler kalsifikasyonun, koroner arter hastalığı, karotid ve aortik ateroskleroz, kalp yetmezliği ve inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkisi bulunmaktadır (1, 2). Kesin olarak bilinmeyen patofizyolojiyle birlikte, ateroskleroz riskinde artışa sebebiyet veren kalsiyum ve fosfor metabolizmasındaki dengesizlikler de MAK oluşumunda rol oynarlar (19). Deneysel olarak indüklenen sistemik arter aterosklerozu ile aort kapakçıklarının aortik tarafındaki ve posterior mitral yaprakçıkların ventrikül tarafındaki yağlı plakların birikmesinin ilişkisi gösterilmiştir (20). Bu nedenle, aterosklerotik lezyonlarına benzer patolojik bulgulara sahip olması ve ateroskleroz için risk faktörleri ile yakın ilişkisi nedeniyle MAK'ın aterosklerozun bir formu veya belirtisi olduğu düşünülmektedir (2). Birçok çalışmada sistemik aterosklerozun kardiyak aritmilerle yakın ilişkisi olduğunu göstermektedir (21). Al-Mosawi ve arkadaşlarının bir çalışmasında QTc, Tp-e, Tp-e/QTc ve koroner ateroskleroz arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ateroskleroz ve MAK'ın yakın ilişkisi düşünüldüğünde, MAK ve aritmi patofizyolojisi arasında yakın ilişki bulunma potansiyeli vardır.

MAK sürecine bağlı olarak zaman içinde mitral kapakta dejenerasyon ve yetmezlik, buna bağlı olarak da sol atriyal genişleme ve remodelling gelişmektedir (22). Bu da çalışmamızda saptandığı gibi atriyal iletide gecikmeye ve P dalgası uzamasına yol açmaktadır. Ayrıca MAK'ın bir inrakardiyak iletim sisteminde harabiyet ile sonuçlanan sklerodejeneratif bir süreç olduğu ve atriyal fibrilasyon riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Buna ek olarak MAK'lı hastalarda intraventriküler kalsiyum birikimi de artmıştır (23). Çalışmamızda saptadığımız repolarizasyon parametrelerindeki bozulmanın bu fenomenle ilişkili olma potansiyeli bulunmaktadır. Başka bir çalışmada da MAK'ın kalp hızı değişkenliği ve dolayısı ile parasempatik ve sempatik inervasyonda bozulma ile ilişkili olduğu bulunmuştur (24). Bu dengedeki bozulmanın MAK bulunan hastalarda artmış kardiyovasküler mortalitenin sebeplerinden biri olma potansiyeli vardır (25).

Ventriküler depolarizasyonun elektriksel yönü ile repolarizasyon arasındaki açı olan f(QRS-T) açısı, miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon heterojenliğinin yeni bir göstergesidir (11, 17). Çalışmalar f(QRS-T) açısının daha sağlam ve tekrarlanabilir olduğunu ve diğer geleneksel elektrokardiyografik miyokardiyal repolarizasyon parametrelerine göre gürültü ve tanım problemlerinden daha az etkilendiği gösterilmiştir (17). Normal olarak, miyokardiyal depo-

larizasyon eksenini ve repolarizasyon ekseninin yönleri benzer bir yönelime sahiptir. Yani, f(QRS-T) açısı genellikle dar bir açı (<45-50 °) olma eğilimindedir (26). Daha geniş bir f(QRS-T) açısı ventriküler depolarizasyon fazı ve repolarizasyon fazı arasındaki uyumsuzluğu gösterir. Akut ST-segment yükselmesi miyokard enfarktüsü hastalarda bir f(QRS-T) açısı artışı artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (13). Çalışmamızda da f(QRS-T) açısı normal sayılan değerlerin oldukça üstünde saptanmıştır.

QT dispersiyonu, uzun süre repolarizasyonun artmış dispersiyonunun bir işareti olarak temsil edilmiştir, ancak günümüzde önemini yitirmeye başlamıştır (8). Günümüzde, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı, ventriküler repolarizasyonun ve artmış dispersiyonunun ana göstergeleri olarak değerlendirilmeye başlanmıştır (10). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, Tp-e/QT oranının, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu ve Tp-e aralıklarından daha ventriküler repolarizasyon dağılımının daha doğru bir ölçümü olduğu ve kalp hızında varyasyonlardan bağımsız olduğu bulunmuştur. Ayrıca artmış Tp-e/QT oranı artmış aritmojenik olaylarla ilişkilidir. Çalışmamızda da MAK'lı hastalarda Tp-e/QT oranı belirgin şekilde artmış bulunmuştur.

Bu çalışmada, ilk defa büyük ölçekli bir kohortta MAK'ın EKG üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir ve literatürde ilk kez MAK'ın kalbin repolarizasyon parametreleri üzerinde negatif etkileri olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları göz önüne alındığında MAK'ı olan hastalarda aritmik riskin artma potansiyeli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüksek riskli popülasyonda, daha yakın takipler düzenlenebilir. Ancak bu hipotezi açıklığa kavuşturmak için çok merkezli, geniş ölçekli, randomize ve prospektif çalışmalar gereklidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışma tasarımı nedeniyle MAK'ın prognostik değerini gösteren verilerimiz mevcut değildir. Bunun yanında, istatistiksel analiz için anlamlı bakılan tek bir EKG kullanıldı. Bu nedenle EKG'nin zaman içerisindeki değişimi incelenememiştir.

Finansman

Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan özel bir bağış almadı.

Çıkar Çatışması

Yazarın bu makaleyi hazırlarken çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Adler Y, Herz I, Vaturi M, Fusman R, Shohat-Zabarski R, Fink N, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1998;82(10):1183-6.
- Adler Y, Koren A, Fink N, Tanne D, Fusman R, Assali A, et al. Association between mitral annulus calcification and carotid atherosclerotic disease. *Stroke.* 1998;29(9):1833-7.
- Fox CS, Vasan RS, Parise H, Levy D, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Mitral Annular Calcification Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality. *Circulation.* 2003;107(11):1492.
- Allison MA, Cheung P, Criqui MH, Langer RD, Wright CM. Mitral and aortic annular calcification are highly associated with systemic calcified atherosclerosis. *Circulation.* 2006;113(6):861-6.
- Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium and phosphorus, diabetes mellitus, aortic valve stenosis and history of systemic hypertension with presence or absence of mitral annular calcium in persons older than 62 years in a long-term health care facility. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):381-2.
- Afshar M, Luk K, Do R, Dufresne L, Owens DS, Harris TB, et al. Association of Triglyceride-Related Genetic Variants With Mitral Annular Calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(24):2941-8.
- Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J. QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation.* 1991;83(6):1888-94.
- Kors JA, Ritsema van Eck HJ, van Herpen G. The meaning of the Tp-Te interval and its diagnostic value. *Journal of electrocardiology.* 2008;41(6):575-80.
- Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc.* 2012;17(2):85-94.
- Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, et al. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *Journal of electrocardiology.* 2008;41(6):567-74.
- Macfarlane PW. The frontal plane QRS-T angle. *EP Europace.* 2012;14(6):773-5.
- Andrew O, Trevor F, A. HC, G. TL. QRS-T Angle: A Review. *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* 2014;19(6):534-42.
- Raposeiras-Roubin S, Virgos-Lamela A, Bouzas-Cruz N, Lopez-Lopez A, Castineira-Busto M, Fernandez-Garda R, et al. Usefulness of the QRS-T angle to improve long-term risk stratification of patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2014;113(8):1312-9.
- Kurtoğlu E, Aktürk E, Korkmaz H, Atap H, Pekdemir H. Impaired heart rate variability in patients with mitral annular calcification: an observational study. *The Anatolian Journal of Cardiology.* 2013;13(7):668-74.
- Potpara TS, Vasiljevic ZM, Vujisic-Tesic BD, Marinkovic JM, Polovina MM, Stepanovic JM, et al. Mitral annular calcification predicts cardiovascular morbidity and mortality in middle-aged patients with atrial fibrillation: the Belgrade Atrial Fibrillation Study. *Chest.* 2011;140(4):902-10.
- Hevia JC, Antzelevitch C, Bárzaga FT, Sánchez MD, Balea FD, Molina RZ, et al. Tpeak-Tend and Tpeak-Tend Dispersion as Risk Factors for Ventricular Tachycardia/ Ventricular Fibrillation in Patients With the Brugada Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;47(9):1828-34.
- Zhang Z-m, Rautaharju PM, Prineas RJ, Tereshchenko L, Soliman EZ. Electrocardiographic QRS-T angle and the risk of incident silent myocardial infarction in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Journal of electrocardiology.* 2017;50(5):661-6.
- Kanjanauthai S, Nasir K, Katz R, Rivera JJ, Takasu J, Blumenthal RS, et al. Relationships of mitral annular calcification to cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2010;213(2):558-62.
- Fox CS, Larson MG, Vasan RS, Guo CY, Parise H, Levy D, et al. Cross-sectional association of kidney function with valvular and annular calcification: the Framingham heart study. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(2):521-7.
- Thubrikar MJ, Deck JD, Aouad J, Chen JM. Intramural stress as a causative factor in atherosclerotic lesions of the aortic valve. *Atherosclerosis.* 1985;55(3):299-311.
- Plotnick GD, Fisher ML, Becker LC. Ventricular arrhythmias in patients with rest angina: correlation with ST segment changes and extent of coronary atherosclerosis. *American heart journal.* 1983;105(1):32-6.
- Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *The American journal of medicine.* 1979;66(6):967-77.
- Wang AY, Ho SS, Wang M, Liu EK, Ho S, Li PK, et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Archives of internal medicine.* 2005;165(3):327-32.
- Kurtoglu E, Akturk E, Korkmaz H, Atas H, Cuglan B, Pekdemir H. Impaired heart rate variability in patients with mitral annular calcification: an observational study. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology.* 2013;13(7):668-74.
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
- Gungor M, Celik M, Yalcinkaya E, Polat AT, Yuksel UC, Yildirim E, et al. The Value of Frontal Planar QRS-T Angle in Patients without Angiographically Apparent Atherosclerosis. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre.* 2017;26(2):125-31.

SURİYE'DEKİ İÇ SAVAŞIN 950 KM MESAFEDEKİ BİR ACİL SERVİSE YANSIMALARI

INTERNAL WARNINGS IN SYRIA, REFLECTIONS FROM 950 KM AWAY AT AN EMERGENCY SERVICE

Emine KADIOĞLU

Kutahya Health Sciences University, Medical Faculty, Department of Emergency Medicine, Kutahya, Turkey

Cite this article as: Kadioğlu E. Internal Warnings in Syria, Reflections from 950 km Away at An Emergency Service. Med J SDU 2019; 26(3): 280-286.

Öz

Amaç

Savaş, insanların kitleler halinde ülkelerini terk ederek göç etmelerine yol açmaktadır. Bunun sonucunda mülteci ya da sığınmacıların göç ettikleri bölgelerde sağlık kurumlarına ulaşım, kötü yaşam koşulları, yetersiz beslenme, dil ve eğitim sorunları, yetersiz temizlik koşulları, ekonomik sıkıntılar, sosyal güvence olmaması gibi nedenler ortaya çıkmakta ve sağlık sistemi üzerine de olumsuz olarak etki etmektedir. Bu çalışmada Suriye'de yaşanan iç çatışmalar nedeni ile yaşanan mülteci akımının, çatışmalardan 950 km uzaktaki bir acil servisine olan yansımalarını incelemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Kutahya Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Servisi'ne 01.01.2014 – 31.12.2017 tarihleri arasında başvuran Suriye uyruklu hastalar dâhil edilerek demografik ve klinik özellikleri incelendi.

Bulgular

Çalışma dönemi içerisinde acil servise başvuruların % 0,9 Suriye uyruklu olguların oluşturdu. Olguların 491'i (%55,9) kadın, 388'i (%44,1) erkekti. Hastalar başvuru şikayetleri açısından travmatik ve travma dışı nedenler olarak iki grupta değerlendirildi. Travma dışı nedenler açısından bakıldığında en sık başvuru karın ağrısı (%17,2), travma nedeniyle başvuranların en

büyük kısmı yumuşak doku travması (%9,3) olguları oluşturdu. Mülteci hastaların yıllara göre dağılımında 2015 yılında başvuru yapan mülteci sayısı 147 iken 2016 yılında 243, 2017 yılında ise 489'dur.

Sonuç

Yakın zamanda çatışmaların durmayacağı öngörüldüğünde, ileriki dönemlerde daha fazla mültecinin Türk sağlık hizmetlerinden faydalanmak isteyebileceği ve bu konuda çalışmalar yapılması gerekliliği düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, mülteci hastalar, Suriye iç savaş

Abstract

Objective

The war leads people to leave their countries in masses and migrate to other countries. As a result, in areas where refugees or asylum seekers are heavily emigrated, there are a number of problems such as transportation to the health institutions, poor living conditions, malnutrition, language and education problems, inadequate cleaning conditions, economic difficulties, lack of social security and negative effects on the health system. In this study, it was aimed to examine the reflections of the refugee movement, which is caused by internal conflicts in Syria, to an emergency service 950 km away from the conflicts.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dreminekadioglu@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 26.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 28.09.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Methods

This study was carried out in the Kutahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital Emergency Service between the dates of 01.01.2015 - 31.12.2017. This study 879 patients were retrospectively reviewed for age, gender, application form, referral complaints, diagnosis, follow-up and treatment locations.

Results

During the study period, it was found out that the applications to the emergency medicine clinic constituted 0.9% Syrian nationals. This of cases 491 (55.9%) were female, 388 (44.1%) were male. Patients were evaluated in two groups as traumatic and nontraumatic causes in terms of application complaints.

Introduction

War is a universal health problem, causing problems that result in death, injury, illness, and the entire life of survivors (1). During the war, it is reported that 14-15 million people were killed and more were physically and psychologically injured because a civilian had lost directly their life in exchange for a fighting person and could not meet their vital requirements such as food and water (2). In addition, war leads people to migrate to other countries by leaving their countries as masses. In the world, the number of people who came from countries due to war is approximately 13.5 million. One million from Afghanistan, 3.8 million from Angola and 4 million from Sudan had to leave their countries because of war (3). As a result, in areas where refugees or asylum seekers are heavily immigrated, problems related to the transportation to health institutions, poor living conditions, malnutrition, language and education problems, inadequate cleaning conditions, economic difficulties and lack of social security arise and adversely affect the health system(4). Even the emergence of the idea of migration has been reported to be sufficient to psychologically trigger trauma(5). The events of war and violence that have taken place in the Middle East since 2003 have seriously affected the neighboring countries both culturally and in terms of the health system. This leads to major social displacements(6,7). Since the beginning of civil war in 2011 in Syria, one of our neighboring countries, 2.5 million Syrians abandoned the country and were accepted by neighboring countries, i.e. Turkey, Iraq, Jordan, Lebanon and Egypt. Another 5 million Syrians were forced to migrate in their country due to this civil war (8).

According to the data published by the United Nations High Commissioner in 2016, Turkey is by far the most

The most common complaints were abdominal pain (17.2%) and the most common cause of trauma was soft tissue trauma (9.3%). If we look at the distribution of refugee patients according to years, the number of refugees who applied to our emergency department in 2015 was 147, 243 in 2016 and 489 in 2017.

Discussion

It is predicted that conflicts will not cease in the near future, and thus it is considered that more refugees will ask to benefit from Turkish health services in the future, and therefore the studies should be carried out in this regard.

Keywords: Refugee, Syria civil war, Emergency service

refugee hosting country (9). This situation seriously affects our country in many fields, especially in the field of health services (8, 10). "Temporary protection status" is granted to Syrian refugees when they enter our country. Thanks to this status, refugees living in and outside the camp are offered free health and medical services (8).

The most important area in which this service is provided is emergency services where the health service is continuously maintained on a 24-hour basis (11). In this study, we aimed to investigate the reflections of the refugee movement due to the civil war in Syria on an Emergency Service 950 km away.

Material and Methods

This study was carried out in the Kutahya Evliya Çelebi Training and Research Hospital Emergency Service between the dates of 01.01.2015 - 31.12.2017. Patients were identified using the hospital information management system. As Kutahya Evliya Çelebi Education Research Hospital is the only hospital in the city center operated by the Ministry of Health, many patients from the county hospitals and other private health institutions in the province are referred to this hospital. Being a third-level emergency department serving in the center, we treat approximately 245,000 cases per year, most of which are treated medically.

When the archive files of the past three years were examined, it was seen that 890 patients of Syrian nationality applied to the Emergency Service. Eleven patients with inadequate records, and registered incorrectly, left the hospital without examination were thus excluded from the study. The files of the remaining 879 patients were retrospectively reviewed for age, gender, application form, referral complaints, di-

agnosis, follow-up, and treatment locations. The permission for this data examination was granted by the Hospital Administration. As the study is retrospective in nature, no signed written consent was necessary.

Statistical Analysis

All data was evaluated using SPSS 20.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were performed, and the median value (lowest to highest) was used for age distribution as it did not fit the normal distribution. Qualitative data are presented in numbers and percentages.

Results

During the study period, 0.9% of all applications to the Emergency Service (ES) were Syrian nationals. Of all these cases, 491 (55.9%) were female, 388 (44.1%)

were male and the median age was 27.29 years (ranging from 1 day - 77 years). When evaluated according to age groups, the cases of the 20-29 age group applied the most. In terms of the way of referral to the hospital, the most frequent cases of the cases applied to ES on their own. According to triage classes 589 (67%) cases were green, 259 (29.5%) yellow, and 31 (3.5%) cases were red area patients.

The most frequent application was in the autumn season and the most frequent application time was between 08.01 and 16.00 hours (Table 1). Patients were evaluated in two groups as traumatic and non-traumatic in terms of application complaints. The most common complaints were abdominal pain (17.2%), and the most common cause of trauma was soft tissue trauma (9.3%),(Table 2). When the cases were evaluated according to their diagnoses, the

Table 1 Demographic characteristics of patients presented to the emergency service

	n (%)
Gender	
Male	388 (44.1)
Female	491 (55.9)
Age Groups	
0-9	106 (12.1)
10-19	100 (11.4)
20-29	340 (38.7)
30-39	186 (21.2)
40-49	102 (11.6)
50-59	12 (1.4)
60-69	26 (3)
70-79	7 (0.8)
Transportation to Hospital	
Ambulance (112)	68 (7.7)
Self-facilities	782 (88.9)
Safety personel	29 (3.3)
Distributions of Seasonal Applications	
Spring	202 (23)
Summer	236 (26.8)
Autumn	249 (28.3)
Winter	192 (21.8)
Application hours	
00.01-08.00	85 (9.7)
08.01-16.00	434 (49.4)
16.01-00.00	360 (41)

most frequent diagnosis was upper respiratory tract infections (18,1%). The second most frequent diagnosis was pregnancy without any complaints usually applied for their routine examination instead of outpatient clinics (10%). The third most frequent diagnosis was urinary tract infections occurred (5.8%). According to the clinical course, 626 patients were treated as outpatients (71.2%), and 253 patients were treated by ES care supervision (28.8%). The 89.8% of the patients who were treated by ES care were discharged within 24 hours. The distributions of the consultati-

ons according to the departments are given in Table 3. According to this, 78.6% of the patients received consultations from the Gynecology and Obstetrics clinic. The 6.6% of all patients applied to the ES were hospitalized by the Gynecology and Obstetrics ward (Table 4).

Two patients (0.2%) were lost during the service follow-up and no cases died in the ES. The number of refugees applied to our ES was 147 in 2015, 243 in 2016, and 489 in 2017.

Table 2

Distributions of applications based on traumatic and non-traumatic complaints

Non-traumatic complainsts		Traumatic complaints	
Application complaint	Number	Application complaint	Number
Abdomainal pain	151	Soft tissue trauma	82
Nausea	104	Falling	48
vomiting	88	Animal biting	12
Sore	57	Assault	5
throat	50	Traffic accident	2
Cuaghing	32	Burn	3
No active complaint	28		
Fever	23		
Muscleache	21		
Headache	19		
Skin eruption	18		
Chest pain	16		
Dizziness	14		
Eye complaints	13		
Backache	13		
Diarrhea	11		
Shortness of breath	11		
Dysuria	10		
Vaginal bleeding	8		
Earache	7		
Stomachache	6		
Psychological complaints	6		
Toothache	5		
Sideache	5		
Weakness	4		
Fainting Jaundince	3		
Foreing object Confusion	1		
Nasal obstruction	1		
Palpitation	1		
Drug use	1		

Table 3 Distribution of patients based on the requested consultation departments

Requested consultation	Number	Percent(%)
Gynecology	158	78,6
Pediatric health and diseases	13	6,4
Orthopedi	10	4,7
Internal diseases	5	2,4
General surgery	5	2,4
Cardiology	4	1,9
Psychiatry	2	0,9
Infectious diseases	1	0,1
Cheast diseases	1	0,1
Eas Nose Throat	1	0,1
Neurology	1	0,1
Total	201	100

Table 4 Patient outcome states

	Number	Percent (%)
Outpatient treatment	789	89.8
Gynecological and labor inpatient service	58	6,6
Inpatient rejection	9	1
Pediatric diseases inpatient service	5	0,6
Dispatch Newborn inpatient service	5	0,6
Intensive care	3	0.3
Cardiology inpatient service	3	0.3
General Surgery inpatient service	2	0.2
Ex	2	0.2
Infectious diseases inpatient service	1	0.1
Orthopedia inpatient service	1	0.1
Psychiatric inpatient service	1	0.1
Total	879	100

Discussion

The refugee issue in general has an increasingly prevalent pattern of disaster, poverty, violations of human rights, and the continuation of war in the world (8). Syrian refugees, who are increasing in number in our country in recent years are migrating due to the civil war in their country. They have to cope with heavy living conditions, similar to the refugees living in many

other countries of the world and have many physical and psychological health problems (8-16). Refugee patients encounter many problems such as financial problems, language problems, lack of insurance system required to meet their health expenses, and many more, such as illnesses that they live with, cause them to prefer the ES in the area they are hosted (11, 16, 17). ES applications of the Syrian refugees in our country exceed 10% of the total number of appli-

cations, especially in the cities near Syria (11). In our study, the rate of application of Syrian refugees to our ES was lower (0.9%). This can be explained by the distance to the Syrian border, the geographical location of the city we are working. However, the continuing war in the region suggests that in upcoming years, refugee patients will continue to increase in number according to the distribution of applications to our ES. In most of the countries where the health system operates regularly, local residents apply to policlinics within work hours, and ES in after work hours (8, 10). Interestingly, in the current study the distribution was found to be the opposite. The reason for this is that Syrian patients have language problems and that the lack of health insurance mandates that they apply to ES for relatively easier, faster, and free of charge services. Refugee patients who do not benefit from preventive medicine practices such as vaccination, regular use of medicines in the presence of chronic illnesses, and physician control, use hospital resources more often than the locals (10, 11, 18).

According to this study, 17.9% of the Syrian women applied to the ES were evaluated by an obstetrician for regular pregnancy follow-up without any complaints. This may be due to the lack of the family medicine system for refugees. In a limited number of studies involving the border region conducted with refugee patients, found that they applied to ES due to respiratory diseases and trauma (17, 19). In the present study, the most common diagnosis was respiratory tract infections and the second most common cause was pregnancy. The rate of applications due to trauma is lower. This may be due to the fact that studies are usually done on the pediatric age group. The majority of the cases in our study consisted of adult age groups and it was found that a significant part of this group was female patients in the fertile period. Refugee patients who are separated from their homeland can easily get illnesses due to many reasons such as cultural problems, financial difficulties, and the climate conditions of the geographical region where they are migrating to. As a result, they may have difficulties in reaching a health facility on time. The great majority of our cases were treated on an outpatient basis and were discharged within the first twenty-four hours in the ES. Of the patients administered to the hospital for follow-up, the majority of these patients were hospitalized for gynecological and obstetric care.

It also has to be mentioned that the current study has some limitations. Such retrospective studies are important in terms of defining the general patient profile in the province as our hospital is the only public health institution. However, we may have excluded some ca-

ses that will affect the results because the data is obtained through the hospital information operating system. This study assessed the general characteristics of reflections of a civil war 950 Km far from an ES. Multi-center and prospective studies on the subject can reveal any problems that may arise in the future. As a result, it is possible to think that more refugee patients may want to benefit from our country's medical services in the future and that necessary planning should be done in the future if this civil war is predicted to continue in the near future. Strengthening of preventive health services in particular will enable these cases to benefit from primary health care services instead of emergency services and may be beneficial both for pregnancy follow-ups and for chronic illness as well as for disease prevention and drug screening. In addition to health services, social support programs and communication problems for these refugees are expected to contribute positively to the life of refugees who have been forced to leave their country and live in another country.

References

1. Singer M, Hodge GD. The war machine and global health: A critical medical anthropological examination of the human costs of armed conflict and the international violence industry. Lanham, AltaMira Press 2010
2. Yusuf S, Anand S, MacQueen G. Can medicine prevent war? *BMJ* 1998;317:1669-70
3. Saçaklıoğlu F. Kavramlar yaşamı kavramakta mı? Olağandışı durumlarla ilgili bazı kavramlar konusunda bir tartışma. *Toplum ve Hekim*. 2001;16(4):244-8
4. Adanu RM, Johnson TR. Migration and women's health. *Int J Gynaecol Obst*. 2009;106:179-181
5. Topcu S, Başer A. Göç ve sağlık. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 2006;10(3):37-41
6. Democratic Republic of the Congo. <http://www.unhcr.org/pages/49e45c366.html>.
7. Pantuliano S, Assal M, Elhaim BA, McElhinney H, Schwab M, Elzein Y et al. City limits: Urbanisation and vulnerability in Sudan Khartoum case study. HPG Commissioned Report group. <http://www.odi.org/sites/odi.org.uk/files/odi-assets/publications-opinion-files/6520.pdf>
8. 10. Orhan O, Gündoğar SS. Suriyeli sığınmacıların Türkiye'ye etkileri. ORSAM ve TESEV Raporu. Rapor No:195, Ocak 2015. http://teseiv.org.tr/wp-content/uploads/2015/11/Suriyeli_Siginmacilarin_Turkiyeye_Etkileri.
9. The UN Refugee Agency (UNHCR). Syrian regional refugee response. <http://data.unhcr.org/syrianrefugees/regional.php>.
10. Zencir M, Davas A. Suriyeli sığınmacılar ve sağlık hizmetleri raporu. Birinci Baskı, Ankara, Türk Tabipler Birliği Yayınları 2014
11. Korkmaz AÇ. Sığınmacıların sağlık ve hemşirelik hizmetlerine yarattığı sorunlar. *Sağlık ve Hemşirelik Yönetimi Dergisi*. 2014;1(1):37-42
12. UNCHR Türkiye. UNCHR: Suriyeli mültecilerin toplam sayısı ilk kez 4 milyonu geçti. <http://www.unhcr.org/tr/13030-unhcr-suriyeli-multecilerin-toplam-sayisi-ilk-kez-4-milyonu-gecti>.
13. Danielsson N, Ericsson A, Eriksson M, Kallen B, Zetterström R. Hospitalization in Sweden of children born to immigrants. *Acta Paediatr* 2003;92(2):228-32
14. Maier T, Schmidt M, Mueller J. Mental health and health-care utilisation in adult asylum seekers. *Swiss Med Wkly*

2010;140:w13110. doi: 10.4414/smw.2010.13110. eCollection 2010

15. Deans AK, Boerma CJ, Fordyce J, De Souza M, Palmer DJ, Davis JS. Use of Royal Darwin Hospital emergency department by immigration detainees in 2011. *Med J Aust* 2013 Dec 16;199(11):776-8
16. Watts DJ, Friedman JF, Vivier PM, Tompkins CEA, Alario AJ. Health care utilization of refugee children after resettlement. *J Immigr Minor Health* 2012 Aug;14(4):583-8
17. Beniflah JD, Little WK, Simon HK, Sturm J. Effects of immigration enforcement legislation on Hispanic pediatric patient visits to the pediatric emergency department. *Clin Pediatr(Phila)* 2013 Dec;52(12):1122-6
18. Rousseau C, Laurin-Lamothe A, Rummens JA, Meloni F, Steinmetz N, Alvarez F. Uninsured immigrant and refugee children presenting to Canadian paediatric emergency departments: Disparities in help-seeking and service delivery. *Paediatr Child Health* 2013 Nov;18(9):465-9
19. Karakuş A, Yengil E, Akkücük S, Cevik C, Zeren C, Uruc V. The reflection of the Syrian civil war on the emergency department and assessment of hospital costs. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2013 Sep;19(5):429-33

RENAL KİTLE NEDENİYLE RADİKAL NEFREKTOMİ YAPILAN HASTALARIN TÜMÖR KARAKTERİSTİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ; 18 YILLIK SONUÇLARIMIZ

EVALUTION OF TUMOR CHARACTERISTICS OF PATIENTS WHO UNDERWENT TO RADICAL NEPHRECTOMY DUE TO RENAL MASS; RESULTS FOR 18 YEARS

Murat UÇAR¹, Sedat SOYUPEK², Taylan OKSAY², Alper ÖZORAK², Ahmet GÜZEL³, Sefa Alperen ÖZTÜRK², Murat DEMİR², Alim KOŞAR²

¹Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Alanya-Antalya

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Isparta

³Aydın Devlet Hastanesi Üroloji Kliniği, Aydın

Cite this article as: Uçar M, Soyupek S, Oksay T, Özorak A, Güzel A, Öztürk SA, Demir M, Koşar A. Evaluation of tumor characteristics of patients who underwent to radical nephrectomy due to renal mass; results for 18 years. Med J SDU 2019; 26(3): 288-294.

Öz

Amaç

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 18 yıllık süreçte böbrekte kitle nedeniyle radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi yapılan hastaların demografik özelliklerinin, tümör histopatolojilerinin ve bunların birbirleriyle ilişkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2000 - Kasım 2017 arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji poliklinigine başvuran ve böbrekte kitle tanısıyla radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi yapılan 245 hastanın verileri incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif görüntüleme lezyon boyutu, patolojik lezyon boyutu, patolojik tanısı, varsa histolojik subtipi ve fuhrman derecesi, mikrovasküler invazyon, sinir invazyonu, sürrenal invazyonu, lenf nodu invazyonu, tümör nekrozu, eşlik eden piyelonefrit verileri değerlendirildi. Hastaların demografik özelliklerinin yanısıra, yaş ile klinik tümör evresi arasındaki ilişki, histolojik subtip ile patolojik evre arasındaki ilişki, metastaz ile tümör boyutu arasındaki ilişki, tümör nekrozu ile patolojik evre arasındaki ilişki, tümöre eşlik eden piyelonefrit ile patolojik evre arasındaki iliş-

ki, mikrovasküler invazyon ile patolojik evre arasındaki ilişki ve sinir invazyonu ile patolojik evre arasındaki ilişkiler iki değişkenli korelasyon analizi ile incelendi. Anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kabul edildi. Anlamlı saptanan ilişkilerin basit doğrusal regresyon analizi ile anlamlılık dereceleri (r değeri) saptandı.

Bulgular

İncelenen 245 hastanın ortalama yaşı 61,26 olarak bulundu. Renal kitle nedeniyle opere edilen hastalardan; 202 hastada (%82,44) renal hücreli karsinom (RHK), 13 hastada (%5,30) RHK olmayan kanser (skuamöz hücreli ya da transizyonel hücreli), 11 (%4,48) hastada onkositom, 1 (%0,40) hastada anjiyomiyolipom, 3 (%1,22) hastada adenom, 6 (%2,44) hastada piyelonefrit, 9 (%3,67) hastada komplike kist saptandı. En büyük tümör boyutları alındığında ortalama tümör boyutu 7,21 cm olarak bulunmuştur. 38 hastada renal kitle ≤ 4 cm (T1a), 90 hastada $>4 - \leq 7$ cm arasında (T1b), 77 hastada $>7 - \leq 10$ cm (T2a), 40 hastada 10 cm den büyük (T2b) saptandı. Metastaz olan 26 hastada fuhrman derecesi 3 ya da 4, 8 hastada fuhrman derecesi 1 ya da 2 olarak bulundu. Klinik tümör evresi ile yaş arasında bir ilişki saptanmadı. Histolojik subtip ile patolojik evre arasında bir ilişki saptanmadı.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: murat.ucar@alanya.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 17.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 15.10.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Metastaz ile tümör boyutu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Fuhrman derecesi ile patolojik evre arasında anlamlı derecede korelasyon saptandı. Tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon ve sinir invazyonu ile patolojik evre arasında korelasyon saptandı. Eşlik eden piyelonefrit ile patolojik evre arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuç

Renal kitlelerin patolojik tanı ve tedavisinde cerrahi önemli bir yer tutmaktadır. Tümörün klinik evresine ve histopatolojik özelliklerine bakarak agresifliği hakkında kolayca bilgi edinilebilir.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, böbrek kanseri, nefrektomi, patoloji.

Abstract

Objective

Analyzing of the demographic features, tumor histopathology, and their relations to each others of the patients who underwent radical nephrectomy or partial nephrectomy due to a mass in the kidney at Süleyman Demirel University Faculty of Medicine for 18 years.

Material and Methods

Between February 2000 and November 2017, the data of 245 patients who applied to Süleyman Demirel University Urology Clinic and underwent radical nephrectomy or partial nephrectomy with kidney mass diagnosis were examined. Patients' age, gender, preoperative imaging lesion size, pathologic lesion size, pathologic diagnosis, histologic subtype and prognosis grade, microvascular invasion, nervous invasion, adrenal invasion, lymph node invasion, coagulation necrosis and accompanying pyelonephritis were evaluated. Besides the demographic characteristics of the patients, the relationship between age and clinical tumor stage, the relationship between histologic subtype and pathologic stage, the relationship between metastasis and tumor size, the relationship between tumor coagulation necrosis and pathologic stage, the

relationship between pathologic stage and concomitant pyelonephritis, the relationship between pathologic stage and microvascular invasion, the relationship between nerve invasion and pathological stage were examined by bivariate correlation analysis. The significance value was accepted as $p < 0.05$. In significance relationships, significance scores (r values) were determined by simple linear regression analysis.

Results

The mean age of the 245 patients was found 61.26. According to renal mass pathology results; 202 (82.44%) patients were renal cell carcinoma (RCC), 13 (5.30%) patients were non-RCC cancer (squamous cell or transitional cell), 11 (%4,48) patients were oncocytoma, 1 (0.40%) patient was angiomyolipoma, 3 (1.22%) patients were adenoma, 6 (2.44%) patients were pyelonephritis and 9 (3.67%) patients were complicated cyst. When the largest tumor sizes were evaluated, the mean tumor size was found as 7.21 cm. In 38 patients, renal mass was ≤ 4 cm (T1a), 90 patients were between $4 < 7$ cm (T1b), 77 patients were $7 \leq 10$ cm (T2a), and 40 patients were greater than 10 cm (T2b). There was no relationship between clinical tumor progression and age. There was no relationship between metastasis and tumor size. There were no correlation separately between histologic subtype and pathological stage, and between accompanying pyelonephritis and pathological stage. There were no correlation separately between tumor necrosis and pathological stage, between fuhrman grade and pathological stage, between microvascular invasion and pathological stage, between neural invasion and pathological stage.

Conclusion

Surgery plays an important role in pathological diagnosis and treatment of renal masses. It is easy to get information about the aggressiveness by evaluating the clinical stage and histopathological features of tumor.

Keywords: Kidney, kidney cancer, nephrectomy, pathology.

Giriş

Böbrek kanseri tüm kanserlerin %2-3'ünü oluşturmakta, 60-70 yaşları arasında ve erkeklerde kadınlara göre daha sık (1,5 kat) görülmektedir (1). Etiyolojide en çok suçlanan faktörler sigara, obezite ve hipertansiyondur (2). Ayrıca birinci derece akrabalarında böbrek kanseri olanlarda risk artmıştır (3). Son zamanlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanımının artması ile böbrek kanseri tanısı artmıştır. Artış sadece erken

evredeki tümörler ile sınırlı olmayıp ileri evre tümör görülme oranı da artmıştır (4).

Opere etmeden böbrekteki kitlelerin benign mi malign mi olduğunu anlamak her zaman mümkün olmayabilir. Renal hücreli karsinom (RHK), transizyonel hücreli kanser, yassı epitel hücreli kanser, nefroblastoma, lenfoma, sarkom malign kitlelere, komplike kist, anjiyomiyolipom, onkositom, adenom ve amfizematöz piyelonefrit böbrekte benign kitlelere neden olabilir

(5). Malign böbrek tümörlerinin çok büyük bir kısmını RHK'lar oluşturmaktadır. Şeffaf hücreli, papiller ve kromofob hücreli olmak üzere 3 ana RHK alt tipi bulunmaktadır (6).

RHK'da prognostik faktörler anatomik, histolojik ve moleküler olarak değerlendirilebilir. Anatomik faktörler kısaca TNM (tümör, nod, metastaz) evrelemesi olmakla birlikte; bu evrelemede tümör boyutu, renal kapsüler invazyon, perirenal yağ dokusu invazyonu, venöz invazyon, adrenal invazyonu, lenf nodu (LN) invazyonu ve uzak metastaz değerlendirilmektedir (7). RHK'da histolojik faktörler ise; tümör derecesi (grade), RHK subtipi, sarkomatoid özellikler, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu ve toplayıcı sistem invazyonudur (8). Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi böbrek kanseri için en çok kabul edilen derecelendirme sistemi olmakla birlikte her subtipe uygulamak mümkün değildir (9).

Biz bu çalışmada böbrekte kitle nedeniyle radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi yapılan 245 hastanın demografik özelliklerini, preoperatif evresini, postoperatif evresini, tümörün histopatolojik özelliklerini ve bunların birbirleriyle olan ilişkisini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Şubat 2000 - Kasım 2017 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Üroloji polikliniğine başvuran ve böbrekte kitle tanısıyla radikal nefrektomi veya parsiyel nefrektomi yapılan 245 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri elektronik hasta sisteminden ya da hasta dosyasından geriye dönük olarak tarandı. Basit nefrektomi yapılan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, preoperatif görüntüleme lezyon boyutu, patolojik lezyon boyutu, patolojik tanısı, varsa histolojik subtipi ve fuhrman derecesi, sürrenal invazyonu, LN invazyonu, sarkomatoid özellik olup olmadığı, mikrovasküler invazyon, sinir invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu, tümör nekrozu ve piyelonefrit eşlik edip etmediği kaydedildi.

Preoperatif görüntülemede çekilen kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntüleri incelendi. Bu görüntülerdeki 3 boyutlu tümör boyutunun en büyük 2 boyutu dikkate alındı. Hastalar 49 yaş ve altı, 50-59 yaş arası, 60-69 yaş arası ve 70 yaş ve üzeri olmak üzere 4 farklı yaş grubuna ayrıldı. Klinik ve patolojik evrelemede TNM evrelemesi kullanıldı. Eşlik eden piyelonefrit ve tümör evresi ilişkisi incelenirken patolojik tanısı piyelonefrit olan hastalar dışlandı.

İstatistik

Yaş ve klinik tümör evresi arasındaki ilişki ile fuhrman derecesi ve patolojik evre arasındaki ilişki pearson korelasyon analizi ile, histolojik subtip ve patolojik evre arasındaki ilişki spearman, metastaz ve tümör boyutu arasındaki ilişki spearman, tümör nekrozu ve patolojik evre arasındaki ilişki spearman, tümöre eşlik eden piyelonefrit ve patolojik evre arasındaki ilişki spearman, mikrovasküler invazyon ve patolojik evre arasındaki ilişki spearman, sinir invazyonu ve patolojik evre arasındaki ilişki spearman korelasyon analizleri ile incelendi. Korelasyon analizi sonucunda ilişkisi olduğu saptanan parametreler için lineer regresyon analizi yapıldı. Anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Anlamlı saptanan ilişkilerin basit doğrusal regresyon analizi ile anlamlılık dereceleri (r değerleri) saptandı. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows®, version 2.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Değerlendirilen 245 hastanın 80 tanesi (%32,65) kadın, 165 tanesi (%67,34) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 61,26 olarak bulundu. Opere edilen en yaşlı hasta 91 yaşında, en genç hasta 24 yaşındaydı. Hastaların yaş gruplarına bakıldığında 50 yaşının altında 46 hasta, 50-59 yaş arasında 64 hasta, 60-69 yaş arasında 67 hasta, 70 yaşının üzerinde 68 hasta vardı. Genel olarak her yaş grubunda benzer hasta sayısı bulunmakla birlikte ileri yaşlarda daha çok hasta vardı. Korelasyon analizi sonucunda yaş ile patolojik tümör evresi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p:0,166$) (Grafik 1).

Renal kitle nedeniyle opere edilen hastalardan 40 (%16,32) hastaya parsiyel nefrektomi, 205 (%83,67) hastaya radikal nefrektomi uygulanmış. Bu hastalardan; 202 (%82,44) hastada RHK, 13 (%5,30) hastada RHK dışı kanser (skuamöz hücreli ya da transizyonel hücreli karsinom), 11 (%4,48) hastada onkositom, 1 (%0,40) hastada anjiyomiyolipom, 3 (%1,22) hastada adenom, 6 (%2,44) hastada piyelonefrit, 9 (%3,67) hastada komplike kist saptandı. 129 hastada renal kitle sağ tarafta, 116 hastada sol tarafta saptandı. Böbrek kitlelerinin 103 tanesi üst polde, 42 tanesi orta polde, 59 tanesi alt polde, 41 tanesi birden fazla polde ya da tüm böbreği tutmuş olarak saptandı.

38 hastada renal kitle ≤ 4 cm (T1a), 90 hastada >4 - ≤ 7 cm arasında (T1b), 77 hastada >7 - ≤ 10 cm (T2a), 40 hastada 10 cm den büyük (T2b) saptandı. Olguların 167 (%68,16) tanesinde kitle boyutu >4 cm - ≤ 10 cm arasındadır. En büyük tümör boyutları alındığında ortalama tümör boyutu 7,21 cm olarak bulundu.

36 (%14,69) hastada kitle tespit edildiği sırada ya da sonrasında metastaz saptandı. Metastaz saptanan; 1 hastada tümör boyutu ≤ 4 cm, 8 hastada 4-7 cm arasında, 19 hastada 7-10 cm arasında, 8 hastada 10 cm den büyük olarak saptandı. Metastaz ile tümör boyutu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p:0,069$). Metastaz saptanan hastaların 9 (%25) tanesinde tümör birden fazla lobta saptanırken, 12 (%33,33) tanesinde üst lobta saptandı. Metastatik RHK hastalarının 23 (%63,88) tanesi şeffaf hücreli kanser, 5 (%13,88) tanesi papiller hücreli kanser olarak bulundu. 10 kromofob hücreli hastadan hiç metastatik hasta saptanmadı. Metastaz olan 26 hastada fuhrman derecesi 3 ya da 4, 8 hastada fuhrman derecesi 1 ya da 2 saptandı. Metastaz saptanan diğer 2 hasta RHK dışı ya da fuhrman derecesi belli olmayan gruptadır.

Klinik T evresi ile patolojik T evresi karşılaştırıldığında 143/221 (%64,70) hastanın klinik T evresi ile patolojik T evresi eşit, 71/221 (%32,12) hastanın klinik T evresi patolojik T evresinden küçük, 7/221 (%3,16) hastanın klinik T evresi patolojik T evresinden büyük saptandı. Geri kalan patolojik T evresi belli olmayan 24 hastanın 6 tanesi piyelonefrit, 9 tanesi kist, 9 tanesi kayıtlarına ulaşılamayan hastalardır.

4 hastada sarkomatoid özellik pozitif, 47 hastada mikrovasküler invazyon pozitif, 29 hastada sinir invazyonu pozitif, 67 hastada tümör nekrozu pozitif, 19 hastada toplayıcı sistem invazyonu pozitif saptandı, 33 hastada renal kitleye piyelonefrit eşlik etti. Tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon ve sinir invazyonunun patolojik evre ile ilişkileri ayrı ayrı incelendiğinde üçünün de patolojik evre ile ilişkisinde anlamlı derecede korelasyon saptandı. P değerleri sırasıyla ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$ ve $p_3 < 0,001$) şeklinde olup, lineer regresyon analizi sonucunda bulunan r değerleri

sırasıyla (R1: 0,437, R2: 0,535, R3: 0,461) şeklindedir. Bu değerlere göre bu korelasyonların hepsi orta şiddettedir. Histopatolojik incelemede tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon ve sinir invazyonu olması yüksek tümör evresine eşlik etmektedir. Eşlik eden piyelonefrit ile patolojik evre arasında korelasyon saptanmadı. Histolojik subtip ile patolojik evre arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (P:0,492) (Tablo). Fuhrman derecesi ile patolojik evre arasında anlamlı derecede korelasyon saptandı ($p < 0,001$) ve bu korelasyon da orta şiddette bulundu ($r:0,415$). Fuhrman derecesi yüksekliği yüksek patolojik evreli tümöre eşlik etmektedir (Grafik 2).

Tartışma

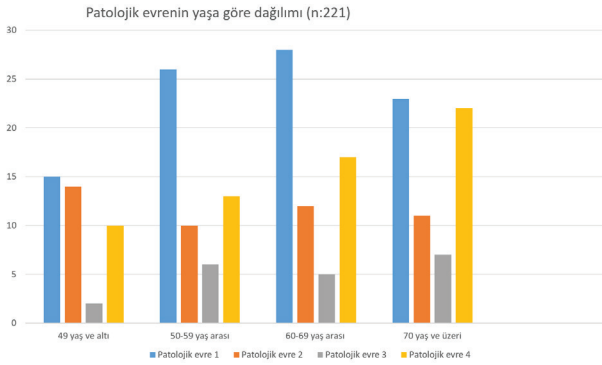
Böbrek kanseri ileri yaşlarda, özellikle 60-70 yaşları arasında sık görülmektedir (1). Bizim çalışmamızda 50 yaş altında nadir görülmekle birlikte 50-60 yaş arası, 60-70 yaş arası ve 70 yaş üzeri yaş gruplarına baktığımızda önemli bir farklılık yoktur. 2015'te yayınlanan bir çalışmaya göre böbrek kanseri erkeklerde 1,5-2 kat daha sık görülmektedir (10). Bizim çalışmamızda benzer olmakla birlikte erkek kadın oranı yapılan çalışmalardan biraz farklı olarak yüksek bulundu (E/K:2,06).

İleri yaşlarda saptanan renal kitleler ile genç yaşta saptanan renal kitleler karşılaştırıldığında tümör evresi bakımından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p:0,166$). Başka bazı kanserlerde olduğu gibi acaba erken yaşlarda ya da geç yaşlarda görülen renal kitleler daha mı agresif, tanı konuldukları anda daha mı ileri evre diye yaptığımız karşılaştırmada anlamlı bir fark göremedik. Bu durum gerçekten böyle olabilir ya da yaşlı hastalar hastaneye başka sebeplerle daha çok gittiği ve daha çok radyolojik görüntüleme yapıldı-

Tablo 1

Tümörün patolojik özellikleri ile patolojik evresi arasındaki ilişki (n:245)

	Patolojik evre 1	Patolojik evre 2	Patolojik evre 3	Patolojik evre 4
Sarkomatoid özellik	1	1	0	2
Damar invazyonu	3	3	6	34
Sinir invazyonu	1	1	3	24
Tümör nekrozu	8	16	5	37
Toplayıcı sistem invazyonu	0	0	0	4
Renal sinüs invazyonu	4	1	8	41
Eşlik eden piyelonefrit	12	7	4	10



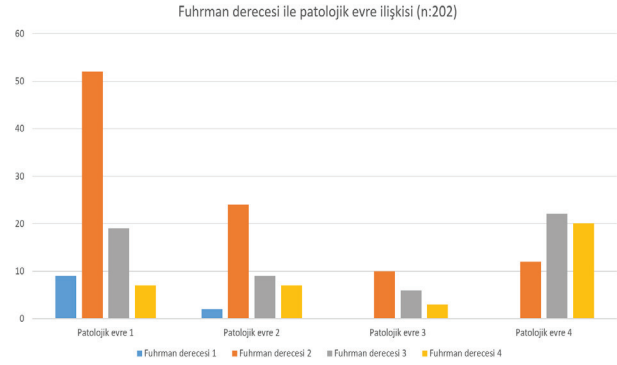
Şekil 1: Patolojik evrenin yaşa göre dağılım grafiği

ğı için yaşlı hastalara daha erken dönemde renal kitle tanısı konuluyor olabilir.

Onkositoma tüm böbrek solid kitleleri arasında %3-7 sıklıkta görülen benign bir lezyondur (6). Tümör boyutu 4 cm'nin altında onkositoma görülme oranı %18'lere kadar çıkmaktadır (11). Mevcut görüntüleme yöntemleri ile klinik olarak kesin tanı koymak imkansızdır. Ancak cerrahi eksizyon ya da biyopsi ile histopatolojik inceleme sonrasında kesin tanı konulabilmektedir. Çalışmamızda onkositom oranı literatüre uygun olarak %4,44 olarak bulundu.

Anjiyomiyolipom sporadik ya da tüberosklerozun bir parçası olarak görülebilen damar, kas ve yağ dokularından oluşan mezenkimal bir böbrek tümörüdür (12). Genellikle ultrasonografi, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemleriyle opere edilmeden önce tanı konulabilmektedir. Yine de anjiyomiyolipom cerrahi eksizyon yapılan kitlelerin % 1'ini oluşturmaktadır. Sadece yağdan fakir anjiyomiyolipomu RHK'dan ayırt etmek güçtür (13). Görüntüleme yöntemleri ile tanı konulan anjiyomiyolipom genellikle asemptomatik olmakla birlikte ancak ağrı ya da kanama potansiyeli olan anjiyomiyolipomlara girişim gerekmektedir (14). Çalışmamızda renal kitle ön tanısıyla opere edilen hastalar arasında sadece 1 hastada anjiyomiyolipom saptandı. Buradan diğer anjiyomiyolipom hastalarına opere edilmeden radyolojik olarak tanı konulduğu ve hepsine cerrahi uygulanmadığı sonucuna varabiliriz.

Kistik renal kitleler bosniak sınıflamasına göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre bosniak 1 ve 2 takibe gerek olmayan benign lezyonlar olmakla birlikte, bosniak 4 genellikle maligndir (15). Bosniak tip 2, tip 2F ve tip 3 kistler hakkında, lezyonun radyolojik özelliklerine, takip sırasında kitledeki değişikliklere, cerrahın ve hastanın tercihinine göre takip ya da girişim



Şekil 2: Fuhrman derecesi ile patolojik evre ilişkisi grafiği

kararı verilebilir. Çalışmamızda kitle nedeniyle opere edilen hastalardan 9 (%3,67) hastanın patolojisi komplike kist olarak raporlanmıştır.

Tümör boyutu arttıkça metastaz potansiyelinin artması beklenmektedir. Zastrow ve ark. yaptığı çalışmada bu bilgiyi destekler nitelikte renal tümör çapı arttıkça senkron renal kanser metastazı artmıştır (16). Bizim çalışmamızda renal tümör boyutu ile metastaz arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı. Bunun nedeni metastaz saptanan hastaların hepsine cerrahi yapılmayıp biyopsi sonrasında hedefe yönelik tedavi için yönlendirilmesi ve bu hastaların kayıt dışı kalmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızın sonucuna göre küçük boyutlu tümörler ile büyük tümörlerin metastaz yapma potansiyelleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

RHK hastalarında TNM evresi, tümör fuhrman nükleer derecesi ve RHK subtipi önemli prognostik bilgiler vermektedir. Fuhrman nükleer derecelendirme sistemi böbrek kanseri için bağımsız bir prognostik faktördür (17). Klasik fuhrman derecelendirme sistemi RHK'ları 1'den 4'e kadar sınıflandırır. Son zamanlarda bazı yazarlar bu klasik sınıflamayı modifiye ederek daha da basitleştirmiş, 4 derece değil de 2 ya da 3 derece sınıflamanın da en az 4 derece kadar etkili olduğu, bunun daha pratik olduğu ve bu sayede klinisyenlerin ve patoloğların daha iyi yorum yapabileceğini savunmuşlardır (18, 19). Fuhrman derecelendirme sistemi RHK şeffah hücreli ve papiller hücreli tipte önerilmekte iken kromofob hücreli tipte önerilmemektedir (20). Biz çalışmamızda klasik fuhrman derecelendirme sistemini kullandık. Patolojik evre ile fuhrman derecesi arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimizde fuhrman derecesi arttıkça tümörün patolojik evresinin arttığını gördük. Fuhrman derecesi kılavuzlarda da belirtildiği gibi RHK için prognozu gösteren iyi bir göstergedir.

Çoğunlukla 3 tip RHK subtipi bulunmaktadır. Şeffaf hücreli tip tüm RHK'ların %80'ini, papiller hücreli tip (tip1 ve tip2) %10'unu, kromofob hücreli tip %5'ini oluşturmaktadır (21), geri kalan % 5'lik kısmını ise toplayıcı kanal tipi RHK ve tanımlanamayan grup oluşturmaktadır (22). Papiller hücreli RHK 2 alt tipe ayrılmakla beraber tip 1 daha iyi prognozlu iken, tip 2 yüksek dereceli tümör metastazı ile ilişkilidir (23). En kötü prognozlu olan histolojik subtip şeffaf hücreli tip iken, en iyi prognozlu olanı papiller hücreli tiptir. Şeffaf hücreli, papiller hücreli ve kromofob hücreli RHK'da 5 yıllık kanser spesifik sağkalımlar sırasıyla; %71, %91, %88 dir (24). Buradan RHK subtipini bildiğimiz zaman kanser spesifik sağkalım (KSS), uzak metastaz ve ortalama sağ kalım hakkında yorum yapabiliriz sonucunu çıkarabiliriz. Bizim çalışmamızda RHK subtipi ile patolojik evre arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi ancak herhangi bir ilişki saptanmadı. Yani bizim çalışmamıza göre RHK subtipine göre tümör agresivliği hakkında yorum yapamayız. Bunun nedeni bazı hastaların patoloji raporlarında RHK subtipinin olmaması, bazı hastaların takipten çıktığı için ya da dosyasına ulaşılamadığı için patolojik evresinin yanlış ya da eksik yazılabileceği ve farklı patoloğların farklı yorumlaması olabilir.

Renal tümör hastalarını opere etmeden radyolojik olarak tümör evresini belirlesek de asıl evreleme cerrahi sonrası patolojik olarak yapılmaktadır. Klinik ve patolojik tümör evrelemeleri her zaman örtüşmeyebilir. Bazı durumlarda klinik tümör evrelemesi patolojik tümör evrelemesine göre daha düşük bulunurken bazı durumlarda da yüksek bulunur. Klinik evrelemenin patolojik evrelemeden daha düşük olması daha çok beklenen bir durumdur. 296 kişinin dahil edildiği bir çalışmada 186 klinik T1 hastasının 125 (%67) tanesinin patolojik olarak T1 olduğu geri kalanın çoğunun T3a olduğu belirtilmiştir (25). Biz de çalışmamızda klinik T evresi ile patolojik T evresini karşılaştırdık. 143/221 (%64,70) hastanın klinik T evresi ile patolojik T evresi eşit, 71/221 (%32,12) hastanın klinik T evresi patolojik T evresinden küçük, 7/221 (%3,16) hastanın klinik T evresi patolojik T evresinden büyük saptandı. Klinik T evresinin patolojik T evresinden düşük saptanmasının en büyük sebeplerinden birisi mevcut radyolojik yöntemlerle milimetrik invazyonların değerlendirilememesidir. Diğer bir sebep de radyolojik görüntüleme zamanı ile cerrahi zamanı arasında geçen zamanın uzun olması ve bu süreçte tümörün evresinin ilerlemesidir. Klinik T evresinin patolojik T evresinden yüksek saptanmasının nedeni ise perirenal doku reaksiyonları ya da tümöre eşlik eden piyelonefritin invazyon gibi görüntü vermesi ve yanlış evrelendirmeye yol açması olabilir.

RHK'da cerrahi sonrası prognozu ve ek tedavi kararını belirlemek için bazı histopatolojik parametrelerden yararlanabiliriz. Sarkomatoid diferansiyasyon, mikrovasküler invazyon, tümör nekrozu cerrahi sonrası prognozu belirlemek için RHK'larda bakılmış histopatolojik parametrelerdir (26). Sarkomatoid diferansiyasyon RHK için kötü bir histolojik prognostik faktördür. Sarkomatoid diferansiyasyon varlığında daha agresif bir tümör, daha yüksek rekürrens ve daha yüksek mortalite oranından bahsetmek olasıdır (27). Yine Sengupta ve ark. yaptığı bir çalışmada tümör nekrozunun şeffaf hücreli ve kromofob hücreli kanser için bağımsız bir prediktör olduğu ve her patoloji raporunda mutlaka belirtilmesi gerektiği vurgulanmıştır (28). Biz çalışmamızda sarkomatoid diferansiyasyon sadece 4 hastada bildirildiği için bu değişkenin diğer değişkenlerle ilişkisini değerlendiremedik. Ancak tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon, sinir invazyonu ile patolojik evreyi ayrı ayrı karşılaştırdığımızda tümöre eşlik eden tüm bu parametrelerin yüksek patolojik evreye eşlik ettiğini gördük. Bu bakımdan tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon, sinir invazyonu tümör agresivitesini gösteren cerrahi sonrası prognozda kullanılabilecek önemli parametrelerdir.

Bizim çalışmamızın bazı eksik yönleri bulunmaktadır; bunlardan birisi incelenen prognostik faktörlerin herhangi bir standart skorlama sistemine uyarlanmamasıdır. Böbrek tümörlerinde preoperatif değerlendirmeyi standardize etmek, yanlılığı azaltmak ve komplikasyon riskini tahmin etmek için PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical), R.E.N.A.L nefrometri, C-index, DAP ve zonal NePhRO skoru gibi bir çok skorlama sistemi geliştirilmiştir (29). Bu skorların hepsi farklı özellikleri ele alsa da genel olarak tümörün anatomik yapısıyla ilgilidir. Ayrıca çalışmamızdaki vakalar tek cerrah tarafından gerçekleştirildiği için cerrahi kararın verilmesinde ve cerrahi yöntem (açık, parsiyel, laparoskopik, vs.) açısından az da olsa farklılıklar olmuş olabilir. Bu nedenle çalışmamızda bu kararlara bağlı olan bazı sonuçlar etkilenmiş olabilir. Diğer yandan, laparoskopik ve açık vakaların birlikte değerlendirilmesi, cerrahi sonrasındaki takip bilgilerinin yetersiz olması, her RHK histopatolojisinde fuhrman derecesi, RHK subtipi, sarkomatoid özellikler gibi özelliklerin belirtilmemiş olması çalışmanın eksik olan diğer yönleridir. Bu sebeplerden dolayı çalışmamızda hastaların ölüm nedenleri, kanser spesifik sağkalım, hastaliksız sağkalım, ortalama sağkalım, prognoz ve rekürrensi etkileyen faktörler net olarak ortaya konulamamıştır. Yine de bu çalışma 18 yıllık süreçte Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne renal kitle nedeniyle başvuran hastaları kabaca özetlemesi bakımından önemlidir.

Sonuç olarak böbrekteki kitlelerin patolojik tanı ve tedavisinde cerrahi önemli bir yer tutmaktadır. Böbrek kanserinin klinik evresine ve histopatolojik özelliklerine bakarak agresifliği hakkında kolayca bilgi edinilebilir. Özellikle fuhrman nükleer derecelendirme sistemi tümörün agresifliği ile ilgili bize önemli bilgiler vermektedir. Böbrek kanserinin patolojik tanısı, subtipi, fuhrman derecesi, sarkomatoid değişiklikler, tümör nekrozu, mikrovasküler invazyon, sinir invazyonu, toplayıcı sistem invazyonu ve eşlik eden piyelonefrit olup olmadığı patoloji raporunda mutlaka belirtilmelidir.

Kaynaklar

- Moore LE, Wilson RT, Campleman SL. Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer investigation*. 2005;23(3):240-55.
- Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nature reviews Urology*. 2010;7(5):245-57.
- Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, et al. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2009;18(3):801-7.
- Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*. 2004;93(2):88-96.
- Tsivian M, Mouraviev V, Albala DM, Caso JR, Robertson CN, Madden JF, et al. Clinical predictors of renal mass pathological features. *BJU international*. 2011;107(5):735-40.
- Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European urology*. 2016;70(1):93-105.
- Sobin LH GM, Wittekind C. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn ed: Wiley-Blackwell; 2009. 255 p.
- Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S, et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *European urology*. 2011;60(4):644-61.
- Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 1982;6(7):655-63.
- Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *European urology*. 2015;67(3):519-30.
- Bhatt NR, Davis NF, Flynn R, McDermott T, Thornhill JA, Maneksha RP. Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management. *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. 2015;9(9-10):E709-12.
- Bhatt JR, Richard PO, Kim NS, Finelli A, Manickavachagam K, Legere L, et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *European urology*. 2016;70(1):85-90.
- Farrell C, Noyes SL, Tourojman M, Lane BR. Renal angiomyolipoma: preoperative identification of atypical fat-poor AML. *Current urology reports*. 2015;16(3):12.
- Mues AC, Palacios JM, Haramis G, Casazza C, Badani K, Gupta M, et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *Journal of endourology*. 2010;24(11):1883-6.
- Schoots IG, Zaccari K, Hunink MG, Verhagen P. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *The Journal of urology*. 2017;198(1):12-21.
- Zastrow S, Phuong A, von Bar I, Novotny V, Hakenberg OW, Wirth MP. Primary tumor size in renal cell cancer in relation to the occurrence of synchronous metastatic disease. *Urologia internationalis*. 2014;92(4):462-7.
- Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, et al. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: Assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer*. 2005;103(3):625-9.
- Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005;103(1):68-75.
- Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, et al. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer*. 2007;109(5):868-74.
- Delahunt B, Chevillat JC, Martignoni G, Humphrey PA, Maggi-Galluzzi C, McKenney J, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(10):1490-504.
- Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU international*. 2009;103(11):1496-500.
- Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, de la Taille A, Novara G, Tostain J, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *European urology*. 2007;52(4):1140-5.
- Delahunt B, Eble JN, McCreddie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Human pathology*. 2001;32(6):590-5.
- Leibovich BC, Lohse CM, Crispen PL, Boorjian SA, Thompson RH, Blute ML, et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2010;183(4):1309-15.
- Roberts WW, Bhayani SB, Allaf ME, Chan TY, Kavoussi LR, Jarrett TW. Pathological stage does not alter the prognosis for renal lesions determined to be stage T1 by computerized tomography. *The Journal of urology*. 2005;173(3):713-5.
- Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *The Journal of urology*. 2005;173(1):48-51.
- Kim T, Zargar-Shoshtari K, Dhillon J, Lin HY, Yue B, Fishman M, et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clinical genitourinary cancer*. 2015;13(3):225-30.
- Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC, Frank I, Thompson RH, Webster WS, et al. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer*. 2005;104(3):511-20.
- Hakky TS, Baumgarten AS, Allen B, Lin HY, Ercole CE, Sexton WJ, et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clinical genitourinary cancer*. 2014;12(1):e13-8.

TİROGLOBULİN ÖLÇÜMLERİNİN DÜŞÜK TİTRELERDEKİ ANTI-TİROGLOBULİNLE İNTERFERANSININ ARAŞTIRILMASI

THE INVESTIGATION OF INTERFERATION OF THYROGLOBULIN MEASUREMENT

Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU¹, Bedia BATI², Erdem ÇOKLUK¹, Mustafa ÖZTÜRK³

¹Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, 54100, Sakarya, Türkiye

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Biyoloji Eğitimi Anabilim Dalı, 65100, Van, Türkiye

³Medipol Üniversitesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, 34100, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Şekeroğlu MR, Bati B, Çokluk E, Öztürk M. The Investigation of Interferation of Thyroglobulin Measurement. Med J SDU 2019; 26(3): 296-304.

Öz

Giriş

Tiroglobulin (Tg), tiroid follikülü için spesifik bir marker olarak kullanılır. Ancak Tg ölçümlerinde ve dolayısıyla klinik olarak değerlendirilmesindeki en önemli zorluk tiroglobulin antikorlarının (TgAb) sebep olduğu interferanstır. Yüksek konsantrasyondaki TgAb'ların serum Tg ölçümünü interfere ettiği bilinmektedir. Bu çalışmada; düşük konsantrasyonda TgAb bulunan serumların ve negatif TgAb'lu otoimmün tiroiditli hasta serumlarının Tg standartlarına ilavesinin Tg ölçümü üzerine interferansının araştırılması amaçlandı.

Gereç-Yöntem

Bu amaçla düşük ve yüksek TgAb konsantrasyonuna sahip serum havuzlarından alınan örnekler Tg standartları içerisine ilave edilerek 1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyonla TgAb konsantrasyonu 5, 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 IU/ml olan numuneler hazırlandı. Aynı sulandırma işlemi TgAb negatif serum havuzları için de yapıldı ve örneklerde Tg ölçümleri yapılarak geri kazanımlar (recovery) hesaplandı.

Bulgular

TgAb pozitif numunelerdeki recovery sonuçları % 21- % 56 oranında değişirken, TgAb negatif numunelerindeki % 88 - % 96 arasında bulundu.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları TgAb mevcudiyetinin düşük titrelerde bile Tg ölçümlerini önemli oranda interfere ettiğini, dilüsyon oranının bu etkiyi değiştirmediğini göstermektedir. Ayrıca TgAb dışındaki diğer otoimmün antikorların Tg ölçümlerinde interferansa sebep olmadığı ya da çok az olabileceğini söyleyebiliriz.

Anahtar Kelimeler: İmmunometrik ölçüm, tiroglobulin, tiroglobulin antikor, interferans.

Abstract

Objective

Thyroglobulin is used as a specific marker for thyroid follicle. But the most important problem in Tg assays and in its clinical evaluation of interfere that caused by endogenous Tg antibodies (TgAb). It is known that TgAbs with high concentrations interfere with serum Tg assay. In this study it was aimed to explore the interference in Tg assays of adding serum with low concentration of TgAb and serum of patients with autoimmune thyroiditis with negative TgAb into Tg standards.

Materials and Methods

For this purpose samples taken from serum pools with high and low TgAb concentration are added into Tg standards and using 1/2, 1/10 and 1/20 dilutions 5,

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: erdemcokluk@sakarya.edu.tr

Müracaat tarihi/Application Date: 26.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 19.02.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

10, 20, 40, 60, 80 and 100 IU/ml TgAb samples were prepared. The same dilution was done for TgAb negative serum pools and the recoveries were estimated by doing Tg assays on the samples.

Results

While the recover results were variable from 21 % to 56 % in TgAb positive samples, in TgAb negative samples they varied it was from 88 % to 96 %.

Conclusion

It can be said from the results of this study that even low titers, of TgAb TgAb existence interferes Tg assays to a great extend and that the dilution rate would not change this effect. And also it can be said that otoimmun antibodies other than TgAb don't cause interference in Tg assays or that they can have very little effect.

Keywords: Immunometric assay, thyroglobulin, thyroglobulin antibody, interference.

Giriş

Molekül ağırlığı 660 kDa olan tiroglobulin (Tg), tiroid bezinde sentezlenen ve tiroid hormonlarının yapımı için gerekli olan bir glikoproteindir (1). Normalde Tg salınımı tiroid uyarıcı hormonun (TSH) kontrolü altındadır ve serum Tg seviyelerinin ölçümü tiroid bezi için spesifik bir biyobelirteçtir (2). Dolayısıyla serum Tg seviyesi, normal ya da tümoral tiroid dokusunun durumu hakkında bilgi verir. Bundan dolayı Tg ölçümleri tiroid kanserlerinin takibinde oldukça önemlidir (3,4). Serum Tg seviyesi özellikle differensiyel tiroid karsinomalarının postoperatif takibinde spesifik ve sensitif bir tümör biyobelirteci olarak kullanılmaktadır (5). Ancak serumda Tg antikörlerinin (TgAb) bulunması immünometrik Tg ölçümlerini interfere etmekte ve serum Tg seviyelerinin düşük ölçülmesine neden olmaktadır (6,7). Tg ölçümlerinde ve dolayısıyla klinik olarak değerlendirilmesindeki en önemli zorluk TgAb'un sebep olduğu interferanstır. Ortamdaki TgAb'ler düşük Tg ölçümlerine sebep olmakta, bu da klinik değerlendirmeyi etkilemektedir. Nitekim TgAb pozitif serumlarda interferans nedeniyle Tg geri kazanım testlerinin %70-80 daha düşük ölçüldüğü bildirilmektedir (8,9). Genellikle sporadik guatr, multinodüler guatr ve kanser hastalarında TgAb seviyeleri genel popülasyondan daha fazladır. Yine Graves ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarda da TgAb seviyeleri yüksektir. Benzer şekilde differensiyel tiroid karsinomalı hastalarda TgAb seviyesi % 10-30 aralığındadır (6,7). Bu nedenle TgAb pozitif hastalarda Tg seviyeleri değerlendirilirken klinisyenlerin bu duruma dikkat etmeleri gerekmektedir. Özellikle postoperatif tümör takibinde bu durum oldukça önemlidir. Yüksek konsantrasyondaki TgAb seviyelerinin serum Tg seviyesini düşürdüğü iyi bilinmesine rağmen acaba düşük TgAb seviyelerinde ya da dilüsyonla konsantrasyonu azaltılan TgAb'li serumlarda Tg ölçümleri nasıl etkilenmektedir? Bu çalışmada immünometrik ölçüm tekniği kullanılarak yapılan serum Tg ölçümü üzerine düşük konsantrasyondaki TgAb etkisinin araştırılması amaçlandı. Ayrıca negatif TgAb'lu Has-

himato tiroidli hastaların serumlarından Tg ölçümlerinin etkilenip etkilenmediği araştırıldı. Böylece TgAb dışındaki antikörlerin Tg ölçümüne etkisinin olup olmadığı belirlendi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma rutin hormon laboratuvarına gelen hasta kan numunelerinde rutin tetkikler çalışıldıktan sonra arta kalan serumlarda gerçekleştirildi. Dolayısıyla numune elde etmek için hastalardan ayrıca kan örnekleri alınmadı. Hasta serumlarından oluşturulan serum havuzları TgAb seviyelerine göre gruplandırıldı. Gruplandırma yapılırken standardizasyon sağlanması açısından kalibre edilmiş aynı hacimdeki pipetler kullanıldı.

Gruplandırma

Gruplandırma yapılırken hastaların bireysel olarak bazal antikör seviyeleri ölçüldü ve amaçlanan konsantrasyonlara uyumlu antikör seviyesi olan serumlar bir araya getirilerek gruplar oluşturuldu. Bu grupların amaçlanan antikör seviyeleri eksik kalanlar, matriksin seyreltilmesini en aza indirmek için uygun konsantrasyondaki kalibratörlerin ilavesiyle tamamlandı. Detayı aşağıda belirtildiği şekilde uygun Tg standardı kullanılarak 1/2, 1/10 ve 1/20 oranında dilüsyonla, TgAb konsantrasyonları yaklaşık olarak 5, 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 IU/ml ile uyumlu şekilde serum havuzları oluşturuldu. Buna göre;

1/2 dilüsyon için; TgAb konsantrasyon seviyeleri yaklaşık 10, 20, 40, 80, 120, 160 ve 200 IU/ml olan serum havuzları,

1/10 dilüsyon için; TgAb konsantrasyon seviyeleri yaklaşık 50, 100, 200, 400, 600, 800 ve 1000 IU/ml olan serum havuzları,

1/20 dilüsyon için; TgAb konsantrasyon seviyeleri yaklaşık 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 ve 2000 IU/ml olan serum havuzları oluşturuldu.

Ayrıca otoimmün tiroiditi olan ancak TgAb negatif olan hastalardan (Hashimoto tiroiditi hastalar) gelen numunelerden de farklı bir serum havuzu oluşturuldu. Bu grup, TgAb seviyesi negatif olduğu için kontrol grubu olarak değerlendirildi.

Oluşturulan her bir serum havuzu, yaklaşık 10 farklı hastanın serumundan elde edildi. Numuneler çalışılincaya kadar -70 OC de bekletildi.

Dilüsyonların Yapılması

Az miktarda numune eklemenin, büyük miktarlarda yapılan eklemelerden daha etkili olduğu bilindiğinden (10) klinik karar verme seviyesine yakın numune konsantrasyonu oluşturacak şekilde dilüsyonlar yapıldı. Oluşturulan serum havuzlarında Tg ve TgAb ölçümleri yapıldıktan sonra, her bir serum havuzundan alınan numuneler konsantrasyonu belirli olan düşük (2,17 ng/ml) ve orta (10,5 ng/ml) seviyedeki Tg standartları üzerine ilave edilerek dilüsyonlar sağlandı. Buna göre;

1/2 dilüsyon için; 1 kısım Tg standardı içerisine +1 kısım numune,

1/10 dilüsyon için; 9 kısım Tg standardı içerisine +1 kısım numune,

1/20 dilüsyon için; 19 kısım Tg standardı içerisine +1 kısım numune ilave edildi ve karıştırıldı. Böylece bütün sulandırılmalarda (1/2, 1/10 ve 1/20) yukarıda ifade edildiği gibi elde edilen TgAb seviyesi yaklaşık olarak 5, 10, 20, 40, 60, 80 ve 100 IU/ml olacak şekilde yapılmış oldu. Ayrıca kontrol grubu olarak değerlendirilen Hashimoto tiroiditli hastalardan alınan numuneler de aynı şekilde Tg standartlarıyla 1/2, 1/10 ve 1/20 oranında sulandırıldı.

Numunelerin Çalışılması

Sulandırılan bütün örnekler bir gün boyunca buzdolabında (2-80 C) bekletilerek Tg ve TgAb etkileşiminin gerçekleşmesi sağlandı. Daha sonra her örnekte Tg ölçümü çift yapılarak ortalaması alındı ve Tg'lerin geri kazanım yüzdeleri hesaplandı. Her sistem için, sağlanan reaktifler ve kalibrasyon materyalleri kullanıldı ve analizler, üreticinin talimatlarına göre gerçekleştirildi. Test sonuçlarının kalitesini izlemek için Bio-Rad sisteminden (Bio-Rad Laboratories Inc., Irvine, CA, ABD) immün belirteçler için kalite kontrol materyalleri kullanıldı. Tüm örnekler sadece kalite kontrol ölçüldükten ve kabul edilebilir aralıkta olduklarından emin olduktan sonra ölçüldü. Serum Tg ve TgAb düzeyleri Immulite 2000 (Siemens Healthineers USA), marka hazır ticari kitler kullanılarak aynı marka otoanalizörde gerçekleştirildi. TgAb ve Tg ölçümleri; bir katı faz,

enzim işaretli kemilüminesans immunometrik ölçüm (IMA)'dür. Tg analizi, 0,3 - 84 ng/ml ölçüm aralığında ve 0,3 - 55 ng/l arasında bir normal aralıkta 0,9 ng/ml analitik hassasiyete sahiptir. Tg-Ab analizi ise 3-1000 IU/ml ölçüm aralığı ve 4,11 IU/ml kesim değerine sahip, 0,31 IU/ml analitik hassasiyete sahipti. Tg ölçümleri için ortalama CV % 5,6 (% 0,5 -% 10,2) ve TgAb için ise CV % 6.1 (% 0,9-% 11,8) idi. % geri kazanım değerleri : $[\text{Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)} / \text{Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)}] \times 100$ formülü kullanılarak hesaplandı.

İstatistiksel Analizler

Tg değerlerinin beklenen ve ölçülen seviyelerine ait tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart hata, ortanca değer (medyan), minimum ve maksimum değer olarak verildi. Tg'nin beklenen ve ölçülen değerlerini karşılaştırmada Wilcoxon testi kullanıldı. Ayrıca % geri kazanım değerleri de Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi % 5 olarak alındı.

Bulgular

1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyonla elde edilen 100, 80, 60, 40, 20, 10 ve 5 IU/ml'lik TgAb seviyelerine sahip örneklerde, düşük ve orta seviyedeki standartlara göre her bir örnek için beklenen ve ölçülen Tg seviyelerinden geri kazanım yüzdeleri hesaplandı. Tüm ölçülen değerler fonksiyonel duyarlılığın arasında idi. 1/2 dilüsyonda kullanılan düşük Tg standardı 2,17 ng/ml, orta seviyedeki Tg standardı 10,5 ng/ml idi. Buna göre; 1/2 dilüsyon için düşük Tg standardı kullanıldığında hesaplanan % geri kazanım değerleri %30 ile %56 arasında değişim gösterdi. TgAb konsantrasyon seviyeleri azaldıkça yüzde geri kazanımda artış izlenmedi. Orta seviyede Tg standardı kullanıldığında hesaplanan % geri kazanım değerleri %26 ile %56 arasında değişmiş olup, düşük konsantrasyonlu Tg standardına benzer nitelikte TgAb konsantrasyon seviyeleri azaldıkça yüzde geri kazanımda artış izlenmedi. Hesaplanan yüzde geri kazanım değerleri tablo 1 ve tablo 2'de gösterildi.

1/10 dilüsyonda düşük Tg standardı kullanıldığında hesaplanan % geri kazanım değerleri %22 ile %56 arasında idi. Orta seviyede Tg standardı kullanıldığında hesaplanan % geri kazanım değerleri ise %32 ile %45 arasında idi. Hem düşük hem de orta seviyede Tg standardı kullanıldığında hesaplanan değerlerde, TgAb konsantrasyon seviyeleri azaldıkça, yüzde geri kazanımda artış izlendi, fakat bu artış bir trend gösterir nitelikte değildi. Hesaplanan % geri kazanımlara ait değerler tablo 3 ve 4'te sunuldu.

1/20 dilüsyonda, düşük Tg standardı kullanıldığında hesaplanan % geri kazanım değerleri %20 ile %31, orta seviyede Tg standardı kullanıldığında hesapla-

nan % geri kazanım değerleri ise %33 ile %44 arasında idi. Hesaplanan yüzde geri kazanım değerleri tablo 5 ve 6'da gösterildi.

Otoimmün tiroiditi olan ancak TgAb negatif olan hastaların (Hashimoto tiroiditli hastalar) numunelerinden hazırlanan serum havuzunda hesaplanan yüzde geri kazanım değerleri 1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyon ve Tg standart seviyeleri düşük ve orta konsantrasyona sa-

hip olanlar için sırasıyla %95, %91; %88, %96; %81, %91 olup, tablo 7'de gösterildi.

Ayrıca, 1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyonda beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin istatistiksel karşılaştırmaları tablo 8, 9 ve 10'da verildi. Bu tablolara bakıldığında gerek düşük gerekse orta seviyedeki Tg standartları ile yapılan tüm dilüsyonlarda ölçülen Tg değerleri beklenen değerlerden düşük bulundu ($p < 0,05$).

Tablo 1

Düşük seviyede Tg standardı (2,17 ng/ml) ile yapılan 1/2 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	1,180	0,532	45
80	1,17	0,347	30
60	0,88	0,267	30
40	0,87	0,363	42
20	1,44	0,742	52
10	1,52	0,849	56
5	0,87	0,385	44

Tablo 2

Orta seviyede Tg standardı (10,5 ng/ml) ile yapılan 1/2 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	5,35	1,80	34
80	5,35	1,39	26
60	4,40	1,42	32
40	4,40	1,53	35
20	5,35	2,89	54
10	5,35	3,01	56

Tablo 3

Düşük seviyede Tg standardı (2,17 ng/ml) ile yapılan 1/10 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	1,79	0,595	33
80	1,77	0,383	22
60	1,64	0,559	34
40	1,77	0,372	21
20	1,76	0,756	43
10	1,77	0,980	55
5	1,97	1,10	56

Yine TgAb pozitif numunelerin düşük ve orta seviyedeki Tg standardı ile yapılan 1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyonlarının % geri kazanım değerlerinin karşılaştırılması tablo 11'de sunuldu.

(1/2, 1/10, 1/20) dilüsyon yapıldıktan sonra beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin grup içi karşılaştırmalarında anlamlı fark tespit edilirken ($p < 0.05$), orta konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında bu fark anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 11'de görüldüğü gibi, düşük konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında, üç farklı

Tablo 4

Orta seviyede Tg standardı (10,5 ng/ml) ile yapılan 1/10 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	9,00	3,13	35
80	8,99	2,85	32
60	8,87	2,94	33
40	8,99	3,31	37
20	8,98	4,28	48
10	8,99	4,07	45
5	9,47	4,20	44

Tablo 5

Orta seviyede Tg standardı (10,5 ng/ml) ile yapılan 1/10 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	2,57	0,505	20
80	2,54	0,668	26
60	2,51	0,776	31
40	2,46	0,698	28
20	2,43	0,503	21
10	2,46	0,610	25
5	2,52	0,682	26

Tablo 6

Orta seviyede Tg standardı (10,5 ng/ml) ile yapılan 1/20 dilüsyonda hesaplanan % geri kazanımlar

Yaklaşık TgAb seviyesi (IU/ml)	Beklenen Tg Seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
100	8,78	3,42	39
80	8,75	3,70	42
60	8,73	3,83	44
40	8,68	3,07	35
20	8,64	3,27	38
10	8,67	2,89	33
5	8,73	3,72	43

Tablo 7

Farklı konsantrasyonlarda Tg standardı ilavesi ile TgAb negatif serum havuzlarında 1/2, 1/10 ve 1/20 dilüsyon yapıldıktan sonra bazal ve ölçülen değerler ile hesaplanan % geri kazanım değerleri

Dilüsyon oranı	Tg standart seviyesi	Beklenen Tg seviyesi (ng/ml)	Ölçülen Tg seviyesi (ng/ml)	% geri kazanım
½	Düşük	27,65	26,20	95
½	Orta	31,75	27,80	91
1/10	Düşük	7,45	6,56	88
1/10	Orta	14,83	14,30	96
1/20	Düşük	4,92	3,98	81
1/20	Orta	12,72	11,60	91

Tablo 8

İki farklı konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında, 1/2 dilüsyon yapıldıktan sonra beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

Grup	Median ng/ml	Standart hata	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml	
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	1,17	0,104	0,87	1,52	Z=2,367
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	0,385	0,083	0,267	0,849	P=0,028
Orta Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	5,350	0,192	4,40	5,35	Z=2,67
Orta Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	1,800	0,258	1,390	3,010	P=0,018

Tablo 9

İki farklı konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında, 1/10 dilüsyon yapıldıktan sonra beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

Grup	Median ng/ml	Standart hata	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml	
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	1,77	0,037	1,64	1,97	Z=2,367
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	0,595	0,107	0,372	1,100	P=0,018
Orta Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	8,99	0,073	8,87	9,47	Z=3,67
Orta Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	3,310	0,235	2,850	4,280	P=0,018

Tablo 10

İki farklı konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında, 1/10 dilüsyon yapıldıktan sonra beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin grup içi karşılaştırmaları

Grup	Median ng/ml	Standart hata	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml	
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	2,51	0,019	2,43	2,57	Z=2,367
Düşük Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	0,652	0,038	0,503	0,776	P=0,018
Orta Tg standartlı dilüsyonlu beklenen değer	8,73	0,019	8,64	8,78	Z=3,67
Orta Tg standartlı dilüsyonlu ölçülen değer	3,420	0,135	2,890	3,830	P=0,018

Tablo 11

Düşük ve orta konsantrasyonda Tg standardı eklenmiş serum havuzlarında, üç farklı (1/2, 1/10, 1/20) dilüsyon yapıldıktan sonra beklenen ve ölçülen Tg değerlerinin grup içi karşılaştırılmaları. Farklı harfli grup medianları arasındaki fark anlamlıdır

Grup	Median ng/ml	Standart hata	Minimum ng/ml	Maksimum ng/ml	p
Düşük Tg standartlı 1/2 dilüsyon	0,44 a	0,037	0,30	0,56	0,016
Düşük Tg standartlı 1/10 dilüsyon	0,34 b	0,054	0,21	0,56	
Düşük Tg standartlı 1/20 dilüsyon	0,26 c	0,015	0,20	0,31	
Orta Tg standartlı 1/2 dilüsyon	0,35	0,045	0,26	0,56	0,924
Orta Tg standartlı 1/10 dilüsyon	0,37	0,025	0,32	0,48	
Orta Tg standartlı 1/20 dilüsyon	0,39	0,015	0,33	0,44	

- a: Düşük konsantrasyonda Tg standardı ile yapılan 1/2 dilüsyonun, 1/10 ve 1/20 dilüsyon sonuçları ile karşılaştırılması
b: Düşük konsantrasyonda Tg standardı ile yapılan 1/10 dilüsyonun 1/2 ve 1/20 dilüsyon sonuçları ile karşılaştırılması
c: Düşük konsantrasyonda Tg standardı ile yapılan 1/20 dilüsyonun 1/2 ve 1/10 dilüsyon sonuçları ile karşılaştırılması

Tartışma ve Sonuç

Tg ölçümlerinde genellikle radyoimmunoassay (RIA) ve immunometrik assay (IMA) metotları kullanılmaktadır. Bu metotlardan ilk rutin kullanıma gireni; poliklonal tavşan antikorlarının kullanıldığı kompetitif RIA metodudur. Daha sonra monoklonal antikorların kullanımındaki gelişmelere bağlı olarak IMA metotlarının kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır (6). IMA metotlarının, RIA'ya göre; daha kısa inkübasyon süresinin olması, daha geniş dinamik ölçüm aralığının oluşu, daha stabil işaretli reaktifte sahip oluşu, daha hassas oluşu ve otomasyona daha uygun olması gibi avantajları vardır (6,11). Dolayısıyla artık çoğu rutin hormon laboratuvarında IMA ya da yeni gelişen teknolojilerle birlikte Tg ve TgAb ölçümleri için farklı bir metot olarak elektro kemilüminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi de yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin ölçüm limitleri ve hassasiyetleri daha keskindir (6, 21). TgAb'lar Graves ve Hashimoto gibi otoimmün tiroid hastalarında olduğu gibi, sporadik guatr, multinodüler guatr ve tiroid kanserli hastalarda da genel popülasyondan daha yaygındır (6). Yine diferensiyel tiroid kanserli hastaların % 10-30'unda TgAb'un pozitif olduğu rapor edilmiştir (12-14). Dolayısıyla bu tür hastalarda TgAb'lar interferansa sebep olarak, hastanın kliniği ile uyumlu olmayan düşük Tg ölçümlerine neden olabilmektedir. TgAb interferansını belirlemek için çoğunlukla eksojen Tg geri kazanım çalışmaları yapılmaktadır. Yapılan bu çalışmalar; TgAb pozitif serumlarda, interferans nedeniyle Tg geri kazanım testlerinin % 70-80 daha düşük ölçülebildiğini göstermiştir (8,9). Ancak bu tür çalışmaların bir kısmında yüksek TgAb seviyeli serumlarda normal geri kazanım, bir kısmında da düşük TgAb'lu serumlarda bozulmuş geri kazanım gibi sonuçlar gösterildiğinden,

TgAb seviyesi ile interferans seviyesi arasında net bir ilişki gösterilememiştir. Dolayısıyla eksojen geri kazanım testlerine kuşku ile yaklaşılmaktadır. Bu yüzden Gao ve ark. (7) serum Tg ve TgAb arasındaki karşılıklı analitik interferansı araştırmak için diferensiyel tiroid kanserli şahıslardan hazırladıkları farklı Tg ve TgAb seviyesine sahip serum havuzlarından elde ettikleri numuneleri değişik oranlarda birbiri ile karıştırarak hem Tg hem de TgAb için endojen geri kazanım test çalışması yapmışlar ve Tg ve TgAb arasında hastadan hastaya değişiklik gösteren konsantrasyona bağımlı ancak eşit olmayan karşılıklı interferans olduğunu göstermişlerdir. Böylece endojen geri kazanım çalışmalarının eksojen geri kazanım çalışmalarından daha iyi sonuç verebileceği gösterilmekle birlikte; yine de Tg ölçümlerinde TgAb interferansının hangi TgAb seviyesinde ne kadar olacağı hususunda net bir yaklaşım ortaya çıkmamıştır. Çalışmamızda Tg standardı içerisinde; düşük ve yüksek TgAb seviyesine sahip serum havuzlarından yine düşük ve yüksek sulandırma ile (1/2, 1/10 ve 1/20) yaklaşık 5-100 IU/ml arasında sabit konsantrasyona sahip TgAb seviyeli numuneler hazırlandı ve bunlarda Tg ölçümleri yapılarak eksojen Tg geri kazanım testi yapıldı. Aynı işlemler hem düşük hem de orta seviyedeki Tg standartları ile gerçekleştirildi. Gerek düşük gerekse orta seviyedeki Tg standartları ile yapılan her üç sulandırmada da ölçülen Tg değerleri beklenen değerden önemli oranda düşük bulundu. Yaptığımız tüm sulandırmalarda % geri kazanım değerleri yaklaşık olarak birbirine benzer şekilde % 21-56 arasında değişmiştir. Bu sonuçlar düşük titredeki TgAb pozitif serumlarda bile Tg ölçümlerinin interfere olduğu ve hatalı düşük ölçümlere sebep olduğunu göstermiştir. Bunun aksine TgAb negatif ancak, otoimmün Hashimoto tiroiditli hastalardan alınan serum numunesinde her üç sulandırmada da ölçülen Tg değerleri beklenen değerden önemli oranda düşük bulundu. Yaptığımız tüm sulandırmalarda % geri kazanım değerleri yaklaşık olarak birbirine benzer şekilde % 21-56 arasında değişmiştir. Bu sonuçlar düşük titredeki TgAb pozitif serumlarda bile Tg ölçümlerinin interfere olduğu ve hatalı düşük ölçümlere sebep olduğunu göstermiştir. Bunun aksine TgAb negatif ancak, otoimmün Hashimoto tiroiditli hastalardan alınan serum numunesinde her üç sulandırmada da ölçülen Tg değerleri beklenen değerden önemli oranda düşük bulundu. Yaptığımız tüm sulandırmalarda % geri kazanım değerleri yaklaşık olarak birbirine benzer şekilde % 21-56 arasında değişmiştir.

dırmada da % geri kazanım değerleri oldukça yüksek olarak (% 88-96) hesap edilmiştir. Bu sonuç da Tg ölçümlerinde hatalı düşük ölçümlere TgAb'larının son derece etkili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan bir eksojen Tg geri kazanım çalışmasında, % geri kazanım oranının TgAb negatif serumlarda % 82 - % 103, TgAb pozitif serumlarda ise % 27- % 99 arasında değiştiği rapor edilmiştir (15). Çalışmamızın bulguları da bu çalışma ile uyumludur. TgAb'ların sebep olduğu interferansın tipi ve miktarının ölçüm metoduna özgü olduğu da bildirilmektedir (15). Tg çoğu kompetitif immuno ölçümde yüksek ölçülürken, nonkompetitif immunometrik ölçümde düşük ölçülmektedir. IMA'da otoantikorların Tg'i bağlayarak, ölçümde kullanılan antikorlarla antijen-antikor etkileşimini önlemek suretiyle, hatalı düşük ölçümlere neden olduğu rapor edilmiştir (16). Bu durumda muhtemelen nonkompetitif IMA ölçümlerinde; TgAb pozitif numunedeki serbest Tg ölçülürken, TgAb'larla bağlanarak kompleks bir oluşum meydana getirmiş olan Tg ölçülemez ve böylece Tg düzeyleri hatalı bir şekilde düşük tespit edilmektedir (14). Tg ölçümlerinde otoantikor interferansını tam olarak ortadan kaldırdığı ispatlanmış hiçbir ölçüm metodu olmamasına rağmen, TgAb pozitif serumlu hastalarda yüksek affiniteli tavşan poliklonal antikor kullanılarak bir ölçüm metodunun klinik olarak faydalı sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (17). Tg ölçümlerinde TgAb interferansını tanımlamak için kullanılan geri kazanım çalışmalarının tatmin edici bir sonuç ortaya koyamamalarının ve serum TgAb seviyesi ile interferansın derecesi oranında bir korelasyonun olmamasının en önemli sebeplerinden biri de Tg ve TgAb heterojenitesi olabilmektedir. Özellikle TgAb heterojenitesi sebebiyle TgAb konsantrasyonu ile geri kazanım arasında ilişkinin olmadığı da gösterilmiştir (15,16,18). Bu yüzden yapılan son çalışmalar geri kazanım çalışmalarının bu amaçla kullanımını tavsiye edici nitelikte değildir (15,19,20). Hatta Spencer (15), Tg ölçümlerinde Tg antikorların sebep olduğu önemli orandaki bu interferansı ortaya çıkaracak (önleyecek) güvenilir bir test elde edilinceye kadar TgAb içeren hiçbir serumda (numunede) Tg sonucunun rapor edilmesini tavsiye etmiştir. Yine immüno ölçüm metodlarındaki farklılıktan dolayı, TgAb'larının sebep olduğu interferans ölçüm metodlarını farklı etkileyeceğinden özellikle kanser hastası gibi uzun süre takibi gereken hastaların Tg ölçümlerinde aynı metodun (aynı laboratuvarın) kullanılması, laboratuvar değişikliğine gidilmemesi gerektiği de tavsiye edilmektedir (6).

Sonuç olarak, bu çalışmanın bulgularından TgAb mevcudiyetinin düşük titrelere bile Tg ölçümünü interfere ederek hatalı düşük ölçümlere neden olduğunu, kullanılan Tg konsantrasyonunun ya da yapılan dilüsyon oranının bu interferansı değiştirmeye önemli

bir katkı sağlamadığını söyleyebiliriz. Yine Tg ölçümü istenen numunelerde mutlaka TgAb düzeylerinin de istenmesi/çalışılması gerektiği ve TgAb pozitif sonuçlarda klinisyenlerin Tg sonuçlarını değerlendirirken mutlaka interferansı göz önüne alması gerektiğini belirtebiliriz.

Çalışmamızın kısıtlayıcı özelliği serumda immunsay interferansına sebep olabilecek başka faktörlerin (diğer otoimmün antikorlar) değerlendirilmemiş olmasıdır. Fakat hasta numunelerinin kullanılması ve serum havuzları oluşturulurken minimum hacimde standartların kullanılması matriks etkisinin tüm ölçümlerde benzer olmasına dolayısı ile diğer interfere edici ajanların tüm ölçümlerde aynı düzeyde etki etmesine sebep olacağını söyleyebiliriz. .

Kaynaklar

- Berksöz E. Tiroid Hormonları İnsan Biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. editör. 2. baskı. Palme Yayıncılık;2006. p.517-520.
- Fureraç, T., et al.. Role of thyroglobulin in the follow up of the differentiated thyroid cancer in Albania. *Cancer* 2009;19: 1167-1214.
- Emerk K. Kanser İnsan Biyokimyası. Onat T, Emerk K, Sönmez EY. editör. 2. baskı. Palme Yayıncılık;2006. p. 717-727.
- Giovanella, L., et al. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2): 440-447
- Taylor, P. N., et al. "A review of the clinical consequences of variation in thyroid function within the reference range. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(9): 3562-3571.
- Ajjan, R. and A. Weetman. Thyroid autoantibody measurement. *Thyroid function testing*, Springer 2010; 109-124.
- Gao Y, Yuan Z, Yu Y, Lu H Mutual interference between serum thyroglobulin and antithyroglobulin antibody in an automated chemiluminescent immunoassay. *Clin Biochem* 2007; 735-738-40.
- Ajjan, R. and A. Weetman Thyroid autoantibody measurement. *thyroid function testing*, Springer 2010 109-124.
- Giovanella, L., et al.. Thyroglobulin measurement by highly sensitive assays: focus on laboratory challenges. *Clin Chem Lab Med* 2015; 53(9): 1301-1314.
- Zhou, W., et al. Matrix effects and application of matrix effect factor, *Future Science*(. 2017;9(23).
- Gharib, H., et al. American association of clinical endocrinologists, american college of endocrinology, and association medici endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules—2016 update. *Endocr Pract* 2016; 22(s1): 1-60.
- Okosieme OE, Evans C, Moss L, Parkes AB, Premawardhana LD, Lazarus JH Thyroglobulin antibodies in serum of patients with differentiated thyroid cancer: relationship between epitope specificities and thyroglobulin recovery. *Clin Chem* 2005; 51:729-34.
- Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arg Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48:487-92.
- Park, J. Y. and L. J. Kricka Interferences in immunoassay. *The Immunoassay Handbook (Fourth Edition)*, Elsevier 2013; 403-

416.

16. Spencer, C. A.. Clinical utility of thyroglobulin antibody (TgAb) measurements for patients with differentiated thyroid cancers (DTC). *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(12): 3615-3627.
17. Stanojevic, M., et al. Comparison of the influence of thyroglobulin antibodies on serum thyroglobulin values from two different immunoassays in post surgical differentiated thyroid carcinoma patients. *J Clin Lab Anal* 2009; 23(5): 341-346.
18. Spencer, C. and S. Fatemi. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods—strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27(5): 701-712.
19. Dufour, D. R.). Thyroglobulin antibodies and their measurement. *thyroid cancer*, springer 2016; 443-447.
20. Dufour, D. R.. Thyroglobulin antibodies—failing the test, 2011;Oxford University Press.
21. Perros, P., et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2014; 81(s1): 1-122.
22. Wang, Z., et al. "Serum thyroglobulin reference intervals in regions with adequate and more than adequate iodine intake." *Medicine* (2016;95(48).

HALLUKS VALGUS TEDAVİSİNDE MODİFİYE CHEVRON OSTEOTOMİSİ UYGULAMALARIMIZIN ORTA VE UZUN DÖNEM SONUÇLARI

MID AND LONG TERM RESULTS OF MODIFIED CHEVRON OSTEOTOMY IN HALLUX VALGUS

Barış YILMAZ¹, Cem ÇOPUROĞLU², Mert ÖZCAN², Mert ÇİFTDEMİR², Kağan Volkan ÜNVER³, Nurettin HEYBELİ²

¹ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

³ İnegöl Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

Cite this article as: Yılmaz B, Çopuroğlu C, Özcan M, Çiftdemir M, Ünver KV, Heybeli N. Mid and long term results of modified chevron osteotomy in hallux valgus. Med J SDU 2019; 26(3): 306-311.

Öz

Amaç

Halluks valgus nedeniyle modifiye Chevron osteotomisi uyguladığımız olgularımızın orta ve uzun dönem sonuçlarını değerlendirdik.

Gereç ve Yöntem

Takip süreleri 24 aydan uzun-60 aydan kısa olan 37 olgu (%57.8) orta dönem takip olguları (Grup 1) ve takip süresi 60 aydan uzun olanlar 27 olgu (%42.2) (Grup 2) uzun dönem takip olguları olarak belirlendi. Tüm olguların yaş, cinsiyet, taraf ve takip süreleri kaydedildi. Cerrahi öncesi ve son kontrollerinde halluks valgus açısı ve intermetatarsal açıları ölçüldü. Klinik sonuçlar Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği Skorları (AOFAS) ile değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 21'i (%32.8) erkek, 43'ü (%67.2) erkek toplam 64 olgu ile yapılmıştır. Yaş ortalaması 47.41±9.80 (21-74) yıldır. Ortalama takip süreleri 53.25±19.18 (24-93) aydır. Olguların 34'ünün (%53.1) sağ, 30'unun (%46.9) sol tarafına cerrahi uygulanmıştır. HVA ortalaması Grup 1'de operasyon öncesi 33,11±3,39 iken operasyon sonrası 14,59±1,88 ; Grup 2'de ise operasyon öncesi 33,85±3,58 iken operasyon sonrası 14,11±1,91 bulunmuştur. IMA ortalaması Grup 1'de

operasyon öncesi 11,43±1,3 iken operasyon sonrası 7,76±1,5; Grup 2'de ise operasyon öncesi 11,7±1,3 iken operasyon sonrası 7,74±1,56 bulunmuştur. Grupların AOFAS değerlendirmeleri için Grup 1 de operasyon öncesi ortalama 50,03±8,09 iken operasyon sonrası 90,35±6,75 bulundu. Buna karşılık Grup 2 de operasyon öncesi 49,78±8,96 iken operasyon sonrası 90,26±6,59 olarak bulundu.

Sonuç

Modifiye Chevron osteotomisi uygulanan olguların klinik sonuçlarının hasta memnuniyeti açısından, hem orta hem de uzun dönemde iyi olduğu, halluks valgus deformitesinin cerrahi tedavisinde uygun olgularda tercih edilebilecek iyi bir cerrahi metod olarak görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hallux valgus, Modifiye Chevron osteotomisi, AOFAS

Abstract

Introduction

We evaluated mid and long term results of modified Chevron osteotomy in hallux valgus patients.

Materials and Method: Patients are assigned two groups; Group 1 who have a follow-up period between

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: drbyilmaz@yahoo.com

Müracaat tarihi/Application Date: 30.09.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 26.10.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

24-60 months (37 patients:%57,8) and Group 2 longer than 60 months (27 patients:%42,2). All patients' age, sex, operation side and follow-up periods were recorded. Hallux valgus angle (HVA) and intermetatarsal angle (IMA) were evaluated pre and postoperatively. Clinical results were evaluated with American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) scoring system.

Results

We evaluated 64 patients and there were 21 male (%32,8) and 43 female (%67,2) patients. Mean age was 47,41±9.80 (21-74). Mean follow-up period was 53.25±19.18 (24-93) months. 34 patients (%53,1) were operated from right side while 30 patients (%46,9) from left. Mean HVA angle was 33,11±3,39

changed to 14,59±1,8 in Group 1, while these changes were 33,85±3,58 to 14,11±1,91 in Group 2. Mean IMA was 11,43±1,3 changed to 7,76±1,5 in Group 1, while these changes were 11,7±1,3 to 7,74±1,56 in Group 2. Mean AOFAS score was 50,03±8,09 changed to 90,35±6,75 in Group 1, while mean AOFAS score was 49,78±8,96 changed to 90,26±6,59 in Group 2.

Conclusion

Modified Chevron osteotomy appears to be a good surgical method for patients with hallux valgus deformity, which is better in both middle and long term, in terms of patient satisfaction.

Keywords: Hallux valgus, Modified Chevron osteotomy, AOFAS.

Giriş

Halluks Valgus (HV), birinci parmağın abduksiyon kontraktürü ve laterale deviasyonu olarak tanımlanmış olup, ilerleyen durumlarda günlük aktivitelerini ileri derecede kısıtlayan, ayağın estetik görünümünü bozan, ayak başparmağının ağırlı ve ilerleyici bir hastalıktır (1,2).Başlangıçta ayakkabı modifikasyonu, kilo verdirilme ve parmak arası ortez kullanımı gibi konservatif yöntemler ile tedavi edilmeye çalışılmaktadır. Ancak deformitenin ileri evrelerinde çoğu zaman cerrahi tedavi yöntemleri gerekmektedir(3,4).

Cerrahi tedavide amaç, ağrıyı ortadan kaldırmak ve estetik olarak bir düzelmeye elde etmektir. Literatürde deformitenin şiddetine göre; metatarso-falangeal yumuşak doku rekonstrüksiyonu, 1.metatarsın distalden yada proksimalden yapılan osteotomisi, proksimal falangeal osteotomi, medial küneiform osteotomisi, metatarso-falangeal eklem artrodezi, rezeksiyon artroplastisi yada bunların birlikte uygulanması gibi birçok cerrahi prosedür bildirilmiştir. Bununla birlikte tüm bu prosedürler içinde distal metatarsal osteotomiler, bunlar arasında da modifiye chevron osteotomisini komplikasyon ve nüks oranı düşük olması ile ön plana çıkarmıştır(5,6).

Çalışmamızda; halluks valgus deformitenin tedavi yöntemleri arasından deformitenin uygunluğunda göz önüne alınarak distal metatarsal osteotomi metodu olarak seçtiğimiz modifiye chevron osteotomisi uyguladığımız olgularımızın orta ve uzun dönem sonuçlarını karşılaştırarak bu prosedürün sadece orta dönemde değil, aynı zamanda uzun dönemde de etkinliğinin devam ettiğini göstermeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Kiniğimizde hallux valgus tanısı konulduktan sonra cerrahi onamları alınarak modifiye chevron osteotomisi uygulanan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm olgular aynı cerrahi ekip tarafından opere edilmişlerdi. Tüm olgular için osteotomi sonrası fiksasyon 1 adet başsız kanüle vida uygulanarak sağlanmıştı. Sonrasında hastalara 3 hafta kısa bacak atel uygulanmış ve yere basmamaları istenmişti. Olguların 3.hafta da dikişleri alınarak atel uygulamaları sonlandırılmış, sadece topuklarına basmalarına, 6. haftadaki radyolojik kontrollerinde kaynama görüldükten sonra tam yük vererek basmalarına izin verilmişti.

Bununla birlikte başka bir hallux valgus cerrahi prosedürü uygulanan olgular çalışma kapsamına alınmadılar. Aynı zamanda nüks neden olabilecek ya da hasta memnuniyetini etkileyebilecek romatoid artrit, hipotiroidizm, gut gibi sistemik hastalıklar, diabetik nöropati,herediter nöromusküler hastalıklar gibi nörolojik bozukluklar, Parkinsonizm, serebral felç,genel eklem laksitesi, eklem kontraktürü ve metatarsofalangeal eklem artritü nüks eğilimi yaratan hasta kaynaklı patolojilerin varlığı olguların çalışma kapsamına alınmama kriteri olarak kabul edildi.

Öncelikle tüm olguların yaş, cinsiyet, taraf ve takip süreleri kayıt edildi. Sonrasında olguların cerrahi öncesi (Resim 1,2) ve son kontrollerindeki (Resim 3,4) yere basarken çekilen ön-arka radyografilerden halluks valgus açısı (HVA) ve intermetatarsal açı (IMA) ölçülerek karşılaştırıldı. Operasyonların klinik sonuçlarının karşılaştırılması ise operasyon öncesi ve son takipleindeki Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği Skorları (AOFAS) ile yapıldı (Resim 5).



Resim 1: Hallux Valguslu bir olgunun modifiye Chevron osteotomi operasyonu öncesi ön-arka radyolojik görüntüsü



Resim 2: Hallux Valguslu bir olgunun modifiye Chevron osteotomi operasyonu öncesi yan radyolojik görüntüsü



Resim 4: Hallux Valguslu bir olgunun modifiye Chevron osteotomi operasyonu sonrası yan radyolojik görüntüsü



Resim 3: Hallux Valguslu bir olgunun modifiye Chevron osteotomi operasyonu sonrası ön-arka radyolojik görüntüsü



Resim 5: Operasyon öncesi ve sonrası ayağın klinik görüntüsü

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS (v.22, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks Testi ile değerlendirilmiştir. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, Frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma 21'i (%32.8) erkek, 43'ü (%67.2) kadın olmak üzere toplam 64 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 47.41 ± 9.80 (21-74) yıldır. Olguların ortalama takip süreleri ise 53.25 ± 19.18 (24-93) aydır. Olguların 34'ünün (%53.1) sağ, 30'unun (%46.9) sol tarafına cerrahi uygulanmıştır.

HV tanısı nedeniyle modifiye Chevron osteotomisi uygulanan olguların takip süreleri 24 aydan uzun-60 aydan kısa olanlar 37 (%57.8) olgu (Grup 1) ve takip süresi 60 aydan uzun olanlar 27 (%42.2) olgu (Grup 2) idi. Grup 1 için takip süresi 40.32 ay iken, Grup 2 için takip süresi ortalama 73.02 ay idi.

Grup 1 de operasyon öncesi HVA ortalaması 33.11 ± 3.39 iken operasyon sonrası 14.59 ± 1.88 ; Grup 2 de ise operasyon öncesi HVA ortalaması 33.85 ± 3.58 iken operasyon sonrası 14.11 ± 1.91 olarak bulunmuştur. Yine Grup 1 de operasyon öncesi IMA ortalaması 11.43 ± 1.3 iken operasyon sonrası 7.76 ± 1.5 ; Grup 2 de ise operasyon öncesi IMA orta-

laması 11.7 ± 1.3 iken operasyon sonrası 7.74 ± 1.56 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre operasyon öncesi ve sonrası HVA ve IMA değerlendirmelerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$).

Grupların klinik değerlendirmelerinin yapıldığı AOFAS için Grup 1 de operasyon öncesi ortalama 50.03 ± 8.09 iken operasyon sonrası 90.35 ± 6.75 bulundu. Buna karşılık Grup 2 de operasyon öncesi 49.78 ± 8.96 iken operasyon sonrası 90.26 ± 6.59 olarak bulundu. Bu sonuçlara göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tartışma

Hallux valgus tanısı ile modifiye chevron osteotomisi uyguladığımız vakalarımızda orta ve uzun dönem sonuçlarını karşılaştırdığımızda sonuçlar arasında anlamlı fark görülmemesi, bu tedavinin başarılı klinik sonuçlarının sadece orta dönemde değil, aynı zamanda uzun dönemde de etkinliğinin devam ettiğini göstermektedir (7).

Halluks valgus deformitesi için tedavi yöntemine karar verirken öncelikle hastanın asıl şikayeti, mesleği, yaşam şekli ve aktiviteleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu şekilde hastanın beklentilerine en uygun tedavi belirlenebilecektir (8–10). Bu nedenle öncelikle konservatif yöntemler denenmelidir. Ancak deformitenin çok ciddi ve ağrılı olduğu durumlarda konservatif tedavinin faydalı olmayacağı düşünülüyorsa doğrudan cerrahi tedavi önerilebilir.

Halluks valgus da cerrahi tedaviye karar verirken öncelikle deformitelerin birbirinden farklı komponentler içerebileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle uygulan-

Tablo 1

Gruplara göre halluks valgus değerlendirme parametrelerin operasyon öncesi (pre-op) ve operasyon sonrası (post-op) değerlendirilmesi

(IMA:Intermetatarsal açısı, HVA:Halluks Valgus açısı, AOFAS:Amerikan Ortopedik Ayak-Ayak Bileği Derneği Skorları)

	Orta (n=37) Ort±SS	Uzun (n=27) Ort±SS	p
Pre-op HVA	33,11±3,39	33,85±3,58	¹ 0,400
Post-op HVA (medyan)	14,59±1,88 (15)	14,11±1,91 (14)	² 0,307
Pre op IMA (medyan)	11,43±1,3 (11)	11,7±1,3 (11)	² 0,369
Post op IMA (medyan)	7,76±1,5 (8)	7,74±1,56 (8)	² 0,917
Pre-op AOFAS	50,03±8,09	49,78±8,96	¹ 0,908
Post-op AOFAS	90,35±6,75	90,26±6,59	¹ 0,957

¹Student t Test

²Mann Whitney U Test

³ $p < 0.05$

çak cerrahi girişimin hedefi ayağın normal fonksiyonunu geri kazandırmak için normal anatomisinin sağlanması olmalıdır. Bu amaçla deformitenin operasyon öncesi tipi, yeri ve şiddeti açıkça ortaya konmalı ve olguya en uygun olan operasyon planlanmalıdır. Günümüzde halluks valgus deformitesi için genel olarak metatarsofalangeal yumuşak doku prosedürleri, distal yada proksimal metatarsal osteotomiler, proksimal falangeal veya medial küneiform osteotomiler, metatarsofalangeal eklem artrodezi, rezeksiyon artroplastisi ya da bunların birlikte uygulanması gibi cerrahi prosedürler yapılabilmektedir. Bununla birlikte genel olarak çoğunlukla yapılan değerlendirmelerde çoğu hasta için metatarsal osteotomiler yeterli cerrahi yöntem olarak görülebilmekte, bunlar da proksimal, diafizal ve distal olarak üçe ayrılmaktadırlar (11). Literatürde bu osteotomilerin belli başlıları arasında Reverdin, Hohmann, Mitchell, Wilson ve Chevron osteotomileri sayılabilir.

Çalışmamıza konu olan Chevron osteotomi tekniği bir distal metatarsal osteotomidir. Bu osteotominin uygulanma kriterleri olarak literatürde; HVA için 20 derecenin, IMA açısı için 40 derecenin altında olması gerektiği rapor edilmiştir. Chevron osteotomisi özellikle orta derecede halluks valgusu olan metatarsus primus varuslu hastalarda mükemmel sonuçlar verdiğini bir çok çalışmada bildirmiştir(12-15). Gerçekten de Chevron osteotomisi ile ön ayak önemli ölçüde daralmakta ve bunyon ile ilgili şikayetler ortadan kalkmaktadır. Bu osteotominin en iyi yönlerinden birisi de 1.metatars uzunluğunda bir değişiklik olmamasıdır. Yine diğer avantajları da stabil olması, dorsal angulasyon ve deplasmana neden olmamasıdır(16). Stabil bir osteotomi olması nedeniyle hastaların kısa süreli bir alçı tesbitinden sonra erken yürütülebileceği açıklanmıştır. Biz de çalışmamızda olgularımıza osteotomi hattında radyografik olarak kaynama görülene kadar yürüme alçısı uyguladık ki, bu süre ortalama 6 haftaydı. Ancak son yapılan çalışmalarda bu osteotomisinin son derece stabil olması nedeni ile yürüme alçısı uygulamasının bu kadar uzun süre gerekmediği de bildirilmeye başlanmıştır. Bizde son zamanlarda olgularımıza bu osteotomiyi takiben 3 hafta yürüme alçısı, 6. haftaya kadar kısmi yük sonrasında normal yürümeye başlanabileceğini düşünmeye başladık.

Hem Mitchell hem de AOFAS değerlendirmeleri ağrı, fonksiyon ve kozmetik üzerine yapılan değerlendirmelerdir. Bununla birlikte doğrudan bu değerlendirmeler içinde olmayan ancak sonuçları bakımından bu değerlendirmelerin sonuçlarını etkilediğini düşündüğümüz bazı cerrahi ayrıntılar da vardır. Örneğin yapılan kapsülorafinin çok gergin olması MP eklerde hareket kısıtlılığına yol açacağından kapsülorafiyi normal bir gerginlikte yapmak, yine cerrahi sırasında dorso me-

dial kutanöz sinirin mediale ekarte ederek korunması, istenmeyen komplikasyonların ortaya çıkmaması yönünden önemlidir(17,18). Operasyon sonrası olgular da ayakkabı giymekte duyulan sıkıntı istenmeyen bir sonuçtur. Biz değerlendirme sonuçlarını olumsuz etkileyen bu sorunlarla ne orta dönem ne de uzun dönem takiplerinde hiç karşılaşmadık. Bunu medial çıkıntının eksizyonu ve distal parçanın lateralizasyonundan sonra oluşan ve genellikle nasırlı cilt fazlalığını dikkatli ve uygun bir şekilde eksize ederek cildi kapatmamıza bağlıyoruz.

Literatür araştırması yaptığımızda Chevron osteotomisinin sonuçlarının farklı fiksasyon yapılsa da genel olarak iyi olduğu görülmektedir (19,20). Bunun en önemli nedeni de osteotomi sonrası son derece fiksasyon yapılabilmesine bağlanmaktadır. Lewis ve arkadaşlarının stabilizeyi arttırmak için 60 derecenin altında uyguladıkları osteotominin sonuçları(21), Home ve arkadaşlarının 76 hastada chevron osteotomisi sonuçları (22), Lillich ve Baxter 1986 yılında 2 orta ve uzun mesafe koşucusunda uyguladıkları chevron osteotomisi sonuçları (23) hep olumlu olmuştur. Benzer şekilde Grill ve arkadaşları başarı oranlarını % 84.2 olarak açıklamışlardır(24).

Chevron osteotomisi sonuçları her ne kadar oldukça iyi olarak bilinse de, diğer osteotomiler ile de karşılaştırılmıştır. Örneğin Klosog ve arkadaşları chevron osteotomisini Wilson tekniği ile karşılaştırmışlar ve subjektif değerlendirmelerinde chevron tekniği sonuçlarını daha iyi bulmuşlardır(25). Bununla birlikte Kinnard ve Gordon 1984'de Meier ve Kenzora 1985'de, Chevron ve Mitchell tekniklerini karşılaştırmışlar ve aralarında çok büyük bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir (26,27).

Literatür araştırmamız Chevron osteotomisi ile ilgili çalışma sonuçlarında farklı görüşlerin de olduğunu ortaya koymuştur. Ancak bu farklı sonuçlar genel olarak tekniğin uygulanmasındaki hatalara ve ortaya çıkan çeşitli komplikasyonlara bağlanmıştır. Bizim çalışmamızın ise, literatürde hiç olmayan Chevron osteotomisi sonuçlarını orta ve uzun dönem olarak karşılaştırması bakımından önemli olduğu kanısındayız. Chevron osteotomisi sonuçlarının orta ve uzun dönem takiplerinde anlamlı fark olamaması son derece önemlidir. Yine uygulanmasının kolay, stabilitenin iyi olması, mükemmel fonksiyonel ve kozmetik sonuçları ve düşük komplikasyon oranı ile tavsiye edilen bir cerrahi teknik olarak unutulmuş değil uygun endikasyon ile ve doğru cerrahi uygulama ile sonuçları bilinen ve güvenilir bir yöntem olarak tercih edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Çıkar İlişkisi Açıklaması: Yazarlar arasında çıkar ilişkisi çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Perera AM, Mason L, Stephens MM. The pathogenesis of hallux valgus. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Sep 7;93(17):1650-1661.
- Coughlin MJ, Jones CP. Hallux valgus: demographics, etiology, and radiographic assessment. *Foot Ankle Int.* 2007 Jul;28(7):759-777.
- Coughlin MJ. Hallux Valgus. *J Bone Joint Surg Am.*1996; 78(6): 932-966.
- Robinson AH, Limbers JP. Modern concepts in the treatment of hallux valgus. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Aug; 87(8): 1038-1045.
- Schneider W, Aigner N, Pinggera O, Knahr K. Chevron osteotomy in hallux valgus. Ten-year results of 112 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Sep;86(7):1016-20.
- Austin DW, Leventen EO. A new osteotomy for hallux valgus: a horizontally directed "V" displacement osteotomy of the metatarsal head for hallux valgus and primus varus. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Jun;(157):25-30.
- Fuhrmann R, Anders J. The long-term results of resection arthroplasties of the first metatarsophalangeal joint in rheumatoid arthritis. *Int Orthop.* 2001 Oct; 25(5): 312–316.
- Toepfer A, Harrasser N, Lenze F, Pohlig F, von Eisenhart-Rothe R. Current concepts in diagnostics and treatment of hallux valgus deformity. *MMW Fortschr Med.* 2015 Jun 11;157(11):37-40.
- Hart ES, deAsla RJ, Grottkau BE. Current concepts in the treatment of hallux valgus. *Orthop Nurs.* 2008 Sep-Oct;27(5):274-80; quiz 281-2.
- Tai CC, Ridgeway S, Ramachandran M, Ng VA, Devic N, Singh D. Patient expectations for hallux valgus surgery. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2008 Apr;16(1):91-5.
- Lindgren U, Turan I: A new operation for hallux valgus. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 May; (175):179–183.
- Velkes S, Ganel A, Nagris B, Lokiec F. Chevron osteotomy in the treatment of hallux valgus. *J Foot Surg.* 1991 May-Jun;30(3):276-8.
- Horne G, Tanzer T, Ford M. Chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Mar;(183):32-6.
- Johnson KA, Cofield RH, Morrey BF. Chevron osteotomy for Hallux Valgus. *Clin Orthop Relat Res.*1979 Jul-Aug; (142):44-47.
- Zimmer TJ, Johnson KA, Klassen RA. Treatment of hallux valgus in adolescents by the chevron osteotomy. *Foot Ankle.* 1989 Feb;9(4):190-3.
- Okuda R, Kinoshita M, Morikawa J, Yasuda T, Abe M. Proximal metatarsal osteotomy: relation between 1- to greater than 3-years results. *Clin Orthop Relat Res.* 2005 Jun;(435):191-6.
- Veri JP, Pirani SP, Claridge R. Crescentic proximal metatarsal osteotomy for moderate to severe hallux valgus: a mean 12.2 year follow-up study. *Foot Ankle Int.* 2001 Oct;22(10):817-22.
- Sammarco GJ, Idusuyi OB. Complications after surgery of the hallux. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Oct;(391):59-71.
- Komur B, Yılmaz B, Kaan E, Yucel B, Duymus TM, Ozdemir G, Guler O. Mid-Term Results of Two Different Fixation Methods for Chevron Osteotomy for Correction of Hallux Valgus. *J Foot Ankle Surg.* 2018 Sep - Oct;57(5):904-909.
- Guler O, Yılmaz B, Mutlu S, Cerci MH, Heybeli N. Distal Oblique Metatarsal Osteotomy for Hallux Valgus Deformity: A Clinical Analysis. *J Foot Ankle Surg.* 2017 May - Jun;56(3):497-504.
- Lewis RJ, Feffer HL. Modified chevron osteotomy of the first metatarsal. *Clin Orthop Relat Res.* 1981 Jun;(157):105-9.
- Horne G, Tanzer T, Ford M. Chevron osteotomy for the treatment of hallux valgus. *Clin Orthop Relat Res.* 1984 Mar;(183):32-6.
- Lillich JS, Baxter DE. Bunionectomies and related surgery in the elite female middle-distance and marathon runner. *Am J Sports Med.* 1986 Nov-Dec;14(6):491-3.
- Grill F, Hetherington V, Steinböck G, Altenhuber J. Experiences with the chevron (V-) osteotomy on adolescent hallux valgus. *Arch Orthop Traum Surg.*1986;106(1):47-51.
- Klosok JK, Pring DJ, Jessop JH, Maffulli N. Chevron or Wilson metatarsal osteotomy for hallux valgus. A prospective randomized trial. *J Bone Joint Surg Br.* 1993 Sep;75(5):825-9.
- Kinnard P, Gordon D. A Comparison between Chevron and Mitchell Osteotomies for Hallux Valgus. *Foot Ankle.* 1984 Mar-Apr;4(5):241-3.
- Meier PJ, Kenzora JE. The risks and benefits of distal first metatarsal osteotomies. *Foot Ankle.* 1985 Aug;6(1):7-17.

ANESTEZİ DOKTORLARININ PEROPERATİF END-TİDAL KARBONDİOKSİT MONİTÖRİZASYON UYGULAMALARI ANESTHESIOLOGISTS' PERIOPERATIVE APPLICATIONS OF END-TIDAL CARBON DIOXIDE MONITORING

Döndü GENÇ MORALAR¹, Sevgi KESİCİ²

¹ T.C. Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğt. ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

² T.C. Sağlık Bakanlığı Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

Cite this article as: Genç Moralar D, Kesici S. Anesthesiologists' perioperative applications of end-tidal carbon dioxide monitoring. Med J SDU 2019; 26(3): 312-318.

Öz

Amaç

Kapnografi ile ekspiryum havasında karbondioksit ölçümü yapılmakta, solunum, dolaşım, ventilasyon, metabolizma değerlendirmesinde hayati önem taşımaktadır. Ancak bu monitörizasyon yöntemi yeterli kadar etkin kullanılmamaktadır. Bu anket çalışması ile anestezi doktorlarının peroperatif dönemde yapılan Endtidal karbondioksit (ETCO₂) monitörizasyonu hakkında bilgi, deneyim, görüşlerinin sorgulanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bakırköy Dr. Sadi Konuk, Taksim Gazi Osmanpaşa, Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi anestezi kliniklerinde çalışan toplam 68 anestezi asistan veya uzman hekim anket çalışmasına katıldı. Sonuçlar değerlendirildi. Mesleki deneyim süresine göre verilen cevaplar karşılaştırıldı.

Bulgular

Hekimlerin yarıya yakını cihaz yetersizliği veya arızasından dolayı monitörizasyon yapamadan genel anestezi uygulamak durumunda kaldıklarını ifade etmişlerdir. Açık cerrahide kardiyak output göstergesi olarak, bronkospazm tanı ve tedavisinde, travmada mortalite göstergesi olarak ve sedasyonda ventilas-

yon takibinde hekimlerin ETCO₂ monitörizasyon kullanımını düşük bulunmuştur. Kardiyak output göstergesi olarak ETCO₂ monitörizasyonunu kullanımı ve pulmoner emboli tanısı konulmasında ETCO₂ monitörizasyonunu kullanımı sorusuna verilen yanıtlarda mesleki deneyim yılları arasında anlamlı fark görülmüştür.

Sonuç

Anket sonuçları incelendiğinde teknik yetersizlik dikkat çekmektedir. Ayrıca peroperatif dönemde ETCO₂ monitörizasyonunun etkin kullanımı için eğitim toplantılarının daha sık yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kapnografi, karbondioksit, peroperatif monitörizasyon.

Abstract

Objective

By using capnography, carbon dioxide is measured in expiratory air and capnography plays a vital role in evaluation of breathing, circulation and ventilation.. However, this monitoring method is not used effectively enough. The aim of this study was to investigate the knowledge, experience, and opinions of anesthesiologists about the monitoring of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) applied during the preoperative phase.

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: md.kesici@mynet.com

Müracaat tarihi/Application Date: 15.12.2018 • Kabul tarihi/Accepted Date: 23.01.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Material and Method

A total of 68 specialists or resident anesthesiologists from the anesthesia clinics of Bakırköy Dr. Sadi Konuk, Taksim Gazi Osmanpaşa, Sultan Abdülhamid Han Research and Education hospitals participated in the survey study. The results were analyzed. The responses were compared based on the years of professional experience.

Results

Nearly half of the physicians stated that they had to perform general anesthesia without monitoring due to a lack of equipment or equipment malfunction. The use of ETCO₂ monitoring by physicians was found to be low as an indicator of cardiac output during an open surgery, in the diagnosis and treatment of bronchospasm, as a mortality indicator in trauma and in

the respiratory monitoring of sedation. The responses regarding the application of ETCO₂ monitoring as an indicator of cardiac output and application of ETCO₂ in the diagnosis of pulmonary embolism were found to be significantly different between the participants who had varying years of professional experience.

Conclusion

When the survey results are analyzed, a lack of equipment was observed. We also believe that holding more training sessions could be beneficial for the effective use of ETCO₂ monitoring during the preoperative phase.

Keywords: Capnography, Carbon dioxide, perioperative monitoring

Giriş

Kapnografi ile ekspiryum havasında karbondioksit (CO₂) ölçümü yapılmakta, ekspiryum sonunda ölçülen değer Endtidal karbondioksit değeri (ETCO₂) olarak adlandırılmaktadır. Kapnografi solunum, ventilasyon ve dolaşımın değerlendirilmesinde hayati önem taşımaktadır(1-3).

ETCO₂ monitörizasyonu anestezi pratiğinde sıklıkla hava yolu gerecinin doğru yerleşimi ve ventilasyon takibi için kullanılmaktadır. Bununla birlikte metabolizma, kardiyovasküler sistem, pulmoner sistem değerlendirmeleri için kullanımı üzerinde yeterince durulmamaktadır.

Kapnografinin endikasyonları, yararları ve dezavantajları hakkında bilgi sahibi olunmalı ve sağladığı bilgiler yorumlanabilmelidir (3). Uygulaması kolay, pratik ve hayati öneme sahip olan bu monitörizasyonun her hastaya göre dikkatlice yorumlanması olası hataların önüne geçecek, hasta kliniği hakkında tanı konulmasına yardımcı olacak ve non invaziv bir şekilde hastayı takip etme olanağı sunacaktır.

Bu çalışmanın amacı ETCO₂ değerlendirilmesi hakkında anestezi doktorlarının bilgi, bakış ve uygulamaları değerlendirmek, mesleki deneyim sürelerine göre verilen yanıtları karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul 23.07.2018 tarih - 2018-13 karar numaralı onayı alınarak 24.07.2018-27.07.2018 tarihleri arasında anket çalışması yapıldı.

Anket çalışmamıza Bakırköy Dr. Sadi Konuk, Taksim Gazi Osmanpaşa, İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi anestezi kliniklerinde çalışan toplam 68 anestezi asistan veya uzman hekimleri katıldı.

Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 22.0 İstatistik paket programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher Exact test kullanıldı. Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanıldı. Normal dağılımın sağlanıp sağlanmadığına göre parametrik ya da nonparametrik yöntemler tercih edildi. Bilgi puanlarının doğru-yanlış formu için KR-20 ve KR-21 güvenilirlik analizi yapıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında, p<0,05 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi

Evren ve Örneklem

Araştırmanın evreni, üç hastanede aktif çalışan doktor sayısı 77 olarak belirlenmiştir.

n: Örneklem alınacak örnek sayısı

N: Hedef kitledeki birey sayısı

p: İncelenen olayın görülüş sıklığı

q:İncelenen olayın görülme sıklığı

t: Belirlenen bir anlamlılık düzeyinde, t tablosuna göre bulunan teorik değer

d: Olayın görülüş sıklığına göre kabul edilen ± örneklem hatası= 64,3 olarak hesaplandı.

Evren sayısı 77, %95 güven aralığında, ±%5 örneklem hatası ile istatistik tahminlerin yapılabilmesi için en az uygun örneklem büyüklüğü 64,3 olarak hesaplan-

dı. Evren genelmesi yapılabilmesi ve temsil edilebilmesi için alınması gereken gözlem (anket) sayısı en az 65 olarak belirlendi.

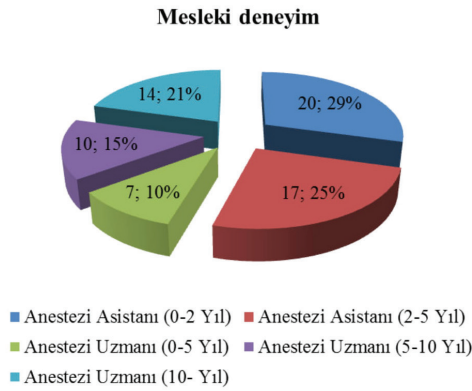
Bulgular

Çalışmaya Bakırköy Dr. Sadi Konuk, Taksim Gazi Osmanpaşa, İstanbul Sultan Abdülhamid Han Eğitim Ve Araştırma Hastanesi anestezi kliniklerinde çalışan toplam 68 anestezi asistan veya uzman hekimi katıldı. Çalışmaya katılan anestezi uzmanlarının mesleki deneyim sürelerine göre sayıları ve yüzdelik oranlarının dağılımı Şekil 1'de gösterildi.

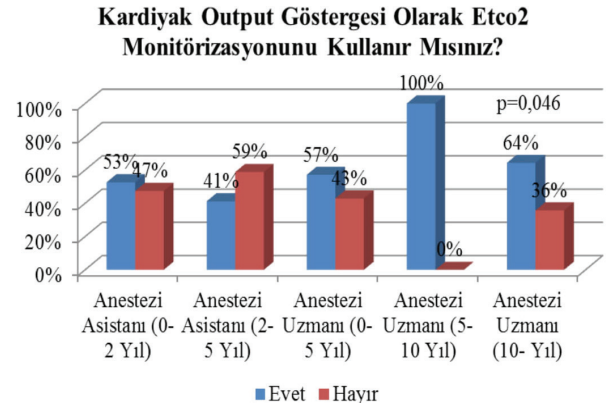
Peroperatif ETCO₂ monitorizasyonunun anestezi pratiğinde kullanımı Tablo 1'de, ventilasyon takibinde kul-

lanımı Tablo 2'de, solunum sistemi takibinde kullanımı Tablo 3'de ve kardiyovasküler sistem takibinde kullanımı da Tablo 4'de gösterildi.

"Açık cerrahide ventilasyon sabit tutulduğunda kardiyak output göstergesi olarak ETCO₂ monitorizasyonunu kullanır mısınız?" sorusuna verilen yanıt değerlendirildiğinde, mesleki deneyimin arttıkça evet yanıtının arttığı görüldü (p=0,046) (Şekil 2). "Daha önce ETCO₂ monitorizasyonu ile pulmoner emboli tanısı koydunuz mu?" sorusu ile mesleki deneyim yılları arasında anlamlı ilişki bulundu (p=0,014) (Şekil 3). Bu iki soru dışında verilen yanıtlar arasında mesleki deneyim açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

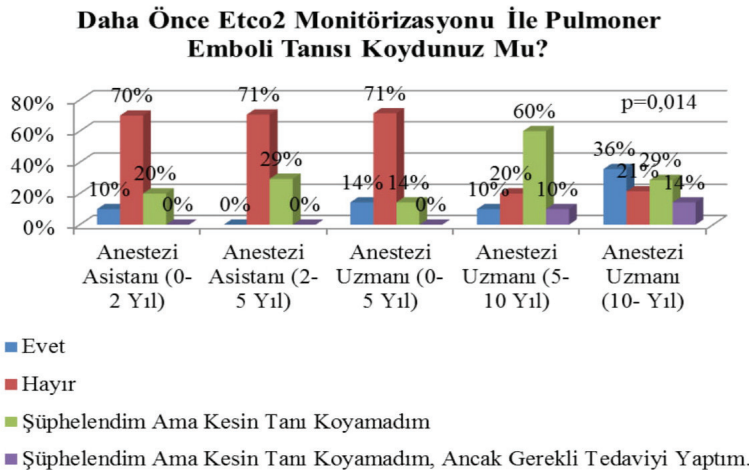


Şekil 1: Mesleki deneyim sürelerine göre anestezi doktorlarının sayıları ve yüzdelik oranlarının dağılımı (n; %)



Şekil 2: "Açık cerrahide ventilasyon sabit tutulduğunda kardiyak output göstergesi olarak ETCO₂ monitorizasyonu kullanır mısınız?" sorusuna yanıtın mesleki deneyim süresine göre dağılımı.

*Mesleki deneyim arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,046)



Şekil 3:

"Daha önce ETCO₂ monitorizasyonu ile pulmoner emboli tanısı koydunuz mu?" sorusuna yanıtın mesleki deneyim süresine göre dağılımı.

*Mesleki deneyim arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p=0,046)

Tablo 1 Peroperatif EtCO₂ monitorizasyonunun anestezi pratiğinde kullanımı

Soru	Yanıt	n	%
Peroperatif EtCO ₂ monitorizasyonu sizce gerekli midir?-	Evet	68	100
EtCO ₂ monitörizasyonunu havayolu gereçleri doğru yerleşimi için kullanır mısınız?	Evet	64	95,5
EtCO ₂ monitörizasyonunu peroperatif ventilasyon takibinde kullanıyor musunuz?	Evet	67	100
EtCO ₂ monitörizasyonu yapmadan genel anestezi uygulamanız gereken durumlar oluyor mu?	Evet	31	45,6
	Hayır	37	54,4
Açık cerrahide ventilasyon sabit tutulduğunda kardiyak output göstergesi olarak EtCO ₂ monitörizasyonunu kullanır mısınız?	Evet	40	59,7
	Hayır	27	40,3

Tablo 2 Peroperatif EtCO₂ monitorizasyonunun ventilasyon takibinde kullanımı

Soru	Yanıt	n	%
EtCO ₂ monitörizasyonunu peroperatif ventilasyon takibinde güvenilir buluyor musunuz?	Evet	62	92,5
	Hayır	5	7,5
Sizce EtCO ₂ değeri farklı hasta, hastalık ve ventilasyon durumlarında değişiklik gösterir mi ve nasıl takip edilmelidir?	Her hastada standart aralıkta tutulmalıdır.	5	7,4
	Her hastaya göre yeniden değerlendirilmelidir.	63	92,6
Sedasyon uygulanan hastalarda EtCO ₂ monitörizasyonu kullanıyor musunuz?	Evet	25	36,8
	Kullanılmasına gerek yok	6	8,8
	Gerekli olduğunu düşünüyorum ancak olmadığı için kullanamıyorum.	37	54,4
Yüzeysel solunum da EtCO ₂ monitörizasyonu için doğru olan seçenek/seçenekleri işaretleyiniz?	Çoğunlukla üst solunum yolları havalanıyor ve alveol durağan olduğundan EtCO ₂ ve PaCO ₂ arasında fark büyüktür.	53	80,3
	EtCO ₂ değerlerini normal sınırlarda tutmaya çalışırım.	13	19,7

Tablo 3 Peroperatif EtCO₂ monitorizasyonunun solunum sistemi takibinde kullanımı

Soru	Yanıt	n	%
Peroperatif gelişen bronkospazm tanı ve tedavisinde EtCO ₂ monitörizasyonunu kullanıyor musunuz?	Tanısında kullanırım	9	13,4
	Tedavisinde kullanırım	2	3,0
	Tanı ve tedavisinde kullanırım	46	68,7
	Kullanmam	10	14,9
Akciğer hastalığı olanlarda EtCO ₂ monitörizasyonu için sizce doğru olan seçeneği işaretleyiniz?	Alveol ve kapiller arasında difüzyon için ciddi bir bariyer olduğundan, EtCO ₂ ve PaCO ₂ arasında	11	16,7
	Dalga eğimleri ve hastaya göre takipler için kullanırım.	55	83,3

Tablo 4

Peroperatif EtCO₂ monitorizasyonunun kardiyovasküler sistem takibinde kullanımı

Soru	Yanıt	n	%
Peroperatif dönemde pulmoner emboli amacıyla EtCO ₂ takip eder misiniz?	Evet	64	95,5
	Hayır	3	4,5
Açık cerrahide ventilasyon sabit tutulduğunda kardiyak output göstergesi olarak EtCO ₂ monitörizasyonunu kullanır mısınız?	Evet	40	59,7
	Hayır	27	40,3
Daha önce EtCO ₂ monitörizasyonu ile pulmoner emboli tanısı koydunuz mu?	Evet	9	13,2
	Hayır	36	52,9
	Şüphelendim ama kesin tanı koyamadım	20	29,4
	Şüphelendim ama kesin tanı koyamadım, ancak gerekli tedaviyi yaptım.	3	4,4
Travma nedeniyle gelen hipovolemik hastada peroperatif dönemde EtCO ₂ monitörizasyonu için sizce doğru olan seçeneği işaretleyiniz?	EtCO ₂ değerlerini normal sınırlarda tutmaya çalışırım.	3	4,5
	EtCO ₂ değeri akciğere gelen kan azalacağı için daha düşük göstereceğinden normal sınırlarda tutmaya çalışmam	63	95,5
Travma nedeniyle gelen hastada peroperatif dönemde EtCO ₂ monitörizasyonu mortalite tahmini için kullanır mısınız?	Evet	30	44,8
	Hayır	37	55,2
Kardiyopulmoner Resisitasyon uygulanan hastada EtCO ₂ monitörizasyonu için doğru seçenek/ seçenekleri işaretleyiniz?	Kardiyopulmoner resisitasyonun kalitesini gösterir.	2	2,9
	Spontan dolaşımın geri dönüşü hakkında bilgi verir.	7	10,3
	Hepsi	59	86,8

Tartışma

ETCO₂ monitörizasyonu endotrakeal tüpün doğru yerleşimi için en güvenilir yöntemdir (4-6).

Endotrakeal tüpün soluk havası ile buğulanması özofageal entübasyonların yüzde 83'ünde görülmektedir (7). Göğüs duvarı hareketi, trakeal veya özofageal yerleşimde de gözlenebilmektedir (8). Bu nedenle hava yolu gerecinin doğru yerleşiminde ETCO₂ monitörizasyonu tavsiye edilmektedir. Anketimize katılan hekimlerin %95,5'i hava yolu gerecinin doğru yerleşimi için ETCO₂ monitörizasyonu kullandıklarını ifade etmişlerdir. Ancak hekimlerin %45,6'sı ETCO₂ monitörizasyonu olmadan genel anestezi uygulamak durumunda kaldıklarını bildirmişlerdir.

Kapnografi ile solunum depresyonu, apne, üst hava yolu tıkanıklığı, laringospazm, bronkospazm gibi se-

dasyon uygulaması ile ilişkili sık görülen solunum sistemi problemleri hızla tespit edilebilmektedir (9-13). Anketimize katılan hekimlerin %54'ü sedasyon uygulamasında ETCO₂ monitörizasyonunun gerekli olduğunu düşünmekte, ancak ekipman olmadığı için kullanamadıklarını ifade etmektedir.

Yüzeyel solunum da ise çoğunlukla üst solunum yolları (ölü boşluk) ventile olmakta ve alveoler bölgede CO₂ birikimi görülmektedir. Ancak sensörden geçen gaz karışımında düşük CO₂ seviyeleri ölçülmektedir. Sonuç olarak ETCO₂ değeri, normalden daha az bir değer gösterirken, alveol ve akciğerlere gelen kanda daha fazla CO₂ bulunmaktadır. Anketimize katılan hekimlerin %19,7'sinin ETCO₂ değerini normal sınırlarda tutmaya çalıştığını ifade etmesi bu konuda eğitimin artırılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Akciğer hastalığı olan hastalarda izole ETCO₂ değer-

leri PaCO₂ ile korele olabilir veya olmayabilir. Ancak solunum durumundaki trendi değerlendirmek için yararlıdır (14,15). Anketimize katılan hekimlerin %83'ü ETCO₂ monitörizasyonunda dalga eğimlerini hastaya göre değerlendirdiklerini ifade etmişlerdir. PaCO₂-ETCO₂ farkı, akciğer hasarının derecesinin bir göstergesi olarak da kullanılabilir (14,16). Kapnografi, bronşiyolit, krup, astım, kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı dahil olmak üzere herhangi bir nedenden dolayı akut solunum sıkıntısı olan hastalarda solunum durumunun dinamik olarak izlenmesini sağlamaktadır (17). Bronkospazmdaki hastada alveolun boşalması gecikeceğinden plato yükselişi daha kademelidir ve plato eğimli hale gelir. Bronkospazm tanısı ve tedavisinde ETCO₂ monitörizasyonu hasta başında izlem olanağı sunmaktadır. Anketimize katılan hekimlerin %68,7'sinin bronkospazmın tanısı ve tedavisinde kapnografiyi kullandıklarını ifade etmesi, bu konuda farkındalık eğitimlerinin artırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bir diğer nokta kardiyovasküler sistem değerlendirilmesidir. Ventilasyon sabit tutulduğunda ETCO₂ değeri kardiyak outputun iyi bir göstergesidir (18). Kardiyak output düşerse daha az CO₂ akciğerlere döner ve ETCO₂ değeri düşük olarak görülür. Anketimize katılan hekimlerin %59,7'si kardiyak output göstergesi olarak ETCO₂ monitorizasyonunu kullandığını ifade etmiş, mesleki deneyim arttıkça bu uygulamada da artış görüldüğü dikkat çekmiştir.

ETCO₂'de ani bir düşüş, akciğerin kan akışının engellenmesi (trombüs, hava veya yağ vb. ile) veya düşük kardiyak output nedeni ile akciğer perfüzyonunda azalma olduğunu göstermektedir. Eğer bir pulmoner emboli akciğere giden kan akışını engellerse, alveollere daha az CO₂ ulaşır, dolayısıyla ETCO₂ seviyeleri normal seviyenin altında kalır. Pek çok çalışma ETCO₂ monitorizasyonu ile akciğer embolisinin tespit edilebildiğini göstermiştir (19,20).

Bizim çalışmamızda da ETCO₂ monitörizasyonuna göre pulmoner emboli tanısı düşünen hekimlerin oranını mesleki deneyim süresine göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir.

Travma ile gelen hipovolemik hastalarda ETCO₂ değerinin düşük görülmesi, kötü prognoz göstergesidir. Yapılan çalışmalarda sağ kalanlar ve kaybedilen hastalar arasında ETCO₂ değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş, vital bulgular ve kalp tepe atımına göre daha iyi değerlendirme sağladığı vurgulanmıştır (21,22). Travma hastalarında, PaCO₂-ETCO₂ farkının intraoperatif monitorizasyonunun mortaliteyi öngördüğü gösterilmiş, 9-13 mmHg fark olan hastalarda mor-

talite oranları daha yüksek bulunmuştur (21,23-25). Anketimize katılan hekimlerin %44,8'i mortalite tahmini için ETCO₂ monitörizasyonunun kullanılabilirliğini ifade etmişlerdir. Bu konuda da yapılacak farkındalık toplantıları önem arz etmektedir.

Kardiyopulmoner resüsitasyon (KPR) sırasında ETCO₂ takibi, KPR kalitesini gösterir, spontan dolaşımın geri dönüşü (SDGD) hakkında bilgi verir ve KPR sonrası prognozu gösterir.

KPR sırasında göğüs kompresyonlarının etkinliği ile ETCO₂ arasında pozitif bir korelasyon bulunmaktadır (26-30). ETCO₂ düzeylerinin KPR sırasında kardiyak outputu yansıttığı ve noninvazif kalp debisi ölçümü için kullanılabilirliği gösterilmiştir (26,31).

Kardiyak arrest sırasında, ETCO₂ SDGD'nün en erken göstergesidir (26-29,32-34).

Kardiyak yaşam desteğinin başlatılmasından 20 dakika sonra ölçülen 10 mmHg'dan düşük ETCO₂ seviyeleri, kardiyak arrest geçiren yetişkin hastalarda kötü prognoz göstergesidir (35,36).

Kapnografi ile izleme, kalp atımını kontrol etmek için göğüs kompresyonlarını durdurma ihtiyacını neredeyse tamamen ortadan kaldırır. ETCO₂'de dramatik bir artış kaydedildikten sonra, SDGD düşünülebilir, göğüs kompresyonları kesilerek dolaşım değerlendirilebilir (37). Anketimize katılan hekimlerin %86'sı KPR'un kalitesi, SDGD hakkında bilgi vermesi ve prognoz açısından ETCO₂'nin kullanılabilirliğini belirtmişlerdir.

Normal akciğerleri olan sağlıklı bir hastada PaCO₂-ETCO₂ gradyenti 5 mmHg'dan azdır ve perfüze olmayan alveollerden (alveolar ölü boşluk) CO₂ içermeyen gazla alveolar gazın seyreltilmesini temsil eder. Akciğer hastalığı, pulmoner emboli, düşük kardiyak output durumu ve hipotansiyonu olan hastalarda görüldüğü gibi, akciğerlerin ventilasyonu ve perfüzyonu arasında bir uyumsuzluk varsa, fark artar.

Sonuç olarak anket çalışmamızda; hekimlerin tamamına yakınının ventilasyon takibinde, endotrakeal tüpün doğru yerleşiminin değerlendirilmesinde, pulmoner emboli tanısı-takibinde ve kardiyopulmoner arrestte resüsitasyonun kalitesinin-mortalitenin değerlendirilmesinde ETCO₂ monitorizasyonunun faydalı olduğunu düşünmeleri yüz güldürücü sonuçlarımızdandır. Ancak hekimlerin yarıya yakını cihaz yetersizliği/arızasından dolayı monitörizasyon yapamadıklarını da ifade etmişlerdir. Ayrıca; açık cerrahide kardiyak output göstergesi olarak, bronkospazm tanısı-tedavisinde, travmada mortalite göstergesi olarak ve sedasyonda

ventilasyon takibinde hekimlerin peroperatif ETCO₂ monitorizasyon oranlarının artırılması için eğitim toplantılarının daha sık yapılmasının faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

- Eipe N, Tarshis J. A system of classification for the clinical applications of capnography. *J Clin Monit Comput* 2007;21:341-4.
- Siobal MS. Monitoring Exhaled Carbon Dioxide. *Respir Care* 2016;6:1397-416.
- Ortega R, Connor C, Kim S, Djang R, Patel K. Monitoring ventilation with capnography. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):27.
- Knapp S, Koffler J, Stoiser B, Thalhammer F, Burgmann H, Posch M, Hofbauer R, Satanzel M, Frass M. The assessment of four different methods to verify tracheal tube placement in the critical care setting. *Anesth Analg* 1999; 88:766-70.
- Ornato JP, Shipley JB, Racht EM, Slovis CM, Wrenn KD, Pepe PE, Almeida SL, Ginger VF, Fotre TV. Multicenter study of a portable, hand-size, colorimetric end-tidal carbon dioxide detection device. *Ann Emerg Med* 1992; 21:518.
- Vukmir RB, Heller MB, Stein KL. Confirmation of endotracheal tube placement: a miniaturized infrared qualitative CO₂ detector. *Ann Emerg Med* 1991; 20:726-39.
- Kelly JJ, Eynon CA, Kaplan JL, et al. Use of tube condensation as an indicator of endotracheal tube placement. *Ann Emerg Med* 1998; 31:575-8.
- Pollard BJ, Junius F. Accidental intubation of the oesophagus. *Anaesth Intensive Care* 1980; 8:183-6.
- Hart LS, Berns SD, Houck CS, Boenning DA. The value of end-tidal CO₂ monitoring when comparing three methods of conscious sedation for children undergoing painful procedures in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:189-93.
- Burton JH, Harrah JD, Germann CA, Dillon DC. Does end-tidal carbon dioxide monitoring detect respiratory events prior to current sedation monitoring practices? *Acad Emerg Med* 2006; 13:500-4.
- Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, Newburg AR, Dinardo JA, Fox VL. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117(6):1170-8.
- Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; 50:172-81.
- Krauss BS, Andolfatto G, Krauss BA, et al. Characteristics of and Predictors for Apnea and Clinical Interventions During Procedural Sedation. *Ann Emerg Med* 2016; 68:564-73.
- Yamanaka MK, Sue DY. Comparison of arterial-end-tidal PCO₂ difference and dead space/tidal volume ratio in respiratory failure. *Chest* 1987; 92:832-5.
- Hardman JG, Aitkenhead AR. Estimating alveolar dead space from the arterial to end-tidal CO₂ gradient: a modeling analysis. *Anesth Analg* 2003; 97:1846-51.
- McSwain SD, Hamel DS, Smith PB, Gentile MA, Srinivasan S, Meliones JN, et al. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respir Care* 2010;55:288-293.
- Mieloszyk RJ, Verghese GC, Deitch K, Cooney B, Khalid A, Mirre-Gonzalez MA, Heldt H, Kraus BS. Automated quantitative analysis of capnogram shape for COPD-normal and COPD-CHF classification. *IEEE Trans Biomed Eng* 2014; 61:2882-90.
- Weil MH, Bisera J, Trevino RP, Rackow EC. Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med*. 1985;13:907.
- Visnjevac O, Pourafkari L, Nader ND. Role of Perioperative Monitoring in Diagnosis of Massive Intraoperative Cardiopulmonary Embolism. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2014;6:141-145.
- Rumpf TH, Krizmaric M, Grmec S. Capnometry in suspected pulmonary embolism with positive D-dimer in the field. *Crit Care*. 2009;13:196.
- Tyburski JG, Carlin AM, Harvey EH, Steffes C, Wilson RF. End-tidal CO₂-arterial CO₂ differences: a useful intraoperative mortality marker in trauma surgery. *J Trauma* 2003;55:892-6.
- Childress K, Arnold K, Hunter C, Ralls G, Papa L, Silvestri S. Prehospital End-tidal Carbon Dioxide Predicts Mortality in Trauma Patients. *Prehosp Emerg Care* 2018; 22:170-4.
- Domsy M, Wilson RF, Heins J. Intraoperative end-tidal carbon dioxide values and derived calculations correlated with outcome: prognosis and capnography. *Crit Care Med* 1995;23(9):1497-503.
- Wilson RF, Tyburski JG, Kubinec SM, Warsow KM, Larky HC, Wilson SR, et al. Intraoperative end-tidal carbon dioxide levels and derived calculations correlated with outcome in trauma patients. *J Trauma* 1996;41:606-11.
- Tyburski JG, Collinge JD, Wilson RF, Carlin AM, Albaran RG, Steffes CP. End-tidal CO₂-derived values during emergency trauma surgery correlated with outcome: a prospective study. *J Trauma* 2002;53:738-43.
- Falk JL, Rackow EC, Weil MH. End-tidal carbon dioxide concentration during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1988; 318:607-11.
- Kodali BS, Urman RD. Capnography during cardiopulmonary resuscitation: current evidence and future directions. *J Emerg Trauma Shock* 2014;7:332-40.
- Pantazopoulos C, Xanthos T, Pantazopoulos I, Papalois A, Kouskouni E, Iacovidou N. A review of carbon dioxide monitoring during adult cardiopulmonary resuscitation. *Heart Lung Circ* 2015; 24:1053-61.
- Sheak KR, Wiebe DJ, Leary M, Babaeizadeh S, Tuen TC, Zive D, Qwens PC, et al. Quantitative relationship between end-tidal carbon dioxide and CPR quality during both in-hospital and out-of-hospital cardiac arrest. *Resuscitation* 2015; 89:149-54.
- Paiva EF, Paxton JH, O'Neil BJ. The use of end-tidal carbon dioxide (ETCO₂) measurement to guide management of cardiac arrest: A systematic review. *Resuscitation* 2018; 123:1-7.
- Garnett AR, Ornato JP, Gonzalez ER, Johnson EB. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. *JAMA* 1987; 257:512-5.
- Sehra R, Underwood K, Checchia P. End tidal CO₂ is a quantitative measure of cardiac arrest. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:515-7.
- Pokorna M, Necas E, Kratochvíl J, Skripský R, Andrлік M, Franek O. A sudden increase in partial pressure end-tidal carbon dioxide (PETCO₂) at the moment of return of spontaneous circulation. *J Emerg Med* 2010;38:614-21.
- Touma O, Davies M. The prognostic value of end tidal carbon dioxide during cardiac arrest: a systematic review. *Resuscitation* 2013;84:1470-79.
- Sanders AB, Kern KB, Otto CW, et al. End-tidal carbon dioxide monitoring during cardiopulmonary resuscitation. A prognostic indicator for survival. *JAMA* 1989; 262:1347-51.
- Grmec S, Klemen P. Does the end-tidal carbon dioxide (EtCO₂) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? *Eur J Emerg Med* 2001; 8:263-9.
- Monsieurs KG, Nolan JP, Bossaert LL, Greif R, Maconochie IK, Nikolaou NI, Perkins GD, Soar J, Truhlář A, Wyllie J, Zideman DA; ERC Guidelines 2015 Writing Group. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 1. Executive summary. *Resuscitation*. 2015;95:1-80.

KRONİK MİYELOİD LÖSEMİDE TANI ANINDA İLAVE KROMOZOMAL ABNORMALİTELER VE VARYANT PHILADEPHIA TRANSLOKASYONLARI; TEK MERKEZ DENEYİMİ

ADDITIONAL CHROMOSOMAL ABNORMALITIES AND VARIANT PHILADEPHIA TRANSLOCATIONS IN NEWLY DIAGNOSED CHRONIC MYELOID LEUKEMIA; A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Çiğdem AYDIN¹, Zafer ÇETİN², Orhan Kemal YÜCEL³, Utku İLTAR⁴, Ozan SALİM³, Sibel BERKER KARAÜZÜM⁵

¹ Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Sağlık Yüksekokulu, Burdur

² Sanko Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

³ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Antalya

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Antalya

⁵ Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Antalya

Cite this article as: Aydın C, Çetin Z, Yücel OK, İltar U, Salim O, Berker Karaüzüm S. Additional Chromosomal Abnormalities and Variant Philadelphia Translocations in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia; A Single Center Experience. Med J SDU 2019; 26(3): 320-327.

Öz

Amaç

Kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında Philadelphia (Ph) kromozomunun yanında, ilave kromozom anomalilerin varlığı hastalık progresyonu ile ilişkili klonal evrimi göstermektedir. Bu nedenle, geniş hasta serilerinde sitogenetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi, KML hastalarında tanı kadar, hastalığın prognozu açısından da büyük öneme sahiptir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, KML tanılı 225 hastanın kemik iliği örneklerinden elde edilmiş sitogenetik ve FISH analiz sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular

225 hastanın 15'inde (%6,7) klasik Ph kromozomuna ilave kromozomal abnormalite belirlenmiştir. Bu hastalardan 2'sinde minör rota (%0,9), 10'unda majör rota (%4,4) kromozom anomalileri, ayrıca 3 hastada sıra-

sıyla ilave kromozom anomalisi olarak t(8;19), t(5;7) ve 16.kromozomun kaybı gözlenmiştir. İlave kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi belirlenmiştir. 225 hastanın 7'sinde (%3,1) ise varyant philadelphia kromozom translokasyonu gösterilmiştir ve bu varyant translokasyonlardan t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edilmiştir.

Sonuç

Çalışmamızda sonuç olarak, t(9;22) translokasyonuna ilave kromozom abnormalitelerinin ve varyant Ph translokasyonlarının KML kliniği ile ilişkisi ve literatüre göre değerlendirilmesi yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik Miyeloid Lösemi, KML, İlave Kromozom Anomalileri, Varyant Philadelphia Translokasyonu

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: sibelberkerkarazum@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 03.03.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 03.05.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Abstract

Objective

In addition to the Philadelphia (Ph) chromosome in patients with chronic myeloid leukemia (CML), the presence of additional chromosomal abnormalities indicates clonal evolution associated with disease progression. Therefore, the evaluation of cytogenetic analysis results in large patient series is of great importance in terms of prognosis of the disease as well as diagnosis in CML patients.

Material and Method

In this study, cytogenetic and FISH analysis results of bone marrow samples of 225 CML patients were analyzed retrospectively.

Results

In 15 of 225 patients (6.7%), additional chromosomal abnormalities to classical Ph chromosome were detected. Of these patients, 2 had minor rota (0.9%), 10

had major rota (4.4%) chromosomal anomalies, and 3 had additional chromosomal anomaly t(8;9), t(5;7) and loss of chromosome 16 were observed. Most commonly, the presence of a second Ph chromosome, followed by the trisomy of chromosomes 8 and 19 was determined among additional chromosomal abnormalities. In 7 of 225 patients (3.1%), variant Philadelphia chromosome translocation was shown and from these variant translocations t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) and t(20;9;22)(p13;q34;q11) has been reported for the first time in our study.

Conclusion

As a result, in our study, the association of additional chromosomal abnormalities and variant Ph translocations with CML clinic and evaluation according to the literature were made.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, CML, Additional Chromosomal Abnormalities, Variant Philadelphia Translocation

Giriş

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), farklılaşmanın tüm aşamalarında miyeloid seri hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına yol açan, BCR-ABL füzyon onkogeni ile karakterize, bir miyeloid neoplazmdir (1). Füzyon onkogeni, 1960 yılında Nowell ve Hungerford tarafından keşfedilen ve Philadelphia (Ph) kromozomu olarak bilinen, (9;22)(q34;q11) resiprokal translokasyonunun bir sonucudur (2).

Klinik olarak KML; kronik faz, akselere faz ve blastik faz olmak üzere üç farklı aşamada ilerlemektedir (3,4). Çoğu hasta kronik evrede tanı almaktadır (2). Son çalışmalar, ilave sitogenetik aberasyonların KML hastalarında kronik fazdan, akselere faz ve blastik faza doğru ilerlemesi ile sonuçlandığını göstermiştir (5, 6). Ph kromozomuna ek olarak rastgele olmayan kromozomal anormalliklerin ortaya çıkması, KML'de iyi bilinmekte ve klonal evrim olarak adlandırılmaktadır. Bu bulguların varlığının hastalığın ilerlemesinin bir göstergesi olduğu ve yüksek proliferatif KML progenitörlerinin genetik kararsızlığını yansıttığı düşünülmektedir. Klonal evrim sıklığı KML'nin ilerlemesi ile paralellik göstermekte ve akselere fazda %30, blast fazda ise %80'e varan oranlara çıkmaktadır. Yaklaşık %5 ile %10 arasında ise, kromozom 9 ve 22'ye ilave olarak bir veya daha fazla kromozom bölgesinin yer almasıyla oluşan varyant Ph translokasyonu görülmektedir (7).

Az sayıda hastada görülen ilave sitogenetik anomaliler ise majör ve minör rota kromozomal anomaliler olarak ayrılmaktadır. Trizomi 8, ikinci bir Ph kromozomu, izokromozom 17q ve trizomi 19 gibi majör rota ilave sitogenetik anomalilerin varlığı, hastaların sağ kalımı üzerinde olumsuz etkili olarak bildirilmektedir. Minör rota olanlar ise daha az dikkate alınmıştır. Mitelman tarafından beş sayısal anomali (-7, -17,+17, +21 ve -Y) ve bir yapısal anomali (t (3;21) (q26;q22)) olmak üzere altı minör rota kromozom anomalisi tanımlanmıştır. Mitelman tarafından ileri sürülen bu sınıflandırma, sadece ilave sitogenetik anomalilerin sıklığına dayanır (8-10). Kronik Myeloid Lösemi'de kronik fazda ilave sitogenetik anomalilerin sıklığı %5 civarında iken akselere faz ve blastik krizde %50-80'e çıkmaktadır (11). Bu ilave sitogenetik anomalilerin saptanmasının, hastaları iyi ve kötü prognostik gruplara ayırma ve onlara uygun tedavi seçenekleri sunmada önemli olabileceği düşünülmektedir.

Philadelphia kromozomunun varlığı, lökomogenezde öncü bir olay olarak kabul edilmesine rağmen, ilave sitogenetik aberasyonların kazanılmasının hastalık progresyonunda önemli bir etkiye sahip olabileceği düşünüldüğünden (6), son yıllarda yapılan çalışmalar, tanı ve tedavi sırasında yapılacak olan sitogenetik analizlerin, hastalığın prognozunu belirlemede ki rolünü öne çıkarmaktadır. Diğer taraftan varyant Ph translokasyonlarının, KML tanılı olgulardaki klinik ve prognostik önemi yeteri kadar tanımlanamamıştır (7). Bu retrospektif çalışmada, geniş bir KML hasta seri-

sinde tanı anında Philadelphia kromozomuna ilave sitogenetik anomaliler ve varyant Philadelphia translokasyonlarının ülkemizdeki sıklığı ve tiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Bu çalışmada, 2001 ile 2018 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genetik Tanı merkezi veri tabanında kayıtları bulunan, konvensiyonel sitogenetik ve FISH analizleri gerçekleştirilmiş toplam 225 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalardan kemik iliği aspirasyonu esnasında onam formu alındı. KML tanılı 225 hasta içerisinde t(9;22) translokasyonuna ilave kromozom bulguları olan 15 olgu; varyant Ph kromozomu belirlenen 7 olgu olmak üzere toplam 22 hasta bu çalışmada ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Konvensiyonel Sitogenetik

Hastalara ait kemik iliği örnekleri Chromosome kit M (EuroClone, Milano, İtalya) besi ortamı kullanılarak kültüre edildi. Mitotik indeksi arttırmak ve yüksek bant seviyesi elde edebilmek için Synchronet (EuroClone, Milano, İtalya) üreticinin protokolüne uygun olarak kullanıldı. Kemik iliği hücre kültürleri, 37 ° C'de 24 veya 48 saat olacak şekilde inkübe edildi. Kolşemid çözümü (0,1 µg/ml) (Gibco, ABD), kültür sonlanmasından 30 dakika önce ilave edildi ve daha sonra harvest aşamasına geçildi. Standart sitogenetik yöntemleri kullanılarak hazırlanan preparatlara Giemsa bantlaması yapılarak metafaz kromozomları analiz edildi. Mümkün olduğu sürece en az 20 metafaz analiz edildi. Karyotipler "International System for Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN 2016)" e uygun olarak rapor edildi (12).

Floresan İn Situ Hibridizasyon (FISH)

FISH çalışmaları, konvensiyonel sitogenetik için hazırlanmış kemik iliği slaytları üzerinde üreticinin

talimatlarına uygun olarak gerçekleştirildi ve BCR (22q11.23)/ABL (9q34) Dual Color Dual Fusion BCR/ABL translocation probu (Cytocell, Cambridge, İngiltere) kullanıldı. FISH sinyallerinin değerlendirilmesi, Metafer 4 (sürüm 3.9.0 MetaSystems GmbH, Altlusheim, Almanya) yazılımına sahip bir Floresan Mikroskop (Axio Imager. M1. Carl Zeiss, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Her slayttan en az 400 interfaz analiz edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen KML tanısı almış 225 hastanın 130'u (%57,8) erkek, 95'i (%42,2) kadındı (erkek: kadın oranı: 1,36:1). Toplam 225 hastanın 162'si (%72) ilave kromozomal abnormaliteler ve varyantlar olmaksızın klasik t(9;22)(q34;q11) translokasyonuna sahipti. Ayrıca, bu hastaların sitogenetik ve FISH bulguları Tablo 1'de özetlenmiş ve tanı anında hastaların ortalama yaşı gruplara göre verilmiştir.

225 hastanın 15'inde (%6,7) klasik Ph kromozomuna ilave olarak ek kromozomal abnormaliteler gözlemlendi (Tablo 2). Bu 15 hastadan 2'sinde minör rota (%0,9) ve 10'unda ise majör rota (%4,4) kromozom anomalileri gözlemlendi. Ayrıca, 1 hastada t(8;19), 1 hastada t(5;7) dengeli translokasyonu ve 1 hastada da 16 numaralı kromozomun kaybı gözlemlendi. İlave kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi belirlendi.

FISH ile atipik sinyal paterni gözlenen 225 hastanın 7'sinde (%3,1) konvensiyonel sitogenetik analiz ile varyant Philadelphia kromozom translokasyonu belirlendi. Varyant Ph translokasyonlu hastaların 4'ü erkek 3'ü kadındı ve ortalama yaş 36,3 olarak belirlendi (Tablo 1). Tanı anında sitogenetik analiz ile belirlenen varyant Ph translokasyonlarının tümü resiprokal ve üç kromozomu kapsayan kompleks translokasyonlardı. Varyant Ph translokasyonlarının kromozomal kırık

Tablo 1

KML tanısı alan 225 olgunun sitogenetik ve FISH bulgularına göre dağılımı

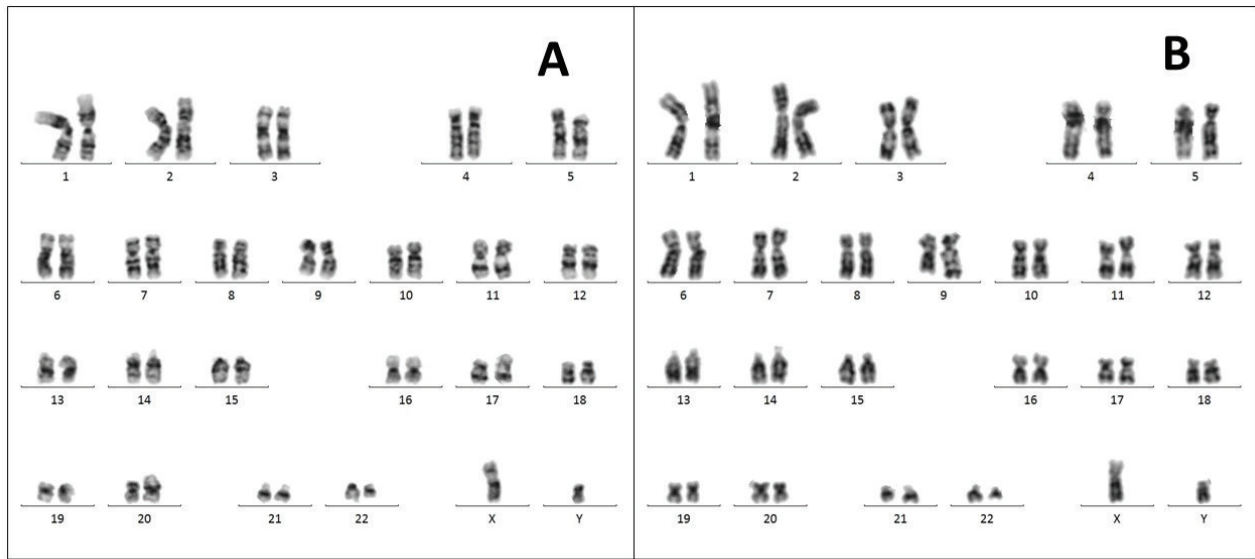
	Toplam	t(9;22)	t(v;22)	+7, +8, i(17),+21, -Y	Double Ph	Kompleks Kromozom Anomalileri	ASS del
Olgu sayısı	225	162(%72)	7(%3,1)	8(%3,5)	11(%4,8)	13(%5,7)	24(%10,6)
Ortalama Yaş	48,07	48,2	36,3	45,8	56,5	42,6	47,5
Erkek	130	90	4	4	7	7	18
Kadın	95	72	3	4	4	6	6

Tablo 2 Varyant Philadelphia translokasyonlu KML vakalarının sitogenetik sonuçları

Olgu No	Yaş/Cinsiyet	Karyotip	Faz	Tedavi	Sağkalım
1	33/E	46,XY,t(2;9;22)(q31;q34;q11)[8]	-	Imatinib	-
2	47/K	46,XX,t(9;22;21)(q34;q11;q22)[10]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	Ex
3	50/K	46,XX,t(1;9;22)(p36;q34;q11)[15]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	4 ay
4	36/E	46,XY,t(9;22;20)(q34;q11;q13)[4]/46,XY[21]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	81 ay
5	28/E	46,Y,t(X;9;22)(p11.4;q34;q11)[15]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	73 ay
6	24/K	46,XX,t(9;22;12)(q34;q11;q13),inv(10)(q21.1q22.3)[11]	Kronik	Imatinib, Nilotinib	80 ay
7	78/E	46,XY,t(20;9;22)(p13;q34;q11)[30]	Kronik	Imatinib	24 ay

noktaları 9q34 ve 22q11 kırık noktalarına ilave olarak 1p26, 2q31, 12q13, 20p13, 20q13, 21q22 ve Xp11.4 bölgelerini içermektedir (Tablo 3). Bir hastanın klinik takip bilgileri mevcut değil iken 1 hasta ise takip sürecinde kaybedildi. Diğer 5 hastada ise takip süreci 4-81 ay arasında değişmekteydi ve Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ'ler) (Imatinib başarısızlığı durumunda hasta da Imatinib ve Dasatinib/Nilotinib) terapötik ajanlar

olarak kullanıldı. Variant Ph kromozomu ile hastalık fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Varyant Ph kromozoma sahip 6 hastanın da (%85,7) tanı anında kronik fazda olduğu belirlendi. Sırasıyla 5 ve 7 nolu vakada gözlenen t(X;9;22) (p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) varyant translokasyonları ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edildi (Şekil 1).



Şekil 1.

A) 7 nolu vakaya ait karyotip 46,XY,t(20;9;22)(p13;q34;q11)

B) 5 nolu vakaya ait karyotip 46,Y,t(X;9;22)(p11.4;q34;q11)

Tablo 3

İlave kromozom abnormalitelerine sahip KML vakalarının sitogenetik sonuçları

Olgu No	Yaş/ Cinsiyet	Karyotip	Faz	Tedavi	Sağkalım
1	34/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[7]/50,XX,+4,+6,+7,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[2]	-	-	-
2	40/E	50,XY,t(9;22)(q34;q11),+8,+14,+19,+21[15]	-	-	-
3	55/E	49,XY,+Y,+8,t(9;22)(q34;q11),+19[7]/46,XY[2]	Akselere	Imatinib	39.ay ex
4	42/E	49,XY,t(9;22)(q34;q11),+15,+21,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[11]/47,XY,t(9;22)(q34;q11),+21[9]/46,XY[5]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	15 ay
5	55/K	80,XX,+X,+3,+4,+4,+4,+5,+5,+6,+7,+7,+9,t(9;22;?)(q34;q11;?)+11,+11,+12,+12,+12,+14,+15,+15,+15,+15,+16,+16,+16,+17,+17,+i(17)q10,+18,+19,+20,+21,+21,+21,+22[9]/46,XX,t(9;22;?)(q34;q11;?),i(17)(q10)[8]	-	-	-
6	26/K	46,XX,t(8;19)(q24;q13),t(9;22)(q34;q11)[6]/46,XX[64]	Kronik	Imatinib	15 ay
7	42/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11),i(17)(q10)[15]	-	-	-
8	29/K	47,XX,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[12]	Blastik	-	-
9	55/K	45,XX,-7,t(9;22)(q34;q11)[12]	-	-	-
10	21/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[7]/45,XX,t(9;22)(q34;q11),-16[3]	Kronik	Imatinib, Dasatinib	91 ay
11	56/E	45,X,-Y,t(9;22)(q34;q11)[10]	Kronik	Imatinib	101 ay
12	35/K	46,XX,t(9;22)(q34;q11)[35]/46,XX,t(5;7)(q11;q22),t(9;22)(q34;q11)[2]	-	Imatinib	-
13	65/E	46,XY,t(3;3)(q29;q23),t(4;11)(q21;q23),t(9;22)(q34;q11),t(11;18)(q10;q10)[24]/48,XY,t(3;3)(q29;q23),t(4;11)(q21;q23),t(9;22)(q34;q11),t(11;18)(q10;q10),+13,+der(22)t(9;22)(q34;q11)[1]	Akselere	Imatinib, Dasatinib, Nilotinib	46.ay ex
14	78/E	47,XY,t(9;22)(q34;q11),+der(22)t(9;22)(q34;q11)[8]/46,XY[17]	-	Imatinib, Nilotinib	Ex
15	34/E	46,XY,t(9;22)(q34;q11)[11]/47,XY,+8,t(9;22)(q34;q11)[3]	Akselere	Imatinib, Dasatinib	70 ay

Sonuç

Retrospektif olarak yapmış olduğumuz bu çalışmada, ilave kromozomal abnormalitelerin sıklığı %6,7 olarak belirlendi. Bu oran, Fabarius ve arkadaşları tarafından tanı anında 1151 hastayı içeren, geniş serili bir çalışmada rapor edilmiş %6,9'luk oran ile uyumlu olarak belirlenmiştir (13). İtalyan bir çalışma grubu tarafından 378 hastada yapılan çalışmada ilave kromozomal abnormalite oranı %5,6 olarak belirlenmiştir (14). İlave kromozomal abnormalitelerin sıklığının %15-17 aralığında verildiği bazı çalışmalar da mevcut olmakla birlikte, bu çalışmalarda varyant translokasyonlu hastalarda aynı grup içinde değerlendirilmiştir (6,7,15).

Tanı anında ve TKİ tedavisi esnasında ilave kromozomal abnormalitelerin varlığının, tedavi başarısızlığı ve/veya ileri evreye transformasyonun (akselere veya blast) habercisi olabileceği düşünülmektedir (16). KML hastalarında, ilave kromozomal abnormalitelerinden major rota kromozom abnormaliteleri trizomi 8, ikinci bir Ph kromozom varlığı (t(9;22)(q34;q11)x2), izokromozom 17 (i(17)(q10)) ve trizomi 19'dur. Daha az yaygın olarak gözlenen minör rota kromozom abnormaliteleri ise monozomi 7, monozomi 17, trizomi 21, Y kromozom kaybı ve t(3;21)(q26;q22) translokasyonunu kapsamaktadır (17,18). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırmasına göre, ilave kromozomal abnormalitelerin varlığı ileri evre için bir kriter olarak kabul edilmemekte, ancak imatinib tedavisi sırasında

ilave kromozomal abnormalitelerin ortaya çıkması ise bir tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmektedir (19). Ancak, European Leukemia-Net (ELN) ise tanıda ilave kromozomal abnormalitelerinin varlığının yakın izlemi gerektiren bir uyarı ve bir kötü prognostik faktör olarak düşünülmesi gerektiğini önermektedir (20). Major rota ve minör rota kromozom abnormaliteleri bizim hasta grubumuzda sırasıyla %4,4 ve %0,9 olarak gözlemlendi. Major rota kromozomal abnormaliteler içerisinde en yaygın olarak ikinci bir Ph kromozomunun varlığı ve bunu takiben 8 ve 19 numaralı kromozomların trizomisi olarak belirlendi. Minör rota kromozom abnormalitelerinde ise monozomi 7 ve izokromozom 17'nin varlığı gözlemlendi. Bir minör rota abnormalite olarak kabul edilen Y kromozom kaybına ise sadece 1 hastada rastlandı. Y kromozom kaybı ileri yaş ile ilişkili olabileceği gibi, bazı çalışmalar KML'de Y kromozom kaybının önemli olabileceğini işaret ederken (14), bazı çalışmalar hastalık ve bu abnormalite arasında bir ilişkinin olmadığını savunmaktadır (13).

Bu çalışmada tanımlanan majör ve minör rota kromozom anomalileri tüm olgularda Kronik faz tanısı sırasında belirlenmiş olup, hasta takipleri tam olmadığından bu bulguların kötü prognostik belirteç olup olmadıkları değerlendirilememiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, varyant Ph kromozomu hastaların %3,1'inde gözlemlendi. Bizim belirlediğimiz oran, KML'de daha önce rapor edilen %5-10 oranına göre daha düşüktü (21-24). Eyüpoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu 180 hastayı kapsayan çalışmada rapor ettikleri %2,7'lik varyant Ph kromozom oranı ise bizim oranımız ile uyumlu olarak değerlendirildi (25). Yedi hastada belirlenen varyant Ph translokasyonların tümü resiprokal ve üç kromozomu kapsayan translokasyonlardı. Varyant Ph translokasyonlarının kromozomal kırık noktaları 1p26, 2q31, 12q13, 20q13, 20p13, 21q22 ve Xp11,4 bölgelerini içermekteydi. Spesifik kırık noktalarının kümelendiği bir bölge belirlenmezken, mevcut varyant translokasyonlardan t(2;9;22)(q31;q34;q11), 2 vakada (26,27), t(9;22;21)(q34;q11;q22), 4 vakada (22,28,29), t(9;22;20)(q34;q11;q13), 4 vakada (30-32) ve t(9;22;12)(q34;q11;q13), 6 vakada (33-35) daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir. Hasta grubumuz içinde 3 nolu vakada gözlenen t(1;9;22)(p36;q34;q11) translokasyonu ise bugüne kadar 19 vakada gösterilmiştir (13,24,26,32,35-45). Sırasıyla 5 ve 7 nolu vakada gözlenen t(X;9;22)(p11.4;q34;q11) ve t(20;9;22)(p13;q34;q11) varyant translokasyonları ise bizim çalışmamızda ilk kez rapor edilmiştir. Hastalarımızda tanı anında varyant translokasyonun varlığı ile hastalık fazı arasında bir ilişki gözlenmiştir. Yedi hastadan klinik bilgilerine ulaşılan 6 hastanın tümün-

de (%85,7) kronik faz tanılı iken varyant translokasyonlar belirlenmiştir.

Safaei ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik faz KML ve varyant translokasyonlar arasında ilişki gösterilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da varyant translokasyon gözlenen 7 olgunun 6'sının klinik bilgilerine ulaşılmış ve tümünde kronik faz tanısı aldıkları anda varyant translokasyon belirlenmiştir. Bu bulgular Safaei ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir. Ayrıca, klinik takip sürecinde 2 nolu hastanın ölümü ve diğer hastalarda İmatinibe yanıtızlık; tedavi başarısını varyant Ph translokasyonlarının olumsuz etkilediğini göstermektedir.

Sonuç olarak, son yıllarda moleküler tanı yöntemlerinin hızla konvansiyonel yöntemlerin yerini almasına rağmen, bu çalışma ile KML'de, ilave kromozom anomalilerinin ve varyant Ph translokasyonlarının gösterilebilmesi için hala sitogenetik analiz gerekliliği ve sitogenetik analiz "altın standart" olduğu desteklenmektedir.

Kaynaklar

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007;370:342-50.
2. Crisan AM, Coriu D, Arion C, Colita A, Jordan C. The impact of additional cytogenetic abnormalities at diagnosis and during therapy with tyrosine kinase inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *J Med Life*. 2015 Oct-Dec;8(4):502-8.
3. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10): 3794-3800.
4. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh YC et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103(2):451-455.
5. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: Implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(4):610-614.
6. Safaei A, Monabati A, Safavi M, Atashabparvar A, Hosseini M. Additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia: a single-center experience in the Middle East. *Blood Res*. 2018 Mar;53(1):49-52. doi: 10.5045/br.2018.53.1.49.
7. Syed NN, Usman M, Adil S, Khurshid M. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2008 Jul-Sep;1(3):166-70.
8. Mitelman F, Levan G, Nilsson PG, Brandt L. Nonrandom karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. *Int J Cancer*. 1976;18(1):24-30.
9. Mitelman F. The Cytogenetic Scenario of Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1993; 11(s1):11-15.
10. Millot F, Dupraz C, Guilhot J, Suttrop M, Brizard F, Leblanc T et al. Additional cytogenetic abnormalities and variant t(9;22) at the diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: The experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. *Cancer*. 2017 Sep 15;123(18):3609-3616. doi: 10.1002/cncr.30767.
11. Bacher U, Haferlach T, Hiddemann W, Schnittger S, Kern W,

- Schoch C. Additional clonal abnormalities in Philadelphia-positive ALL and CML demonstrate a different cytogenetic pattern at diagnosis and follow different pathways at progression. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005 Feb;157(1):53-61.
12. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. ISCN 2016: An International System for Human Cytogenomic Nomenclature (2016) Cytogenetic and Genome Research 2016, Vol. 149, No. 1-2 1st Edition
 13. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood.* 2011 Dec 22;118(26):6760-8. doi: 10.1182/blood-2011-08-373902
 14. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I et al; Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) Working Party on CML. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2012;120: 761-767.
 15. O'Dwyer ME, Gatter KM, Loriaux M, Druker BJ, Olson SB, Magenis RE et al. Demonstration of Philadelphia chromosome negative abnormal clones in patients with chronic myelogenous leukemia during major cytogenetic responses induced by imatinib mesylate. *Leukemia* 2003;17: 481-7.
 16. Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2007 Jun;7(6):441-453. doi: 10.1038/nrc2147.
 17. Anastasi J, Feng J, Le Beau MM, Larson RA, Rowley JD, Vardiman JW. The relationship between secondary chromosomal abnormalities and blast transformation in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia.* 1995 Apr;9(4):628-633.
 18. Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, Talpaz M, McCredie KB. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med.* 1990 Jan;88(1):1-8.
 19. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer.* 2006;106:1306-1315.
 20. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF et al. European Leukemia-Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood.* 2013;122:872-884.
 21. Albano F, Specchia G, Anelli L, Zagaria A, Storlazzi CT, Buquicchio C et al. Genomic deletions on other chromosomes involved in variant t(9;22) chronic myeloid leukemia cases. *Genes Chromosomes Cancer* 2003;36:353-60. 12.
 22. El-Zimaity MM, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G et al. Results of imatinib mesylate therapy in chronic myelogenous leukaemia with variant Philadelphia chromosome. *Br J Haematol* 2004;125:187-95.
 23. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood.* 2011;117:6793-6800.
 24. Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;173:97-106.
 25. Eyüpoğlu D, Bozkurt S, Haznedaroğlu İ, Büyükaşık Y, Güven D. The impact of variant Philadelphia chromosome translocations on the clinical course of chronic myeloid leukemia. *Turk J Haematol* 2016;33:60-5.
 26. Legues ME, Encina A, Valenzuela M, Palma T, Undurraga MS. Cytogenetic and molecular characteristics of 25 Chilean patients with a variant Ph translocation. *Cancer Genet.* 2011 Jul;204(7):410-2. doi: 10.1016/j.cancergen.2011.06.004.
 27. Turchini MF, Geneix A, Delarocque A, Mathe O, Carsuza D, Malet P. Translocation (2;9;22) in chronic myelogenous leukemia (CML). *Cancer Genet Cytogenet.* 1984 Feb;11(2):221-2.
 28. Guillaume B, Ameye G, Libouton JM, Dierlamm J, Vaerman JL, Straetmans N et al. Chronic myeloid leukemia with a rare variant Philadelphia translocation; t(9;22;21)(q34;q11;q22). *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jan 15;116(2):166-9.
 29. Jeandidier E, Dastugue N, Mugneret F, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci MJ, Herens C et al.; Groupe Français de Cyto-génétique Hématologique (GFCH). Abnormalities of the long arm of chromosome 21 in 107 patients with hematopoietic disorders: a collaborative retrospective study of the Groupe Français de Cyto-génétique Hématologique. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):1-11.
 30. Dube I, Dixon J, Beckett T, Grossman A, Weinstein M, Benn P et al. Location of breakpoints within the major breakpoint cluster region (bcr) in 33 patients with bcr rearrangement-positive chronic myeloid leukemia (CML) with complex or absent Philadelphia chromosomes. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Vol 1:106-111
 31. Naumann S, Decker HJ. Genesis of variant Philadelphia chromosome translocations in chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2003 Nov;147(1):18-22.
 32. Richebourg S, Eclache V, Perot C, Portnoi MF, Van den Akker J, Terré C et al.; Fi-LMC Group. Mechanisms of genesis of variant translocation in chronic myeloid leukemia are not correlated with ABL1 or BCR deletion status or response to imatinib therapy. *Cancer Genet Cytogenet.* 2008 Apr 15;182(2):95-102. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2008.01.005.
 33. Costa D, Carrió A, Madrigal I, Arias A, Valera A, Colomer D et al. Studies of complex Ph translocations in cases with chronic myelogenous leukemia and one with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):89-93.
 34. Hsiao HH, Liu YC, Tsai HJ, Hsu JF, Yang WC, Chang CS, Lin SF. Additional chromosome abnormalities in chronic myeloid leukemia. *Kaohsiung J Med Sci.* 2011 Feb;27(2):49-54. doi: 10.1016/j.kjms.2010.09.001.
 35. Reid AG, Huntly BJ, Grace C, Green AR, Nacheva EP. Survival implications of molecular heterogeneity in variant Philadelphia-positive chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2003 May;121(3):419-27.
 36. Bennour A, Sennana H, Laatiri MA, Elloumi M, Khelif A, Saad A. Molecular cytogenetic characterization of variant Philadelphia translocations in chronic myeloid leukemia: genesis and deletion of derivative chromosome 9. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009 Oct;194(1):30-7. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.05.010.
 37. Costa D, Carrió A, Madrigal I, Arias A, Valera A, Colomer D et al. Studies of complex Ph translocations in cases with chronic myelogenous leukemia and one with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Apr 1;166(1):89-93.
 38. Dubé I, Dixon J, Beckett T, Grossman A, Weinstein M, Benn P et al. Location of breakpoints within the major breakpoint cluster region (bcr) in 33 patients with bcr rearrangement-positive chronic myeloid leukemia (CML) with complex or absent Philadelphia chromosomes. *Genes Chromosomes Cancer.* 1989 Sep;1(1):106-11.
 39. Duhoux FP, Ameye G, Lambot V, Herens C, Lambert F, Raynaud S et al. Refinement of 1p36 alterations not involving PRDM16 in myeloid and lymphoid malignancies. *PLoS One.* 2011;6(10):e26311. doi: 10.1371/journal.pone.0026311.
 40. Fabarius A, Kalmanti L, Dietz CT, Lauseker M, Rinaldetti S, Haferlach C et al. Impact of unbalanced minor route versus major route karyotypes at diagnosis on prognosis of CML. *Ann Hematol.* 2015 Dec;94(12):2015-24. doi: 10.1007/s00277-015-2494-9.
 41. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate. *Cancer Genet.* 2012 Nov;205(11):563-71. doi: 10.1016/j.cancergen.2012.09.003.

42. Markovic VD, Bouman D, Bayani J, Al-Maghrabi J, Kamel-Reid S, Squire JA. Lack of BCR/ABL reciprocal fusion in variant Philadelphia chromosome translocations: a use of double fusion signal FISH and spectral karyotyping. *Leukemia*. 2000 Jun;14(6):1157-60.
43. Meza Espinoza JP, Judith Picos Cárdenas V, Gutiérrez-Angulo M, González García JR. Secondary chromosomal changes in 34 Philadelphia-chromosome-positive chronic myelocytic leukemia patients from the Mexican West. *Cancer Genet Cytogenet*. 2004 Jan 15;148(2):166-9.
44. Yehuda O, Abeliovich D, Ben-Neriah S, Sverdlin I, Cohen R, Varadi G et al. Clinical implications of fluorescence in situ hybridization analysis in 13 chronic myeloid leukemia cases: Ph-negative and variant Ph-positive. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999 Oct 15;114(2):100-7.
45. Van der Plas DC, Hermans AB, Soekarman D, Smit EM, de Klein A, Smadja N et al. Cytogenetic and molecular analysis in Philadelphia negative CML. *Blood*. 1989 Mar;73(4):1038-44.



MEDIASTİNAL HASTALIKLARDA TEK İNSIZYON VIDEO YARDIMLI TORAKOSKOPİK CERRAHİ : TEK MERKEZLİ DENEYİM

SINGLE INCISION VIDEO ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY IN MEDIASTINAL DISEASES: A SINGLE-CENTER EXPERIENCE

Gökhan ERGENE¹, H.Semih HALEZEROĞLU², Erdal OKUR², M.Polat DEMİRHAS³, Fatma TOKAT⁴

¹ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Sağlık Hizmetleri MYO, Ameliyathane Hizmetleri, İstanbul.

² Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi A.B.D, İstanbul.

³ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi 5.Sınıf Öğrencisi, İstanbul.

⁴ Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji A.B.D

Cite this article as: Ergene G, Halezeroglu HS, Okur E, Demirhas MP, Tokat F. Single Incision Video Assisted Thoracoscopic Surgery in Mediastinal Diseases: A Single-Center Experience. Med J SDU 2019; 26(3): 328-334.

Öz

Giriş

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS), hastalarda kanıtlanmış iyileşmeler sağladığından son on yılda tüm dünyada yaygın bir popülerlik kazanmıştır. Daha yakın zamanda, konvansiyonel VATS ile karşılaştırıldığında daha minimal invaziv bir yaklaşım gibi görünen tek port VATS, torasik cerrahi patolojilerin çoğunluğu için kullanılmaya başlanmıştır. Bu retrospektif tek merkezli çalışma, tek insizyon VATS ile gerçekleştirdiğimiz mediastinal patolojilerin cerrahisinde deneyimlerimizi paylaşmayı amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizde Mayıs 2009-Mayıs 2019 tarihleri arasında mediastinal patolojiler için tek insizyon VATS uygulanan hastalar çalışmaya dahil edildi ve tıbbi dosyaları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

Çalışmaya 3-87 yaş aralığında 112 hasta (kadın, %52.7) dahil edildi. Tek insizyon VATS ile yapılan operasyonlar tanı (n=25) ve terapötik (n=87) amaçlı idi. Operasyonların hiçbirinde torakotomi ve ek in-

sizyon gerekmedi. Ortalama operasyon süresi, tanı amaçlı prosedürlerde 26 dakika ve terapötik amaçlı prosedürlerde 53 dakika idi. Operasyon sonrası ortalama drenaj süresi 1,3 gün ve operasyon sonrası hastanede kalış süresi 2,3 gün idi. Yalnızca 5 hastada postoperatif komplikasyon gelişti, mortalite görülmedi. Takip süresinde (1-25 ay) hastaların hiçbirinde nüks görülmedi.

Sonuç

Bu yenilikçi tekniğin, yani tek insizyon VATS' in, mediastinal patolojilerde teşhis veya terapötik amaçlar için kullanılması, torakotomi veya sternotomi gibi daha invaziv prosedürlere olan ihtiyacı azaltmakta ve erken iyileşme ve daha az ağrı gibi daha iyi hasta sonuçlarına yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tek insizyon ,video yardımcı torakoskopik cerrahi, mediasten

Abstract

Objective

Video assisted thoracoscopic surgery (VATS) has gained widespread popularity worldwide in the last

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gokhan.ergene@acibadem.com

Müracaat tarihi/Application Date: 24.06.2019 • Kabul tarihi/Accepted Date: 10.07.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

decades due to its proven improvements in patient outcomes. More recently, single-incision VATS, which has emerged to be a more minimally invasive approach as compared with conventional VATS, has begun to be used for the majority of thoracic surgical pathologies within the chest cavity. In this retrospective single-center study, we aimed to share and highlight our experience in the surgery of mediastinal pathologies through single-incision VATS.

Materials and Methods

Patients who underwent single-incision VATS for mediastinal pathologies between May 2009 and May 2019 in our center were included, and their medical files were reviewed retrospectively.

Results

The study included 112 patients (female: 52.7%; age range: 3-87 years). Single-incision VATS were performed for diagnostic (n=25) and therapeutic (n=87) purposes. No thoracotomy or additional port incision

was required in any of the operations. The mean operative time was 26 minutes in diagnostic procedures and 53 minutes in therapeutic procedures. The median duration of postoperative drainage was 1.3 days, and the mean duration of hospital stay was 2.3 days. Only 5 patients developed postoperative complications, and no mortality was observed. Relapse was not observed in any of the patients during the follow-up period (range: 1–25 months).

Conclusions

Use of this innovative technique, i.e., single-incision VATS, for diagnostic or therapeutic purposes in mediastinal pathologies decreases the need for much more invasive procedures such as thoracotomy or sternotomy and leads to improved patient outcomes such as early recovery and less pain.

Keywords: Single incision, Video assisted thoracoscopic surgery, Mediastinum

Giriş

İlk kullanımı 1990(1) yılında olan video yardımcı torasik cerrahi (VATS), bugün torasik kavite patolojilerinde primer olarak kullanılan yaklaşımdır(2). Daha invaziv olan torakotomi ve sternotomi gibi prosedürlerin kullanımı azaltan VATS, tanı yada tedavi amaçlı olarak mediastinal patolojilerde de kullanılmaktadır. Klasik VATS'ın bir modifikasyonu olan uniportal (tek insizyon) VATS, 3 yada 4 port girişi yerine sadece tek giriş açılarak gerçekleştirilir. İlk 2000'de kullanımına başlanan uniportal VATS(3), dünyada gelişmiş, ileri gelen torasik cerrahi merkezlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde, yetişkinlerde olduğu gibi hemen tüm torasik cerrahi prosedürlerde, Hatta çocuklarda bebeklik çağlarından itibaren, tek insizyon VATS kullanılmaktadır. Bu retrospektif tek merkezli çalışmada, tek insizyon VATS ile gerçekleştirdiğimiz mediastinal patolojilerin cerrahisinde deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Tek insizyon VATS, Mayıs 2009'dan beri merkezimizde uygulanmaktadır ve Mayıs 2019'a kadar binden fazla tek insizyon VATS yöntemiyle ameliyatlara gerçekleştirildi. Bu retrospektif çalışma bahsedilen süreçte tek insizyon VATS ile mediastinal patolojiler için ameliyat edilen hastaları içermektedir. Tüm hastaların tedavinin detayları hakkında bilgilendirildi ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onay formu alındı. Hastaların

tıbbi bilgileri hastanenin veri tabanından elde edildi. Ameliyattan önce, hastaların detaylı anamnezi alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca elektrokardiografileri ve göğüs röntgenleri çekildi ve rutin laboratuvar kan testleri istendi. Bütün hastaların bilgisayarlı tomografi(BT) görüntüleri çekildi, gerekli hastalarda manyetik rezonans görüntülemesi(MRI) yada pozitron emisyon tomografileri (PET)-BT istendi.

Tüm prosedürler genel anestezi altında, tek taraflı akciğer ventilasyonu sağlayan çift lümenli endotrakeal tüp ile entübe edilerek yapıldı. Cerrahi ekibe en iyi görüntüyü sağlamak amaçlı, hastanın başının her iki yanına monitörler yerleştirildi. Hastalar lateral dekübit pozisyona getirildi. Orta ve posterior mediastinal hastalıklar için yapılan ameliyatta, cerrah ve cerrahi asistanı hastanın önünde, ameliyat hemşiresi hastanın arkasında olacak şekilde cerrahi ekip yerlerini aldı. Anterior mediastinal hastalıklarda, cerrahlar hastanın arkasında, ameliyat hemşiresi hastanın önünde yer aldı. Torakotomi için gerekli cerrahi enstrümanlar cerrahi masada hazır tutuldu. İnzizyon uzunluğu tanı amaçlı prosedürlerde 15 mm tedavi amaçlı prosedürlerde 20-50 mm uzunluğunda yapıldı (Resim 1). Cerrahi insizyon, anterior mediastinal eksplorasyon için orta aksillar hatta 6. yada 7. interkostal aralıktan yapıldı. Orta ve posterior mediastinal eksplorasyon için ise orta aksillar hatta 7. interkostal aralıktan yapıldı. Tümör diseksiyonu enerji cihazları ve endoskopik cerrahi enstrümanlar ile yapıldı. Tümör ekilmesini önlemek için örnekler plastik torbaya konulduktan sonra toraks dışına çıkarıldı. Port insizyonundan geçemeye-

cek kadar büyük olan kistik tümörler, insizyon uzunluğunu genişletmemek için, materyal torba içerisine alındıktan sonra kist patlatılıp içeriği aspire edilerek çıkarıldı (Resim 2). Timektomi ameliyatında, nüksü engellemek için çevre timik yağ dokusunda rezeke edildi. Operasyonun sonunda açılan insizyon yerinden göğüs tüpü yerleştirildi. Postoperatif ağrıyı azalmak ve kontrol altına almak amacıyla toraks dreni çıkarılana kadar analjezikler(non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar[NSAİİ], tramadol HCl ve parasetamol) kullanıldı. Toraks dreni çıkarıldıktan sonra NSAİİ ağrı kesici tek başına ağrı kontrolü amacıyla kullanıldı. Bütün hastalar numerik ağrı skalasına göre ağrılarını 1 ile 4 arasında puan verildi ve hiç bir hastamızda ciddi postoperatif ağrı için ek tedavi gerekmedi. Hastaların bazı

tıbbi bilgileri kayıt altına alındı, bu tıbbi bilgiler şunlardır: Patoloji raporu, komplikasyonlar, postoperatif ağrı skoru, postoperatif hastane kalım süresi, dren tüpü kalış süresi. Taburculuktan sonra bütün hastaların postoperatif 1., 6. ve 12. aylarda tanılarına göre; iki yönlü akciğer filmi , toraks bilgisayarlı tomografi ve poliklinik muayeneleri ile takibi yapıldı.

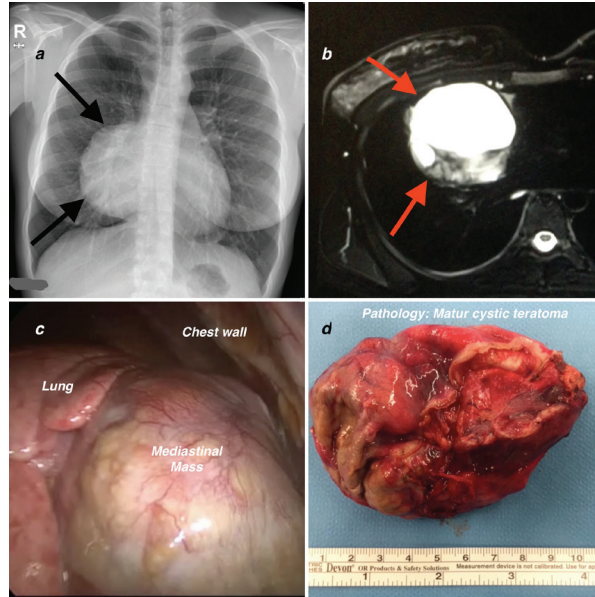
Bulgular

Çalışmada 3 ile 87 yaş arasında 59'u kadın (% 52.7), 53'ü erkek (%47,3) toplam 112 hasta dahil edildi. Bütün operasyonlar ilave port insizyonu açmadan yada torakotomiye dönülmeden bitirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo1'de gösterildi.



Resim 1

a-Tek insizyon ve endoskopik aletlerin insizyondan kullanımı.
b-Tek insizyon ve toraks dreni.20x büyütme ve H&E boyama.



Resim 2

a-Preoperatif PA akciğer grafisi, b-Mediastinal kitlenin MRI görüntüsü,
c-Mediastinal kitlenin operatif görüntüsü, d-Rezeke edilen mediastinal kitle.

Trokarın yerleştirilmesinden ciltin kapatılmasına kadar geçen süre olarak tanımlanan ameliyat süresi, ortalama olarak diagnostik prosedürlerde 26 dakika(-dk) (20-90 dk), tedavi amaçlı yapılan operasyonlarda ise 53 dakika (35-120 dk) olarak belirlendi. Ortalama hastane kalış süresi 2.3 gün(1-5 gün) olarak belirlendi. Opere edilen hastaların 5'inde (%4.5) postoperatif komplikasyon gelişti. Bu hastalardan iki tanesi timektomi ameliyatı sonrası diyafram paralizisi gelişen hastalar olup, daha sonra diyafram plikasyonu için 2. ameliyat her iki hasta için de gerçekleştirildi. Yine timektomi yapılan başka bir hastada dren sonlandırıldıktan sonra parsiyel pnömotoraks gelişti ve nazal oksijen tedavisi ve klinik izlem ile ilave bir müdahaleye gerek olmadan toraks içerisindeki hava rezorbe olmuştur. Diğer iki hastada ise masif subkutan amfizem gelişti ve bu hastalardan biri ikinci ilave apikal toraks dreni ile biri ise spontan olarak klinik takiple iyileşti. Tablo 2'de 112 tek-insizyon VATS'ın incelemesi gösterir. 87 hasta tedavi amaçlı opere edilirken, Tanısal amaçlı yapılan 25 işlemin 8 inde metastatik hastalık tespit edilmiş olup, 5'i meme kanseri, 3'ü böbrek kanseri kaynaklı metastatik lenf nodu olarak tanı almıştır. Bu 8 hasta daha sonra patoloji raporlarıyla onkoloji doktorları tarafından değerlendirildi ve sonrasında medikal onkolojik tedavileri başlanmıştır. Patolojik tanısı timoma olarak gelen hastaların, ortalama timoma uzun çapı 3 cm olup, en uzun timoma uzun çapı 5 cm'yd. Ortalama toraks dreni kalım süresi 1.3 gün olarak hesaplandı. Çoğu vakada toraks dreni postoperatif ilk günde çıkarıldı. Hastaların ortalama takip süresi 15 ay (1-25 ay) olup, takip dönemlerinde hiç bir hastada nüks görülmedi.

Tartışma

Video yardımcı torakoskopik cerrahi son yıllarda göğüs cerrahisindeki en önemli gelişmedir. VATS'ın çok daha az ağrı, hızlı iyileşme ve daha az komplikasyon oranı sağladığı ayrıca geleneksel yöntemlere kıyasla postoperatif yaşam kalitesini artırdığı rapor edildi(5). 3 yada 4 port gerektiren VATS yaygınlaştığı sırada tek insizyon VATS da alternatif olarak zamanla kullanıma girdi. Tek insizyon VATS, tek küçük insizyon (3-5 cm) aralığından gerçekleştirilir(5). Literatürde birçok yazar terminoloji olarak tek insizyon(sinle incision)VATS yerine uniportal VATS terimini tercih etmiştir. Bizim klinik görüşümüz ise; portun sadece kamera toraks içerisine girerken kullanılıp, sonrasında kamera şaftı üzerine geri çekilerek diğer cerrahi endoskopik tüm enstrümanların yapılan insizyondan ilerletilip kullanılmasından dolayı tek insizyon terimidir (Resim 2). Tek insizyon VATS şu ana kadar minor, major ve karmaşık birçok prosedürde pulmoner ve mediastinal patolojiler için başarıyla kullanılmıştır(6). Rocco ve ark. 10 yıllık deneyimlerinin paylaştıkları yazıda plevral patolojileri olan 644 hastadan %51.1'inde tanı amaçlı uniportal VATS yaptıklarını rapor ettiler, bu çalışma rapor ettikleri diğer uniportal VATS endikasyonları şöyledir: akciğer kanser için torakotomi öncesi ekplorasyon, mediastinal kitle tanısı ve anatomik olmayan wedge rezeksiyon. Aynı çalışmada Rocco ve ark. uniportal VATS'dan sonra düşük mortalite (%0.6) ve morbidite(%2.8) oranı olduğunu ve uniportal VATS sonrası ölümlerin hepsinin plevral efüzyonla ilişkili olduğunu açıkladılar(7). Ismail ve ark. 42 hastada uniportal VATS ile wedge rezeksiyon, major rezeksiyon yada

Tablo 1 Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	
Cinsiyet	
Erkek	53 (%47.3)
Kadın	59 (%52.7)
Yaş	
Hastanede ortalama yatış (gün)	2.3 (1-5)
Operasyon süresi:	
Tanısal prosedürler	26 dk. (20-90)
Operasyon süresi:	
Terapötik prosedürler	53 dk. (35-120)
Komplikasyonlar	
Diafragmatik eventrasyon	2
Masif cilt altı amfizem	2
Pnömotoraks	1

Tablo 2 112 uniportal video-destekli thorakoskopik ameliyatın incelemesi

Prosedürler	n
Tanısal prosedürler (n=25)	
Reaktif lenf nodülü	5
Büyük B hücreli lenfoma	5
Hodgkin lenfoma	2
Lenfoma	2
Kistik lenfanjioma	2
Metastatik lenf nodülü	8
Mediastinal fibroz	1
Terapötik Prosedürler (n=87)	
Timoma	25
Bronkojenik kist	13
Schwannoma	8
Timik hiperplazi	10
Timik kist	7
Perikardial kist	6
Özofageal leiomyoma	4
Matür kistik teratoma	4
Mezotelial kist	2
Liposarkom	2
Lipom	2
Soliter Fibröz Tümör	2
Ganglionöroma	2

anatomik segmental rezeksiyon gerçekleştirdi ve perioperatif sonuçların umut verici olarak değerlendirdiler(8). Bondulich ve ark. retrospektif çalışmayla uniportal VATS yapılan 181 hastayı değerlendirdi. Azalan sıklık sırasıyla raporladıkları uniportal VATS endikasyonları; plörektomi, biopsi, pleurodezis, komplike plevral efüzyon, pnömotoraks, wedge rezeksiyon, lobektomi, perikardial efüzyon, anatomik segmental rezeksiyon, interstisial akciğer hastalığı ve (posterior) mediastinal tümörlerdir(9). Araştırmacılar bu tekniğin avantajlarını şu şekilde özetledi: daha az ağrı, daha az komplikasyonlar, daha kısa hastane kalım süresi, daha az postoperatif morbidite ve mortalite(9). Abu Akar ve ark. büllektomi, pleurektomi, wedge rezeksiyonu, anatomik major akciğer rezeksiyonu, mediastinal tümör, amfizem drenajı ve dekortikasyon tanısıyla 192 hastadan oluşan heterojen hasta grubunda yaptığı uniportal VATS deneyimlerini paylaştı. Postoperatif ilk 4 günde ağrının düşük, 30 günlük mortalitenin 0 olduğunu rapor ettiler.

Uniportal Vats ile yapılan major pulmoner rezeksiyonlar, ilk yapıldığı tarih 2010'dan bu zamana kadar çok popüler olmuştur. Özellikle onkolojik cerrahideki olumlu sonuçları ile uniportal VATS uygulanabilir ve güvenli bir tekniktir(6,11). Fan ve ark. 64 hastada uniportal VATS, lokal ileri küçük hücreli olmayan akciğer kanseri 68 hastada açık torakotomi yapmıştır. Açık torakotomiye kıyasla uniportal VATS ile önemli ölçüde azalmış dren tüpü süresi (4.6 vs. 7.6 gün), hastane kalım süresi(6.1 vs 11 gün) ve daha az komplikasyon oranı elde etmişlerdir(12). Yapılan bir çalışmada, evre I akciğer kanseri hastalarına tek insizyon yada geleneksel VATS (3 yada 4 port) uygulanmış, iki teknik arasında postoperatif hastane kalım süresi, kan kaybı, ameliyat süresi, drenaj süresi, kreatin fosfokinaz (CPKmax), C-reaktif protein(CRPmax), ve postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı bir fark bulunamamış ancak tek insizyon VATS operasyonu geçiren hastalarda daha az ağrı ve analjezik tüketimi rapor elde edilmiştir(13). 99 hastada semiprone po-

zisyonunda uniportal VATS ile yapılan operasyonlarda ameliyat süresi 137.4±47.8 dakika, drenaj süresi 3.0±2.1 gün, postoperatif hastane kalım süresi 4.9±2.3 gün olarak hesap edildi(14). Primer yada spontan pnömotoraks vakalarında uygulanan uniportal VATS ile 3-port VATS'ın kıyaslandığı başka bir çalışmada, postoperatif ağrı ve parestezi uniportal VATS lehine daha az olduğu rapor edildi(15). Mevcut çalışmada 10 yıllık period boyunca uniportal VATS uygulanan hastalar değerlendirildi. Ortalama operasyon süresi diagnostik prosedürlerde 26 dakika (20-90 dakika), terapötik prosedürlerde 53 dakika (35-120 dakika) olarak belirlendi. Operasyon süresinin bu kadar geniş aralıkta olmasının sebebi cerrahi ekibin deneyimi ve hastanın daha önceden geçirdiği cerrahi, aldığı kemoterapi veya radyoterapiye bağlı olabilmektedir. Bu çalışmada yapılan terapötik prosedürlerin(n:87) büyük kısmı timik patolojiler (n:38,%48.3) için yapılmıştır. Minimal invaziv cerrahi tekniklerdeki gelişmeler timektomi ameliyatlarının daha güvenli ve verimli bir şekilde yapılmasını sağlamıştır(16). Uniportal VATS tekniği de timektomi ameliyatları için mantıklı ve güvenilir olduğu gösterilmiştir(17,18). Migliore ve ark 13 hastada tek insizyon VATS ile timektomi ameliyatı gerçekleştirdi, ortalama operasyon süresini 164 dakika (45-275 dakika), hastane kalım süresini ortalama 3 gün(2-5 gün) olarak rapor etmiştir(19). Tacconi ve ark uniportal VATS ile diagnostik amaçlı mediastinal tümörü olan 24 hastada %100 başarı elde ettiğini rapor etmiştir(20). Wu ve ark. mediastinal tümörü olan 40 hastada terapötik amaçlı uniportal VATS gerçekleştirdi ve ortalama insizyon uzunluğunu 3.22±0.79 cm, ortalama postoperatif drenaj süresini ve hastane kalımı sırasıyla 2.10±1.55 gün ve 3.74±1.64 gün olduğunu belirtti. Postoperatif takip dönemini de(1-118 ay) cerrahi prosedüre ait komplikasyon ve tümör nüksü olmadığını belirtti(21). Bu çalışmada ortalama operasyon süresi diagnostik amaçlı operasyonlarda 26 dakika, terapötik amaçlı operasyonlarda ise 53 dakika olduğu tespit edildi. Ortalama postoperatif drenaj süresi 1.3 gün, ortalama postoperatif hastane kalım süresi 2.4 gündür. Sadece 5 hastada postoperatif komplikasyon gelişmiş, mortalite gözlenmemiştir. Takip döneminde(1-25 ay) hiçbir hastada nüks gelişmedi. Tanısal ve mediastinal lenfadenopatileri evreleme amaçlı yapılan uniportal VATS operasyonu morbidite ve mortalite olmadan başarıyla gerçekleştirdi(22). 3 yıllık periodda Delgado ve ark. ilk olarak 3 port VATS daha sonra 2 port ve son yılda tek-port VATS ile 200 vakada lenfadenektomi yaptılar. Raporlarında en iyi görüntünün 2 ve 3 port ile yapılan VATS'a kıyasla tek-port yaklaşım ile elde edildiğini belirttiler(23). Bu çalışmada primeri meme kanseri olan 5 vakada ve primeri böbrek kanseri olan 3 vakada, toplam 8 vakada VATS operasyonu ile eksizyonel lenf nodu biopsisi gerçek-

leştirildi. Bu 8 hasta daha sonra onkolojik denetim altında adjuvan kemoterapi aldılar.

Sonuç

Tek insizyon VATS mediastinal patolojilerde tanı tedavi amaçlı kullanılabilir güvenli bir yöntemdir. Kliniğimizde 2009'dan beri azalmış oranda morbidite(%4.5) ve mortalite(%0) ile tek insizyon VATS operasyonları yapılmakta olup, bu sonuçlar neticesinde mediastinal lezyonlar için tek insizyon VATS kullanımını tavsiye ediyoruz.

Kaynaklar

1. Mack MJ, Aronoff RJ, Acuff TE, Douthitt MB, Bowman RT, Ryan WH. Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest. *Ann Thorac Surg* 1992;54:403-9.
2. Shah RD, D'Amico TA. Modern impact of video assisted thoracic surgery. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 6):S631-6.
3. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann Thorac Surg* 2004;77:726-8.
4. Halezeroğlu S, Okur E, Ergene G. Single-incision video-assisted thoracic surgery for an extralobar sequestration in a child. *Innovations (Phila)* 2016;11:64-6.
5. Sihoe AD. The evolution of minimally invasive thoracic surgery: implications for the practice of uniportal thoracoscopic surgery. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 6):S604-17.
6. Mineo TC, Ambrogi V. A glance at the history of uniportal video-assisted thoracic surgery. *J Vis Surg* 2017;3:157.
7. Rocco G, Martucci N, La Manna C, Jones DR, De Luca G, La Rocca A, et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:434-8.
8. Ismail M, Helmig M, Swierzy M, Neudecker J, Badakhshi H, Gonzalez-Rivas D, et al. Uniportal VATS: the first German experience. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 6):S650-5.
9. Bondulich G, Gonzalez Rivas D. Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery, Argentinian experience. *J Vis Surg* 2017;3:60.
10. Abu Akar F, Gonzalez-Rivas D, Ismail M, Deeb M, Reichenshtein Y, Hadas-Halpern I, et al. Uniportal video-assisted thoracic surgery: the Middle East experience. *J Thorac Dis* 2017;9:871-7.
11. Fieira Costa E, Delgado Roel M, Paradela de la Morena M, Gonzalez-Rivas D, Fernandez-Prado R, de la Torre M. Technique of uniportal VATS major pulmonary resections. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 6):S660-4.
12. Fan J, Yao J, Wang Q, Chang Z. Safety and feasibility of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis* 2016;8:3543-50.
13. Hirai K, Takeuchi S, Usuda J. Single-incision thoracoscopic surgery and conventional video-assisted thoracoscopic surgery: a retrospective comparative study of perioperative clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49 Suppl 1:i37-41.
14. Lin Z, Xi J, Xu S, Jiang W, Wang L, Wang Q. Uniportal video-assisted thoracic surgery lobectomy in semiprone position: primary experience of 105 cases. *J Thorac Dis* 2015;7:2389-95.
15. Jutley RS, Khalil MW, Rocco G. Uniportal vs standard three-port VATS technique for spontaneous pneumothorax: comparison of post-operative pain and residual paraesthesia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:43-6.
16. Rückert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: a cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:673-7.

17. Bedetti B, Solli P, Lawrence D, Panagiotopoulos N, Hayward M, Scarci M. Single port video-assisted thoracoscopic thymectomy. *J Vis Surg* 2016;2:149.
18. Caronia FP, Arrigo E, Trovato S, Lo Monte AI, Cottone S, Sgalambro F, et al. Uniportal bilateral video-assisted sequential thoracoscopic extended thymectomy. *J Vis Surg* 2017;3:69.
19. Migliore M, Criscione A, Nardini M, Patti F, Borrata F. Single incision extended video assisted transcervical thymectomy. *J Vis Surg* 2017;3:154.
20. Tacconi F, Rogliani P, Cristino B, Gilardi F, Palombi L, Pompeo E, et al. Minimalist video-assisted thoracic surgery biopsy of mediastinal tumors. *J Thorac Dis* 2016;8:3704–10.
21. Wu CY, Heish MJ, Wu CF. Single port VATS mediastinal tumor resection: Taiwan experience. *Ann Cardiothorac Surg* 2016;5:107–11.
22. Rocco G, Brunelli A, Jutley R, Salati M, Scognamiglio F, La Manna C, et al. Uniportal VATS for mediastinal nodal diagnosis and staging. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:430–2.
23. Delgado Roel M, Fieira Costa EM, González-Rivas D, Fernández LM, Fernández Prado R, de la Torre M. Uniportal video-assisted thoracoscopic lymph node dissection. *J Thorac Dis* 2014;6(Suppl 6):S665–8.

LOMBER DİSK CERRAHİSİNİN KABUSU AORT YARALANMASI: OLGU SUNUMU

AORTIC INJURY WHICH IS A NIGHTMARE OF A LUMBAR DISC SURGERY: A CASE REPORT

Kadir Burhan KARADEM, Ahmet Rifki ÇORA, Mehmet Ali YÜKSEK
Isparta Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

Cite this article as: Karadem KB, Çora AR, Yüksek MA. Aortic Injury Which Is A Nightmare of a Lumbar Disc Surgery: A Case Report. Med J SDU 2019; 26(3): 336-338.

Öz

Lomber intervertebral disk cerrahisinde vasküler yaralanmalar nadir olmakla birlikte bazı komplikasyonları ölümcül olabilmektedir.

51 yaşında erkek hasta prone pozisyonunda posterior yaklaşımla L3-L4 intervertebral disk cerrahisi sırasında arteriyel vasıfta kanama görülmesi üzerine tarafımıza konsülte edildi. Abondan olan kanama görüldü ve acil laparotomi yapıldı. Retroperitonda hematoma izlendi ve ekspozur sağlanarak abdominal aortaya ulaşıldı. Abdominal aortanın posterior yüzeyinde kanama görüldü. Kompresyonla kanama kontrol altına alındı ve hemodinamik stabilite sağlandı. Uygun heparinizasyon sonrası vasküler klemler konuldu. Aortotomi yapılarak posterior duvardaki laserasyon primer onarıldı. Hasta şifa ile taburcu edildi.

Endovasküler yöntemlerin gelişmesi ve kolay ulaşımı günümüzde vasküler komplikasyonlarda sıkça tercih edilen yöntem olmuştur. Hemodinamisi anstabil olan hastalarda ise açık cerrahinin zaman kaybetmeden uygulanması hayat kurtarıcı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Lomber disk cerrahisi, abdominal aort yaralanması.

Abstract

Vascular injuries rarely occur in lumbar intervertebral disc surgery but it may be fatal.

51-year-old male patient was operated for L3-L4 intervertebral disc hernia via posterior approach. After arterial pulsatile hemorrhage was determined, case was referred to our clinic perioperatively for evaluation. Massive hemorrhage was seen and we immediately put some guages on the field and turn the patient in supine position and emergency laparotomy was performed. Retroperitoneal hematoma was observed and abdominal aorta was reached by providing exposures. Bleeding occurred on the posterior surface of the abdominal aorta. Bleeding was controlled by compression and hemodynamic stability was achieved. Vascular clamps were placed after applying appropriate heparine. Laceration of posterior wall of aortotomy was repaired. After proper heamostasis, operation terminated without any complications. Patient admitted to intensive care unit and after follow up the patient was discharged without any complications. Today, endovascular systems preferred and successful approaches were performed in some cases. But in hemodynamically unstable patients, open surgery still utmost preferred as a lifesaving procedure.time.

Keywords: Lumbar disc surgery, abdominal aortic injury

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: kbk.karadem@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 12.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 27.08.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

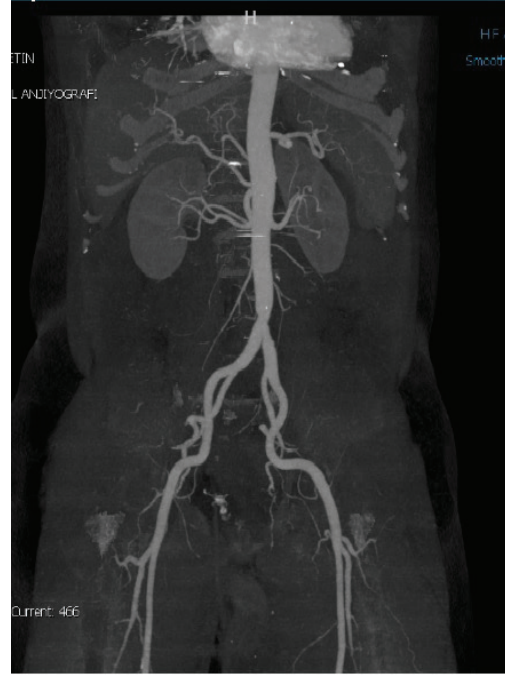
Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Lomber intervertebral disk cerrahisinde vasküler yaralanmalar nadir olmakla birlikte insidansı %0.01-0.05 dir(1). Lomber bölge intervertebral disk cerrahisinde, büyük vasküler yapılara yakın komşuluk nedeniyle, vasküler yapılardaki hasarlar farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Aorta, inferior vena cava(IVC), iliak arter ve ven laserasyonları, arteriovenöz fistüller (AVF), psödoanevrizmalar ve derin ven trombozu(DVT) gibi komplikasyonlardan bazıları hayat kurtarıcı operasyonlar gerektirmekte olup %10' lara varan mortalite bildiren yayınlar mevcuttur(2-3). Biz bu yazımızda fatal seyri olabilen vasküler yaralanma komplikasyonunu sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

51 yaşında erkek hasta belinden sağ bacağına yayılan ağrı, uyuşma ve yol yürüyememe şikayetleri sonrası, manyetik rezonans incelemede L3-L4 intervertebral diskinde sağ protüzyona bağlı sinir köküne bası olması ve medikal tedavi ile rahatlamaması sonucunda posterior yaklaşımla lomber disk cerrahisi operasyonuna alınıyor. Prone pozisyonunda L3-L4 disk cerrahisi operasyonu sırasında intervertebral disk alanından fişkirir tarzda kanama olması nedeniyle kliniğimizce intraoperatif olarak acil şartlarda konsulte edildi. İntraoperatif değerlendirmede, operasyon alanının derininden gelen arteryel vasıfta kanamanın olduğu gözlemlendi. Hasta ivedilikle ikinci bir ameliyat masasına supin pozisyonunda alındı. Hipotansif ve taşikardik olan hastaya anestezi tarafından ivedilikle eritrosit süspansiyonları ve intravenöz (İV) sıvı gönderildi. Göbek üstü ve altı median kesi ile laparotomi yapıldı. Barsak ansları ılık ıslak kompreslerle ekarte edildi. Retroperitona ulaşıldı ve retroperitonda hematoma olduğu gözlemlendi. Retroperiton açılarak abdominal aortaya ulaşıldı. Eksplore edildiğinde iliak bifurkasyonun 2cm kadar proximalinden bir kanama olduğu belirlendi. Yapılan gözlemlerde kanamanın aortanın posterior duvardan kanama olduğu kanaatine varıldı. Kanama kompresyonla kontrol altına alındıktan sonra, laserasyonun proximali ve distali vaskuler teyplerle dönüldü. 5000 unite İV heparin uygulanması ve hemodinamik stabilite sağlanmasının ardından abdominal aorta laserasyonun proksimalden (inferior mezenterik arterin distalinden) ve distalinden kleplendi. Kanamanın posterior duvarda olması nedeniyle transaortik onarım tercih edildi. Aortatomi yapılarak posterior duvardaki laserasyon görüldü. Laserasyon alanı 4/0 prolen kullanılarak tek tek primer olarak onarıldı. Kanama alanı stabilize edildikten sonra aortotomi 4/0 prolen suture ile kapatıldı. Genel kanama kontrolünün ardından batına 2 adet dren konularak hasta anatomik planda kapatıldı. Hastaya operasyon sırasında 4 Ü eritrosit süspansiyonu verildi. Postoperatif anestezi yoğun bakım ünitesine stabil bir şekilde transfer edildi. Postoperatif 1. Ayında kontrol anjiyo bilgisayarlı tomografide ek problem saptanmadı (Resim 1).



Resim 1: Postoperatif Kontrol Bilgisayarlı Anjiyo Tomografi

Tartışma

Lomber disk cerrahisinde vasküler yaralanmalar çok sık gözlenmemekle birlikte, meydana geldiklerinde hayatı tehdit eden bir komplikasyon olabilmektedir. Operasyon sırasında gelişen ani hipotansiyon veya cerrahi alandan gözlenen majör kanama durumunda major vasküler yaralanma akla gelmeli ve hızla tedavi edilmelidir(4). Major vasküler laserasyonlar aort, inferior vena cava, ana iliak arter ve venleri içermektedir(5). Bunun yanında median sakral arter, superior rektal arter, iliak arterin dalları ve iliak venlerin dalları da yaralanabilmektedir. Bunların dışında vasküler komplikasyonlar; psödoanevrizmalar, eşlik eden psödoanevrizma ile birlikte veya yalnız arteriovenöz fistüller ve derin ven trombozudur(6).

Vasküler yaralanmalar anterior ve posterior yaklaşımda görülebilmektedir. Posterior yaklaşım lomber disk cerrahisinde sıklıkla tercih edilen yöntemdir. Bu yolla yaklaşımda vasküler yaralanmalarda genellikle kullanılan cerrahi aletin anterior longitudinal ligamenti penetre ederek retroperitona girmesi gösterilmektedir(7). Vasküler yaralanma olasılığını arttıran birkaç risk faktörü de tanımlanmıştır; Anterior longitudinal ligamentin dejenerasyonu, abdominal radyoterapi, disk çevresindeki fibrozis, redo disk cerrahisi ve ventral disk herniasyonu bunlardan bazılarıdır(8). Yapılan çalışmalarda lomber disk seviyesi olarak en sık L4-L5 cerrahisinde vasküler yaralanmalara rastlanmıştır(1). L3-L4 seviyesinde vasküler yaralanma meydana geldiğinde genellikle abdominal aort ve İVC etkilenmektedir. L4-L5 ve L5-S1 disk cerrahisinde ise sıklıkla iliak arter ve ven yaralanmaktadır(9). Van Zitteren ve

arkaşlarının (10) yaptığı çalışmada laserasyon en sık görülen yaralanma tipi olarak bulunmuş ve arteriyovenöz fistül, psödoanevrizma ve ikisinin birlikte kombinasyonu sıklık sırasına göre sıralanmıştır. En sık yaralanan damarları sırasıyla; ana iliak arter(%51), ana iliak ven(%23), İVC(%9) ve abdominal aorta(%5) olarak rapor etmişlerdir.

Semptom ve bulgular vasküler yaralanmanın şekline ve yerine göre farklılık göstermektedir. Cerrahi sırasında ani hipotansiyon, taşikardi, aktif kanama major vasküler yaralanmayı göstermektedir ve hemen müdahale edilmelidir. Anterior longitudinal ligament ve anterior anulus fibrozus yapılarının elastikiyetinden dolayı aktif kanamanın retroperitoneal alana doğru olabileceği ve akut dönemde bulgu vermeyebileceği bilinmelidir(11). Bu olgularda erken postoperatif dönemde abdominal distansiyon ve rahatsızlık, hipotansiyon seyir, volüm ihtiyacı bulantı ve kusma gibi bulgular görülebilmektedir. Genellikle daha geç dönemde tanı konulan durumlar psödoanevrizma ve AVF lerdir. AVF ler bazı vakalarda kardiyak hastalık veya DVT gibi semptomlar gösterebilir. AVF nin bulguları bacaklarda ödem, üfürüm, alt ekstremitede tek taraflı venöz hipertansiyon ve yüksek debili kalp yetmezliği olabilmektedir(12). Psödoanevrizmalar ise batında şişkinlik, pulsatil kitle ve vertebra korpuslarında erozyon veya rüptüre olursa beklenmeyen şok gibi bulgular gösterebilir.

Hemodinamik olarak stabil olgularda tanıda; doppler ultrason, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve anjiyografi kullanılabilir. Vasküler yaralanmaların tedavisi yaralanmanın şiddetine, lokalizasyonuna, tipine ve hastanın hemodinamik durumuna göre değişmektedir. Abondan kanama sonrası gelişen ani hipotansiyonda acil laparotomi sonrası vasküler yaralanma primer sutureasyon, uç-uç anastomoz veya greft interpozisyonunu gerektirebilir. Aorta ve İVC tamirleri primer suture tekniği ile tamir edilmektedir. Aortadaki yaralanmanın yerine göre arteriyotomi uygulanarak damar içinden posterior duvardaki laserasyonlar tamir edilebilir(7). İVC büyük laserasyonlarına, geçmişte teknik olarak zayıf tamire ve sonrasında tromboza veya pulmoner embolizme neden olmaksızın ligasyon yapılması tercih edilmiştir. Bununla birlikte ilerleyen dönemde kronik venöz yetmezlik, bacak ödemleri ve venöz ulcusla karşılaşmıştır(13). Aortacaval fistüller arteriyotomi veya venotomi sonrası tamir edilebilir veya fistül bağlanarak divize edilebilir. Yüz güldürücü sonuçları nedeniyle endovasküler tedavi yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır(14). AVF ve psödoanevrizmalarda açık cerrahi tekniğe olan ihtiyaç endovasküler tedavilerdeki (kaplı stent, coil uygulaması) gelişim sonrası giderek azalmıştır(12). Bizim vakamızda cerrahi alandan masif fışkırır tarzda kanama olması nedeniyle hastanın hemodinamisinin bozulması beklenmeden hızlıca açık cerrahi teknik seçilmiş ve anestezi tarafından hızlıca kan transfüzyonu yapılmıştır.

Sonuç

Lomber disk cerrahisinde vasküler yaralanmalar hayatı tehdit edici olduğundan dolayı tanının erken koyulması ve hızlı müdahale edilmesi gereken durumlardır. Son yıllarda endovasküler tedaviler düşük morbidite ve mortalitesinden dolayı, seçilmiş endikasyonlu vakalarda tercih edilmektedir. Hemodinamisi anstabil olan veya cerrahi alandan abondan vasıfta kanama görülen hastalarda açık cerrahinin ilk seçenek olarak tercih edilmesi vakit kaybının önlenmesi ve görerek tamir seçeneğinin kullanılabilmesi açısından uygun bir yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Papadoulas S, Konstantinou D, Kourea HP, Kritikos N, Hafterouras N, Tsolakis JA. Vascular injury complicating lumbar disc surgery. A systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2002;24:189-95.
2. Liu Y. Analysis of vascular injury in lumbar spine surgery. *Pak J Med Sci* 2012;28(5):791-794.
3. Luan JY, Li X. A misdiagnosed iliac pseudoaneurysm complicated lumbar disc surgery performed 13 years ago. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:E1594-7.
4. Erkut B, Unlu Y, Kaygin MA, Colak A, Erdem AF. Iatrogenic vascular injury during to lumbar disc surgery. *Acta Neurochirurgica.* 2007;149(5):511-515.
5. Szolar DH, Preidler KW, Steiner H, Riepl T, Flaschka G, Stiskal M, et al. Vascular complications in lumbar disc surgery: report of four cases. *Neuroradiology* 1996;38:521-525.
6. J. Inamasu and B. H. Guiot. Vascular injury and complication in neurosurgical spine surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2006 Apr;148(4):375-87
7. Hong Sung Jung, Dae Jung Kim, Hyo Shin Kim, Ho Kyun Lee, Soo Jin Na Choi, and Sang Young Chung. Vascular Complications Related to Posterior Lumbar Disc Surgery. *Vascular Specialist International* Vol. 33, No. 4, December 2017
8. Bolesta MJ. Vascular injury during lumbar discectomy associated with peridiskal fibrosis: case report and literature review. *J Spinal Disord* 1995;8:224-227
9. Bingol H, Cingoz F, Yılmaz AT, Yasar M. Vascular complications related lumbar disc surgery. *J Neurosurg.* 2004; 100:249-53.
10. van Zitteren M, Fan B, Lohle PN, de Nie JC, de Waal Malefijt J, Vriens PW, et al. A shift toward endovascular repair for vascular complications in lumbar disc surgery during the last decade. *Ann Vasc Surg* 2013;27:810- 819.
11. Döşoğlu M, İş M, Pehlivan M, Yıldız KH. Nightmare of lumbar disc surgery: iliac artery injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2006; 108: 174-177.
12. Düz B, Kaplan M, Günay C, Üstünsöz B, Uğurel MŞ. Iliocaval Arteriovenous Fistula Following Lumbar Disc Surgery: Endovascular Treatment with a Stent-Graft. *Turkish Neurosurgery* 2008; 18; 245-248.
13. Franzini M, Altana P, AnnessiV, LodiniV. Iatrogenic vascular injuries following lumbar disc surgery. Case report and review of the literature. *J Cardiovascular Surg (Torino)* 1987; 28
14. Biasi GM. Aortocaval fistula: a challenge for endovascular management. *J Endovasc Surg* 1999; 6: 378

RUTİN İKİNCİ TRİMESTER SONOGRAFİSİNDE DİASTEMATOMİYELİNİN TEŞHİSİ

DIAGNOSIS OF DIASTEMATOMYELIA DURING ROUTINE SECOND TRIMESTER SONOGRAPHY

Serenat ERİŞ YALÇIN¹, And YAVUZ², Mehmet Özgür AKKURT³, Yakup YALÇIN⁴, Aslım ÇINAR¹, Mekin SEZİK¹

¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

² T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hast. Eğt. ve Araş. Hast., Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD

³ Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

⁴ Isparta Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Cite this article as: Eriş Yalçın S, Yavuz A, Akkurt MÖ, Yalçın Y, Çınar A, Sezik M. Diagnosis of diastematomyelia during routine second trimester sonography. Med J SDU 2019; 26(3): 340-342.

Öz

Diastematomiyeli, spinal kordun uzunlamasına yarılmasıyla ortaya çıkan, fibröz veya kemik bir septum ile ayrılabilen iki hemikord oluşumuna neden olan, nadir bir okült spinal disrafizm'dir. Diastematomiyeli izole olabileceği gibi, miyelomeningosel, meningocele, spinal lipom, dermal sinüs, vertebral cisimlerin diğer segmental anomalileri veya visseral malformasyonlar gibi diğer disrafizmlerle ilişkili olabilir. Bu malformasyonun izole formu, iyi prognoza sahiptir. Bu nedenle, diastematomiyeli saptandığında doğru ebeveyn danışmanlığı sağlamak için, diğer anomalileri dışlamak adına prenatal değerlendirme dikkatle yapılmalıdır. Dikkatli sonografik inceleme ile diastematomiyeli'nin prenatal tanısı mümkündür. Spinal kanalda ekstra ekojenik posterior odak saptanması, bu durum için oldukça spesifik bir prenatal işaretidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), diğer ilişkili malformasyonları dışlamak için faydalıdır. İzole diastematomiyeli, çok az veya ilişkisiz defisit ile ortaya çıkabilir. Bu olgu sunumunda biz, rutin ikinci trimester sonografisinde tespit edilen izole bir diastematomiyeli olgusunu sunduk.

Anahtar Kelimeler: Diastematomiyeli, disrafizm, spinal kanal, prenatal tanı

Abstract

Diastematomyelia is a rare form of occult spinal dysraphism that is caused by longitudinal clefting of the spinal cord, which results in the formation of two hemicords that may or may not be separated by a fibrous or bony spur. Diastematomyelia may be isolated or associated with other dysraphisms such as myelomeningocele, meningocele, spinal lipoma, dermal sinus, other segmental anomalies of the vertebral bodies or visceral malformations. The isolated form of this malformation has a favorable prognosis. Thus to provide accurate parental counseling, prenatal evaluation should be done carefully to exclude other anomalies. Prenatal diagnosis of diastematomyelia is possible with careful sonographic examination. Detection of an extra echogenic posterior focus in the spinal canal is a highly specific prenatal sign for this condition. Magnetic resonance imaging (MRI) is beneficial to exclude other associated malformations. Here we present a case of diastematomyelia detected at routine second trimester sonography.

Keywords: Diastematomyelia, dysraphism, spinal canal, prenatal diagnosis

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: serenateris@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 14.08.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 09.01.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Diastematomyeli, spinal kordun uzunlamasına yarılmasıyla ortaya çıkan, fibröz veya kemik bir septum ile ayrılabilen iki hemikord oluşumuna neden olan, nadir bir okült spinal disrafizmdir (1,2). Kesin etiyojisi bilinmemekle birlikte, intrauterin hayatın ilk günlerinde notokord'un anormal gelişimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (3). Diastematomyeli izole olabileceği gibi, miyelomeningosel, meningosel, spinal lipom, dermal sinüs, vertebral cisimlerin diğer segmental anomalileri veya viseral malformasyonlar gibi diğer disrafizmlerle ilişkili olabilir (4). Bu malformasyonun izole formu iyi prognoza sahiptir (1-4). Burada rutin ikinci trimester sonografisinde tespit edilen izole bir diastematomyeli olgusu sunulmaktadır.

Olgu

22 yaşında, gravida 1, para 0 hasta 21. gebelik haftasında rutin sonografik taramaya alındı. Maternal obstetrik ve medikal öyküde özellik yoktu. Ultrasonografik incelemede torasik bölgede hiperekojenik 11x9 mm'lik kitle saptandı (Şekil 1). Asimetrik hafif lateral ventrikülo-megali de gözlemlendi. Başka bir anormallik tespit edilmedi. Diğer disrafizmleri dışlamak için fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapıldı. MRG'de, spinal kanalda genişleme ve spinal kordda bölünme izlendi. Distal torakal bölgede bir kemik septum ile ayrılan iki hemikord saptandı (Şekil 2). Maternal serum alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri normal sınırlardaydı. Ön tanıda izole diastematomyeli düşünüldü. 23,30 ve 36. haftalarda yapılan takip muayenelerinde, lateral ventrikül çapı ve omurganın görünümünde değişiklik olmaksızın normal fetal büyüme izlendi. 39. haftada, 3300 gr ağırlığında ve 1-5. dakikada APGAR skoru

8 ve 10 olan erkek bebek normal vajinal yolla doğurtuldu. Postnatal görüntüleme torasik diastematomyeli'nin prenatal tanısını doğruladı. Yenidoğan muayenesinde vertebral kolonu örten cilt intakt görünümde ve nörolojik muayene olağandı, bu bölgede lokalize tüylenme artışı mevcuttu. Yenidoğan pediatri ve beyin cerrahisi bölümleri tarafından takibe alındı.

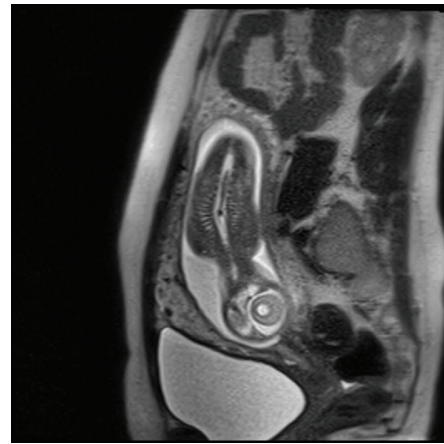
Tartışma

Diastematomyeli tüm konjenital spinal anomalilerin % 4-9'unu oluşturur (5). İki tip diastematomyeli tanımlanmıştır: Tip 1 diastematomyeli, her hemikord kendi dural kılıfına sahiptir, Tip 2 diastematomyelide ise hemikordlar ortak bir dural kılıfla kaplıdır (1-5). Çoğu olguda, lezyonlar, omurganın alt torasik ve üst lomber kıvrımlarında bulunur (5). Ek olarak, diastematomyeli'nin kız fetüslarda daha sık gözlemlendiği rapor edilmiştir (6).

Diastematomyelinin sonografik özellikleri arasında, koronal düzlemde spinal kanalın genişlemesi ile aksiyal planda anterior ve posterior duvarlar arasındaki spinal kanal ve etkilenen spinal segmenti örten sağlam deri ve yumuşak dokular arasında geçiş yapan ek bir ekojenik odak yer alır (5, 6). Diastematomyeli ayırıcı tanısında izole meningosel, intraspinal lipom ve diğer kapalı disrafizm tipleri yer alır (7). Ayrıca prognozu olumsuz yönde etkileyen eşlik edebilecek diğer anomaliler açısından da detaylı araştırma yapılmalıdır. Prognoz ve danışmanlığın değişeceği diğer nöral tüp defektleri ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalı ve lezyonun üzerinde uzanan sağlam deri, normal maternal serum AFP ve diğer intrakranial bulguların (limon, muz bulgusu gibi) olmaması durumunda izole diastematomyeli lehine düşünülmelidir (1-4). Fetal MRG, spinal kanal ve iki hemikordun



Şekil 1: Torasik spinal kanalda izlenen ekojenik odakın sonografik görünümü



Şekil 2: Distal torasik bölgede diastematomyeliyi gösteren fetal MRG görüntüsü

büyükliğini ve myelomeningosel, tethered kord ve lipom gibi malformasyonları araştırmak için ikinci basamak görüntüleme yöntemidir. Spinal kord ve konus medullaris T2 sekanslarda açıkça görülürken, eğer bir kemik düzensizliği/septum varsa yine T2 sekanslarda hipointens bir yapı olarak görülecektir (1). Eşlik eden spinal kord anomalilerini saptamada diğer yardımcı yöntemler arasında maternal serum AFP ve yanı sıra amnion mayi AFP ve asetilkolinesteraz seviyeleri yer alır. İzole olgularda bu seviyelerin normal olması beklenir (8). Bildirilen vakalarda karyotip incelemelerde herhangi bir patoloji saptanmamıştır (1-8). Bizim olgumuz prenatal dönemde amniosentez işlemi kabul etmediğinden amnion mayi AFP-asetilkolinesteraz düzeyleri ve karyotip çalışılmamıştır.

Has ve arkadaşlarının çalışmasında tanı sırasındaki ortalama gestasyonel yaş 21.1 ± 3.9 hafta olarak belirtilmiş ancak bir olguda 13. hafta gibi erken dönemde diastematomyeli tespit edilmiştir (4). Sonografideki gelişmeler ve deneyim arttıkça bu anomalilerin tanısı 1. trimester gibi erken dönemlere çekilebilir (9).

Diastematomyelide kutanöz bulgular görülebilir ve en sık gözlenen deri bulgusu olguların % 56'sında görülebilen üstteki cildin hipertrikozudur. Kapiller hemangiyom (% 26), dermal sinüsler (% 22) ve subkutanöz lipomlar (% 11) da artan sıklıkta tespit edilmiştir (1-3).

Diastematomyeli olgularında hastalar asemptomatik olabilir (% 50) ya da semptomlarla ve tethered kord sendromunu düşündüren ilerleyici nörolojik defisitlerle birlikte olabilirler. Bireysel semptomlar ve nörolojik defisitler arasında sırt ve ekstremitte ağrıları, yürüme bozuklukları, mesane ve bağırsak disfonksiyonu, motor zayıflıklar ve alt ekstremitelerde duyu defisitler, ilerleyici spinal deformite skolyoz, çarpık-ayak deformitesi ve sempatik distrofi sayılabilir (1-3,10). İzole diastematomyelinin cerrahi onarım ile mükemmel bir prognozu vardır, buna karşılık kifoskolyoz gibi ilişkili nöral tüp anormalliklerine sahip vakalar, ilişkili anormalliğin şiddetine bağlı değişken prognoza sahiptir. Nörolojik fonksiyon kaybını önlemek için cerrahi tedavi gereklidir ve genellikle yaşamın ilk yılında elektif olarak gerçekleştirilir (5). Bu nedenle olguların erken tanınması ve takibi önem kazanmaktadır.

Sonuç olarak, dikkatli sonografik inceleme ile diastematomyelinin prenatal tanısı mümkündür. Spinal kanalda ekstra ekojenik posterior odak saptanması, bu durum için oldukça spesifik bir prenatal işarettir. MRG, diğer ilişkili malformasyonları dışlamak için faydalıdır. İzole diastematomyeli, çok az veya ilişkisiz defisitlerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle, diastematomyeli saptandığında doğru ebeveyn danışmanlığı sağlamak için,

diğer anomalileri dışlamak adına prenatal değerlendirme dikkatle yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Sonigo-Cohen P, Schmit P, Zerah M, Chat L, Simon I, Aubry MC, et al. Prenatal diagnosis of diastematomyelia. *Childs Nerv Syst* 2003;19(7-8):555-60.
2. Allen LM, Silverman RK. Prenatal ultrasound evaluation of fetal diastematomyelia: two cases of type I split cord malformation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):78-82
3. Turgal M, Ozyuncu O, Talim B, Yazicioglu A, Onderoglu L. Prenatal diagnosis and clinicopathologic examination of a case with diastematomyelia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2013;53(4):163-5
4. Has R, Yuksel A, Buyukkurt S, Kalelioglu I, Tatli B. Prenatal diagnosis of diastematomyelia: presentation of eight cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30(6):845-9
5. Api O, Akil A, Ünal O. Prenatal Diagnosis of Fetal Diastematomyelia: Presentation of Two Cases. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2009; 10: 124-7
6. Li SL, Luo G, Norwitz ER, Wang C, Ouyang S, Wen HX, et al. Prenatal diagnosis of diastematomyelia: a case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 2012;40(5):301-5
7. Sepulveda W, Kyle PM, Hassan J, Weiner E. Prenatal diagnosis of diastematomyelia: case reports and review of the literature. *Prenat Diagn* 1997;17(2):161-5
8. Cheng B, Li FT, Lin L. Diastematomyelia: a retrospective review of 138 patients. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(3):365-72
9. Eleftheriades M, Grigoriadis C, Sotiriadis A, Botsis D, Konstantinidou A, Souka AP. Intracranial translucency and spinal cord defects: early prenatal diagnosis of diastematomyelia. *J Ultrasound Med* 2013;32(9):1676-7
10. Biri AA, Turp AB, Kurdoğlu M, Himmetoğlu O, Tokgöz Ercan N, Balci S. Prenatal diagnosis of diastematomyelia in a 15-week-old fetus. *Fetal Diagn Ther* 2005;20(4):258-61

TİROİDİN PRİMER MALİGN TERATOMU: OLGU SUNUMU

PRIMARY MALIGNANT TERATOMA OF THYROID GLAND: CASE REPORT

Gamze ERKİLİNÇ, İbrahim Metin ÇİRİŞ, Nermin KARAHAN, Özlem DURAK
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji ABD, Isparta

Cite this article as: Erkilinç G, Çiriş İM, Karahan N, Durak Ö. Primary Malignant Teratoma Of Thyroid Gland: Case Report. Med J SDU 2019; 26(3): 344-347.

Öz

Tiroidin primer malign teratomu oldukça nadir görülen bir tümördür. Literatürde olgu sunumu ve olgu serileri olarak bildirilmiştir. Malign tiroid teratomları oldukça agresif seyirli tümörlerdir. Bu olgu sunumunda histopatolojik bulgular ve immünohistokimyasal yöntemler ile tanısını koyduğumuz 39 yaşında kadın hastadaki tiroidin primer malign teratomunu sunmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Tiroid, malign teratoma, primer

Abstract

Primary malignant teratoma of thyroid gland is a rare neoplasm. There are case reports and case series in the literature. Malignant teratoma of thyroid gland was reported to be an aggressive neoplasm. In the current case report we aimed to present a 39 years old woman with malignant thyroid teratoma diagnosed with histopathologic and immunohistochemical methods.

Keywords: Thyroid, Malignant Teratoma, Primary

Giriş

Teratomlar sıklıkla over ve testiste görülmekle birlikte daha az sıklıkta mediastende, retroperitonda ve daha da nadir olarak santral sinir sistemi, karaciğer, nazal sinüs, servikal bölge ve tiroidde görülür (1). Teratomlar, ektoderm, mezoderm ve endoderm ait 3 germ tabakasını da içeren germ hücreli tümörlerdir (2, 3). Çocukluk döneminde görülen ekstragonadal teratomlar genellikle benign olarak bildirilmiştir (3, 4, 5). Tiroidin primer malign teratomu bir çalışmada 19 vaka, başka bir çalışmada 14 vaka olarak bildirilmiştir (6, 7). Biz de kliniğimizde ilk defa tanısını koyduğumuz, oldukça nadir olarak görülen tiroidin primer malign teratomasının sitolojik ve histopatolojik bulgularını sunmayı amaçladık.

Olgu

39 yaşında kadın hasta 1 ay önce boyunda şişlik şikayeti ile hastanemize başvurdu. Hastanın geçmişte aldığı bir tedavi ve aile öyküsü yoktu. Fizik muayenede tiroid palpable olarak izlendi. Laboratuvar bulgularından kalsiyum hafif düşük (8 mg/dl) olarak izlenmiş olup tiroid fonksiyonları ve diğer testlerinde anlamlı bir özellik gözlenmedi. Boyun ultrasonografisinde tiroid bezi sağ lob loju ile uyumlu bölgede izohipoekojik iç yapıda sınırları belirgin 17x8 mm ve 16x8 mm boyutlarında 2 adet solid yuvarlak görünümlü lezyon izlenmiş olup tiroid bezi sol lobunda 3 adet birbirine komşu nodüler görünümde solid lezyon gözlenmiştir. Boyunda büyüklüğü submandibular alanlarda sağda yaklaşık 13x5 mm, solda büyüklüğü yaklaşık 17x5 mm boyutlarında olmak üzere her iki servikal zincirde yağ-

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: gamzecerak@gmail.com

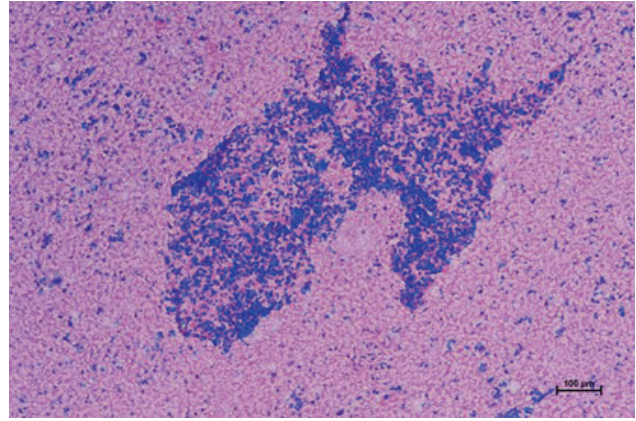
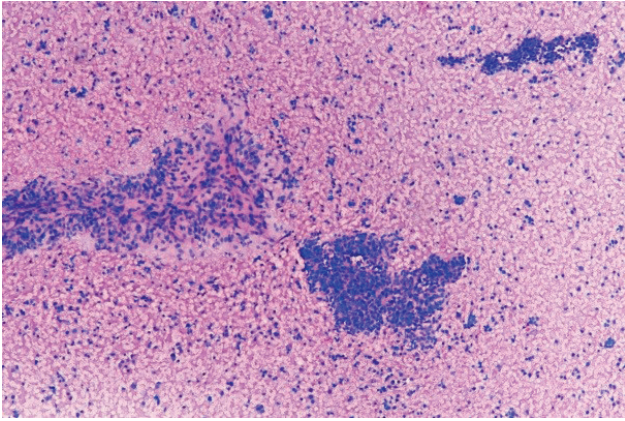
Müracaat tarihi/Application Date: 15.08.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 11.09.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

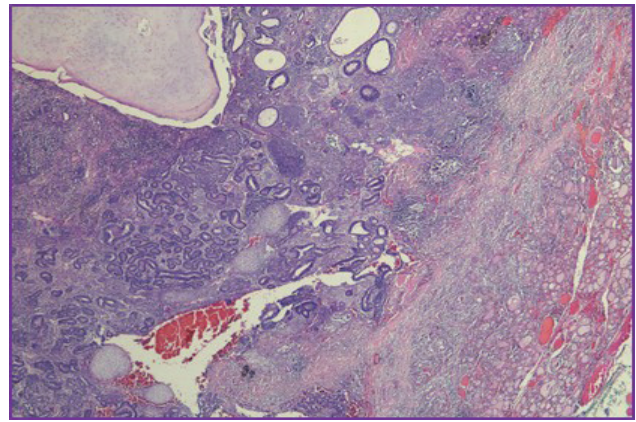
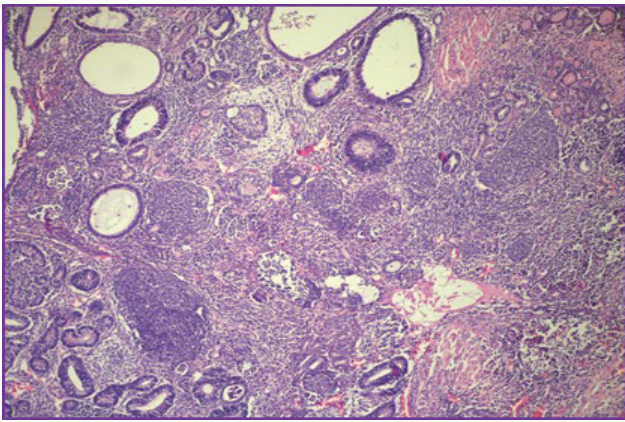
Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

lı hilusu korunmuş çok sayıda lenf nodu gözlenmiştir. Sağ lobda tariflenen solid lezyonlardan yapılan ince iğne aspirasyon biyopsisine ait yayma preparatları kliniğimizde PAP ve Giemsa boyaları ile boyandıktan sonra mikroskopik incelemede sellüler, sıkışma artefaktı gösteren, koyu nükleuslu, sitoplazması seçilemeyen tabakalar oluşturmuş atipik hücre grupları izlenmiştir. Arada lenfosit, apoptotik cisimcikler ve hücre kırıntıları içeren histiyositler görülmüş olup olgu lenfoid malignite veya epitelyal malignite yönünden kuşkuludur olarak rapor edilmiştir (Resim 1, 2). Sitoloji raporu sonucu ile hastaya uygulanan total tiroidektomi materyalinde makroskopik olarak sağ lobda lokalize 5x4x3,5 cm ölçülerinde sağ lobu tama yakın dolduran cerrahi sınıra bitişik düzensiz sınırlı yer yer çevresinde bütünlüğü bozulmuş kapsül benzeri yapı bulunan solid beyaz renkli, kistik kanamalı alanlar içeren tümöral lezyon izlendi. İstmus ve sol loba ait kesit-

lerde özellik izlenmedi. Materyalin tamamı örneklendi. Mikroskopik incelemede komşuluğunda lenfositik tiroiditis ile uyumlu alanlar izlenen arada matür kıkırdak dokusu, benign görünümde gland yapıları, hiposellüler miksoid görünümde alanlar izlenen çoğu alanda küçük hiperkromatik nükleuslu sellüler görünümde belirgin bir patern göstermeyen solid hücre gruplarından oluşan tümör odakları dikkati çekti (Resim 3, 4). Tümörde birkaç odakta rozet benzeri yapılar gözlemlendi. 40x'lik büyütmede 4 odaktan fazla immatür alan izlendi (Resim 5). Vasküler boşluk invazyonu dikkati çekti. İmmünohistokimyasal çalışmada TTF-1, CK7, CK20, CD34, CDX2, PanCK, sinaptofizin ile tümörde farklı alanlarda boyanma gözlemlendi. Tiroglobulin ile tümör komşuluğunda izlenen normal tiroid dokusunda boyanma izlendi (Resim 6). Ki67 ile en yoğun olduğu alanda %25 nükleer ekspresyon izlendi.

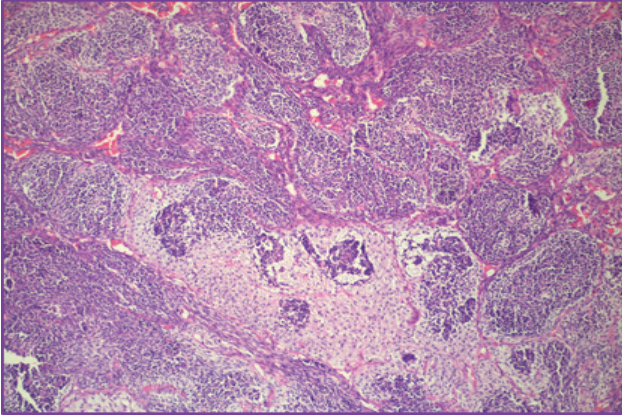


Resim 1-2: İnce iğne aspirasyon biyopsisine ait yayma preparatlarda ezilme artefaktı gösteren, natüri net olarak seçilemeyen, yer yer farklı morfolojide hücre grupları (Giemsa, 100x).

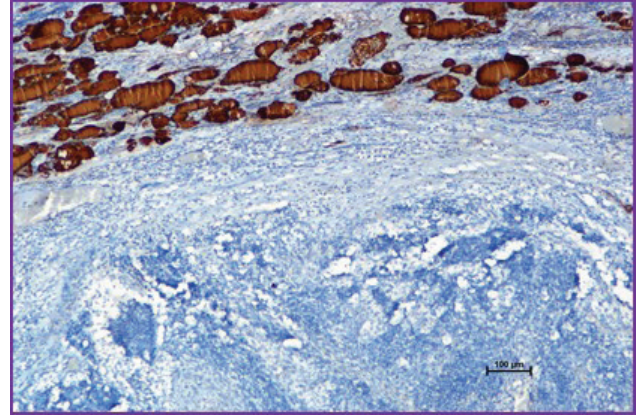


Resim 3: Solid hücre grupları, teratoma ait kolumnar epitelle dōşeli gland yapıları (H&E, 100x).

Resim 4: Normal tiroid dokusu komşuluğunda solid hücre grupları, matür kıkırdak dokusu, kolumnar epitelle dōşeli gland yapıları (H&E, 20x).



Resim 5: Tümörde izlenen yaygın immatür odaklar (H&E, 100x).



Resim 6: immünohistokimyasal olarak çalışılan Tiroglobulin ile tümör komşulundaki normal tiroid dokusunun yaygın ekspresyonu (100x).

Tartışma

Primer tiroid teratomlarının çoğu 1 yaşından küçük infantlarda görülür (2,8). Erişkinde ilk malign tiroid teratoma 1954 yılında bildirilmiştir (9, 10, 11). Malign teratomlar genellikle orta yaş kadınlarda izlenir (7). Malign tiroid teratomları agresif tümörlerdir (2, 5). Literatürdeki 14 malign tiroid teratoma vakasının sadece 8 tanesinde histolojik örnekleme yapılabilmektedir (11). WHO 2017 Sınıflamasında tiroid tümörleri yeniden sınıflandırılmış olup germ hücreli tümörler benign teratoma (grade 0-1), immatür teratoma (grade 2), malign teratoma (grade 3) olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır (12). WHO 2017'de 109 adet teratomanın bildirildiği bir seride tümörlerin 62'si matür, 29'u immatür, 18'i malign teratoma olup malign teratomaların 12 tanesi kadın 6 tanesi erkek hastadır (12). Bizimde hastamız orta yaş kadın olup hızlı büyüyen kitle nedeni ile hastaneye başvurmuştur. Hastamızda tiroide ele gelen kitle tespit edilmiş olup başka bir semptom, klinik bulgu izlenmemiştir. WHO 2017'de malign tiroid teratoma vakalarında tümör boyutu ortalama 8,7 cm olarak bildirilmiştir. Bizim vakamızda tümör 5 cm uzun eksene sahiptir. Tümörün primer tiroide ait olduğunu anlamak için komşuluğunda normal tiroid dokusunu görmek gerekir (12). Bizim vakamızda da tümör komşuluğunda normal tiroid dokusu izlenmiştir. Tiroid teratomaları sınıflanırken grade 0: tamamen matür dokudan oluşur, grade 1: az miktarda immatür komponent gözlenen genel olarak matür görünümde, x40'lık objektifte 1 immatür odak, grade 2: x40'lık objektifte 2-4 immatür odak içeren, grade 3: x40'lık büyütmede 4'ten fazla immatür odak içeren şeklinde sınıflandırılmıştır (12). Bizim olgumuz x40'lık büyütmede 4'ten

fazla immatür odak içermesi sebebi ile malign olarak değerlendirilmiştir. Teratoma olgularında ayırıcı tanıda akla lenfoma, küçük hücreli karsinoma, medüller karsinoma, embriyonel rabdomyosarkoma ve akciğerin metastatik küçük hücreli karsinoması akılda tutulmalıdır. Vakamızın sitoloji preparatlarında da lenfoid bir malignite kuşkusunu dışlanamamıştır. Kesin tanıda immünohistokimyasal çalışma faydalıdır. Tanı alalı 4 ay geçmiş olan hastamız hala hayattadır.

Sonuç

Malign teratoma tiroide nadir olarak görülür. Primer diyebilmemiz için çevresinde normal tiroid dokusunu görmemiz gereklidir. Tiroidin teratomlarında histopatolojik olarak gradeleme yapılmaktadır. Malign teratoma (Grade 3) diyebilmek için kriterler belirlenmiştir. Bu kriterlerin varlığını veya yokluğunu gösterebilmek için tümörün tama yakınının makroskopik olarak örnekleme gerekmektedir. Ayırıcı tanıları akılda tutulmalı immünohistokimyasal çalışmalar ile tanının teyidi sağlanmalıdır.

Kaynaklar

1. Ackerman, L. V. and Rosai, J.: Surgical Pathology. St. Louis, C. V. Mosby, 1974; pp. 182, 254, 338, 541, 727, 857, 1183.
2. Martins T, Carrilho F, Gomes L, Mesquita C, Martins MJ, Carvalho M. Malignant teratoma of the thyroid: case report. Thyroid 2006;16(12):1311-3.
3. Thompson LD, Rosai J, Rosai J, Heffess CS. Primary thyroid teratomas: a clinicopathologic study of 30 cases. Cancer 2000;88(5):1149-58.
4. Djalilian HR, Linzie B, Maisel RH. Malignant teratoma of the thyroid: review of literature and report of case. Am J Otolaryngol 2000;21:112-5.
5. Riedlinger WF, Lack EE, Robson CD, Rahbar R, Nose V. Primary thyroid teratomas in children: a report of 11 cases with

- a proposal of criteria for their diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:700-6.
6. Hamid R. Djalilian, MD, Bradley Linzie, MD, and Robert H. Maisei MD: Malignant Teratoma of the Thyroid: Review of Literature and Report of a case. *American Journal of Otolaryngology*, Vol 21, No2, 2000;pp112-115.
 7. Buckley NJ, Burch WM, Leight GS: Malignant teratoma in the thyroid gland of an adult: A case report and review of the literature. *Surgery* 1986;100:932-937.
 8. Branzelli MC, Vanlemmens L, Lecomte-Houcke M, Demaille MC. Malignant germinal tumors of thyroid: Two cases involving immunohistochemical and ultrastructural studies. *Ann Pathol* 1992;12:9.
 9. Bhalla S, Masih , Rana RS. Teratomas of rare sites: a review of ten cases. *J Indian Med Assoc* 1991;89:291-294.
 10. Goeau-Brissonnier O, Tavakoli R, Franc B, et al. Primary malignant teratoma of the thyroid in adults. *J Chir (Paris)* 1989;126:1-4.
 11. Bowker CM, Whittaker RS: Malignant teratoma of the thyroid: Case report and literature review of thyroid teratoma in adults. *Histopathology* 1992;21:1-83.
 12. World Health Organization classification 2017; pp 139-141.



PARKİNSON HASTALIĞINDA NÖROİNFLAMASYONUN ROLÜ

THE ROLE OF NEUROINFLAMMATION IN PARKINSON'S DISEASE

Elif TAŞDEMİR

Dr. Ali Kemal Belviranlı Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Cite this article as: Taşdemir E. The Role of Neuroinflammation in Parkinson's Disease. Med J SDU 2019; 26(3): 348-352.

Öz

Parkinson Hastalığı (PH), substantia nigra pars compacta'daki dopaminerjik nöronların progresif kaybı, striatal dopamin seviyesinde azalma ve dopaminerjik liflerin kaybıyla karakterizedir. PH'ındaki nöronal dejenerasyon sürecinde; oksidatif stresin, aktive edilmiş mikroglia hücrelerinin ve nöroinflamasyonun rolü olduğu bilinmektedir. Mikroglial aktivasyon; proinflamatuar sitokinler, reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi zararlı maddelerin salıverilmesine neden olarak dopaminerjik nöron dejenerasyonundan genellikle sorumlu tutulmaktadır. PH, yoğun araştırma konusu olmasına rağmen hastalığın patogenezinde yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Dolayısıyla, bu süreci tamamen önleyen bir tedavi de bulunamamıştır. Bu derlemede, PH patogenezinde yer alan nöroinflamasyon süreçleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, nöroinflamasyon, mikroglia

Abstract

Parkinson's disease (PD) is characterized by the loss of nigral dopaminergic neurons, loss of striatal dopaminergic fibers and reduction of the striatal dopamine levels. It is known that oxidative stress, activated microglial cells and neuroinflammation are in neurodegeneration process of PD. Microglial activation is most likely responsible for dopaminergic neuron degeneration through the release of harmful substances such as proinflammatory cytokines, reactive oxidative species and nitrogen species. Although a issue dense search, the mechanisms underlying patogenesis of PD have been incompletely understood. Therefore, treatment exactly prevent the duration, has not discovered. In the present review, neuroinflammation processes are located in the pathogenesis of PD, are aimed.

Keywords: Parkinson's disease, neuroinflammation, microglia

Giriş

Parkinson Hastalığı (PH), 65 yaş üzeri kişilerde en sık görülen ikinci nörodejeneratif bozukluktur (1, 2). Nigral dopaminerjik nöron kaybıyla karakterize olan (3-8) bu hastalığın tedavisi semptomlara yönelik yapılmaktadır. PH tanısındaki temel zorluk, hastaların nigrostriatal dopaminerjik nöronlarının yarısından fazlası hasara uğrayana kadar tipik motor semptomların görülmemesidir (9). Ayrıca, hastalığın patogenezinde rol alan substantia nigra (SN) nöronlarının dejenerasyonu

olmasının sebebi tam olarak anlaşılmadığı için bu süreci tamamen önleyen bir tedavi de bulunamamıştır. PH ile mücadele etmek için çok az sayıda ilaçla tedavi yöntemi vardır ki, kullanılan bu ilaçlar da maalessel ileriki aşamalarda ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Bu sebeple PH patogeneziyle ilgili çalışmalar yoğun olarak yapılmaktadır.

Birçok nörolojik hastalığın patogenezinde inflamasyonun önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bir derlemede, beyin hücrelerinin stres ve akut olaylar karşısında

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: eliftsdmr42@gmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 25.07.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 18.09.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

nöroinflamasyonu tetiklemeyle, inflamasyon yanıtını daha da alevlendirdiği belirtilmiştir (10). Bu derlemede PH'nın patogenezinde yer alan nöroinflamasyon süreçleri ve önemi açıklanmaya çalışılmaktadır.

Parkinson Hastalığında Nöroinflamasyon

Kronik hastalıklardaki çoğu semptomların enflamatuar yollardaki disregülasyonun bir sonucu olduğu belirtilmiştir (11). İnsan, hayvan çalışmaları (12,13) ve terapötik çalışmalar, PH'ında bir nöroinflamatuvar kaskadının varlığını desteklemektedir (13).

Bu hastalıkta, çevresel toksinler ve genetik faktörleri kapsayan çeşitli mekanizmaların striatum ve SN'da nöronal hasarı başlattığı ve nöroinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunun da bu nörodejeneratif süreci kötüleştirdiği bildirilmiştir (14). Ayrıca, farelerde ve dopaminerjik nöron kültüründe lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonucunda oluşan nöroinflamasyonun, dopaminerjik nöron ölümüyle ve α -sinükleinin çözünmeyen sitoplazmik içeriğinin nigral nöronlarda birikimiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (15).

PH bulunan kişilerin SN'larında, proinflamatuvar mediyatörlerin ekspresyonunda artışla beraber, aktive edilmiş mikroglia hücreleri (6) ve T lenfositleri tespit edilmiştir (6,16). Son zamanlardaki bulgulara göre; tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), prostaglandin E2 (PGE2), nitrik oksit (NO), serbest radikaller ve diğer aktive edilmiş immun hücrelerin ürünleri gibi çok sayıda inflamatuvar mediyatör, birçok Parkinson modelinde nigral dopamin üreten nöronların dejenerasyonunda rol oynamaktadır (16). Duke ve ark. PH ve kontrol vakalarındaki SN'nin lateral tabakasındaki gen ekspresyonu düzeylerini karşılaştırmışlar ve çalışmalarında; mitokondrial elektron transportu zincirindeki subünitleri ve proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin ekspresyonunda artış gözlemlendiğini belirtmişlerdir (17). Ayrıca deksametazon gibi antiinflamatuvar ilaçların 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) ve LPS'nin indüklediği toksisiteye karşı nöroprotektif etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (16). Epidemiyolojik çalışmalara göre; kronik olarak non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımının hastalarda Alzheimer ve Parkinson gelişmesi riskinin daha az olduğu rapor edilmiştir (18). Buna ek olarak, bir derlemede İbuprofen kullanımının PH gelişmesi riskini azaltabileceği belirtilmiştir (9). Bununla birlikte, ibuprofenin ratlarda rotenonun indüklediği motor ve depresif davranış üzerine etkisini araştıran Zaminelli ve ark. ilacın bu bozuklukları geri çevirdiğini göstermişlerdir (19).

Normal fizyolojik şartlar altında, aktive edilmiş T ve B- lenfositler santral sinir sisteminde yüksek miktarda bulunmaktadır. Santral sinir sistemindeki enfeksiyon

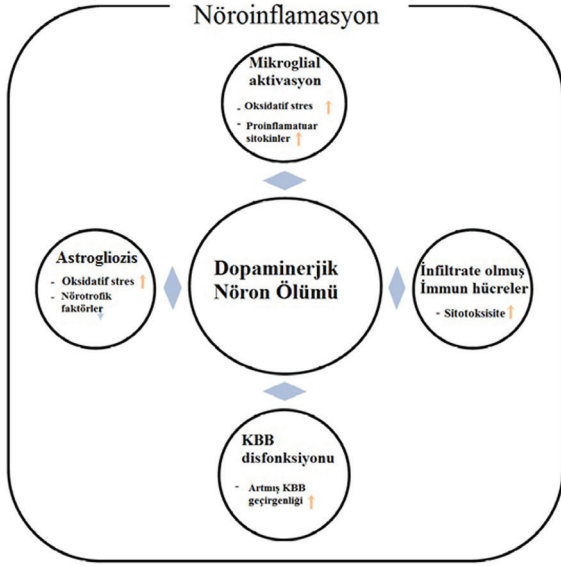
veya yaralanmanın ardından glial hücreler tarafından interlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır. Santral sinir sistemindeki bu akut nöroinflamasyonun yaralanma veya enfeksiyondan sonra gelişen homeostazi açısından yararlı olduğu düşünülmektedir. Ancak kronik nöroinflamasyonun santral sinir sistemini hasara uğrattığı ve reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir (20). Chung ve ark. (2010) yaptığı bir çalışmada; MPTP'nin indüklediği Parkinson modelinde farelerin SN'larında TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiş ve bunun dopaminerjik nöronların ölümüne sebep olabileceği bildirilmiştir (21). Bununla ilişkili olarak; TNF sinyalizasyonunu bloklamak için yapılan dominant negatif TNF aşırı ekspresyonunun, 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) ile indüklenen hücre ölümünde nöronları etkili şekilde koruduğu gösterilmiştir. Ayrıca interlökin-18'i geçersiz olan farelerde MPTP uygulamasının dopaminerjik nöron kaybını azalttığı da gösterilmiştir (7).

PH'ındaki T hücrelerinin beyin infiltrasyonunun astrogliozisten önce, mikroglial aktivasyondan sonra olduğu belirtilmiştir. Buna ek olarak; TNF- α , IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinlerin toksik reaktif türler üreten indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) veya COX-2 enzimlerinin ekspresyonunu indükleyebilmektedir (15). Parkinsonlu bireylerden alınan beyin örneklerinin post mortem incelemelerinde, iNOS ve COX-2 gibi inflamasyonla ilişkili enzimlerin bulunduğu belirtilmiştir (9). Yapılan bir çalışmaya göre; PH'ında ventral midbrain'deki COX-2 ekspresyonunun kontrole göre 3 kat arttığı bulunmuştur. Bunun yanı sıra, post mortem çalışmalarda COX-2'nin majör enzimatik ürünü olan PGE2'nin kontrol dokusuna kıyasla Parkinson belirtisi gösteren beyin dokusunda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (22). Liberatore ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, MPTP uygulanan farelerde iNOS miktarında artma ve iNOS geni olmayan mutant farelerin MPTP'nin indüklediği dopaminerjik nöron dejenerasyonuna karşı koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir. Diğer bir ifadeyle, iNOS'un MPTP'nin indüklediği dejenerasyonu tetiklediği rapor edilmiştir (23).

Mikroglia ve Parkinson Hastalığı

Mikroglialar, santral sinir sistemindeki yerli makrofaj olarak bilinen (24) nöroinflamatuvar hücrelerdir (22). Bu hücrelerin yüksek yoğunlukta olduğu beyin bölgelerinde midbrain dopaminerjik nöronlar bulunmaktadır (25). Enfeksiyon, doku hasarı, toksik protein birikimi gibi tetikleyici sinyaller mikroglia aktivasyonuna neden olmaktadır. Proinflamatuvar sitokinleri üreten aktive edilmiş mikroglia, aynı zamanda ROT'un ana kaynağıdır (26). Glial-aktivasyon kaynaklı oksidatif stres ve enflamatuar moleküllerin hayvan modellerindeki ve

Parkinson hastalarındaki dopaminerjik nöron ölümünde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu mekanizma; mikroglial aktivasyon, reaktif astrositler, hasarlanmış kan beyin bariyeri ve sızan periferik immun hücrelerden oluşmaktadır (Şekil-1) (27).



Şekil-1: PH'daki nöroinflamatuvar proseslerin şematik gösterimi. Chung YC 2010 (27)'den modifiye edilmiştir. (KBB: Kan beyin bariyeri)

İnflamasyon ve PH arasındaki ilişki ilk kez 1988 yılında McGeer ve arkadaşlarının postmortem çalışmasında PH olan kişilerdeki SN bölgesinde aktive edilmiş mikroglia varlığının gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır (26, 28). Ancak, Parkinson sendromlarındaki mikrogliazisi tetikleyen uyarılar tam olarak bilinmemektedir (14).

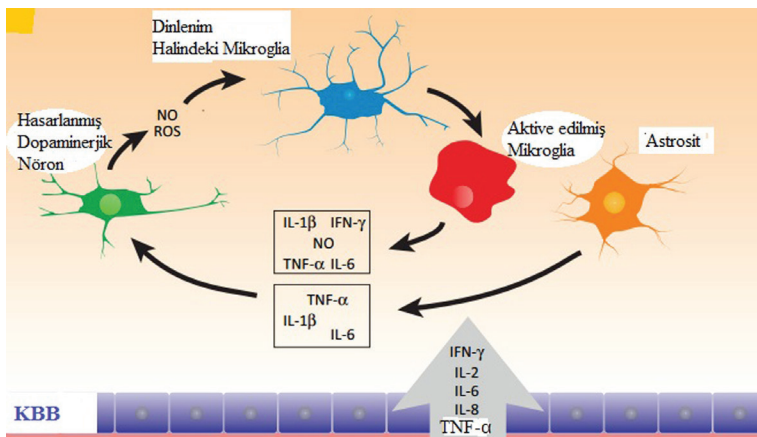
Reaktif mikrogliazis ve daha az olmak üzere astrogliazis PH'nın belirleyici özelliklerindedir (29). Klasik

mikroglia aktivasyonu; nöronları yaralanmaktan korumakta, beyindeki homeostaz (7) ve beyne yapılan akut saldırılarda nöronların hayatta kalması için gerekli görülmektedir (30). Diğer taraftan, dinlenme durumundaki mikroglia fonksiyonu ile ilgili bilgiler azdır (27). Mikroglia, aktivasyonunun resolüsyonunda dinlenme fazına yeniden dönmektedir. Fakat PH'nda, kronik mikroglia aktivasyonunun olduğu bildirilmiştir (7). Tekrarlayan kafa travması veya pestisid maruziyeti, kronik sistemik hastalıklar ve/veya uzun süren beyin enfeksiyonları, protein agregatları ile meydana gelebilen mikroglia aktivasyonunun kronikleşmesi, nöronların yaşamı ve ölümleri arasındaki dengeyi bozduğu bildirilmiştir (25). LPS ile yapılan SN'daki mikroglial aktivasyon, GABAerjik ve serotonerjik nöronları ayırarak dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona sebep olmaktadır. Bu da dopaminerjik nöronların inflamasyona selektif hassasiyetini göstermektedir (31).

Yapılan çalışmalarda parkinsonlu hastaların beyinlerinde (20, 32) ve serebrospinal sıvılarında proinflamatuvar değişiklikler olduğu (15, 31), TNF- α , IL-1 β gözlemlendiği belirtilmiştir. Bu sitokinlerin nörotoksitite etkilerinin oluşmasında temelde 2 mekanizma vardır (15):

- 1- Direkt mekanizma (Dopaminerjik nöronlar üzerindeki reseptörlere bağlanarak)
- 2- İndirekt mekanizma (Glial-hücre aktivasyonu ve enflamatuvar faktörlerin ekspresyonu)

Nöroinflamasyon meydana geldiğinde beyinde mikroglia aktive olmakta ve sonra sitokinler, kemokinler, ROT (30), ve reaktif nitrojen türleri (1) saliverilmektedir (Şekil-2). Bu sitokinlerin, ROT ve NO ile sonuçlanan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz ve iNOS'u aktive ettiği belirtilmiştir (31). Mikroglial aktivasyonunu baskılayan ajanların, PH'na karşı nöroproteksiyon amaçlı aday ilaç olabileceği belirtilmektedir (14).



Şekil-2: Aktive edilmiş mikroglialardan ve astrositlerden saliverilen enflamatuvar mediyatörlerin dopaminerjik nöronlar üzerine etkileri. Nolan 2013 (9)'ten modifiye edilmiştir. (KBB: Kan beyin bariyeri, NO: Nitrik oksit, ROS: Reaktif oksijen türleri)

Mikroglial aktivasyonunun, farelerde α -sinükleinin aşırı üretilmesine sebep olduğu belirtilmiştir. Bu yüzden mikroglial aktivasyon; gen manuplasyonları veya nörotoksinlerle indüklenen parkinsonizmdeki hayvan modellerinin genel bir özelliği olarak nitelendirilmektedir. Ayrıca nöronal dejenerasyona sebep olan olaylarda mikroglial aktivasyonun direkt rolünün olduğu yapılan bir çalışmada desteklenmiştir (15). Minosiklin gibi mikroglia inhibitörü kullanımının, PH modellerinde nöronları koruyucu yönde etki gösterdiği bildirilmiştir (16).

Astrositler ve Parkinson Hastalığı

Astrositler, beyinde fazla miktarda bulunan hücrelerdir (33) ve beyin volümünün %20-50'sini oluşturmaktadır (27). Bu hücrelerin nöroinflamasyonda (33) ve beyindeki antioksidan savunmada rol oynadığı belirtilmiştir (27). Ayrıca, nöronların hayatta kalmasında ve gelişmesinde önemli olan glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör gibi büyüme faktörleri astrositlerden salındığı bilinmektedir (34). Bu hücreler aktive edilmiş mikroglialın ve astrositlerin santral sinir sisteminde aktifleşmiş immun cevaptan sorumlu olduğu ve dopaminerjik nöronal ölümle ilişkili bölgelerde bulunduğu bildirilmiştir (35). Parkinsonlu hastaların SN'larındaki astroglial hücre yoğunluğunun %30 oranında arttığı bildirilmiştir. Ama bu hücrelerin patolojik süreçteki rolü tam olarak bilinmemektedir (15).

Sonuç

Yapılan çalışmalara göre; hem familial hem de sporadik PH'nın başlamasında patolojik süreçler sorumlu tutulmakta ve hastalığın ilerlemesindeki belirleyici faktörler inflamasyon ve immun cevap olarak görülmektedir (7, 36). Ayrıca, nöroinflamasyonun hücre hasarına, ölümüne ve dolayısıyla ortaya çıkan fonksiyonel yetersizliklere ve davranışsal bozukluklara neden olduğu bildirilmiştir (10). PH'ndaki dopaminerjik nöron kaybı mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için nöroinflamasyon çalışmaları büyük bir öneme sahiptir. Bununla ilişkili olarak; günümüzde PH'nın tedavisi için nöroinflamasyon yolları ve bu yolların ürünleri üzerinde durulmakta ve terapötik ajan geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu derlemede PH patolojisindeki inflamasyon süreçleri, çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Kaynaklar

1. Phani S, Loike JD, Przedborski S. Neurodegeneration and inflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012;18(1):207-9.
2. Episcopo FL, Tirollo C, Testa N, Caniglia S, Morale MC, Marchetti B. Reactive astrocytes are key players in nigrostriatal do-

3. paminergic neurorepair in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: focus on endogenous neurorestoration. *Current aging science* 2013;6(1):45-55.
4. Hernandez MS, Santos GD, Cafe-Mendes CC, Lima LS, Scavone C, Munhoz CD, et al. Microglial cells are involved in the susceptibility of NADPH oxidase knockout mice to 6-hydroxy-dopamine-induced neurodegeneration. *PloS one* 2013;8(9):e75532.
5. Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, Aldrin-Kirk P, Li W, Bjorklund T. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Act Neuropathol* 2014;128(6):805-20.
6. Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):215-24.
7. Hirsch EC, Vyas S, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2012;18(1):210-2.
8. Chao Y, Wong SC, Tan EK. Evidence of inflammatory system involvement in Parkinson's disease. *BioMed research international* 2014;2014:308654.
9. Jackson-Lewis V, Smeyne RJ. MPTP and SNpc DA neuronal vulnerability: role of dopamine, superoxide and nitric oxide in neurotoxicity. *Minireview. Neurotoxicity research* 2005;7(3):193-202.
10. Nolan YM, Sullivan AM, Toulouse A. Parkinson's disease in the nuclear age of neuroinflammation. *Trends in molecular medicine* 2013;19(3):187-96.
11. Şentürk E, Esen F. Sepsiste İmmunoglobülin Tedavisi ile Kompleman İnhibisyonu ve Nöroproteksiyon. *Türk Anesteziyoloji Reanimasyon Dergisi* 2012;40(4):184-92.
12. Laveti D, Kumar M, Hemalatha R, Sistla R, Naidu VG, Talla V, et al. Anti-inflammatory treatments for chronic diseases: a review. *Inflammation & allergy drug targets* 2013;12(5):349-61.
13. Gao HM, Liu B, Zhang W, Hong JS. Novel anti-inflammatory therapy for Parkinson's disease. *Trends in pharmacological sciences* 2003;24(8):395-401.
14. Mosley RL, Benner EJ, Kadiu I, Thomas M, Boska MD, Hasan K, et al. Neuroinflammation, Oxidative Stress and the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Clinical neuroscience research* 2006;6(5):261-81.
15. Wilms H, Zecca L, Rosenstiel P, Sievers J, Deuschl G, Lucius R. Inflammation in Parkinson's diseases and other neurodegenerative diseases: cause and therapeutic implications. *Current pharmaceutical design* 2007;13(18):1925-8.
16. Hirsch EC, Hunot S. Neuroinflammation in Parkinson's disease: a target for neuroprotection? *The Lancet Neurology* 2009;8(4):382-97.
17. Qian L, Flood PM, Hong JS. Neuroinflammation is a key player in Parkinson's disease and a prime target for therapy. *J Neural Transm* 2010;117(8):971-9.
18. Duke DC, Moran LB, Pearce RK, Graeber MB. The medial and lateral substantia nigra in Parkinson's disease: mRNA profiles associated with higher brain tissue vulnerability. *Neurogenetics* 2007;8(2):83-94.
19. Lleo A, Galea E, Sastre M. Molecular targets of non-steroidal anti-inflammatory drugs in neurodegenerative diseases. *Cell Mol Life Sci* 2007;64(11):1403-18.
20. Zaminelli T, Gradowski RW, Bassani TB, Barbiero JK, Santiago RM, Maria-Ferreira D, et al. Antidepressant and antioxidative effect of Ibuprofen in the rotenone model of Parkinson's disease. *Neurotoxicity research* 2014;26(4):351-62.
21. Taylor JM, Main BS, Crack PJ. Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2013;62(5):803-19.
22. Chung YC, Kim SR, Jin BK. Paroxetine prevents loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting brain inflammation and oxidative stress in an experimental model of Parkinson's disease. *J Immunol* 2010;185(2):1230-7.
23. Xing B, Liu M, Bing G. Neuroprotection with pioglitazone aga-

- inst LPS insult on dopaminergic neurons may be associated with its inhibition of NF-kappaB and JNK activation and suppression of COX-2 activity. *J Neuroimmunol* 2007;192(1-2):89-98.
23. Liberatore GT, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WG, et al. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson disease. *Nat Med* 1999;5(12):1403-9.
 24. Yang X, Lou Y, Liu G, Wang X, Qian Y, Ding J, et al. Microglia P2Y6 receptor is related to Parkinson's disease through neuroinflammatory process. *Journal of neuroinflammation* 2017;14(1):38.
 25. Tansey MG, Goldberg MS. Neuroinflammation in Parkinson's disease: its role in neuronal death and implications for therapeutic intervention. *Neurobiol Dis* 2010;37:510-8.
 26. Stojkowska I, Wagner BM, Morrison ME. Parkinson's disease and enhanced inflammatory response. 2015;240(11):1387-95.
 27. Chung YC, Ko HW, Bok E, Park ES, Huh SH, Nam JH, et al. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB reports* 2010;43(4):225-32.
 28. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;38(8):1285-91.
 29. Jenner P, Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology* 2006;66:24-36.
 30. Ramsey CP, Tansey MG. A survey from 2012 of evidence for the role of neuroinflammation in neurotoxin animal models of Parkinson's disease and potential molecular targets. *Experimental neurology* 2014;256:126-32.
 31. Tiwari PC, Pal R. The potential role of neuroinflammation and transcription factors in Parkinson disease. *Dialogues in clinical neuroscience* 2017;19(1):71-80.
 32. Nagatsu T, Sawada M. Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Current pharmaceutical design* 2005;11(8):999-1016.
 33. Rajasekar N, Dwivedi S, Nath C, Hanif K, Shukla R. Protection of streptozotocin induced insulin receptor dysfunction, neuroinflammation and amyloidogenesis in astrocytes by insulin. *Neuropharmacology* 2014;86:337-52.
 34. Joe EH, Choi DJ, An J, Eun JH, Jou I, Park S. Astrocytes, Microglia, and Parkinson's Disease. *Experimental neurobiology* 2018;27(2):77-87.
 35. Lee E, Park HR, Ji ST, Lee Y, Lee J. Baicalein attenuates astroglial activation in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease model by downregulating the activations of nuclear factor-kappaB, ERK, and JNK. *J Neurosci Res* 2014;92(1):130-9.
 36. Halliday GM, Stevens CH. Glia: initiators and progressors of pathology in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the movement disorder society* 2011;26(1):6-17.

A REVIEW OF THE ROLE OF PLATELET RICH FIBRIN IN HEALING AND REGENERATIVE PROCESS AND ITS USE IN ORTHOPAEDIC SURGERY

PLATELETEN ZENGİN FİBRİNİN İYİLEŞME VE REJENERASYON SÜRECİNDEKİ ROLÜ VE ORTOPEDİK CERRAHİDE KULLANIMINA DAİR BİR DERLEME

Turan Cihan DÜLGEROĞLU¹, Baran ŞEN²

¹Department of Orthopaedics and Traumatology, Kütahya Health Sciences University, Kütahya/Turkey

²PhD, Department of Orthopaedics and Traumatology Cesme State Hospital, 3500

Cite this article as: Dülgeroğlu TC, Şen B. A review of the role of platelet rich fibrin in healing and regenerative process and its use in orthopaedic surgery. Med J SDU 2019; 26(3): 354-361.

Öz

Plateletten zengin fibrin (PZF) doğal yollardan oluşan bir fibrin bazı ve ikinci-jenerasyon trombosit konsantresidir. Farklı büyüme faktörleri ve sitokinlerin sekresyonu, osteoblast adezyonunu kolaylaştırıcı etkisi ve kollajen protein ekspresyonunun artışı gibi fonksiyonları açısından yara iyileşmesi ve rejenerasyon sürecini tetikleyici potansiyeli büyüktür. PZF kullanımının ortopedik cerrahi alanındaki öneminden hareketle, bu derlemede PZF'nin iyileşme ve rejenerasyondaki rolü ve ortopedik cerrahideki kullanımı sunulmaktadır. Sonuç olarak, PZF klinik araştırmalara yeni bir boyut getiren ve ortopedik cerrahide kullanım alanı açısından geniş potansiyel vaat eden bir tedavi alternatifidir. Daha basit hazırlama protokolü, fizyolojik bir yapıda olmasını sağlayan daha güçlü ve stabil fibrin polimerizasyonu, daha esnek ve iyi fibrin ağını sağlayan doğal yollarla pıhtı oluşumu ve büyüme faktörleri ve sitokinlerin sürekli ve zaman içinde dengeli salınımı ile yara iyileşmesi ve rejenerasyon süreci fizyolojik kriterlerini karşılar görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Plateletten zengin fibrin; yara iyileşmesi, doku rejenerasyonu; büyüme faktörleri; ortopedik cerrahi

Abstract

Platelet-rich fibrin (PRF) is a naturally derived fibrin scaffold and second-generation platelet concentrate. It has great potential for promoting wound healing and the regenerative process via the secretion of different cytokines and growth factors, enhanced osteoblast adhesion, and augmentation of collagen protein expression. Given the significance of the scope of PRF in the field of orthopaedic surgery, this study presents an overview for the role of PRF in the recovery and the regenerative process with emphasis on use in orthopaedic surgery. In conclusion, PRF offers a new dimension for clinical research with expanded range of potential applications in orthopaedic surgery. It seems to have a simpler preparation protocol, a stronger and more stable fibrin polymerization leading to a physiologic architecture, occurrence of natural clot formation allowing formation of a flexible and fine fibrin network and a continual and steady release of cytokines and growth factors, mimicking the requirements of the reparative tissue and wound healing processes.

Keywords: Platelet rich fibrin; wound healing; tissue regeneration; growth factors; orthopaedic surgery

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: dr_turancihan@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 06.08.2018 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 08.11.2018

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Introduction

Advances in surgical techniques and diagnostic imaging and implant optimization with autologous bone grafting are the main areas of progression to reduce morbidity and to improve patient outcomes in orthopaedic surgery (1,2). Accordingly, using regenerative and/or biological adjuncts to improve the recovery and tissue regeneration has become the latest interventional step (1,2).

Even though the autologous bone grafting is accepted as the gold standard repair method, it has been associated with the likelihood of postoperative haemorrhage, nerve injury and dysfunction complications as well as the risk of autograft failure (3). Accordingly, use of inert bone graft materials have become a more favourable option in management of bone defects, despite they act as a supporting material with a limited potential on skeletal regeneration (2,4).

Wound healing is a complex process involving many cellular responses, such as proliferation, inflammation, angiogenesis, migration, and tissue remodelling (5). On the basis of osteo-inductive and collagen synthetic properties, adding the derivatives of platelet to bone is considered to offer better results for grafting than bone alone (1,2,4,6-9). This leads to the use of platelet derivatives with a potential benefit in many challenging areas of orthopaedic surgery such as surgical repair of large bone defects, rotator cuff, meniscus, tendon, ligament, and articular cartilage (1,2,4,6-9).

The risk of cross-infection and difficulties in the preparation of fibrin adhesives provoked development of the platelet-rich plasma (PRP), while the platelet-rich fibrin (PRF) was developed via further simplification of the procedure and considered to involve all components for optimal recovery and healing (10).

As a naturally derived fibrin scaffold and a second-generation platelet concentrate prepared with a simplified method, PRF has a potential to catalyse wound healing, haemostasis, and the variation of pre-osteoblasts (2,8,11-15). It has been considered to have a role in promoting the healing and the regenerative process via secretion of different cytokines and growth factors, enhanced osteoblast adhesion, and augmentation of collagen protein expression (2,8,11-15). Accordingly, while platelet-derived products were in the clinical use as a source in regenerative medicine in various medical settings including dentistry, maxillofacial, orthopaedic, and ophthalmology, the scope of PRF is considered important in the orthopaedic surgery (8,16).

This study presents an overview for the role of PRF in the recovery and the regenerative process with emphasis on its use in orthopaedic surgery.

History Of Platelet Concentrates: From Fibrin Glues To PRP And PRF

Platelets play a crucial role in the tissue regeneration and coagulation phases of wound repair by releasing cytokines and growth factors stimulating the cell migration and proliferation, such as PDGF, TGF- β , basic FGF (bFGF), IGF-1, epidermal growth factor (EGF), and hepatocyte growth factor (HGF) as well as different angiogenic and antiangiogenic proteins (8,17-19).

Platelet-derived factors is considered to have a great potential as biological therapeutics in regenerative medicine and they are widely used in clinical applications and surgical operations that require tissue regeneration (8,17,18,20,21).

Use of blood-derived technologies has started in the 60s to 70s with use of fibrin glues on skin healing (22), and followed by use of platelet-fibrinogen-thrombin mixtures (23), platelet-derived wound healing factors (24), platelet gels (25) and platelet concentrates including PRP and PRF (16,26-28). Hence, the technology has focused on 3 interconnected phases to date including first the fibrin matrix, then the growth factors, and currently the direct effects of cellular content (leukocytes and platelets) (26).

Platelet concentrates were initially developed based on utilizing a two-step centrifugation procedure and with use of anticoagulants, termed PRP (13,26,29-31). However, due to later findings on the adverse impact of anticoagulant addition on wound healing, PRF formulation was developed by utilizing platelet concentrates without using anti-coagulants in the preparation (13,26,29-31).

Currently, the generic name "PRF" has been used in the terminology instead of individual brand names, consistent with expanded range of its potential applications (13,30,32). However, PRF was in fact designated as the Pure Platelet-Rich Fibrin (P-PRF), Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (LPRF), advanced PRF (A-PRF) and injectable PRF (i-PRF) as well as several other groups of products such as a novel liquid formulation of PRF (L-PRF) obtained via utilizing lower centrifugation protocols (13,30,32).

PRF in Healing And Regenerative Process

PRP is generally considered as the enhanced fibrin glues, while PRF is the second-generation dense fib-

rin biomaterial (i.e. derivative of PRP) with advanced biomechanical characteristics that can serve as a biological healing matrix by supporting cell migration and cytokine release (11,16,30,32) (Table 1).

PRF has been associated with several advantages over the first generation PRP, such as simpler preparation protocol, easier application, lower cost and lack of biochemical modification (12,33). In addition, PRF has been associated with a stronger and more stable fibrin polymerization leading to a physiologic architecture that assists the healing process (8,26,34), and occurrence of natural clot formation with a natural platelet degranulation without the stimulation of thrombin, allowing the formation of a fine and flexible fibrin network that support cellular migration and cytokine release (8,11,12,35). Moreover, it is a real biomaterial involving platelets, fibrin clot, and leukocytes acting to promote local wound healing and fight off the infection (11,13,16) (Table 1).

In contrast to rapid polymerization process in the presence of high thrombin concentration and thus, the rapid release of proteins from PRP in a day, slow and natural polymerization in PRF enables a continual and steady release of growth factors and cytokines from the fibrin graft in a 10-day period (12,36,37). Accordingly, PRF is the only autologous fibrin matrix with scaffolding properties, which releases growth factors continuously and slowly (17,38-40), fulfils the 3 main criteria of acting as a scaffold, and contain living cells and growth factors simultaneously (13,29).

Thus, PRF is the ideal source of components for the recovery period with abundance of three main platelet cytokines (TGF β -1, PDGF-BB, and IGF-1) (40-42) and a high potential for tissue repair that suits better to long-term release (12).

Use Of PRF in Orthopaedic Surgery

The rationale for use

Original PRF is a gelatinous solid body that allows the use of PRF in orthopaedic surgery either directly as a bell-shaped clot (PRF matrix) or as a strong membrane after compression (PRF membrane) (40). PRF has been shown to be associated with an increase in osteoblast attachment and with proliferation and up-regulation of collagen-related protein production in in vitro quality assessment studies (12,14,43-46). Alongside its advanced biomechanical properties, this indicates its great potential to effectively promote bone regeneration (12,14,43-46).

In addition to simplified processing technique with high reproducibility and appropriate firmness for maintenance of the shape during the orthopaedics surgery, utility of PRF and advantages over standard repair procedures in terms of wound healing, bone regeneration, graft stabilization and wound sealing has been shown in various orthopaedic surgical situations (40,47-50).

Notably, in a systematic review of 48 studies regarding the application of PRF for the soft tissue regeneration, augmentation and or wound healing, authors concluded PRF usage to be advantageous in 85%

Table 1 Comparison between platelet concentrates (16)

Characteristics	Fibrin glue	PRP	PRF
Purely autologous			+
No biochemical modification of blood			+
Cost effective			+
Preparation requires anti-coagulants	+	+	
Wound healing	+	+	+
Regenerative potential		+	+
Release of growth factors	+	+	+
Haemostatic properties	+	+	+
Supportive role in immune system			+
Most efficient cell migration and proliferation			+
Continual and steady release of growth factors			+

PRP: Platelet-rich plasma; PRF: Platelet-rich fibrin

Adapted from Nanditha S, et al. Appraising the diverse facets of Platelet rich fibrin in surgery through a systematic review. *Int J Surg.* 2017;46:186-194 (16).

of the in-vitro and 100% of the in-vivo studies, while positive wound healing was shown with PRF usage in 58% of the clinical studies and 87% of the clinical studies defended the application of PRF for soft tissue regeneration and wound healing for different surgical operations (29).

Large variations in the preparation and administration methods are considered associated with inconsistency regarding the clinical outcomes of platelet concentrate therapies in orthopaedic surgery (51). In this regard, besides being a less extensively studied area than PRP, investigations addressing use of PRF in orthopaedic surgery revealed inconsistent data on the clinical outcomes (51).

Composition of platelet concentrate, localization of platelet concentrate to the target region and duration of in situ therapeutic effectiveness are considered factors associated with efficacy of treatment (51). Nonetheless, amongst the three major types of delivery (injection, invasive implantation, and topical application) for platelet concentrates, use of PRF is based on intraoperative implantation and platelet concentrates in solid form (PRF) is considered superior to liquid PRP in terms of localization to the lesion sites (52). However, the amount of growth factors released over time and the manufacturing process of the different platelet-rich preparations and an immense inter-individual variation in the quantity and quality of platelets and growth factors leads to variability in efficacy of PRF with a wide variation in platelet activation, growth factor release, and reaction with the cells of the tendon and bone (38,53,54)

Treatment Outcomes

The use of solid scaffolds for the long-term delivery of growth factors is a novel approach, particularly the use of L-PRF as a regenerative in situ tissue engineering method during the treatment of tendinopathies of the quadriceps and the patellar tendon and for regenerative stimulation in rotator cuff repair or in anterior cruciate ligament repair (7).

In particular, use of PRF in experimental and clinical studies revealed favourable outcomes in articular cartilage defects (12,55-57), meniscal repair (58), knee arthroplasty (59,60), healing in tendinopathies (6,26,48,61,62), rotator cuff repair (26,63-66) and augmentation of anterior cruciate ligament (26,52).

Articular Cartilage Defects

Cartilage transplantation to the medial femoral condyle with PRF augmentation in a porcine model of osteochondral defects was shown to be associated with

better matrix, cell distribution and cartilage mineralization than use of cartilage fragments or RF alone (12). Authors indicated positive effect of PRF on the cartilage repair when combined with autologous chondrocytes, emphasizing the likelihood of a successfully employed technique to target cartilage defects in vivo (12). In an in vitro and ex vivo analysis of the chemotactic effects of PRF on chondrocytes harvested from the primary culture of rabbit cartilage, combining PRF and autologous cartilage graft for repairing articular chondral defects was reported to be associated with capacity for cartilage repair in terms of its positive effects on the migration, proliferation, viability and differentiation of chondrocytes (56). Authors emphasized the likelihood of PRF to simplify and potentiate the efficacy of autologous cartilage transplantation in clinical practice (56).

Use of intraoperative PRF vs. postoperative PRP or no platelet concentration in patients undergoing micro-fracturing for knee pain related to cartilage lesions was reported to be associated with better clinical results at an earlier period of 2 year follow up in terms of clinical scores (IKDC, VAS pain) and MRI-based MOCART criteria (55).

Transplantation of autologous bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSC) on platelet-rich fibrin glue (PR-FG) as a cell scaffold was reported to an effective approach to promote the repair of full-thickness articular cartilage defects of the knee, particularly in patients with large-sized defects (>4 cm²) (57). Authors concluded the 1-year clinical outcomes support the efficacy of PR-FG in fixing the cultured MSCs within the defects and enabling a suitable environment for the synthesis of a hyaline-like cartilaginous matrix (57).

Meniscal Repair

Low thrombin level of PRF has been considered optimal for the migration of endothelial cells and fibroblasts and thus for the promotion of angiogenesis, which is of critical importance for meniscal healing (58,67). However, role of PRF as a bioactive scaffold in facilitating meniscal repair has been addressed only in few studies (58). Positive anabolic effects of PRF on meniscocytes harvested from the primary culture of a rabbit meniscus were reported in vitro in terms of cell migration, proliferation, and extracellular matrix formation (58). In addition, efficacy of PRF on facilitation of meniscal repair was shown in a rabbit model of meniscal defects with significantly improved quality of meniscal healing noted in the PRF-augmented suture vs. non-suture or suture-only groups (58). Hence, the potential utility of PRF-based therapeutic

approach has been suggested in augmenting the healing of meniscal injuries in clinical practice (58).

Tendinopathies

In a retrospective analysis of patients undergoing surgery for acute rupture of the Achilles tendon with and without PRF augmentation, gait analysis 6 months after surgery revealed significant functional improvements in terms of biomechanical characteristics and efficiency of motion during the gait cycle in the PRF group (6). Authors also emphasized the potential efficacy of PRF to support tendon healing, reconstruct tendon extension and flexible return and potency of muscle work during ambulation at the sixth postoperative month, compared with surgical repair only (6). PRF has also been associated with a higher likelihood of improvement and acceleration of healing when compared to PRP in an animal model of Achilles tendon repair (48).

In a retrospective analysis of the effect of PRF matrix (PRFM) on outcomes after surgical repair of gluteus medius tendons, PRFM augmentation had no positive effect on pain or clinical evidence of re-tears, while the likelihood of its association with improved subjective outcomes of overall and hip-specific physical functioning was considered (68).

PRF scaffold is suggested to have a potential to accelerate healing of tendons and ligaments in rabbit models of patellar tendon and medial collateral ligament defects as a provisional bioscaffold or a material for graft augmentation (61). In a dog model of patellar tendon defect, PRF membrane was not associated with an improvement in the rate or quality of tendon healing, whereas resulted in an increased amount of repair tissue within and surrounding the defect, suggesting that a PRF membrane may not be indicated for augmenting the repair of acutely injured tendons that are otherwise healthy (62).

Hence, PRF matrices seem to play a central role in the complex processes of tendon healing (6) and it is possible to suggest the use of PRF may be a promising alternative in orthopaedic surgery, although further experiments are required to support published results (48).

Rotator Cuff Tear

Given the association of PRF, unlike other platelet concentrates, with progressive release of cytokines during fibrin matrix remodelling, application of growth factor mixtures through PRF maps is considered a potential approach for tendon-bone insertion regeneration such as rotator cuff repair (64). Accordingly, sutu-

ring PRF side-to-side to close the tear in patients with rotator cuff tear was reported to be associated with improved range of motion and pain relief alongside the decrease in the re-tear rates (65,66). Local application of autologous PRF to the repair site of massive rotator cuffs was shown to be associated with improved functional outcome and integrity of the arthroscopically repaired tendons than a standard repair (63). However arthroscopic rotator cuff repair with local application of L-PRF to the repair site was also reported to be associated with no beneficial effect in clinical outcome, anatomic healing rate, mean postoperative defect size and tendon quality at 12 months of follow-up (54). Similarly use of leucocyte-poor or P-PRF for rotator cuff augmentation was not associated with superior clinical and structural outcomes compared with a control group (69,70), or associated with lower healing defect rates without a clinical difference in outcome measures (71) in other studies.

In a systematic review of randomized controlled trials on patient outcomes in arthroscopic rotator cuff repair, it was concluded that in contrast to PRP, PRF was not associated with improved healing rates, pain levels, and functional outcomes (72), while in a meta-analysis on the efficacy and safety of PRF in improving clinical outcomes in rotator cuff tears, it was concluded that PRF does not have better effect on improving the overall clinical outcomes and re-tear rate in the arthroscopic repair of rotator cuff tears (64).

While the exact mechanism underlying failure of PRF to fulfil its promise remains unknown, some factors have been considered responsible for this failure such as inter-individual variations in growth factors contained in autologous source PRF that likely to affect the therapeutic effect of PRF as well as lack of enough data to determine the best clinical usage of PRF (64). Anterior cruciate ligament (ACL) surgery

While the ACL rupture is the most common complete ligamentous injury in the knee and several studies investigated ACL graft integration and maturation, application of PRFM as augmentation for ACL reconstruction has only been assessed in a few studies (52).

In patients who underwent ACL reconstruction with semitendinosus and gracilis grafts with or without PRFM augmentation, assessment of graft-bone integration, knee stability and patient-reported functional status revealed similar outcome between groups in terms of radiologic graft integration and knee stability at 1 year from surgery, whereas better short-term improvement of patient-reported knee function (52).

Conclusion

The therapeutic use of autologous PRF is a relatively novel biotechnology with remarkable potential in the agitation and speedup of the bone and soft-tissue healing (16,26). Simpler preparation protocol, easier application, lower cost, lack of biochemical modification, a stronger and more stable fibrin polymerization leading to a physiologic architecture and occurrence of natural clot formation allowing formation of a fine and flexible fibrin network seems to be major advantages of PRF (8,11,12,26,33-35).

On the basis of clinical and experimental evidence, the potential utility of PRF-based therapeutic approach has been suggested in simplifying and potentiating the efficacy of autologous cartilage transplantation (56), in augmenting the healing of meniscal injuries (58) and in improving tendon healing (6), while results on its impact on clinical outcomes in arthroscopic rotator cuff repair are inconsistent (64,72).

Composition of platelet concentrate, localization of platelet concentrate to the target region and duration of in situ therapeutic effectiveness are considered factors associated with efficacy of treatment with platelet concentrates (51). In general, treatments with intraoperative delivery of solid form of platelet concentrates (PRF) are considered more effective, while injections into anatomical sites with confined space to retain PRP are associated with consistent outcomes in orthopaedic surgery (51).

However, large variations in the preparation and administration methods, the amount of growth factors released over time and an immense inter-individual variation in the quantity and quality of platelets and growth factors leads to variability in efficacy of PRF (38,51,53,54). Nonetheless, PRF is considered to be the only autologous fibrin matrix that meets the 3 main criteria of acting as a scaffold, containing living cells, and containing growth factors, simultaneously (13,29). Consequently, PRF offers a new aspect for clinical studies with expanded range of potential applications in orthopaedic surgery, while further long-term studies need to determine the ideal composition of platelet and leukocyte concentration, fibrin architecture, and biological signature specifically in distinct areas of clinical applications to conclude an evidence-based effectiveness of PRF (16,26).

References

- Murrell WD, Anz AW, Badsha H, Bennett WF, Boykin RE, Caplan AI. Regenerative treatments to enhance orthopedic surgical outcome. *PM R*. 2015;7(4 Suppl):41-52.
- Song Y, Lin K, He S, Wang C, Zhang S, Li D, et al. Nano-biphasic calcium phosphate/polyvinyl alcohol composites with enhanced bioactivity for bone repair via low-temperature three-dimensional printing and loading with platelet-rich fibrin. *Int J Nanomedicine*. 2018; 13:505-523.
- Petite H, Viateau V, Bensaïd W, Meunier A, de Pollak C, Bourguignon M, et al. Tissue-engineered bone regeneration. *Nat Biotechnol*. 2000;18(9):959-963.
- Tampieri A, Sprio S, Sandri M, Valentini F. Mimicking natural bio-mineralization processes: a new tool for osteochondral scaffold development. *Trends Biotechnol*. 2011;29(10):526-535.
- Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes, and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*. 2012;25(7):304-314.
- Alviti F, Gurzi M, Santilli V, Paoloni M, Padua R, Bernetti A, et al. Achilles tendon open surgical treatment with platelet-rich fibrin matrix augmentation: biomechanical evaluation. *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(3):581-585.
- Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999;14(4):529-535.
- De Pascale MR, Sommese L, Casamassimi A, Napoli C. Platelet derivatives in regenerative medicine: an update. *Transfus Med Rev*. 2015;29(1):52-61.
- Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. *J Bone Joint Surg (Br)* 2009;91(8):987-996.
- Kumar YR, Mohanty S, Verma M, Kaur RR, Bhatia P, Kumar VR, et al. Platelet-rich fibrin: the benefits. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54(1):57-61.
- Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: From pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009;27(3):158-167.
- Sheu SY, Wang CH, Pao YH, Fu YT, Liu CH, Yao CH, et al. The effect of platelet-rich fibrin on autologous osteochondral transplantation: An in vivo porcine model. *Knee*. 2017;24(6):1392-1401.
- Miron RJ, Zhang Y. Autologous liquid platelet rich fibrin: a novel drug delivery system. *Acta Biomater*. 2018 May 14. pii: S1742-7061(18)30290-3. doi: 10.1016/j.actbio.2018.05.021. [Epub ahead of print]
- Wu CL, Lee SS, Tsai CH, Lu KH, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases cell attachment, proliferation and collagen-related protein expression of human osteoblasts. *Aust Dent J*. 2012;57(2):207-212.
- Dohan EDM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inc-hingolo F, et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol*. 2012;13(7):1145-1152.
- Nanditha S, Chandrasekaran B, Muthusamy S, Muthu K. Apprising the diverse facets of Platelet rich fibrin in surgery through a systematic review. *Int J Surg*. 2017;46:186-194.
- Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Rev* 2009;23:177-89.
- Anitua E, Orive G. Endogenous regenerative technology using plasma- and platelet-derived growth factors. *J Control Release*. 2012;157(3):317-320.
- Leslie M. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science* 2010;328:562-564.
- Eppley BL, Pietrzak WS, Blanton M. Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(6):147-159.

21. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. *Front Biosci* 2008;13:3532-3548.
22. Matras H. Die Wirkungen verschiedener Fibrinpräparate auf Kontinuität-strennungen der Rattenhaut. *Osterr Z Stomatol*. 1970;67:338-359.
23. Rosenthal AR, Harbury C, Egbert PR, Rubenstein E. Use of a platelet-fibrinogenthrombin mixture as a corneal adhesive: Experiments with sutureless lamellar keratoplasty in the rabbit. *Invest Ophthalmol* 1975;14(11):872-875.
24. Knighton DR, Doucette M, Fiegel VD, Ciresi K, Butler E, Austin L. The use of platelet derived wound healing formula in human clinical trials. *Prog Clin Biol Res*. 1988;266:319-329.
25. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(11):1294-1299.
26. Zumstein MA, Bielecki T, Dohan Ehrenfest DM. The future of platelet concentrates in sports medicine: Platelet-rich plasma, platelet-rich fibrin, and the impact of scaffolds and cells on the long-term delivery of growth factors. *Oper Tech Sports Med* 2011;19:190-197.
27. Anitua E, Sanchez M, Orive G, Andia I. The potential impact of the preparation rich in growth factors (PRGF) in different medical fields. *Biomaterials*. 2007;28(31):4551-4560.
28. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part III: Leucocyte activation: A new feature for platelet concentrates? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e51-e55.
29. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Bishara M, Zhang Y, Hernandez M, Choukroun J. Platelet-rich fibrin and soft tissue wound healing: A systematic review. *Tissue Eng Part B Rev*. 2017;23(1):83-99.
30. Kawase T, Tanaka T. An updated proposal for terminology and classification of platelet-rich fibrin. *Regen Ther* 2017;7:80-81.
31. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol*. 2010;81(4):546-555.
32. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e37-44.
33. Lundquist R, Dziegiel MH, Agren MS. Bioactivity and stability of endogenous fibrogenic factors in platelet-rich fibrin. *Wound Repair Regen*. 2008;16(3):356-363.
34. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:56-60.
35. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101(3):e45-50.
36. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig* 2016;20(9):2353-2560.
37. Wang M, Li J, Liu J, Lin X, Xu W. The comparison of platelet-rich fibrin and platelet-rich plasma in releasing of growth factors and their effects on the proliferation and differentiation of adipose tissue-derived stem cells in vitro. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2012;30(6):641-644.
38. Dohan Ehrenfest DM, de Peppo GM, Doglioli P, Sammartino G. Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors* 2009;27(1):63-69.
39. He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet-rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(5):707-713.
40. Kwak HS, Nam J, Lee JH, Kim HJ, Yoo JJ. Meniscal repair in vivo using human chondrocyte-seeded PLGA mesh scaffold pretreated with platelet-rich plasma. *J Tissue Eng Regen Med*. 2017;11(2):471-480.
41. Ghanaati S, Booms P, Orłowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol*. 2014;40(6):679-689.
42. Eren G, Kantarcı A, Sculean A, Atilla G. Vascularization after treatment of gingival recession defects with platelet-rich fibrin or connective tissue graft. *Clin Oral Investig*. 2016;20(8):2045-2053.
43. Kuo TF, Lin MF, Lin YH, Lin YC, Su RJ, Lin HW, et al. Implantation of platelet-rich fibrin and cartilage granules facilitates cartilage repair in the injured rabbit knee: preliminary report. *Clinics*. 2011;66(10):1835-1838.
44. Lucarelli E, Beretta R, Dozza B, Tazzari PL, O'Connell SM, Ricci F, et al. A recently developed bifacial platelet-rich fibrin matrix. *Eur Cell Mater*. 2010;20:13-23.
45. Brehm W, Aklin B, Yamashita T, Rieser F, Trüb T, Jakob RP, et al. Repair of superficial osteochondral defects with an autologous scaffold-free cartilage construct in a caprine model: implantation method and short-term results. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(12):1214-1226.
46. Saluja J, Dehane V, Mahindra U. Platelet-rich fibrin: a second generation platelet concentrate and a new friend of oral and maxillofacial surgeons. *Ann Maxillofac Surg* 2011;1(1):53-57.
47. Maruyama M, Satake H, Suzuki T, Honma R, Naganuma Y, Takakubo Y, et al. Comparison of the effects of osteochondral autograft transplantation with platelet-rich plasma or platelet-rich fibrin on osteochondral defects in a rabbit model. *Am J Sports Med*. 2017;45(14):3280-3288.
48. Dietrich F, L Duré G, Klein C, Bampi V, Padoin A, Silva V, et al. Platelet-rich fibrin promotes an accelerated healing of achilles tendon when compared to platelet-rich plasma in rat. *World J Plast Surg*. 2015;4(2):101-109.
49. Zhang S, Matsushita T, Kuroda R, Nishida K, Matsuzaki T, Matsumoto T, et al. Local administration of simvastatin stimulates healing of an avascular meniscus in a rabbit model of a meniscal defect. *Am J Sports Med*. 2016;44(7):1735-1743.
50. Bielecki T, Gazdzik TS, Szczepanski T. Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion. *Eur Surg Res*. 2008;40(3):289-296.
51. Yung YL, Fu SC, Cheuk YC, Qin L, Ong MT, Chan KM, et al. Optimisation of platelet concentrates therapy: Composition, localisation, and duration of action. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol*. 2017;7:27-36.
52. Del Torto M, Enea D, Panfoli N, Filardo G, Pace N, Chiusaroli M. Hamstrings anterior cruciate ligament reconstruction with and without platelet rich fibrin matrix. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2015; 23(12):3614-3622.
53. Zumstein MA, Berger S, Schober M, Boileau P, Nyffeler RW, Horn M, et al. Leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) for long-term delivery of growth factor in rotator cuff repair: review, preliminary results and future directions. *Curr Pharm Biotechnol* 2012;13(7):1196-206.
54. Zumstein MA, Rumian A, Thélou CÉ, Lesbats V, O'Shea K, Schaefer M, et al. SECEC Research Grant 2008 II: Use of platelet- and leucocyte-rich fibrin (L-PRF) does not affect late rotator cuff tendon healing: a prospective randomized controlled study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2016;25(1):2-11.
55. Papalia R, Diaz Balzani L, Torre G, Tirindelli MC, Nobile C, Maffulli N, et al. Intraoperative application of platelet rich fibrin,

- postoperative injections of PRP or microfracture only for osteochondral lesions of the knee: a five-year retrospective evaluation. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2016;3:41-49.
56. Wong CC, Chen CH, Chan WP, Chiu LH, Ho WP, Hsieh FJ, et al. Single-Stage Cartilage Repair Using Platelet-Rich Fibrin Scaffolds With Autologous Cartilaginous Grafts. *Am J Sports Med*. 2017;45(13):3128-3142.
57. Haleem AM, Singergy AA, Sabry D, Atta HM, Rashed LA, Chu CR, et al. The clinical use of human culture-expanded autologous bone marrow mesenchymal stem cells transplanted on platelet-rich fibrin glue in the treatment of articular cartilage defects: a pilot study and preliminary results. *Cartilage*. 2010;1(4):253-261.
58. Wong CC, Kuo TF, Yang TL, Tsuang YH, Lin MF, Chang CH, et al. Platelet-Rich Fibrin facilitates rabbit meniscal repair by promoting meniscocytes proliferation, migration, and extracellular matrix synthesis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).
59. Everts PA, Devilee RJ, Brown Mahoney C, van Erp A, Oosterbos CJ, Stellenboom M, et al. Exogenous application of platelet-leukocyte gel during open subacromial decompression contributes to improved patient outcome. A prospective randomized double-blind study. *Eur Surg Res*. 2008;40(2):203-210.
60. Everts PA, Devilee RJ, Oosterbos CJ, Mahoney CB, Schattnerkerk ME, Knape JT, et al. Autologous platelet gel and fibrin sealant enhance the efficacy of total knee arthroplasty: improved range of motion, decreased length of stay and a reduced incidence of arthrofibrosis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2007;15(7):888-894.
61. Matsunaga D, Akizuki S, Takizawa T, Omae S, Kato H. Compact platelet-rich fibrin scaffold to improve healing of patellar tendon defects and for medial collateral ligament reconstruction. *Knee*. 2013;20(6):545-550.
62. Visser LC, Arnoczky SP, Caballero O, Gardner KL. Evaluation of the use of an autologous platelet-rich fibrin membrane to enhance tendon healing in dogs. *Am J Vet Res*. 2011;72(5):699-705.
63. Antuña S, Barco R, Martínez Díez JM, Sánchez Márquez JM. Platelet-rich fibrin in arthroscopic repair of massive rotator cuff tears: a prospective randomized pilot clinical trial. *Acta Orthop Belg*. 2013;79(1):25-30.
64. Mao XH, Zhan YJ. The efficacy and safety of platelet-rich fibrin for rotator cuff tears: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):202.
65. Maniscalco P, Gambera D, Lunati A, Vox G, Fossombroni V, Beretta R, et al. The "Cascade" membrane: a new PRP device for tendon ruptures. Description and case report on rotator cuff tendon. *Acta Biomed*. 2008;79(3):223-226.
66. Barber FA, Hrnack SA, Snyder SJ, Hapa O. Rotator cuff repair healing influenced by platelet-rich plasma construct augmentation. *Arthroscopy*. 2011;27(8):1029-1035.
67. Marrelli M, Tatullo M. Influence of PRF in the healing of bone and gingival tissues. Clinical and histological evaluations. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013;17(14):1958-1962.
68. Saltzman BM, Ukwuani G, Makhni EC, Stephens JP, Nho SJ. The effect of platelet-rich fibrin matrix at the time of gluteus medius repair: A retrospective comparative study. *Arthroscopy*. 2018;34(3):832-841.
69. Castricini R, Longo UG, De Benedetto M, Panfoli N, Pirani P, Zini R, et al. Platelet-rich plasma augmentation for arthroscopic rotator cuff repair: a randomized controlled trial. *Am J Sports Med* 2011;39(2):258-265.
70. Rodeo SA, Delos D, Williams RJ, Adler RS, Pearle A, Warren RF. The effect of platelet-rich fibrin matrix on rotator cuff tendon healing: a prospective, randomized clinical study. *Am J Sports Med* 2012;40(6):1234-1241.
71. Jo CH, Kim JE, Yoon KS, Lee JH, Kang SB, Lee JH, et al. Does platelet-rich plasma accelerate recovery after rotator cuff repair? A prospective cohort study. *Am J Sports Med* 2011;39(10):2082-90.
72. Hurley ET, Lim Fat D, Moran CJ, Mullett H. The Efficacy of Platelet-Rich Plasma and Platelet-Rich Fibrin in Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Sports Med*. 2018 Feb 1:363546517751397. doi: 10.1177/0363546517751397. [Epub ahead of print]

OKSİDATİF STRES DURUMUNDA ANTIOKSİDAN ENZİMLERİN ROLÜ - SÜPEROKSİT DİSMUTAZ (SOD), KATALAZ (CAT) VE GLUTATYON PEROKSİDAZ (GPx)

THE ROLE OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN OXIDATIVE STRESS - SUPEROXIDE DISMUTASE(SOD), CATALASE (CAT) AND GLUTATHIONE PEROXIDASE (GPx)

Rahime ASLANKOÇ¹, Deniz DEMİRCİ², Ümmahan İNAN², Mahmut YILDIZ², Ahmet ÖZTÜRK², Mevlüt ÇETİN², E.Şirin SAVRAN², Burak YILMAZ²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye

Cite this article as: Aslankoç R, Demirci D, İnan Ü, Yıldız M, Öztürk A, Çetin M, Savran EŞ, Yılmaz B. The Role Of Antioxidant Enzymes İn Oxidative Stress - Superoxide Dismutase (Sod), Catalase (Cat) And Glutathione Peroxidase (Gpx). Med J SDU 2019; 26(3): 362-369.

Öz

Vücut enzimatik ve enzimatik olmayan karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Antioksidan mekanizmalar vücut dokuları için zararlı etkilere sahip olan serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirirler. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) hücrede serbest radikallere karşı temel savunma hattını oluştururlar. Serbest radikaller özellikle mitokondriyal enerji üretim yoluyla sürekli olarak üretilir.

Serbest radikallerin hücrede birikmesi oksidatif strese ve hücre hasarına neden olur. Hücre reaktif oksijen türlerinde artışın nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi bir çok hastalıkların patogeneğinde rol oynadığı ifade edilmektedir. SOD, CAT ve GPx'in hücre hasarı önlemedeki rolü sürekli olarak araştırılmaktadır.

Bu derleme makalesi, SOD, CAT ve GPx antioksidan enzimlerinin oksidatif stresi önlemedeki rolünü açıklamak için yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Süperoksit dismutaz, Katalaz, Glutatyon peroksidaz, Oksidatif stres, Antioksidan

Abstract

The human body has a complex antioxidant defense system that is enzymatic and non-enzymatic. Antioxidant mechanisms develop a defense system against free radicals which have harmful effects on body tissues. Superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) occur the basic line of defense against free radicals in the cell. Especially free radicals are produced continuously through production of mitochondrial energy. The accumulation of free radicals in the cell causes oxidative stress and cellular damage. It is stated that increased reactive oxygen species in the cell, play a role in the pathogenesis of many diseases such as neurodegenerative, cardiovascular, diabetic and kidney diseases. The role of SOD, CAT, and GPx in preventing cellular damage is constantly being investigated. This review article was written to explain the role of SOD, CAT and GPx antioxidant enzymes in preventing oxidative stress.

Keywords: Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase, oxidative stress, antioxidant

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: asrahime@hotmail.com

Müracaat tarihi/Application Date: 17.05.2019 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 24.06.2019

Available online at <http://dergipark.gov.tr/sdutfd>

Makaleye <http://dergipark.gov.tr/sdutfd> web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Normal fizyolojik koşullarda, hücrelerde sürekli oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile onlarla etkileşime geçen antioksidanlar arasında bir denge vardır. Bu dengenin ROS lehine bozulması yani hücrede süperoksit radikallerinin birikmesi ya da endojen savunma sistemlerinin yetersiz kalması oksidatif stres olarak tanımlanır (1, 2). Serbest radikaller organizmada moleküler düzeyde birçok etkiye neden olur. ROS'da artış hücre için toksiktir ve hücrede proteinleri, lipidleri ve nükleik asitleri hasara uğratarak hücre içi sinyal yollarını bozar (3). Serbest radikallerle uyarılan oksidatif stresin, Parkinson, Alzheimer, Huntington, Amyotrofik lateral skleroz, immün sistem bozuklukları, diyabet, kanser, kardiyovasküler bozukluklar ve kanser gibi yüzden fazla hastalığın oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir (4). Ayrıca, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasarın ilerleyici olması, yaşlanma ve yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıkların (katarakt, ateroskleroz) ortaya çıkmasına neden olmaktadır (5).

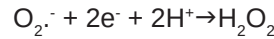
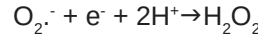
Hücrede sürekli olarak üretilen serbest radikaller vücutta normal metabolizma süresince üretilen antioksidan savunma sistemleri tarafından yok edilir. Antioksidanlar temel olarak hücrede serbest radikalleri temizleyerek hücre hasarını önler ya da geciktirir. Antioksidanlar vücutta doğal olarak üretilebildiği gibi dışardan besinlerden de sağlanabilir (6). Antioksidan savunma sistemleri enzimatik ve enzimatik olmayan karmaşık sistemlere sahiptir. Bu nedenle hücrede birinci, ikinci, üçüncü antioksidan savunma mekanizmalarından bahsedebiliriz. Birinci savunma hattı serbest radikallerin oluşumunu baskılayan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) antioksidan savunma sistemleridir (7).

Reaktif Oksijen Türleri; Oluşum Mekanizması ve Fonksiyonu

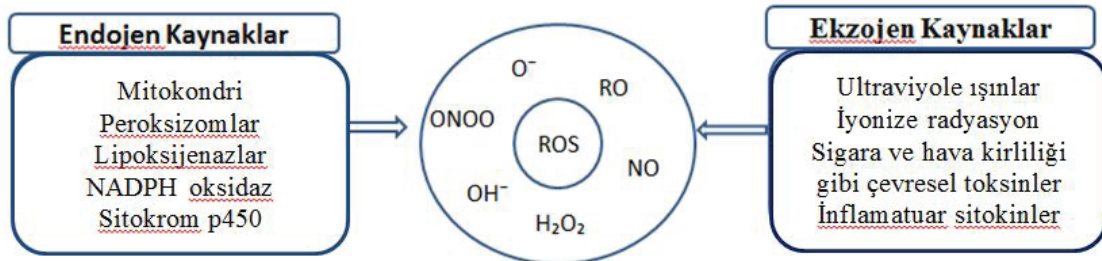
Serbest radikaller, dış orbitallerinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron içeren moleküler yapılar

olarak tanımlanır. Bu moleküller oksijenin kısmen indirgenmesi sonucu oluşan kısa ömürlü ve güçlü oksidan özellikte oksijen metabolitleridir. Bu serbest oksijen radikalleri başka bir radikalle veya radikal olmayan bir ajanla birleşir. Böylece organizmada moleküler düzeyde birçok biyolojik etkiye neden olur. Ekzojen ve endojen serbest radikallerin oluşumu engellenemez (8). Hem metabolik süreçler (hücre solunumu) hem de çevresel oksidanların (ilaç toksisitesi, sigara dumanı, ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, yoğun fiziksel aktivite ve alkol gibi) etkisi ile sürekli olarak üretilir (9, 10) (Şekil 1).

Serbest radikallerin kaynağı moleküler oksijendir. Moleküler oksijen paralel spin durumunda iki eşlenmemiş elektrona sahiptir. Organizmadaki geçiş metallerini (Fe, Cu gibi) içeren enzimler vasıtasıyla moleküler oksijene tek elektron transferi ile oksitlenme reaksiyonları meydana gelir. Eşlenmemiş elektron içeren moleküler oksijen, ROS oluşumunda önemli rol oynar (11). ROS hem serbest radikalleri hem de hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen ($1/2 O_2$) ve hidroksil radikali (OH) gibi serbest radikal olmayan oksijenli molekülleri içerir. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), singlet oksijen ($1/2 O_2$) ve hidroksil radikali (OH) gibi aktifleşmiş oksijen türleri oldukça reaktiftir ve organlarda toksik etkilere yol açar. Hidrojen peroksit (H_2O_2), süperoksidin çevresindeki moleküllerden bir elektron veya moleküler oksijenin çevresindeki moleküllerden iki elektron alması sonucu oluşan peroksidin iki proton (H^+) ile birleşmesi sonucu meydana gelir (12).

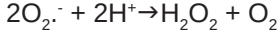


Biyolojik sistemlerde hidrojen peroksidin üretimi süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu ile gerçekleşir. Bu reaksiyonda iki tane süperoksit molekülü iki proton alarak hidrojen peroksit ve moleküler oksijeni oluşturur. Süperoksit dismutaz enzimi bu reaksiyonu katalizler ya



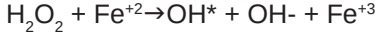
Şekil 1
Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) Kaynakları

da spontan olarak gerçekleşir (13).

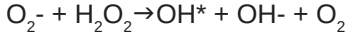


Hidrojen peroksit serbest radikal değildir. Ancak ROS kapsamına girer ve serbest radikal oluşumunda önemli rol oynar. Çünkü hidrojen peroksit, geçiş metallerinin (Fe+2, Cu+ gibi) varlığında Fenton reaksiyonu ile ve süperoksit radikallerinin varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucunda hidroksil radikalini (OH*) oluşturur (Şekil 2). OH* radikali, DNA, proteinler, lipitler, aminoasitler, glikoz ve metallerle etkileşime girebilen en güçlü oksitleyici radikal olarak tespit edilmiştir (14, 15).

Fenton reaksiyonu



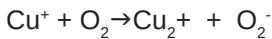
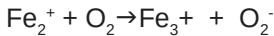
Haber-Weiss reaksiyonu



Şekil 2

Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonu

Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) oksijen (O_2) molekülünün bir elektron alarak indirgenmesi sonucu oluşur. İndirgenmiş geçiş metallerinin otooksidasyonunda süperoksit radikali meydana getirebilir. Süperoksit radikali yüksek derecede reaktif değildir ve direkt olarak zarar vermez. Bu radikal anyonun asıl önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır.



Süperoksit radikali çoğunlukla mitokondride oluşur. Mitokondride enerji dönüşümü sırasında meydana gelen az miktarda elektron kaçakları oksijenin $O_2^{\cdot-}$ 'lerine dönüşümüne neden olur ve Parkinson gibi çeşitli hastalıkların oluşumunda rol oynar (16).

Serbest radikaller nitrojen kaynaklı olabilir. Reaktif nitrojen türleri (RNS) nitrik oksit ve nitrojen dioksittir. Nitrik oksit, L-arjininin nitrik oksit sentaz (NOS) enzimleri tarafından sentezlenmesiyle oluşur ve vazodilatör bir etkiye sahiptir. İmmün sistem reaksiyonu sonucunda monositler, makrofajlar ve nötrofiller tarafından salınır. Nitrik oksit süperoksit radikali ile reaksiyona girerek yüksek oranda reaktif, zarar verici ve oldukça güçlü bir oksidan olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit ($ONOOH$), hidroksile benzer şekilde davranır ve DNA hasarından sorumludur.

Lipit Peroksidasyonu ve Malondialdehit

Serbest radikaller hücre membranındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları ile kolayca reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu meydana getirir. Lipid peroksidasyonu yağ asidi zincirlerinden hidrojen atomlarının koparılması sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali (L^*) özelliği kazanması ile başlar. Lipid radikali daha sonra bir dizi değişikliğe uğrar. Lipid radikallerinin moleküler oksijenle reaksiyona girmesi sonucu lipit peroksit radikalleri (LOO^*) oluşur. Lipit peroksit radikalleri membran yapısındaki diğer yağ asitlerini etkileyerek yeni lipit radikalleri oluşumuna neden olur. Bu reaksiyonda açığa çıkan hidrojeni lipit peroksit bağlayarak lipitperoksitlerine ($LOOH$) dönüştürür. Böylece zincirleme bir reaksiyon başlamış olur. Lipid peroksitler yıkıldığında açığa çıkan yıkım ürünleri (acrolein, malondialdehit, 4-hidroksinonenal) biyolojik olarak aktiftir. Bunlar ya hücrede metabolize edilir ya da hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayar (14, 17).

Malondialdehit (MDA), çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ve en çok çalışılan ürünüdür. MDA yağ asidi oksidasyonunun spesifik yada kantitatif bir göstergesi olmamakla beraber lipit peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. 1960'lardan bu yana, in vivo ve in vitro olarak oksidatif stres seviyesini ölçmek için bu molekül değerlendirilmiş ve birkaç yöntem geliştirilmiştir (18).

MDA, araşidonik asidin ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA) enzimatik veya enzimatik olmayan yolla ayrışması sonucu oluşan son üründür. Enzimatik süreçlerle MDA üretimi iyi bilinmektedir. Fakat MDA kimyasal olarak kararlı, ROS'a göre membrandan daha kolay geçebilen, 4-HNE (4-hydroxynonenal) ve metil-glikoaldan daha az toksik olmasına rağmen, MDA'nın biyolojik fonksiyonları ve muhtemel doza bağlı rolü araştırılmamıştır (19). Bazı çalışmalar MDA'nın gen ekspresyonunu düzenleyici ve haberci olarak çalıştığını göstermiştir (20, 21). Öte yandan, enzimatik olmayan işlemlerle MDA üretimi, potansiyel terapötik değerlerine rağmen yeterince anlaşılmamıştır. Çünkü bu ürünün proteinlerin veya DNA gibi çoklu biyomoleküller ile reaksiyona girme kabiliyeti yüksektir (22). Bu nedenle yapılan çalışmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi farklı patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (17, 23, 24).

MDA, tiyobarbitürik asitle (TBA) kolay reaksiyona girmesi nedeniyle omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin lipit peroksidasyonu için uygun bir biyobelirteç olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. TBA testi, yoğun

renkli bir kromojen floresan renk absorbanı elde etmek için TBA'nın MDA'ya reaktivitesine dayanır.

Oksidatif Stres ve Fizyopatoloji

Oksidatif Stres ve Nörodejeneratif Hastalıklar

Lipoperoksidasyon sonucu membran fosfolipidlerinin azalması Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların majör nedeni olabilir. Lipit oluşumu ve azalmış antioksidan enzim aktiviteleri Alzheimer hastalarının beyinde plak oluşumuna neden olmaktadır. Oksidatif stres belirteçleri (akrolein, malondialdehit, hidroksinonenal gibi) yapılan çalışmalarda Alzheimer hastalarının beyin dokusunda ve beyin omurilik sıvılarında tespit edilmiştir. Hücrede ROS üretimi nöronal glikoz taşıyıcısı GLUT3'ün, glutamat taşıyıcılarının, Na⁺/ K⁺ ATPaz pompasının, membran proteinlerinin fonksiyonlarının, iyon transportunun ve kinazların aktivitesinin bozulmasına yol açarak nörodejeneratif hastalıkların oluşmasına neden olur (4). Parkinson, oksidatif stres durumunda oluşan diğer bir nörodejeneratif hastalıktır. Malondialdehit ve hidroksinonenal gibi lipit peroksidasyon ürünlerinin substantia nigra'da yoğunluğunun artması Parkinson hastalığının oluşumunda kilit rol oynamaktadır (25). Oksidatif stres ayrıca Down sendromunun temel biyolojik yapısına katılır. Yani serbest radikallerin metabolizmadaki dengesizliği Down sendromu fizyopatolojisinde önemli rol oynar (4).

Oksidatif Stres ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Oksidatif stres aterosklerozun fizyopatolojisinde önemli rol oynar (26). Oksidasyon, düşük yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) makrofajlar tarafından alınımı başlatır. Ayrıca oksidasyon süreci proinflamatuar etkileri olan lipitlere okside olabilir. Ayrıca LDL'nin dışında kan damarları duvarında bulunan diğer lipidler ve lipoproteinler inflamasyon ve ateroskleroza neden olabilir (4). Deneysel ve klinik çalışmalar oksidatif stres ve ROS'un atriyal fibrilasyon patogenezinde, ve kalbin elektriksel ritminin patogenezinde rol oynadığını göstermiştir (27). Ayrıca damar endotel hücrelerinde bulunan NADPH oksidazlar, nitrik oksit sentaz metabolizmasının önemli enzimlerindedir. Nitrik oksit (NO) sentezinin artmasının toksik etkileri olduğu bilinmektedir. NO'nun önemli reaksiyonlarından birisi oksijen radikallerinden süperoksit anyonu ile reaksiyona girmesidir. Böylece fazla reaktif olmayan NO daha reaktif olan peroksinitriti oluşturur. Peroksinitrit özellikle proteinlerdeki tirozil, sisteinil ve triptofan halkalarının nitritlenmesine neden olmaktadır. NO ekspresyonunda artış makro ve mikro vasküler hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (28).

Oksidatif Stres ve Kanser

Oksidan ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması, DNA gibi tüm temel biyolojik bileşiklerin za-

rar görmesini, membran lipitleri ve hücre ölümlerinin oluşmasına neden olabilir. Kanser hücrelerinin sağlıklı hücrelerden daha fazla miktarda reaktif oksijen türü ile karakterize olduğu ve reaktif oksijenli türlerin kanser fenotipinin korunmasından sorumlu olduğu kanıtlanmıştır. ROS onkogenler için uyarıcı olarak tanımlanmıştır (29). ROS, hücre membran proteinlerine, lipit, lipoprotein ve DNA'ya önemli derecede zarar verir. Oksidatif hasar sonucu oluşan malondialdehit DNA yapısındaki bazlarla reaksiyona girerek mutajenik etki gösterir. Hidroksil radikalleri DNA bazlarının oksidatif hasarına veya zincirlerin kopmasına neden olur. Hidroksilin DNA ile etkileşmesi kanser oluşumunda önemli rol oynar (4).

Oksidatif Stres ve İnflamatuar Hastalıklar

Astım ve alerjik rinit dahil kronik inflamasyon ve oksidatif stres arasında oksidatif türler ve antioksidanlar arasında bir korelasyon olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Hidroksil radikallerinin, süperoksit radikal anyonlarının ve peroksitlerin artması hava yolu mukozasında bir dizi değişikliği başlatabilir. Lipit peroksidasyonu, hava yollarında mukozal duyarlılık ve sekresyonda artış aynı zamanda vasküler permeabilitede artışa neden olur. Temelde oksidatif stres araşidonik asit metabolizmasını bozar hava yolu ve sistemik inflamasyon oluşumunu artırır. Epidemiyolojik çalışmalar oksidatif stresin astım riskini arttırdığını göstermektedir (30).

ROS üretiminin artması romatoid artrit patogenezinde önemli rol oynar. İnflamasyon fagositik hücreleri aktive eder. Artan fagositik hücreler sinoviyal inflamatuar proliferatif cevabı güçlendirir. Tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon döngüleri sinovyal perfüzyondaki değişikliklerle bağlantılıdır ve hipoksi ile uyarılan faktör-1- α ve nükleer faktör-k-B tetikleyebilir. Hücresel oksijenasyon ve sitokin stimülasyonundaki değişiklikler bu iki faktör ile düzenlenebilir. Bu faktörlerdeki artış sinoviyal inflamasyonla sonuçlanır (31, 32).

Birinci Basamak Antioksidan Savunma Sistemleri

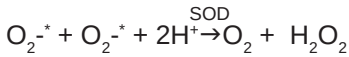
Hücrede lipit, protein ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin serbest radikaller tarafından oksidasyonunu önleyebilen veya geciktirebilen maddelere antioksidan, bu mekanizmalara ise antioksidan savunma sistemleri denir. Antioksidanlar serbest radikallere elektron transferi yaparak hücresel düzeydeki hasarı engellemektedir. Antioksidanların dört farklı mekanizması vardır. (1) Temizleme etkisi; serbest oksijen radikallerini etkileyerek onların tutulması ya da oksidanları daha zayıf bir moleküle dönüştürerek etkisizleştirir. Antioksidan enzimler ve mikromoleküller bu yolla etki eder. (2) Baskılama etkisi; Oksidanlara bir hidrojen aktararak onları etkisiz hale getirme ya da

etkilerinin veya reaksiyon hızlarının azaltılması. Vitaminler ve flavonoidler ise etkilerini bu yolla gösterirler. (3) Onarma etkisi; serbest radikallerin lipiti protein ve DNA gibi yapılarda oluşturdukları biyolojik hasarın onarılması. (4) Zincir koparma etkisi; serbest oksijen radikallerini bağlayarak, zincirlerini kırıp işlevlerinin engellenmesi (33).

Antioksidanların bir kısmını vücut diyetle alırken (enzimatik olmayan) bir kısmını kendisi hücresel düzeyde (enzimatik olarak) üretir. Vücudun serbest radikallere karşı ürettiği birinci basamak antioksidanlar (enzimatik); katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidazdır (34). Sağlık açısından önemli enzimatik olmayan antioksidanlar vardır. Bunlar; A, E ve C vitaminleri, sebze, meyve, baharat, tahıllarda yaygın olarak bulunan fenolik maddeler, resveratrol (35) ile kuersetin (36) ve kateşin (37) gibi flavonoidlerdir. Normal fizyolojik koşullarda bu antioksidanların hücre içi seviyeleri ve aktiviteleri arasında denge vardır. Birçok çalışma, enzimatik antioksidanların (SOD, CAT, GPx) ve enzimatik olmayan antioksidanların (C Vitamini, E Vitamini, karotenoidler, lipoik asit ve diğerleri) oksidatif strese karşı korunmasında çeşitli rolleri olduğunu gösterdi (38- 43).

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz (SOD), ROS ve süperoksit anyon radikallerine karşı en önemli antioksidan savunma sistemidir. SOD bir süperoksit radikalini O_2^- molekülüne yükseltgeyip, diğer bir süperoksit radikalini ise daha az reaktif bir molekül olan hidrojen perokside (H_2O_2) indirgenmesini katalize eder.



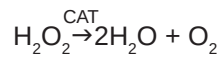
SOD'un üç farklı izoformu vardır. Bunlar; Cu-Zn-SOD (SOD 1), Mn-SOD (SOD 2) ve Cu-SOD (SOD 3) (24). SOD 1, 32,000 dalton ağırlığında ve sitoplazmada, nükleer bölmelerde ve lizozomlarda bulunur. SOD 1 gen mutasyonları Down sendromu, Amniyotrofik Lateral Skleroz (ALS) hastalıklarının patofizyolojisinde rol oynamaktadır (44). SOD 2, aerobik hücrelerin mitokondrisinde bulunur ve 23,000 dalton ağırlığındadır. SOD 2, hücre farklılaşmasında, tümörögenezisde ve pulmoner toksisite ile uyarılan hipoksizde majör rol oynar. Ayrıca, SOD 2 gen mutasyonları nadir görülen ailesel motor nöron hastalıkları, idiyopatik kardiyomyopati ve erken yaşlanma ile ilişkilendirilebilir (44, 45). SOD 3, SOD ailesinin en son tespit edilen üyesidir. Bu enzim 135,000 dalton ağırlığında, plazmada, lenfte ve sinoviyal sıvıda bulunur. SOD 3 özellikle damar duvarlarında yüksek oranda bulunur. Vasküler düz kas hücrelerinin büyük oranda SOD 3 sentezlediği gösterilmiştir. Bu hücrelerin vasküler duvardaki enzi-

min ana kaynağı olduğu düşünülmektedir. Histamin, vazopressin, oksitosin, endotelin-1, anjiyotensin-II ve serotonin, bir G-protein bağlı mekanizma yoluyla vasküler düz kas hücrelerinde EC-SOD ekspresyonunu düzenleyebilir (46). SOD 3, heparine karşı yüksek afiniteye sahiptir. Bu nedenle heparin ve heparan sülfat protein kinaz C aracılı mekanizma ile SOD 3 ekspresyonunu düzenleyebilir. SOD 3 seviyelerinin düzenlenmesi, ateroskleroz, koroner arter hastalıkları (47), hipertansiyon (48), diyabet (49) ve iskemi / reperfüzyon (50) hasarı gibi vasküler kaynaklı hastalıkların patogenezinde özellikle önemli rol oynayabilir. Farelerde SOD 3'ün, hipokampus, striatum, suprakiazmatik çekirdek, glial hücreler, beyin omurilik sıvısı bulunduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle, SOD 3 ekspresyonu, öğrenme ve bellek, serebral iskemi, travmatik beyin hasarı gibi nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilebilir. Ayrıca romatoid artrit, akut akciğer hasarı ve inflamasyonun patogenezinde önemli rol oynar (46). SOD enzim eksikliği yaygındır. SOD seviyesinin düşmesi serbest radikal oluşumunu artırır. Yaşlanma ile birlikte SOD seviyeleri azalır. Günlük SOD desteğini bağışıklık sistemini koruyarak hastalıklara yakalanma şansını ve yaşlanma sürecini azaltır. SOD kaynakları içinde lahanası, Brüksel lahanası, buğday çimi, arpa çimi ve brokoli sayılabilir (34).

Katalaz (CAT)

Katalaz (CAT) enzimi temel olarak peroksizomlarda bulunur. Memeli hücrelerinin mitokondrilerinde yoktur. Bunun tek istisna yeri sıçan kalbinde bulunan mitokondridir (34). Mitokondride oksijenin suya indirgenmesi sırasında, toplam oksijen tüketiminin %1-2'si, potansiyel olarak süperoksit ve hidrojen peroksiti gibi sitotoksik türlerin oluşumuna yol açar. Artan süperoksit radikalleri mitokondriye hasar verir. ROS'un oluşturabileceği hasara karşı antioksidan savunma sistemleri önlem alır. Mitokondride oluşan süperoksit radikalleri ilk olarak Mn-SOD (SOD 2) ve glutatyon peroksidaz enzimleri tarafından yok edilir. Ancak önemli bir miktar H_2O_2 mitokondriden ayrılarak sitoplazmaya geçer (51).

Mitokondriden sitozole geçen H_2O_2 'in detoksifikasyonu peroksizomlar tarafından sentezlenen CAT enzimi tarafından gerçekleştirilir. Peroksizomlardan sentezlenen CAT, glutatyon peroksidaza göre daha yüksek kararlı durumdaki H_2O_2 konsantrasyonlarını temizler (51). Glutatyon peroksidaz'ın H_2O_2 'e karşı Km'si (Michaelis-Menten Sabiti) CAT'a göre daha düşüktür. Yani, glutatyon peroksidaz daha düşük konsantrasyonlarda H_2O_2 'i parçalar.



Katalaz, her bir polipeptit alt birimi yapısında tek bir ferriprotoporfirin içeren bir hemoproteindir. H_2O_2 moleküllerini sürekli olarak izler ve yoğunlukları artar. CAT bir saniyede milyonlarca H_2O_2 molekülünü parçalayabilir (34). CAT etkinliği iki adımda gerçekleşir. Bir hidrojen peroksit molekülü Hem'i bir oksiferril türüne okside eder. Bir oksidasyon eşdeğeri, bir porfirin halkasından ve demirden çıkarıldığı zaman bir porfirin katyon radikali meydana gelir. İkinci bir hidrojen peroksit molekülü, dinlenme durumu enzimini yeniden oluşturmak için bir oksijen ve su molekülü üreten bir indirgeyici ajan olarak görev yapar (52). Hidrojen peroksit düşük miktarlarda hücre proliferasyonunda sinyal iletimi, hücre ölümü, karbonhidrat metabolizması, mitokondriyal fonksiyon ve trombosit aktivasyonu ve normal tiyol redoks dengesinin korunması gibi bazı fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde rol oynar (53). Ancak yüksek konsantrasyonlarda hücre için çok zararlı olduğu ifade edilmektedir (34). Bu nedenle, CAT'ın hücrelerde H_2O_2 konsantrasyonunu etkili bir şekilde sınırlayabilmesi, fizyolojik süreçlerde birinci basamak antioksidan savunma enzimi olarak rol oynaması önemlidir. CAT enzimin eksikliği veya mutasyonu çeşitli hastalık koşulları ve anormallikler ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, CAT gen aktivitesinin değişmesi ve genetik polimorfizm ile bireylerde oksidatif DNA hasarı ve kanser duyarlılığı riskinin arttığı (54), CAT'ı kodlayan gendeki polimorfizmin sonucunda mental bozuklukların gelişimi ifade edilmektedir (55). Diğer çalışmalarda, CAT düzeyi düşük olan kişilerin tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon için daha fazla eğilimli oldukları (56) ve bazen ateroskleroz ve neoplazmadan etkilendikleri gösterilmektedir. CAT bu anlamda en çok çalışılan enzim sınıflarından biridir ve birçok farklı organizmada antioksidan çalışmalarının temelini oluşturmaktadır (52).

Glutasyon Peroksidaz (GPx)

Glutasyon peroksidaz mitokondri ve bazen de sitozolde hidrojen peroksidi suya parçalayan önemli bir antioksidandır (46). Çoğu zaman aktivitesi selenyuma bağlıdır. Bu nedenle selenyuma bağlı olan - GPx ve selenyuma bağlı olmayan - GPx olarak ayrılabilir. GPx asıl önemli rolü oksidatif strese karşı hücreyi korumadır (57). Tanımlanmış en az 8 tane GPx enzimi vardır; GPx1-GPx-8. GPx 1-8 genleri sırasıyla 3, 14, 5, 19, 6, 6, 1 ve 5 kromozomlarına eşlenir. GPx'lerin ekspresyonunun olduğu yerler; GPx1 selenyum bağımlıdır ve hemen hemen her dokuda; GPx2, gastrointestinal sistemde; GPx3 ekspresyonu başlıca böbrekte, ancak çeşitli dokularda eksprese edilir ve glikoprotein olarak hücre dışı sıvılara salgılanır; GPx4 fosfolipid hidroperoksitleri azaltan tek GPx enzimidir. Ayrıca enzim oksidatif strese apoptotik tepkiye aracılık eden ve sperm olgunlaşmasında bağımsız yapı-

sal role sahip olan mitokondriyal bir izoforma sahiptir (24); GPx5 ve GPx6 selenyum içermez ancak GPx6 insan gen araştırmalarında selenoprotein olarak tanımlanmıştır. GPx7 ve GPx8 selenyumdan bağımsız hidrojen peroksit temizleyicisi olarak görev yapmaktadır. Araştırmalara göre düşük GPx seviyeleri antioksidan sistemin bozulmasına neden olur. Sonuçta, membran yağ asitler ve fonksiyonel proteinlerde oksidatif hasarın oluşması buna bağlı olarak nörotoksik hasarın gelişmesi ve nörodejenerasyon ile birlikte kalıcı hasarların oluşması antioksidan savunma sisteminin bozulduğunu göstermektedir (58). Başka bir çalışmada, elektriksel alanla uyarılan testis dokusunda GPx'in azaldığı, sperm DNA hasarının olduğu, sperm sayısında ve motilitesinde azalmanın meydana geldiği gösterilmiştir (25). Blankenber ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda, GPx1 aktivitesinin azalması kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız olarak ilişkilendirilebileceğini göstermiştir (59).

Sonuç

Serbest radikaller kardiyovasküler, inflamatuvar, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların patofizyolojisinde rol oynar. Antioksidanlar serbest radikal oluşumunu önleyerek doku hasarını önler ya da azaltır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar.

Kaynaklar

1. Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos. Trans. R. Soc.* 1985; B311: 617-31
2. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochemical Society Transactions*; 35, part 5.
3. Lopez-Alarcon C, Denicola A. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta*; 2013; 763: 1e10.
4. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2015; 97: 55-74
5. Percival, M., Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 10:1-4
6. Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev.* 2010; 4(8): 118-126.
7. Niki E. Antioxidant defenses in eukaryotic cells. In: Poli G, Albano E, Dianzani MU, editors. *Free radicals: From basic science to medicine*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag; 1993. pp. 365-73.
8. Poljsak B, Jamnik P, Raspor P, Pesti M. Oxidation-antioxidation-reduction processes in the cell: impacts of environmental pollution, in: N. Jerome (Ed.), *Encyclopedia of Environmental Health*, Elsevier, 2011, pp. 300e306.
9. Poljsak B, Suput D, Milisav I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. *Oxid. Med. Cell. Longev* 2013;2013: Article ID 956792, 11 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/956792>.

10. Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy YSR, De B. Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *Int J Pharm Sci Res* 2010; 3(1): 91-100.
11. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chem. Biol. Interact.* 1994; 91: 133-140.
12. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification, *Toxicol. Pathol.* 2002; 30(6): 620- 650.
13. Miao L, Clair DKS. Regulation of superoxide dismutase genes: implications in disease, *Free Radic. Bio. Med.* 2009;47: 344-356.
14. Young IS, Woodside J V. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol.* 2001; 54: 176-186.
15. Al-Omar MA, Beedham C, Alsarra IA. Pathological roles of reactive oxygen species and their defence mechanisms. *Saudi Pharm J.* 2004;12: 1-18.
16. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Christopher J, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266(1-2): 37-56.
17. Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 2014: Article ID 360438, 31 pages
18. Frankel EN, Neff WE. Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochim Biophys Acta* 1983;754(3): 264-270.
19. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine* 1991;11(1): 81–128
20. Wang X, Lei XG, Wang J. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014; 382(1): 8–16.
21. Garcí'a-Ruiz I, de la Torre P, D'iaz T, Esteban E, Fernandez I, Munoz T, et al. "Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells," *The Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(34): 30551–30558
22. Blair IA. DNA adducts with lipid peroxidation products," *Journal of Biological Chemistry* 2008;283(23): 15545–15549.
23. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328
24. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009;13(2): 129–132.
25. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neurodegeneration. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2012 (2012), <http://dx.doi.org/10.1155/2012/428010>. Article ID 428010, 11 pages.
26. Meagher E, Rader DJ. Antioxidant therapy and atherosclerosis: animal and human studies. *Trends Cardiovasc. Med.* 2001; 11: 162-165.
27. Rodrigo R. Prevention of postoperative atrial fibrillation: novel and safe strategy based on the modulation of the antioxidant system. *Front. Physiol.* 2012;3: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00093>. Article 93.
28. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology. *Cell. Tissue Res.* 2010; 342: 325-339.
29. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment, *JK Sci.* 2005;7 (1): 1-3.
30. Sequeira S, Rao AV, Rao A. Increased oxidative stress and altered antioxidants status in patients with chronic allergic rhinitis. *Adv. Biosci. Biotechnol.* 2012;3: 951-956.
31. Mirshafiey A, Mohsenzadegan M. The role of reactive oxygen species in immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Iran. J. Allergy Asthma Immunol.* 2008;7: 195-202.
32. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 2004; 6: 265-278.
33. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 44–84
34. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine* 2018;54: 287–293.
35. Aslankoc R, Gumral N, Saygin M, Senol M, Asci H, Cankara FN, Comlekci S. The impact of electric fields on testis physiopathology, sperm parameters and DNA integrity—The role of resveratrol. *Andrologia* 2018;50:e12971.
36. Postaci I, Coskun O, Senol N, Aslankoc R, Comlekci S. The physiopathological effects of quercetin on oxidative stress in radiation of 4.5 g mobile phone exposed liver tissue of rat. *Bratislav Lek Listy.* 2018;119(8):481-489.
37. Lotito SB, Fraga CG. (+)-Catechin prevents human plasma oxidation. *Free Radic Biol Med.* 1998;24: 435-441
38. Kojo S. Vitamin C: Basic metabolism and its function as an index of oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1041–1064.
39. Landis GN, Tower J. Superoxide dismutase evolution and life span regulation. *Mech. Ageing Dev.* 2005; 126, 365–379.
40. Sharoni Y, Danilenko M, Dubi N, Ben-Dor A, Levy J. Carotenoids and transcription. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2004;430: 89–96.
41. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 1135–1146.
42. Topsakal S, Ozmen O, Aslankoc R, Aydemir DH. Pancreatic damage induced by cigarette smoke: the specific pathological effects of cigarette smoke in the rat model. *Toxicol Res (Camb).* 2016;5(3): 938-945.
43. Saygin M, Ozmen O, Erol O, Ellidağ HY, İlhan I, Aslankoc R. The impact of electromagnetic radiation (2.45 GHz, Wi-Fi) on the female reproductive system: The role of vitamin C. *Toxicol Ind Health.* 2018;34(9): 620-630.
44. Zelko IN, Mariani TJ, Folz RJ. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 33(3): 337–349.
45. Takada Y, Hachiya M, Park SH, Osawa Y, Ozawa T, Akashi M. Role of Reactive Oxygen Species in Cells Overexpressing Manganese Superoxide Dismutase: Mechanism for Induction of Radioresistance. *Molecular Cancer Research* 2002;1: 137–146.
46. Fattman CL, Schaefer LM, Oury TD. Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology & Medicine* 2003; 35(3): 236–256.
47. Landmesser U, Merten R, Spiekermann S, Buttner K., Drexler H, Hornig B. Vascular extracellular superoxide dismutase activity in patients with coronary artery disease: relation to endothelium-dependent vasodilation. *Circulation*; 2000;101:2264–2270.
48. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. *Circ. Res.* 1999; 85: 23–28.
49. Kimura F, Hasegawa G, Obayashi H, Adachi T, Hara H, Ohta M, et al. Serum Extracellular Superoxide Dismutase in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1246–1250.
50. Schneider MP, Sullivan JC, Wach PF, Boesen RI, Yamamoto T, Fukai T, Harrison DG, Pollock DM, Pollock JS. Protective role

- of extracellular superoxide dismutase in renal ischemia/reperfusion injury. *Kidney International* 2010; 78: 374–381
51. Radi R, Turrens JF, Chang LY, Bush KM, Crapo JD, Freeman BA. Detection of catalase in rat heart mitochondria. *J Biol Chem*. 1991;266:22028–22034.
 52. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61: 192–208.
 53. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev*. 2002;82: 47–95.
 54. Zámocký M, Koller F. Understanding the structure and function of catalases: clues from molecular evolution and in vitro mutagenesis. *Prog Biophys Mol Biol*. 1999;72: 19–66.
 55. Khan MA, Tania M, Zhang DZ, Chen HC. Antioxidant enzymes and cancer. *Chinese J Cancer Res*. 2010;22: 87–92.
 56. Góth , Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn*. 2004;8: 141–149.
 57. Cnubben NHP, Rietjens IMCM, Wortelboer H, Van Zanden J, Van Bladeren PJ. The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2001;10:141-152.
 58. Chabory E, Damon C, Lenoir A, Kauselmann G, Kern H, Zevnik B, et al. Epididymis seleno-independent glutathione peroxidase 5 maintains sperm DNA integrity in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(7):2074-2085.
 59. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Torzewski M, Hafner G, Tiret L, Smieja M, Cambien F, Meyer J, Lackner KJ. Glutathione Peroxidase 1 Activity and Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2003; 349:1605-1613

