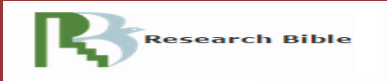




Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Dekübit Ülser Enfeksiyonunda Etken ve Antibiyotik Direnç Dağılımı** 1
The Distribution of Agents and Antibiotic Resistance in Decubitus Ulcer Infection
İlyas ÖZTÜRK, Hasan ÖZTİN
 - **Romatoid Artritli Hastalarda Anti TNF ve DMARD Tedavilerinin Hastalık Aktivite ve İyileşme Kriterlerine Göre Karşılaştırılması** 6
The Comparison of Treatment Results of Rheumatoid Arthritis with DMARDs and Anti TNF Drugs Based on the Disease Activity and Remission Criteria
Türkan TURGAY, Ali AYDENİZ, Savaş GÜRSOY
 - **Üçüncü Basamak Hastanede Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemilerin Epidemiyolojisi ve Mikrobiyolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi** 12
Epidemiology and Microbiologic Characterization of Health Care Associated Candidemia In a Tertiary Hospital:Single Center Experience
Sevil ALKAN ÇEVİKER, Özgür GÜNAL, Süleyman Sırrı KILIÇ, Eda KÖKSAL, Alper TAHMAZ
 - **Evaluation of Exposure to Negative Acts and Levels of Burnout among White Collar Employees in a Social Security Center in İstanbul** 18
İstanbul'da Bir Sosyal Güvenlik Merkezi'nde Çalışan Beyaz Yakalılarda Olumsuz Davranışlara Maruziyet ve Tükenmişlik Düzeyinin Değerlendirilmesi
Alican SARISALTIK, Merve KURNAZ AY, Seyhan HIDIROĞLU, Ceren Kübra AVCI, Emre POLAT, Buket ERYILMAZ, Betül ÖZPOLAT, Goncağül ARSLAN, Melda KARAVUŞ
 - **How is Aurora Kinase A Expression Altered in Chronic Lymphocytic Leukemia?** 24
Kronik Lenfositik Lösemide Aurora Kinaz A Ekspresyonu Değişikliği
Deniz ÇETİN, Gökhan PEKTAŞ, Gökay BOZKURT, Fıruzan Kacar DÖGER, İrfan YAVAŞOĞLU, Ali Zahit BOLAMAN, Gürhan KADIKÖYLÜ
 - **The Effect of Nasal Packing or Stenting on Oxidative Stress After Septoplasty** 30
Septoplasti Sonrası Nazal Tamponlama ya da Stentlemenin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi
Yüce İSLAMOĞLU, Ashhan ENSARI ŞİMSEK, Ahmet AKKOZ, Ebubekir Alper ÖZER, Mehmet Ali BABADEMEZ, Özcan EREL
 - **Gebeliğin 18-24. Haftaları Arasındaki Serebral Lateral Ventrikül Genişlik Nomogramının Belirlenmesi** 34
Determination of Cerebral Lateral Ventricle Width Nomogram for 18-24 Weeks of Pregnancy
Raziye DESDİCİOĞLU, Ali İPEK, Kadir DESDİCİOĞLU, Mehmet GÜMÜŞ, Ayşe Filiz YAVUZ
 - **İleri Evre (Evre IIIC ve IV) Epitelial Over Kanserli Hastalarda Lenf Nodu Diseksiyonunun Sağkalıma Etkisi** 40
The Effect of Lymph Node Dissection on Survival in Patients with Advanced Stage (Stage IIIC and IV) Ovarian Cancer
Ece ÖCAL, Süleyman Cemil OĞLAK
 - **Akut İskemik İnnmeli Hastalarda Hastane Mortalitesi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi** 45
The Relationship between Hospital Mortality and Hematological Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients
Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Sinan YILDIRIM
- ## OLGU SUNUMU / CASE REPORT
- **Karotid Cisim Tümörü: Olgu Sunumu** 50
Carotid Body Tumor: Case Report
Serkan YAZMAN, Buğra HARMANDAR, Burak Can DEPBOYLU, Kadir ARSLAN, Serkan Yaşar ÇELİK
 - **Kistik Servisit: Olgu Sunumu** 54
Cystic Cervicitis: A Case Report
Büyüamin GÜNEY, Murat Yunus ÖZDEMİR, Ahmet Akın SIVASLIOĞLU
 - **Atipik Yerleşimli Kutanoöz Larva Migrans Olgusu** 57
A Case of Cutaneous Larva Migrans with Atypical Involvement
Şule GÖKŞİN, Sadrettin AKSOY, Şeniz DUYGULU
- ## DERLEME / REVIEW
- **Her Yönüyle Dental Kök Hücreler** 60
Dental Stem Cells
Anıl ÇAĞLAYAN, Hülya ELBE

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi
Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University
Muğla Tıp Dergisi
Mugla Medical Journal

ISSN:2148-8118
e-ISSN: 2618-6020

Sahibi

Owner

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Fakültesi adına
*On Behalf of Mugla Sıtkı Kocman
University School Of Medicine*

Prof. Dr. Nevres Hürriyet AYDOĞAN
(Dekan / Dean)

Yayın Dili

Language of the Journal

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and
English*

Yayın Türü

Type of Publication

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical
Publication*

Baskı

Printing

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi
Matbaası
*Mugla Sıtkı Kocman University
Printing Office*

**Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp
Dergisi, yılda 3 sayı (Nisan, Ağustos,
Aralık) yayımlanır.**

*Medical Journal of Mugla Sıtkı
Kocman University is published 3
times (April, August, December) per
year.*

Editörler Kurulu

Editorial Board

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)

Buğra HARMANDAR, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Abstracting & Indexing



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar) aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlere sorumluluk kabul etmemektedir.

Published content of Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University is in authors' own responsibility. Mugla Sıtkı Kocman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Turkish Journal of Physical medicine and Rehabilitation. Reproduction without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved.

İletişim / Correspondence

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu
Bulvarı No:50 48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel : +90 252 211 48 00

Faks / Fax : +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail : muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



Yayın Kurulu / Publication Committee

Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya
Bakiye UĞUR, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Evren YAŞAR, Ankara
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,
Amerika
Gülnehal KUTLU, Muğla
Gürsoy DOĞAN, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla

Hasan HAVITÇIOĞLU, İzmir
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
İbrahim TEKDEMİR, Ankara
İlker TAŞCI, Ankara
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Levent YAMANEL, Ankara
Murat BOZKURT, Ankara
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU,
Geneva, İsviçre
Mustafa Nazım KARALEZLİ,
Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla

Nurcan CENGİZ, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Sibel DEMİR DEVİREN, San Francisco,
Amerika
Sebahat GENÇ, Muğla
Semir ÖZDEMİR, Antalya
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Taner ERSELCAN, Muğla
Tunay KARLIDERE, Balıkesir
Ümit Başar SEMİZ, Uşak
Yasemin BALCI, Muğla
Y. Alper SÖNMEZ, Ankara
Zeki ODABAŞI, Ankara

Danışma Kurulu / Advisory Board

Abdullah GEDİK, Diyarbakır
Ahmet Akın SİVASLIOĞLU, Muğla
Ahmet Murat ÇAKMAK, Ankara
Arife ZEYBEK, Muğla
Aylin KARALEZLİ, Muğla
Ayşe KURTULUŞ DERELİ, Denizli
Ayşe SAHABOĞLU, Tübingen, Almanya
Bakiye UĞUR, Muğla
Birdal YILDIRIM, Muğla
Burak ÖZŞEKER, Muğla
Bülent HUDDAM, Muğla
Can Naci KOCABAŞ, Muğla
Cem ŞAHİN, Muğla
Çağrı GÖKDOĞAN, Muğla
Deniz Erol ŞEN, Elazığ
Derya Burcu HAZER ROSBERG, Muğla
Emine Figen TARHAN, Muğla
Emine Neşe YENİÇERİ, Muğla
Erdoğan M. SÖZÜER, Kayseri
Esin SAKALLI ÇETİN, Muğla
Ethem ACAR, Muğla
Fatih AKIN, Muğla
Fatih Mehmet AZIK, Muğla
Fehime Esra ÖZER, Manisa
Feral ÖZTÜRK, Muğla
Feray AKGÜL ERDİL, Malatya
Feridun BÜLBÜL, Adana
Geovanny O. SANTİLLAN, Toronto,
Amerika
Gürsoy DOĞAN, Muğla

Gülhan AKBABA, Muğla
Gülnehal KUTLU, Muğla
Harun ÜÇÜNCÜ, Muğla
Hasan DELİKTAŞ, Muğla
Haşim OLGUN, Muğla
Hayrettin ŞAHİN, Muğla
Hüseyin TARHAN, Muğla
İbrahim ALTUN, Muğla
İsmail Çetin ÖZTÜRK, Muğla
Kadri KARAER, Gaziantep
Kenan KARBAYAZ, Eskişehir
Lütfi Barlas AYDOĞAN, Adana
Mehmet ÇETİNKAYA, Muğla
Mehmet İlker KOŞAR, Muğla
Mert KÜÇÜK, Muğla
Metin PIÇAKCIEFE, Muğla
Murat BİTEKER, Muğla
Murat POLAT, Muğla
Musa DİRLİK, Aydın
Mustafa CIKIRIKCIOĞLU, Geneva,
İsviçre
Mustafa Nazım KARALEZLİ, Muğla
Mustafa NİŞANCI, Muğla
Mustafa Özcan SOYLU, Muğla
Müesser ÖZCAN, Muğla
Nesrin FİLİZ BAŞARAN, Muğla
Neşat ÇULLU, Muğla
Neşe ÇINAR, Muğla
Nigar YILMAZ, Muğla
Nursel DİKMEN, Hatay

Onur ELMAS, Muğla
Okay NAZLI, Muğla
Özgür KEŞKEK, Antalya
Özgür TANRIVERDİ, Muğla
Özkan GÜNGÖR, Kahramanmaraş
Özlem ÖZ, Şanlıurfa
Özlem SAĞIR, Balıkesir
Pınar ASLAN KOŞAR, Isparta
Rüya DEVEER, Muğla
Sabri KÖSEOĞLU, Muğla
Sadık KILIÇTURGAY, Bursa
Sernaz UZUNOĞLU, Edirne
Sibel DEMİR DEVİREN, San
Francisco, Amerika
Sebahat GENÇ, Muğla
Semra GÜMÜŞ DEMİRBİLEK, Muğla
Semra ÖZDEMİR, Çanakkale
Servet KAVAK, İzmir
Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Zonguldak
Süleyman Cüneyt KARAKUŞ, Muğla
Süleyman DAŞDAĞ, İstanbul
Taner ERSELCAN, Muğla
Tuba EDGÜNLÜ, Muğla
Ümit Başar SEMİZ, Muğla
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU, Muğla
Ümmühani ÖZEL TÜRKÇÜ, Muğla
Yakup KUMTEPE, Erzurum
Yasemin BALCI, Muğla
Zekiye HASBEK, Sivas



AMAÇ VE KAPSAM

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organıdır ve Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizcedir.

Dergide, tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanır. Yayınlanan makalelerde konu ile ilgili en yüksek etik ve bilimsel standartlarda olması ve ticari kaygılarda olmaması şartı gözetilir. Yayın için gönderilen çalışmalar; orijinal, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmamış olması koşullarıyla kabul edilir.

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi; TR Dizin, Google Akademik, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys, ve Research Bible Index tarafından indekslenmektedir.

Dergide yayınlanacak olan yazılar <http://dergipark.gov.tr/muskutd> web sayfası üzerinden gönderilmelidir. Yazım kuralları, teknik bilgiler ve diğer gerekli formlara bu sayfadan erişilebilir. Gönderilen yazılardaki tüm içerikler yazarların sorumluluğundadır.

Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltma hakları Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Her hakkı saklıdır. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'nde yayınlanan içerikler yazar(lar)a aittir. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, dergi editörleri, çalışanları ve yayıncı bu yazılar için mali, hukuki ve diğer yönlerden sorumluluk kabul etmemektedir.

AIMS AND SCOPE

Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Koçman University and is published three times per year; in April, August, and December. The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University's publication languages are both Turkish and English.

The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published.

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University is indexed by TR Dizin, Google Scholar, Türkiye Atf Dizini, Academic Keys and Research Bible.

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>. Instructions for authors, technical information, and other necessary forms can be accessed over this web page. Authors are responsible for all content of the manuscripts.

Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University without prior written permission of part or all of and material is forbidden. All rights are reserved. Published content of the journal is in authors' own responsibility. Muğla Sıtkı Koçman University School of Medicine, editors, employees and the publisher do not accept any financial, legal or any other liability for the published material.

Editörler Kurulu (Editorial Board)

Nevres Hürriyet AYDOĞAN, MD (Baş Editör, Chief Editor)
Buğra HARMANDAR, MD
Deniz AKPINAR, PhD
Serkan ERGÖZEN, MD
Burak Can DEPBOYLU, MD
Egemen KAYA, MD, PhD
Eda ÜSTÜNEL, PhD
Burcu KASAP, MD
Kürşad TOSUN, PhD

Adres / Address: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50
48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: + 90 252 211 48 00 **Faks / Fax:** +90 252 211 13 45

e-posta / e-mail: muglatipdergisi@mu.edu.tr

İnternet Adresi / URL: <http://dergipark.gov.tr/muskutd>



YAZARLARA BİLGİ

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

Genel Bilgiler

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesinin süreli yayın organı olup özel sayılar hariç düzenli olarak yılda üç sayı olarak yayımlanır. Tıbbın her dalı ile ilgili prospektif, retrospektif ve deneysel araştırmalar, olgu sunumu, editöre mektuplar ve derlemeler yayınlanmak için değerlendirilmektedir. Konu ile ilgili etik ve bilimsel standartlar olması ve ticari kaygıların olmaması şartı gözetilir. Yazarlar tarafından, başka bir dergide değerlendirme sürecinde olmayan ve daha önce basılmadığı beyan edilen yazılar incelemeye alınır. Editör onayı sonrasında en az yurt içi-yurt dışı iki hakem incelemesinden geçip gerek görüldüğü takdirde istenen değişiklikler yazarlar tarafından yapıp hakemlerce kabul edildikten sonra yayımlanır.

Bilimsel Sorumluluk

Yazar olarak belirtilmiş tüm kişiler çalışmayı planlamalı veya gerçekleştirmeli, çalışmanın yazılmasında, gözden geçirilmesinde ve son halinin onaylanmasında rol almış olmalıdır. Kriterleri karşılayan bir metnin ortaya çıkması tüm yazarların sorumluluğudur.

Etik Sorumluluk

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlayarak bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Bu kapsamda, çalışmaların bilimsel etiğe uygunluğu önemlidir. Etik ilkeler COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>) temel alınarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi tarafından benimsenmiş ve yazarlar, hakemler ve editörler tarafından da benimsenmesi önerilmektedir. Bu önerilerin bir kısmı aşağıda verilmiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları:

- Çalışmayla ilişkili veri kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmelidir.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı

göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.

- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmelidir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları:

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.
- Değerlendirmeyi nesnel bir şekilde sadece çalışmanın içeriği ile ilgili olarak yapmalıdır.
- Dini, siyasi ve ekonomik çıkarlar gözetmeden çalışmayı değerlendirmelidir.
- Yayınlanacak makalenin kalitesini yükseltmeye yardımcı olacak yönlendirmelerde bulunmalı ve çalışmayı titizlikle incelemelidir. Yorumlarını yapıcı ve nazik bir dille yazara iletmelidir.
- Editör ve yazar tarafından sağlanan bilgilerin gizliliğini korumalı, kör hakemliğe aykırı bir durum varsa editöre bildirmeli ve çalışmayı değerlendirmemelidir.
- Potansiyel çıkar çatışmalarının (mali, kurumsal, işbirlikçi ya da yazar ve yazar arasındaki diğer ilişkiler) farkında olmalı ve gerekirse bu yazı için yardımlarını geri çekmek konusunda editörü uyarmalıdır.

Editörlerin Sorumlulukları:

- Cinsiyet, dini veya politik inançlar, yazarların etnik veya coğrafi kökenleri üzerine ayırım yapılmaksızın görevlerini yerine getirirken dengeli, objektif ve adil bir şekilde hareket etmelidir.
- Dergiye gönderilen çalışmaları içeriğine göre değerlendirmeli, hiçbir yazara ayrıcalık göstermemelidir.
- Olası çıkar çatışmalarını önlemek adına gerekli önlemleri almalı ve varsa mevcut beyanları değerlendirmelidir.
- Etik ihlali niteliğinde bir şikâyet olması durumunda, derginin politika ve prosedürlerine bağlı olarak gerekli prosedürleri uygulamalıdır. Yazarlara, gelen şikâyete cevap vermek için bir fırsat vermeli, çalışma kime ait olursa olsun gerekli yaptırımları uygulamaktan kaçmamalıdır.
- Derginin amaç ve kapsamına uygun olmaması durumunda gelen çalışmayı reddetmelidir.

Tüm araştırma makalelerinde, çalışma için Etik Kurul Onayı alınmalı ve Etik Kurul Onayının alındığı yer, tarih (gün, ay ve yıl olarak) ve onay numarası Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir. İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical



Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html> göre çalışmanın yapıldığı mutlaka belirtilmelidir. Olgu sunumlarında, hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı hasta onam belgesi alındı cümlesinin hasta onam tarihi ile birlikte belirtilmesi gereklidir. Hayvan deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmeli ve bildirmelidirler. Yazarların çalışmalarında kullandıkları cümlelerinden editör ve yayın kurulu sorumlu değildir. Bilimsel, hukuki ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

Sorumlu yazar, gönderilen çalışmanın başka bir yerde yayımlanmadığını ve aynı anda bir diğer dergide değerlendirilme sürecinde olmadığını belirtmelidirler. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildiri olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

Kabul edilen yazının tüm kullanım ve yayın hakkı derginin olur ve izinsiz olarak başka bir yerde yayınlanamaz.

Değerlendirme: Tüm makaleler çift-kör değerlendirme yöntemi kullanılarak en az iki yerli veya yabancı hakem tarafından değerlendirilir. Makalelerin değerlendirilmesi, bilimsel önemi, orijinalliği göz önüne alınarak yapılır. Yayına kabul edilen yazılar editörler kurulu tarafından içerik değiştirilmeden yazarlara haber verilerek yeniden düzenlenebilir.

İntihal taraması: Dergiye gönderilen makaleler format ve intihal açısından kontrol edilir. Formata uygun olmayan veya intihal benzerlik oranı yüksek (%20'den az olmalıdır) makaleler değerlendirilmeden sorumlu yazara geri gönderilir.

Çıkar çatışması: Çalışmaları ile ilgili taraf olabilecek tüm kişisel, ticari bağlantı veya çalışma için doğrudan veya dolaylı olarak maddi destek veren kurum var ise yazarlar; kullanılan ticari ürün, ilaç, firma ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını veya varsa nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar vs.), editöre sunum sayfasında bildirmek zorundadır. Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığı durumda metin içerisinde 'Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder' şeklinde ifade edilmelidir.

Lisan

Derginin yayın dilleri Türkçe ve İngilizcedir. Türkçe metinlerde Türk Dil Kurumu'na (www.tdk.gov.tr) yayınlanan Türkçe sözlük temel alınmalıdır. Gönderilmiş makalelerdeki tüm yazım ve imla hataları, anlam ve verileri değiştirmeksizin editör tarafından düzeltilebilir. Metnin kurallara uygun olarak düzenlenmesi yazarların sorumluluğundadır.

Telif Hakkı Bildirimi

Telif hakkı devrini bildirmek için kapak mektubunda 'Bu makalenin telif hakkı; çalışma, basım için kabul edilmesi koşuluyla Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne devredilir' şeklinde belirtilmelidir. Yazarlara ücret ödenmez.

Yazı Tipleri

Derleme: Derlemeler yeni veya tartışmalı alanlara ışık tutmalıdır. Türkçe ve İngilizce başlık ve tek paragraflık özetler ve anahtar kelimeler içermelidir. Dergi editörü derleme yazımı davette bulunur.

Orijinal makaleler: Orijinal makaleler temel veya klinik çalışmalar veya klinik denemelerin sonuçlarını bildirir. Makale dili Türkçe veya İngilizce fark etmeksizin Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, gereç ve yöntemler, bulgular/sonuçlar, tartışma, teşekkür (gerekliyse), kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Olgu Sunumu: Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayınlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklar ve şekiller ve tablolardan oluşmalıdır.

Editöre Mektup: Şekil veya tablo olmalı (gerekliyse) ve kaynaklar olmalıdır (makalelerden biri hakkında değerlendirme yapılan yayın olmalıdır).

Yazı Gönderimi

Tüm yazılar elektronik ortamda <http://dergipark.gov.tr/muskutd> adresi üzerinden gönderilmelidir.

Yazının Hazırlanması

Yazı hazırlığı iki satır aralıklı, satır numaraları verilmiş ve Times New Roman 12 punto karakter büyüklüğünde yapılmalıdır. Sayfalar başlık sayfasından başlamak üzere, sağ alt köşesinden numaralandırılmalıdır. Makale sistemine yüklenen word (*.doc, *.docx) dosyasının başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

Kapak Mektubu: Kapak mektubu gönderilen makalenin kategorisini, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğunu, çıkar ilişkisi bildirimini, yayın hakkı devri bildirimini ve varsa çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kurumların adlarını mutlaka içermelidir.

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir.

Özet ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime alfabetik sırayla verilmelidir. Kelimeler



birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir www.bilimterimleri.com

Giriş: Kısa ve açık olarak çalışmanın amaçlarını tartışmalı, çalışmanın neden yapıldığına dair temel bilgileri içermeli ve hangi hipotezlerin sırandığını bildirmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Açık ve net olarak yöntem ve gereçleri açıklanmalıdır. İlk vurgulamada kullanılan araç ve cihazların model numaraları, firma ismi ve adresi (şehir, ülke) mutlaka belirtilmelidir. Tüm ölçümler metrik birim olarak verilmeli ve ilaçların jenerik adları kullanılmalıdır.

İstatistiksel Değerlendirme: Tüm çalışma makaleleri istatistiksel olarak değerlendirilmeli ve uygun plan, analiz ve bildirimde bulunmalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir. Kullanılan istatistik yöntem açıkça belirtilmelidir.

Sonuçlar: Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır.

Tartışma: Çalışmanın farklılıklarına ve sonuçlarına vurgu yapılmalıdır. En önemli bulgu kısa ve net bir şekilde belirtilmeli, gözlemlerin geçerliliği tartışılmalı, aynı veya benzer konulardaki yayınların ışığında bulgular yorumlanmalı ve yapılan çalışmanın olası önemi belirtilmelidir. Çalışmanın esas bulgularının kısa ve özlü bir paragrafla vurgulanması önerilir.

Teşekkür: Yazarlar araştırmaya katkıda bulunan ancak yazar olarak yer almayan kişilere teşekkür etmelidir.

Tablo, Şekil ve Grafikler: Tüm tablo, şekil, grafik ve diğer görseller ana metnin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda

kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmamalıdır.

Kaynaklar: Kaynaklar metin içinde alıntılanma sırasına uygun olarak doğal sayılar kullanılarak numaralandırılmalı ve cümlelerin sonunda parantez içinde verilmelidir. Kaynaklar listesinde yazar sayısı altı veya daha az ise hepsi, daha fazla ise sadece ilk üç ismi yazılmalı ve 've ark.' ilave edilmelidir. Kaynak ve kısaltılmış dergi adları yazımları Index Medicus'a veya aşağıda verilen örneklerle uygun olmalıdır. Çalışmaya yazılan kaynakların okunmuş olması ve talep edildiğinde sunulması gerekmektedir.

Dergi makaleleri için örnek

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Komite veya yazar grupları için örnek

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Kitaptan konu için örnek

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Kitap için örnek

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

Kontrol Listesi

- Türkçe ve İngilizce başlık
- Türkçe ve İngilizce özet
- Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler (En fazla 5 sözcük)
- İki satır aralıklı ve satır numarası verilerek yazılmış metin (Times New Roman, 12 punto)
- Kurallara uygun hazırlanmış tablo ve şekiller
- Kurallara uygun yazılmış kaynaklar
- İmzalı "Yayın Hakkı Devir Formu" (makale yayın için kabul edildikten sonra istenmektedir)



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

<http://dergipark.gov.tr/muskutd/page/4152>

General Information

Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University is a periodical of Medical School of Muğla Sıtkı Koçman University. The journal is published quadmonthly. The articles which could be prospective or retrospective on investigational studies, case reports, letter to the editor and reviews of every aspect of medicine are published. The studies should have paramount ethical and scientific standards as well as no commercial concerns. Articles are accepted for publication on the condition that they are original, are not under consideration by another journal, or have not been previously published. The studies that are sent to the journal provided that the study is appropriate for formal principles are evaluated by the editor and two peer reviewers. The study is published once the approvals of the reviewers have been taken. Hence, the authors should make the necessary changes in accordance with the reviewers' comments.

Scientific Responsibility

All authors should have contributed to the article directly either academically or scientifically. All persons designated as authors should plan or perform the study, write the paper or review the versions, approve the final version. It is the authors' responsibility to prepare a manuscript that meets scientific criteria.

Ethical Responsibility

The Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University aims to contribute to the advancement of science by publishing articles that comply with ethical and scientific standards. It is important to adhere to ethical norms in scientific research. Ethical principles, based on the directive prepared by COPE (Committee on Publication Ethics) (<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>), have been adopted by the Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University and it is recommended to be adopted by authors, reviewers and editors. Some of these suggestions are given below.

Ethical Responsibilities of Authors:

- Authors should be able to keep the data records related to the research and give access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article is not published or accepted elsewhere.
- To ensure compliance with national and international laws and guidelines for all research involving human or animal subjects (for example, the WMA Helsinki Declaration, the NIH

Laboratory Animal Policy, the EU Directive on Animal Use), to confirm that the necessary approvals have been obtained, to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details regarding the research in the "Materials and Methods" section of the study.

- In the event of any conflict of interest, whenever the author detects an ethical violation related to article, should share it with the editor and publisher, publish a bug addendum, compensation notice, or withdraw the work when deemed necessary.

Ethical Responsibilities of Reviewers:

- To contribute to the decision-making process of the editor, they should review the article objectively in time and only accept the evaluation of the research related to his/her area of expertise.

- Evaluate objectively only on the content of the study.

- They should consider working without regard to religious, political and economic interests.

- They should provide guidance to help improve the quality of the article to be published and scrutinize the study. Reviewer should convey the comments constructively and kindly to the author.

- They should protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author.

- Be aware of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationship between the author and the author) and, if necessary, alert the editor to withdraw their help for this article.

Ethical Duties and Responsibilities of Editors:

- They should act in a balanced, objective and fair manner while performing their duties, without discrimination on gender, religious or political beliefs, and ethnic or geographical origin of the authors.

- They should evaluate the studies submitted according to their content and should not show any privilege to any author.

- Take the necessary precautions to prevent possible conflicts of interest and evaluate existing statements.

- In case of an ethical complaint, they should follow the journal's policies and procedures and follow the necessary procedures. They should give the authors an opportunity to respond to the complaint, and should not avoid applying the necessary sanctions regardless of whoever the study belongs to.

- If the submitted study is not in line with the purpose and scope of the journal, it must be rejected.

In all research articles, Ethics Committee Approval must be obtained for the study and the location, date (day, month and year) and approval number of



the Ethics Committee Approval must be specified in the Materials and Methods section. It should be noted that the study was carried out according to the Helsinki Declaration (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) in all studies involving human participants. In case reports, the sentence ‘‘written informed consent was obtained from the patient (or from the legal guardian), which indicates that medical data can be published’’ must be stated together with the informed consent date. For experiments on animals, institutional or national guidelines on the care and use of laboratory animals should be followed and reported. The editor and editorial board are not responsible for the sentences used by the authors in their study. Scientific, legal and ethical responsibility belongs to the authors.

The corresponding author should state that the submitted manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place and date. Accepted manuscripts become the permanent property of the journal and may not be published elsewhere without permission.

Evaluation: All articles are evaluated by at least two reviewers using double-blind evaluation. The evaluation of the articles is done by considering their scientific importance and originality. Manuscripts accepted for publication can be edited by the editorial board by informing the authors without changing the content.

Check for Plagiarism: Articles submitted are checked for format and plagiarism. Articles that are not suitable for format or have high plagiarism similarity rate (should be less than 20%) are sent back to the responsible author for evaluation.

Conflict of interest: If there is an institution directly or indirectly providing financial support for any personal, commercial connection or study that may be a party to their work, the authors; must notify the editor on the presentation page of the commercial product, drug, or commercial relationship with the company. If there is no conflict of interest, the authors should state that ‘‘Authors declare that there is no conflict of interest’’.

Language

The official languages of the Journal are Turkish and English. Turkish dictionary published by Turkish Language Institution (www.tdk.gov.tr) should be predicated on Turkish manuscripts. All spelling and grammar mistakes in the submitted articles are corrected by the editor without changing the data presented. It is the authors’ responsibility

to prepare a manuscript that meets spelling and grammar rules.

Copyright Statement

A copyright transfer statement indicating that the ‘‘The copyright to this article is transferred to Medical Journal of Muğla Sıtkı Koçman University and will be effective if and when the article is accepted for publication’’ should be sent in the content of cover letter. No payment is done to authors for their articles.

Article Types

Reviews: The reviews highlight or update new and/or controversial areas. Reviews should include Turkish and English titles and abstracts. Abstract should be as one paragraph, include keywords. The editor of the Journal invites author/authors for reviews.

Original articles: Original articles describe the results of basic or clinical studies or clinical trials. Original articles should follow the basic structure of an abstract, introduction, materials and methods, results, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Case Reports: The Journal publishes significant case reports related to the every aspect of medicine. Case reports should follow the basic structure of an abstract, introduction, case report, discussion, references, and tables and figures (as appropriate).

Letter to the Editor: Text should include figure or table (if necessary) and references (one of them should be the commenting article). Letters are selected for their importance, relevance, and originality; not all letters submitted can be published.

Manuscript Submission

All manuscripts must be submitted electronically on the <http://dergipark.gov.tr/muskutd>

Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the authors. Manuscript must be prepared as a word file (*.doc, *.docx).

Cover letter: Cover letter should include statements about manuscript category designation, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, copyright transfer statement, sources of outside funding, equipments (if so).

Title Page: On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all



correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published.

Abstract and Keywords: The abstract must not exceed 250 words. It should summarize the aim of the study and describe the work undertaken, results and conclusions. In addition, you should list up to six keywords in alphabetical order. The words should be separated by comma (,), from each other. English key words should be appropriate to “Medical Subject Headings (MESH)” www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html Turkish key words should be appropriate to “Türkiye Bilim Terimleri (TBT)” www.bilimterimleri.com

Introduction: The Introduction should briefly discuss the objectives of the study and provide the background information to explain why the study was undertaken, and what hypotheses were tested.

Materials and Methods: Clearly explain the methods and the materials in detail to allow the reader to reproduce the results. Equipment and apparatus should cite the make and model number and the company name and address (town, county, and country) at first mention. Give all measurements in metric units. Use generic names of drugs.

Statistically Evaluation: All retrospective, prospective and experimental research articles must be evaluated in terms of biostatistics and it must be stated together with appropriate plan, analysis and report. p values must be given in the manuscripts.

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other.

Discussion: This section should be concise. Emphasize only the new and most important aspects of the study and their conclusions. The Discussion should include a brief statement of the principal findings, a discussion of the validity of the observations, a discussion of the findings in light of other published work dealing with the same or closely related subjects, and a statement of the possible significance of the work. Authors are encouraged to conclude with a brief paragraph that highlights the main findings of the study.

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

Tables, Figures and Graphs: All tables, figures, graphs and other visual media must be numbered in order of citation within the text and must not disclose the names of the patients, doctors or

institutions. Tables must be placed at the end of the references section in the main document. Tables should not be submitted in JPEG, TIFF or other visual formats. In microscopic images, magnification and staining techniques must be specified in addition to figure captions. All images should be in high resolution with minimum 300 DPI. All illustrations (including line drawings and photographs) are classified as figures. Figures must be added to the system as separate .jpg or .gif files. Figures should be numbered consecutively in Arabic numbers and should be cited in parenthesis in consecutive order in the text. Lines in the graphs must be in adequate thickness. Therefore, loss of details would be minimal if reduction is needed during press. Abbreviations used in tables must be defined in alphabetical order at the bottom of the tables. Roman numerals should be avoided while numbering the Tables and Figures, or while citing the tables in the text.

References: References in the text must be numbered in the order of citation and must be given with natural numbers within a bracket at the end of the sentence. List all Authors when six or fewer; when seven or more, list only the first three and add ‘et al’. Journal titles should be cited in full. The style of references and abbreviated titles of journals must follow that of Index Medicus or one of the examples illustrated below:

Format for Journal Articles:

Murtaugh TJ, Wright LS, Siegel FL. Calmodulin plus cyclic AMP-dependent phosphorylation of a Mr 22,000 pituitary protein. J Biol Chem. 1985;260(29):15932-7.

Format for Committees and Groups of Authors:

The Standard Task Force, American Society of Colon and Rectal Surgeons: Practice parameters for the treatment of haemorrhoids. Dis Colon Rectum 1993;36:1118-20.

Format for Chapter from a Book:

Milson JW. Haemorrhoidal disease. In: Beck DE, Wexner S, eds. Fundamentals of Anorectal Surgery. 1 1992; 192-214. 1a ed. New York: McGraw-Hill

Format for Books and Monographs:

Bateson M, Bouchier I. Clinical Investigation and Function, 2nd edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications Ltd, 1981.

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Dekübit Ülser Enfeksiyonunda Etken ve Antibiyotik Direnç Dağılımı** 1
The Distribution of Agents and Antibiotic Resistance in Decubitus Ulcer Infection
İlyas ÖZTÜRK, Hasan ÖZTİN
- **Romatoid Artritli Hastalarda Anti TNF ve DMARD Tedavilerinin Hastalık Aktivite ve İyileşme Kriterlerine Göre Karşılaştırılması** 6
The Comparison of Treatment Results of Rheumatoid Arthritis with DMARDs and Anti TNF Drugs Based on the Disease Activity and Remission Criteria
Türkan TURGAY, Ali AYDENİZ, Savaş GÜRİSOY
- **Üçüncü Basamak Hastanede Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemilerin Epidemiyolojisi ve Mikrobiyolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi** 12
Epidemiology and Microbiologic Characterization of Health Care Associated Candidemia In a Tertiary Hospital:Single Center Experience
Sevil ALKAN ÇEVİKER, Özgür GÜNAL, Süleyman Sırrı KILIÇ, Eda KÖKSAL, Alper TAHMAZ
- **Evaluation of Exposure to Negative Acts and Levels of Burnout among White Collar Employees in a Social Security Center in İstanbul** 18
İstanbul'da Bir Sosyal Güvenlik Merkezi'nde Çalışan Beyaz Yakalılarda Olumsuz Davranışlara Maruziyet ve Tükenmişlik Düzeyinin Değerlendirilmesi
Alican SARISALTIK, Merve KURNAZ AY, Seyhan HİDİROĞLU, Ceren Kübra AVCI, Emre POLAT, Buket ERYILMAZ, Betül ÖZPOLAT, Goncağül ARSLAN, Melda KARAVUŞ
- **How is Aurora Kinase A Expression Altered in Chronic Lymphocytic Leukemia?** 24
Kronik Lenfositik Lösemide Aurora Kinaz A Ekspresyonu Değişikliği
Deniz ÇETİN, Gökhan PEKTAŞ, Gökay BOZKURT, Füzuran Kacar DÖGER, İrfan YAVAŞOĞLU, Ali Zahit BOLAMAN, Gürhan KADIKÖYLÜ
- **The Effect of Nasal Packing or Stenting on Oxidative Stress After Septoplasty** 30
Septoplasti Sonrası Nazal Tamponlama ya da Stentlemenin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi
Yüce İSLAMOĞLU, Aslıhan ENSARİ ŞİMSEK, Ahmet AKKOZ, Ebubekir Alper ÖZER, Mehmet Ali BABADEMEZ, Özcan EREL
- **Gebeliğin 18-24. Haftaları Arasındaki Serebral Lateral Ventrikül Genişlik Nomogramının Belirlenmesi** 34
Determination of Cerebral Lateral Ventricle Width Nomogram for 18-24 Weeks of Pregnancy
Raziye DESDİCİOĞLU, Ali İPEK, Kadir DESDİCİOĞLU, Mehmet GÜMÜŞ, Ayşe Filiz YAVUZ
- **İleri Evre (Evre IIIC ve IV) Epitelial Over Kanseri Hastalarda Lenf Nodu Diseksiyonunun Sağlık Etkisi** 40
The Effect of Lymph Node Dissection on Survival in Patients with Advanced Stage (Stage IIIC and IV) Ovarian Cancer
Ece ÖCAL, Süleyman Cemil OĞLAK
- **Akut İskemik İnmeli Hastalarda Hastane Mortalitesi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi** 45
The Relationship between Hospital Mortality and Hematological Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients
Mehmet Tayfun KAŞIKCI, Sinan YILDIRIM

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **Karotid Cisim Tümörü: Olgu Sunumu** 50
Carotid Body Tumor: Case Report
Serkan YAZMAN, Buğra HARMANDAR, Burak Can DEPBOYLU, Kadir ARSLAN, Serkan Yaşar ÇELİK
- **Kistik Servisit: Olgu Sunumu** 54
Cystic Cervicitis: A Case Report
Bünyamin GÜNEY, Murat Yunus ÖZDEMİR, Ahmet Akın SİVASLIOĞLU
- **Atipik Yerleşimli Kutanoöz Larva Migrans Olgusu** 57
A Case of Cutaneous Larva Migrans with Atypical Involvement
Şule GÖKŞİN, Sadrettin AKSOY, Şeniz DUYGULU

DERLEME / REVIEW

- **Her Yönüyle Dental Kök Hücreler** 60
Dental Stem Cells
Anıl ÇAĞLAYAN, Hülya ELBE

Dekübit Ülser Enfeksiyonunda Etken ve Antibiyotik Direnç Dağılımı

The Distribution of Agents and Antibiotic Resistance in Decubitus Ulcer Infection

İlyas ÖZTÜRK¹, Hasan ÖZTİN²

¹T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzurum
²T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Geriatri ve Palyatif Bakım Merkezi, Erzurum

Öz

Dekübit ülseri, genellikle kemik çıkıntılar üzerinde ve basıya maruz kalan vücut bölgelerinde gözlenir. Hareket kısıtlılığı olan hastalarda ve yaşlılarda sık görülür. Dekübit ülser enfeksiyonlarında etken olarak birçok ajan suçlanmakla birlikte en sık izole edilenler; enterik, non-fermentatif ve gram(+) bakterilerdir. Çoğunlukla da polimikrobiyal enfeksiyonlar görülür. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Palyatif Bakım Servisinde 2018 yılında çeşitli tanımlarla yatan hastalarda dekübit ülser enfeksiyonu klinik bulguları olanlardan alınan yara sürüntü kültürlerinde üreme olan ve klinik olarak anlamlı kabul edilen 42 hasta çalışmaya dahil edildi. İzole edilen 53 etken mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç spektrumu incelendi. Hastaların 23'ü (%54.8) erkek, 19'u (%45.2) kadın hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 67.6±15.6 (18-92) yıl olarak tespit edildi. 42 hastada toplamda 74 farklı vücut bölgesinde dekübit ülser enfeksiyonu gözlemlendi. Yara kültür üremelerinde; enterik bakteriler içerisinde *E.coli* (11/23) ve non-fermentatif bakteriler içerisinde *P.aeruginosa*'nın (10/17) daha sık olduğu gözlemlendi. Çalışmamız neticesinde enterik bakterilere en etkili ajanlar Meropenem, İmipenem, Ertapenem, Amikasin ve Kolistin olarak tespit edildi. Çalışmamızda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında Kolistin direnci tespit edilmedi. Çalışmamızda gr(+) bakterilerde Daptomisin, Vankomisin ve Teikoplanin gibi antibiyotiklere karşı direnç gözlemlenmedi. Ampisilin, Amoksisilin-Klavulonat, Siprofloksasin ve Penisilin gibi antibiyotiklere direnç oranı da oldukça yüksek bulundu. Enfeksiyon etkeni olan ajanların dağılım oranları ve antibiyotik direnç durumunun dağılımı dönemsel olarak hatta klinikten kliniğe farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle her kliniğin kendi sürveyans çalışmasını periyodik olarak yapması gerekmektedir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde izlenen palyatif bakım hastalarında gelişen bası yaralarında etken ve antibiyotik direnç durumunun dağılımını incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Antibiyotik Direnci, Dekübit Ülseri, Sürveyans

Abstract

Decubitus ulcer usually exists on the bony prominences and pressure exposed body areas. It is common in patients with movement limitation and in the elderly ones. Although many agents have been suspected, most common ones are enteric, non-fermentative and gram(+) bacteria. And also poly-microbial infections are mostly seen. Forty-two patients who were hospitalized in the T.R. University of Health Sciences Erzurum Regional Training and Research Hospital Palliative Care Unit in 2018 with clinical findings of decubitus ulcer infection and positive scar swab culture were included in the study. The distribution of 53 isolated microorganisms and antibiotic resistance spectrum were examined. 23 (54.8%) of the patients were male and 19 (45.2%) were female. The mean age of the patients were 67.6±15.6 (18-92) years. 42 patients had decubitus ulcer infection in 74 different body areas. In wound culture results, *E.coli* in enteric bacterias (11/23) and *P.aeruginosa* in non-fermentative bacteria (10/17) were more common. As a result of our study, the most effective agents for enteric bacteria were Meropenem, Imipenem, Ertapenem, Amikacin and Colistin. In our study, colistin resistance was not determined in *P.aeruginosa* and *A.baumannii* isolates. In our study, resistance to antibiotics such as Daptomycin, Vancomycin and Teicoplanin was not observed in gr(+) bacteria. Resistance rate to antibiotics such as ampicillin, amoxicillin-clavulonate, ciprofloxacin and penicillin was also found to be quite high. The distribution rates of the agents and antibiotic resistance status can vary from clinic to clinic and seasonal. Therefore, each clinic should make its own surveillance periodically. The aim of this study is to investigate the distribution rates of the agents and antibiotic resistance status of decubitus ulcer in palliative care patients in our clinic.

Keywords: Antibiotic Resistance, Decubitus Ulcer, Surveillance

Giriş

Dekübit ülseri, genellikle kemik çıkıntılar üzerinde ve basıya maruz kalan vücut bölgelerinde gözlenir (1-3). Özellikle hareket kısıtlılığı olan yatağa bağımlı hastalarda ve yaşlılarda sık görülen bir durumdur. Önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olmasının yanında sağlık harcamalarında her

geçen gün artan bir yere ve öneme sahiptir (1,3-5). Sık görüldüğü vücut bölgeleri arasında; sakrum, kalça, topuk, bacak, kosta ve skalp sayılabilir (1,4,6).

Dekübit ülser enfeksiyonu tanısında doku biyopsisi önerilmesine rağmen kullanım güçlüğü nedeniyle klinik pratikte çok tercih edilememektedir. Bunun yerine daha non-invazif bir yöntem olan lokal yara sürüntü kültürleri tercih edilmektedir. Sürüntü kültürü de zaman zaman kolonizasyon ve aktif enfeksiyon ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun lokal bulguları olan hassasiyet, eritem, ısı artışı, akıntı gibi klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi daha doğru sonuçlar verecektir (1,7).

Dekübit ülser enfeksiyonlarında etken olarak birçok ajan suçlanmakla birlikte izole edilen en sık ajanlar enterik bakteriler (*Proteus spp*, *E.coli*), non-

ORCID No
İlyas ÖZTÜRK 0000-0003-3742-0503
Hasan ÖZTİN 0000-0002-8983-0021

Başvuru Tarihi / Received: 23.05.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 20.10.2019

Adres / Correspondence : İlyas ÖZTÜRK
T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Erzurum
e-posta / e-mail : drilyasozturk@gmail.com

fermentatif bakteriler (*P.aeruginosa*, *A.baumannii*) ve gram(+) bakteriler (*stafilokok*, *streptokok* ve *enterokoklar*)’dır. Çoğunlukla da polimikrobiyal enfeksiyonlar görülür. Bu enfeksiyonlar sellülit, osteomyelit ve sepsis gibi daha ciddi enfeksiyonlara sebep olabilirler (1,4,5,7-9).

Antibiyotiklere direnç, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde önemli belirleyici faktörlerden biridir. Dönemsel ve hatta klinikten kliniğe farklılıklar gösterebilir. Bu yüzden belli aralıklarla sık görülen enfeksiyon etkenlerinin belirlenmesi ve antibiyotik direnç dağılımının saptanması ampirik tedavi kararının verilmesinde yol gösterici olabilir (7,10).

Dekübit ülser enfeksiyonlarında etken ajanın bilinmesi, uygun antibiyotik tedavi seçimi ve tedavi süresi kararının verilmesinde belirleyici özelliktedir. Kültür antibiyogram sonuçlarına göre de antibiyotik dirençleri göz önünde bulundurularak tedaviye başlanması tedavi başarısını artırmaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde izlenen palyatif bakım hastalarında gelişen bası yaralarında etken ve antibiyotik direnç durumunun dağılımını incelemektir.

Gereç Ve Yöntem

Çalışmamız için Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 2019/06-43 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Palyatif Bakım Servisinde 2018 yılında çeşitli tanılarla yatarak tedavi edilen hastalardan yatış sürecinde dekübit ülser enfeksiyonu klinik bulguları olan hastalardan alınan yara sürüntü kültürlerinde üreme olan ve klinik olarak anlamlı kabul edilen 42 hasta çalışmaya dahil edildi. İzole edilen 53 etken mikroorganizmaların dağılımı ve antibiyotik direnç spektrumu incelendi. Kolonizasyon ve/veya kontaminasyon olarak değerlendirilen sonuçlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm dekübit ülser enfeksiyonları aynı ekip tarafından klinik olarak değerlendirildi. Alınan yara kültürü örnekleri %5 koyun kanlı agar ve eozin-metilen blue agar besiyerlerine ekildi. Örneklerden hazırlanan preparatlar Gram boyası ile boyandı. Antimikrobiyal duyarlılık testi Vitek-2 otomatize sistem kullanılarak yapıldı.

Hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmamız neticesinde 42 hastaya ulaşıldı. Hastaların 23’ü (%54.8) erkek, 19’u (%45.2) kadın

hasta idi. Hastaların yaş ortalaması 67.6±15.6 (18-92) yıl olarak tespit edildi. Hastaların tanıları incelendiğinde; Alzheimer, serebrovasküler olay (SVO) ve malignite tanıları ön plana çıkmakta idi. Hastaların tanılarının dağılımı Tablo 1’de gösterilmektedir. 42 hastada toplamda 74 farklı vücut bölgesinde dekübit ülser enfeksiyonu gözlemlendi. Beklendiği üzere sakrum, kosta ve kalça bölgesi ağırlıkta idi. Hastaların dekübit ülser enfeksiyonu gözlenen vücut bölgelerinin dağılımı Tablo 2’de gösterilmektedir. Dekübit ülserlerinin 18’i (%42.8) evre 4, 22’si (%52.4) evre 3, 2’si (%4.8) ise evre 2 dekübit ülser olarak değerlendirildi.

Tablo 1. Hastaların tanılarının dağılımı

Alzheimer	14(%33.3)
SVO	9 (%21.4)
Malignite	5 (%11.9)
Hipoksik iskemik ensefalopati	4 (% 9.5)
ALS	3 (% 7.1)
Periferik arter hastalığı	2 (% 4.8)
KBY	1 (% 2.4)
LDH	1 (%2.4)
MS	1 (%2.4)
Trafik kazası	1 (%2.4)
Yüksekten düşme	1 (%2.4)
Toplam	42 (%100)

SVO: Serebrovasküler olay, ALS: Amyotrofik lateral skleroz, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, LDH: Lumbal disk hernisi, MS: Multipl skleroz

Tablo 2. Dekübit ülser bölgesi

Sakrum	36 (%48.6)
Kosta	13 (%17.6)
Kalça	10 (%13.5)
Topuk	6 (%8.1)
Bacak	6 (%8.1)
Skalp	3 (%4.1)
Toplam	74 (%100)

Kültürlerin 31’inde (%73.8) tek ajan mikroorganizma, 11’inde (%26.2) 2 ajanın eş zamanlı üremesi gözlemlendi. Yara kültür üremelerinde tespit edilen 53 etken mikroorganizma incelendiğinde; enterik bakteriler içerisinde *E.coli* (11/23) ve non-fermentatif bakteriler içerisinde *P.aeruginosa*’nın (10/17) daha sık olduğu gözlemlendi. Kültürde üreme tespit edilen mikroorganizmaların dağılımı Tablo 3’de gösterilmektedir.

Kültürde üreme tespit edilen enterik, non-fermentatif ve gr(+) bakterilerin çeşitli antibiyotiklere direnç oranlarının dağılımı Tablo 4-5 ve 6’da gösterilmektedir.

Çalışmamız neticesinde enterik bakterilere etkili ajanlar Meropenem, İmipenem, Ertapenem, Amikasin ve Kolistin olarak tespit edilmiştir. Herhangi bir antibiyotik grubunun da direnç düzeyi bakımından önplana çıkmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında Kolistin direnci tespit edilmemiştir. *A.baumannii* izolatlarında, klinik pratikte sık kullanılan antibiyotikler olan Siprofloksasin, İmipenem ve Meropenem gibi antibiyotiklere % 100 oranında direnç gözlenmesi dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir.

Tablo 3. Dekübit ülser enfeksiyonlarından izole edilen mikroorganizmalar

Mikroorganizmalar	Sayı (%)
Enterik bakteriler	23 (%43.4)
<i>E. coli</i>	11 (%20.8)
<i>Proteus spp.</i>	6 (%11.3)
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (%7.5)
<i>Serratia spp.</i>	1 (%1.9)
<i>Providencia spp.</i>	1 (%1.9)
Nonfermentatif bakteriler	17 (%32.1)
<i>P. aeruginosa</i>	10 (%18.9)
<i>A. baumannii</i>	6 (%11.3)
<i>S. maltophilia</i>	1 (%1.9)
Gram (+) bakteriler	12 (%22.6)
<i>Enterococcus spp.</i>	5 (%9.6)
<i>S. aureus</i>	2 (%3.7)
<i>S. epidermidis</i>	2 (%3.7)
<i>S. haemolyticus</i>	2 (%3.7)
<i>S. mitis</i>	1 (%1.9)
Fungus	1 (%1.9)
<i>C. albicans</i>	1 (%1.9)
Toplam	53 (%100)

Çalışmamızda gr(+) bakterilerde Daptomisin, Vankomisin ve Teikoplanin gibi antibiyotiklere karşı direnç gözlenmemiştir. Ampisilin, Amoksisilin-Klavulonat, Siprofloksasin ve Penisilin gibi antibiyotiklere direnç oranı da oldukça yüksek bulunmuştur.

Tablo 4. Yara kültürlerinden izole edilen enterik bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	<i>E. coli</i> n (%)	<i>Proteus</i> Spp n (%)	<i>Klebsiella</i> Spp n (%)	Diğer enterik bakteriler n (%)
Amikasin	1/11 (9.1)	1/6 (16.7)	1/4 (25)	0/2 (0)
Ampisilin	8/11 (72.7)	4/6 (66.7)	4/4 (100)	1/2 (50)
Sefepim	7/11 (63.6)	2/6 (33.3)	4/4 (100)	0/2 (0)
Seftriakson	8/11 (72.7)	3/6 (50)	4/4 (100)	0/2 (0)
Siprofloksasin	8/11 (72.7)	4/6 (66.7)	3/4 (75)	1/2 (50)
Netilmisin	5/11 (45.5)	3/6 (50)	2/4 (50)	1/2 (50)
Amoksisilin-klavulonat	8/11 (72.7)	3/6 (50)	4/4 (100)	2/2 (100)
Aztreonam	7/11 (63.6)	1/6 (16.7)	4/4 (100)	0/2 (0)
Seftazidim	7/11 (63.6)	2/6 (33.3)	4/4 (100)	0/2 (0)
Sefuroksim	7/11 (63.6)	2/6 (33.3)	4/4 (100)	0/2 (0)
Piperasilin/tazobaktam	8/11 (72.7)	0/6 (0)	2/4 (50)	0/2 (0)
Trimetoprim/sulfamethoksazol	4/11 (36.4)	3/6 (50)	4/4 (100)	1/2 (50)
Gentamisin	4/11 (36.4)	3/6 (50)	1/4 (25)	0/2 (0)
Ertapenem	2/11 (18.2)	1/6 (16.7)	2/4 (50)	0/2 (0)
İmipenem	1/11 (9.1)	0/6 (0)	1/4 (25)	0/2 (0)
Meropenem	1/11 (9.1)	1/6 (16.7)	1/4 (25)	0/2 (0)
Tigesiklin	0/11 (0)	4/6 (66.7)	1/4 (25)	1/2 (50)
Kolistin	0/11 (0)	0/6 (0)	1/4 (25)	0/2 (0)

Tablo 5. Yara kültürlerinden izole edilen non-fermentatif bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	<i>P. aeruginosa</i> n (%)	<i>A. baumannii</i> n (%)
Amikasin	1/10 (10)	3/6 (50)
Sefepim	5/10 (50)	-
Siprofloksasin	5/10 (50)	6/6 (100)
Netilmisin	5/10 (50)	6/6 (100)
Aztreonam	5/10 (50)	-
Seftazidim	4/10 (40)	-
Piperasilin/Tazobaktam	4/10 (40)	-
Gentamisin	5/10 (50)	4/6 (67)
İmipenem	4/10 (40)	6/6 (100)
Meropenem	4/10 (40)	6/6 (100)
Kolistin	0/10 (0)	0/6 (0)

Tablo 6. Yara kültürlerinden izole edilen gr(+) bakterilerde çeşitli antibiyotiklere direnç oranları

Antibiyotik	Enterococcus spp. n (%)	<i>S. aureus</i> n (%)	Diğerleri n (%)
Amikasin	0/5 (0)	-	-
Ampisilin	5/5 (100)	2/2 (100)	5/5 (100)
Sefepim	1/5 (20)	-	-
Seftriakson	2/5 (40)	-	-
Tigesiklin	1/5 (20)	0/2 (0)	0/5 (0)
Amoksisilin-klavulonat	5/5 (100)	-	-
Siprofloksasin	4/5 (80)	2/2 (100)	5/5 (100)
Netilmisin	1/5 (20)	-	-
Aztreonam	1/5 (20)	-	-
Seftazidim	1/5 (20)	-	-
Piperasilin/Tazobaktam	1/5 (20)	-	-
Gentamisin	2/5 (40)	1/2 (50)	4/5 (80)
Ertapenem	0/5 (0)	-	-
İmipenem	0/5 (0)	-	-
Meropenem	0/5 (0)	-	-

Tartışma

Dekübit ülser enfeksiyonu tanısında doku biyopsisi önerilmesine rağmen klinik kullanım güçlüğü, maliyetli olması ve deneyimli personel gerekirmesi gibi nedenlerden ötürü çok tercih edilememektedir. Lokal yara sürüntü kültürleri, enfeksiyonun lokal bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde daha kullanılabilir bir yöntem olarak klinik pratikte yer almaktadır. Sürüntü kültürleri de kolonizasyon ile aktif enfeksiyon ayırımında yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle enfeksiyonun lokal bulguları olan hassasiyet, eritem, ısı artışı, akıntı gibi klinik bulgularla birlikte değerlendirildiğinde daha doğru sonuçlar vermektedir.

Enfeksiyon etkeni olan ajanların dağılım oranları ve antibiyotik direnç durumunun dağılımı döneysel olarak hatta klinikten kliniğe farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle her kliniğin kendi sürveyans çalışmasını periyodik olarak yapması gerekmektedir (7).

Koagülaz negatif stafilkoklar (KNS) yara kültürlerini kontamine eden en sık bakterilerdir. Çeşitli çalışmalarda yara kültürlerinde %20'lerin üzerinde üreme gösterdikleri bildirilmiştir (7). Çalışmamızda ise KNS tespit edilme oranı %7.4 olup, klinik değerlendirmede kolonizasyon ve/veya kontaminasyon ile aktif enfeksiyon ayrımının başarılı bir şekilde yapılmış olduğu kanaatine varılmıştır.

Birçok klinik çalışmada yara kültürlerinden en sık izole edilen ajanlar; KNS, *E.coli*, *S.aureus*, *P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *Enterococcus spp.* olarak bildirilmiştir (4,7,8). Bizim çalışmamızda ise sırasıyla; *E.coli* (%20.8), *P.aeruginosa* (%18.9), *A.baumannii* (%11.3) ve *Proteus spp.* (%11.3) oranında izole edilmiştir. KNS ve *S.aureus* oranı bizim çalışmamızda diğer ajanlara kıyasla daha az gözlenmiştir. Bu farklılıkta bizim çalışmamızdaki hastaların dekübit ülser enfeksiyonu ile sınırlı olması, belirtilen çalışmalarda yara kültürlerinin dekübit ülser enfeksiyonu dışında cilt enfeksiyonları, cerrahi alan enfeksiyonları, abseler ve travma bağlı gelişen yara yeri enfeksiyonlarından alınan örnekleri de içermesi bir faktör olarak düşünülmüştür.

Cirit ve ark. tarafından yapılan çalışmada enterik bakterilere en etkili ajanlar Karbapenemler ve Aminoglikozitler olduğu saptanmıştır (7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Karbapenemler, Aminoglikozitler ve Kolistin en etkili ajan olarak tespit edilmiştir.

P.aeruginosa ve *A.baumannii* gibi non-fermentatif bakterilerin tedavisinde Kolistin etkinliği kabul edilmiş ajanlardan biridir (9,11). Bizim çalışmamızda da *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* izolatlarında Kolistin direnci tespit edilmemiştir.

Yücel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *P.aeruginosa* suşlarında 2003-2005 yılları arasında Piperasilin/Tazobaktam direnci %25'den %39'a, İmipenem direnci %27'den %39'a, Siprofloksasin direnci %23'den %39'a yükseldiği belirtilmiştir (12). Bizim çalışmamızda ise Piperasilin/Tazobaktam direnci %40, İmipenem direnci %40, Siprofloksasin direnci ise %50 olarak tespit edilmiştir.

Mansur ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada *A.baumannii* suşlarında Siprofloksasin direnci %89, Meropenem direnci %64, İmipenem direnci %62 olarak tespit edilmiştir (11). Çetin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise *A.baumannii* suşlarında Siprofloksasin direnci %91, Meropenem direnci %49.6, İmipenem direnci %33.3, Netilmisin direnci %13.2 olarak tespit edilmiştir (13). Bizim çalışmamızda ise belirtilen antibiyotiklere direnç oranı %100 olarak tespit edilmiştir.

Yapılan birçok çalışmada gr(+) bakterilerde glikopeptid direncine rastlanmadığı belirtilmiştir (1,7). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde gr(+)

bakterilerde Daptomisin, Vankomisin ve Teikoplanin gibi antibiyotiklere karşı direnç gözlenmemiştir.

Çalışmamız tek merkez deneyimi olması nedeniyle kısıtlayıcı bilgiler vermektedir. Çok merkezli çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu çalışma bizim kliniğimizin süreyans çalışması niteliğindedir. Kronik hastalıklarla ilgilenen kliniklerin benzer süreyans çalışmaları yapmaları uygun olacaktır.

Sonuç olarak dekübit ülser enfeksiyonu tanısında lokal yara sürüntü kültürleri enfeksiyonun klinik bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde halen en sık kullanılan yöntem olma özelliğini korumaktadır. Enfeksiyonun tedavisinde antibiyotik tedavisinin uygun zamanda başlanması ve doğru antibiyotik seçimi tedavi başarısını belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Enfeksiyon etkenlerinin dağılımı ve antibiyotik direnç durumunun dağılımı dönemsel olarak hatta klinikten kliniğe farklılık gösterebilmektedir. Bu nedenle her kliniğin kendi süreyans çalışmasını periyodik olarak yapması gerekmektedir. Biz de bu çalışmamızda kliniğimizde takip ettiğimiz dekübit ülser enfeksiyonlu hastalarımızın etken dağılımlarını ve antibiyotik direnç durumlarını belirleyerek ilerleyen dönemdeki hastalarımızın tedavilerinde ve akılcı antibiyotik kullanımı konusunda yol gösterici olacağına inandığımız sonuçlara varmış bulunmaktayız.

Etik Kurul Onayı: Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2019/06-43 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Dündar D, Özcan SK, Atmaca E. Evde Bakım Hizmeti Verilen Hastaların Bası Yaralarındaki Yüzeysel Kolonizasyonun Mikrobiyolojik İncelenmesi. Kocatepe Tıp Derg. 2012;13(1):27-32.
2. Bluestein D, Javaheri A. Pressure Ulcers: Prevention, Evaluation and Management. Am Family Physician. 2008;78(10):1186-94.
3. Tekin N. Palyatif Bakım Hastalarında Basınç Yaraları. Smyrna Tıp Derg. 2016;48-53.
4. Demirel M, Demiralp CÖ, Yormuk E. 2000-2005 Yılları Arası Bası Yaraları: Klinik Deneyimler. Ankara Üni. Tıp Fak. Mecmuası. 2007;60(2):81-7.
5. Espejo E, Andres M, Borralló R-M, Padilla E, Garcia-Restoy E, Bella F. Bacteremia Associated with Pressure Ulcers: A Prospective Cohort Study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018;37(5):969-75.
6. Turgut N, Ak A, Ak E ve ark. Yoğun Bakım Hastalarında Basınç Ülser Sıklığı, Önlenmesi ve Tedavisi. J Turk Soc Intens Care. 2017;15(2):72-6.
7. Cirit OS, Müderris T, Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Barış A. Yara Kültürlerinden İzole Edilen Aerop Bakteriler ve Antibiyotik Duyarlılıkları. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2014;44(4):149-57.
8. Gül Yurtsever S, Kurultay N, Çeken N ve ark. Yara Yeri Örneklerinden İzole Edilen Mikroorganizmalar ve Antibiyotik Duyarlılıklarının Değerlendirilmesi. Ankem Derg. 2009;23(1):34-8.

9. Davarcı İ, Koçoğlu ME, Barlas N, Samastı M. Yara Kültürlerinden İzole Edilen Bakterilerin Antimikrobiyal Duyarlılıkları: Üç Yıllık Değerlendirme. *Ankem Derg.* 2018;32(2):53-61.
10. Naldan ME, Coşkun MV, Ünal O, Karşahin Ö, Vural MK. Yoğun Bakım Kliniklerinde Yatan Hastalardan İzole Edilen Gram Negatif Basillerin Değerlendirilmesi. *Turk J Intense Care.* 2017;15:117-23.
11. Mansur A, Kuzucu Ç, Ersoy Y, Yetkin F. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezinde 2008 Yılında Yatan Hastalardan İzole Edilen *Acinetobacter* Suşlarının Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2009;23(4):177-81.
12. Yücel M, Yavuz T, Kaya D, Behçet M, Öztürk C, Şahin İ. *Pseudomonas Aeruginosa* İzolatlarının Antibiyotiklere Direnç Oranlarının Yıllar İçinde Değişimlerinin İzlenmesi. *Ankem Derg.* 2006;20(3):152-5.
13. Çetin ES, Kaya S, Tetik T, Cicioğlu Arıdoğan B. Klinik Örneklerden İzole Edilen *Acinetobacter Baumanni* Suşlarının Örneklere Göre Dağılımı ve Antibiyotik Duyarlılıkları. *Ankem Derg.* 2006;20(4):202-5.

Romatoid Artritli Hastalarda Anti TNF ve DMARD Tedavilerinin Hastalık Aktivite ve İyileşme Kriterlerine Göre Karşılaştırılması

The Comparison of Treatment Results of Rheumatoid Arthritis with DMARDs and Anti TNF Drugs Based on the Disease Activity and Remission Criteria

Türkan TURGAY^{1,2}, Ali AYDENİZ³, Savaş GÜRSOY³

¹SANKO Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep

²SANKO Üniversitesi, Sani Konukoğlu Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep

³Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Gaziantep

Öz

Bu çalışmada romatoid artrit (RA) tedavisinde eklem hasarının önlenmesi veya kontrol altına alınması yoluyla DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug) grubu ilaçlar ve metotreksat ile kombine anti TNF (Tümör Nekroz Faktör) ilaç tedavisinin hastalık aktivite kriterlerine göre etkinliğini kıyasladık. Çalışmamıza 24 hafta süre ile takip edilmiş verileri eksiksiz 75 aktif RA hastası alındı. Hastaların demografik özellikleri, DAS28 (Disease Activity Score), VAS (Visual Analogue Scale), HAQ (Health Assessment Questionnaire) parametreleri ve laboratuvar değerlendirmeleri retrospektif olarak dosyalarından kaydedildi. Hastalar metotreksatla kombine anti TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) alan 37 hasta; DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) alan 38 hasta olmak üzere 2 ayrı grupta incelendi. Tedavi etkinliği ACR (American College of Rheumatology) 20, 50 ve 70 kriterleriyle hesaplandı. Kombine anti TNF ilaç ile DMARD kullanan hastaların yaş ortalaması sırasıyla 50.27±7.9 ve 46.79±8.6 olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan parametrelerden sadece HAQ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası parametreler her iki grupta azalma göstermektedir ancak bu azalma kombine anti TNF tedavisi alan grupta DMARD grubundan istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur. Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan DAS28, VAS ve HAQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. ACR 20, 50 ve 70 cevapları metotreksat ile kombine anti TNF ilaç alan grupta sırasıyla %81, 54 ve 22 iken; DMARD alan grupta %44, 15 ve 0 olarak saptanmıştır (p<0.001). Metotreksat ile kombine edildiğinde anti TNF ilaçların, DMARD'lara kıyasla hastalık aktivitesini azaltmada, fonksiyonel özürüllüğü iyileştirmede ve ACR yanıtlarında istatistiksel olarak daha etkin olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Anti TNF İlaçlar, DMARD, Romatoid Artrit

Abstract

We aimed to compare the effectiveness of DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug) drugs and methotrexate combined anti-TNF (Tumor Necrosis Factor) treatment on disease activity criteria in preventing or controlling joint damage in rheumatoid arthritis (RA). Seventy-five active RA patients followed for 24 weeks were included in the study. The demographic features, DAS28 (Disease Activity Score), VAS (Visual Analogue Scale), HAQ (Health Assessment Questionnaire) parameters and laboratory values were recorded from their files retrospectively. Patients were divided into two groups: 37 receiving anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) combined with methotrexate and 38 receiving DMARD (leflunomide+methotrexate, sulfasalacin+methotrexate, methotrexate only). The therapeutic efficacy was evaluated by American College of Rheumatology (ACR) 20, 50 and 70 criteria. The mean age of patients using combined anti-TNF drug and DMARD was 50.27±7.9 and 46.79±8.6, respectively. There was a statistically significant difference between the groups only in HAQ score before treatment. Pre- and post-treatment parameters showed a decrease in both groups, but this decrease was statistically significant in the group receiving combined anti-TNF treatment than the DMARD group. DAS28, VAS and HAQ values were statistically different between the two groups at the 6th month follow-up. ACR 20, 50 and 70 responses were 81, 54 and 22% in the group receiving anti-TNF drug combined with methotrexate; 44, 15 and 0% in the patients receiving DMARD (p<0.001). Anti-TNF drugs, when combined with methotrexate, were found to be more effective in reducing disease activity, improving functional disability, and ACR responses than DMARDs.

Keywords: Anti TNF Drugs, DMARDs, Rheumatoid Arthritis

Giriş

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). RA periferik eklemlerde simetrik inflamatuvar sinovite neden olur. Sinoviyal inflamasyon kıkırdak hasarı,

kemik erozyonu ve bunları takiben eklem bütünlüğünde bozulmaya yol açar. Hastalık ilerledikçe fonksiyon kaybı, sakatlık ve yaşam süresinde kısaltmaya yol açabilir (2). Hastalık aktivitesi ve hastalığın sakatlık bırakıcı etkisi son terapötik gelişmelerle (yeni ilaçlar ve hastaya uygun tedavi seçimi) birlikte zamanla azalmıştır. Ancak, mortaliteyi önemli bir derecede arttırmaya devam eden RA sıklığında herhangi bir azalma olmadığı görülmektedir. RA dünya popülasyonunun halen yaklaşık %1'ini etkileyen en yaygın otoimmün hastalıklardan biri olarak görülmektedir (3). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik, hormonal ve enfeksiyöz ajanların üzerinde durulmaktadır (4). Antijen sunan hücreler üzerindeki klas II yüzey moleküllerinin yapısı RA'ya yatkınlık ve şiddetinde

	ORCID No
Türkan TURGAY	0000-0002-6348-3340
Ali AYDENİZ	0000-0001-5701-3951
Savaş GÜRSOY	0000-0002-1673-9905

Başvuru Tarihi / Received: 17.09.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 10.12.2019

Adres / Correspondence : Türkan TURGAY
SANKO Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Anabilim Dalı, Gaziantep
e-posta / e-mail : turkanharunlar@hotmail.com

önemlidir. RA ile HLADR4 (Human Leukocyte Antigens) ve HLA sınıf II DR1 doku grubu arasında güçlü bir ilişki vardır (5). Diğer birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi kadınlarda daha sık görülür (6). RA eklemlerin sinoviyal membranlarında kronik enflamasyonla karakterizedir. Tümör nekroz faktör (TNF) alfanın romatoid sinovisitte enflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlatılması ve sürdürülmesinde potansiyel rol oynayan bir sitokin olduğu bilinmektedir (7,8). Tedavide eklem ağrılarının azaltılması, eklem yapılarının ve fonksiyonlarının korunması ile sistemik tutulumun önlenmesi amaçlanır. TNF inhibitörleri infliksimab, şimerik bir insan monoklonal antikoru; etanersept, solubl bir rekombinant füzyon protein reseptörü ve TNF alfaya karşı geliştirilmiş rekombinant bir insan monoklonal antikoru olan adalimumabtır (9). Hastalık aktivitesini azaltmak için günümüzde non steroid anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), DMARD (disease modifying anti-rheumatismal drug) grubu ilaçlar (metotreksat, sulfasalasin, leflunomid), glukokortikoidler ve anti TNF ilaçlar tek başına ya da kombine şekilde kullanılmaktadır. Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, hücre proliferasyonunda önemli olan pürin metabolitlerinin sentezini azaltır. Günümüzde, adenosin sinyali muhtemelen RA'da ilacın etki mekanizması için en yaygın olarak kabul edilen görüştür. Metotreksat adenosin seviyelerini arttırarak, adenosinin hücre dışı reseptörler ile birleşmesi ve mononükleer hücrelerden çeşitli enflamatuvar sitokinlerin (IL-1, IL-6) ekspresyonunu azaltır. RA'da metotreksat tedavisi genellikle monoterapi olarak başlanmaktadır (10). Ancak metotreksat monoterapisi %30 hastada yeterli bulunmamaktadır. Ortalama 3 aylık inceleme süresi sonunda tedaviye yeni bir DMARD eklenmesi ve sonuçların yeniden değerlendirilmesi için ortalama bir süre beklenmektedir (11). Sulfasalasin, salisilat ve sülfapiridin molekülünün kombinasyonudur. Salisilat içeriğine bağlı anti enflamatuvar ve metotreksata benzer immünomodülatör etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir. Sulfasalasin sıklıkla diğer DMARD'lar ile kombine olarak kullanılmaktadır (12). Leflunomid, pirimidin sentez inhibitörüdür. Leflunomidin sinoviti baskıladığı ve radyolojik progresyonu inhibe ettiği gösterilmiştir (13). Hastalıkların prognozu ve tedaviye olan yanıtları kişiye bağlı olarak değişebildiğinden uygun olgularda alınan yanıtlara, hastalığın kötü prognoz kriterlerinin varlığı ya da yokluğuna göre tedavinin devamına ya da anti TNF ilaç gruba geçişe karar verilmelidir. Tedaviye dirençli hastalarda anti TNF ilaçlar ile kombine edilen DMARD tedavisi daha iyi sonuçlar vermekte ve radyolojik hasarın ilerlemesi engellenebilmektedir (14). Bununla birlikte, TNF inhibitörleri+metotreksat tedavi kombinasyonlarının, konvansiyonel

DMARD+metotreksat ya da sadece metotreksat tedavileri ile karşılaştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur (15,16).

Bu amaçla biz çalışmamızda RA'lı hastalarda metotreksat+anti TNF ilaç tedavisi ile konvansiyonel DMARD grubu ilaçların (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) hastalık aktivite ölçeklerine ve yaşam kalitesine olan etkilerini karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden 10-2007/59 karar ile onay alınmıştır. Çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniklerine başvuran ve 1987 ARA (American Rheumatism Association) kriterlerine (17) göre RA tanısı almış 18-65 yaş arası 125 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Bu hastalardan randomize olarak 75 RA hastası (16 erkek ve 59 kadın) çalışmaya dahil edildi. Çalışmamıza en az 6 ay süre ile DMARD ve anti TNF tedavisi alan hastalar dahil edildi. Hastalık süresi, kullandıkları ilaçlar, ilaç dozları ve kullanma süreleri ile eşlik eden diğer hastalıkları kaydedildi. Kas iskelet sistemi muayenesinde hastalarda eklemlerdeki şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve hassasiyet esas alınarak artrit varlığı not edilen hastaların dosyaları değerlendirildi. Vizüel analog skala (VAS) (0-100 mm) ile ölçülmüş (18) ağrı skorları kaydedildi. Hastaların ilk inceleme ve 6. ay kontrollerinde tam kan, idrar, biyokimya, serolojik tahlilleri ile birlikte el-bilek grafileri incelendi. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h) ve C-reaktif protein (CRP) (mg/l) değerleri kaydedildi. Kronik karaciğer ve akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, artrit yapabilecek diğer sistemik ya da otoimmün bir hastalığa sahip olan hastalar ile gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamızda, dosyalarındaki bilgilere göre ilk ve 6. ay olmak üzere değerlendirilmiş olan hastalar kullandıkları ilaçlara göre 2 gruba ayrıldı.

Grup 1 (37 hasta); Kombine anti TNF (infliksimab+metotreksat, etanersept+metotreksat, adalimumab+metotreksat),

Grup 2 (38 hasta); DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat ve sadece metotreksat) kullanan hastalardan oluşmakta idi.

Bu hastaların ilaç dozları metotreksat 10-25 mg/hafta; leflunomid 20 mg/gün; infliksimab 0, 2, 6. hafta ve sonra her 8 haftada bir; adalimumab iki haftada bir ve etanersept haftada iki kez şeklindeydi. Tüm hastalar bu ilaçların yanında analjezik, NSAİİ ve kalsiyum-D vitamini tedavi desteği ile metil prednizolon 4-16 mg/gün tedavisi almaktaydı.

Hastaların fonksiyonel özürüllüğünü değerlendirme amacı ile HAQ (Health Assessment

Questionnaire) (19) anketinden yararlanıldı. Son bir haftada hastaların giyinme, kendine bakım, yemek yeme ve yürüme gibi normal günlük aktivitelerini sorgulayan ve 8 alt birimden oluşan yaklaşık 20 soru ile HAQ skorları dosyalarından elde edildi. Bu ankete göre hasta, sorgulanan günlük aktiviteyi herhangi bir zorlukla karşılaşmadan yapması durumunda '0', bu aktiviteyi hiç yapamaması durumunda '3' puan olmak üzere 0 ile 3 arasında değişen puanlar almaktadır. Her bir kategoride yer alan 2 ya da 3 soru için en yüksek puan alınır, hasta bu kategorideki aktivite için yardımcı cihaz kullanıyor ise puana 1 puan daha eklenir. Bu şekilde elde edilen 8 puanın ortalaması alınarak total puan hesaplanır.

Hastalık aktivitesi takiplerde yer alan DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) indeksine (20) göre kaydedildi. DAS28 ölçümünde hastaların hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, VAS skoru, ESH (mm/h) ve CRP (mg/l) değerlendirilir. DAS28>5.1 yüksek hastalık aktivitesi, DAS28<2.6 ise düşük hastalık aktivitesini göstermektedir.

Hasta dosyalarında yer alan kontrollerde ilaçların etkinliğini ölçmek için sırasıyla ACR (American College of Rheumatology) (21) yanıtları incelendi. ACR cevabında hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, hastanın global değerlendirmesi, hekimin global değerlendirmesi, VAS skoru, HAQ ve ESH (mm/h) ve CRP (mg/l) değerleri ile sırasıyla ACR değerleri hesaplanmaktadır. ACR 20, 50, 70 yanıtı hassas eklem ve şiş eklem sayısında ve diğer 5 parametrenin en az üçünde sırasıyla %20-50-70 düzelme olacak şekilde hesaplanır.

İstatistik değerlendirmelerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Grupların demografik verilerinin ve klinik parametrelerinin yaş ve cinsiyete göre farklılıklarının araştırılmasında Ki kare testi kullanıldı. Grupların başlangıç ve 6. Ayın sonunda test parametrelerinin karşılaştırılmasında Paired Student-t testi kullanıldı. p<0.05 anlamlılık düzeyi olarak belirlendi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 75 hasta arasında (kombine anti TNF 37, DMARD kullanan 38 hasta) cinsiyet ve yaş dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.103, p=0.07). Kombine anti TNF ve DMARD kullanan hastalarda yaş ortalaması sırasıyla 50.27±7.9 ve 46.79±8.6 olarak hesaplandı. Yaş ve cinsiyetin klinik parametreler üzerine olan etkisinin araştırıldığı karşılaştırmalarda DMARD tedavisi alan grupta başlangıç VAS değeri ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0.033). Benzer ilişki kombine anti TNF tedavisi alan grupta 6. ay VAS değeri ile cinsiyet arasında saptanmıştır (p<0.013). Gruplar arasında başlangıç ve 6. ay bakılan klinik parametrelerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Gruplar arasında bakılan klinik parametrelerin yaşa göre dağılımı

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6.ay p değerleri
DAS28	Kombine anti TNF	0.127	0.304
	DMARD	0.342	0.360
VAS	Kombine anti TNF	0.739	0.664
	DMARD	0.033*	0.212
HAQ	Kombine anti TNF	0.493	0.727
	DMARD	0.544	0.415
CRP	Kombine anti TNF	0.719	0.254
	DMARD	0.791	0.027
ESH	Kombine anti TNF	0.724	0.285
	DMARD	0.285	0.308
ŞES	Kombine anti TNF	0.556	0.114
	DMARD	0.549	0.234
HES	Kombine anti TNF	0.956	0.248
	DMARD	0.772	0.411

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, ŞES: Şiş eklem sayısı, HES: Hassas eklem sayısı.

Tablo 2. Gruplar arasında bakılan klinik parametrelerin cinsiyete göre dağılımı

Parametre	Gruplar	Başlangıç p değerleri	6.ay p değerleri
DAS28	Kombine anti TNF	0.127	0.304
	DMARD	0.342	0.360
VAS	Kombine anti TNF	0.739	0.664
	DMARD	0.033*	0.212
HAQ	Kombine anti TNF	0.493	0.727
	DMARD	0.544	0.415
CRP	Kombine anti TNF	0.719	0.254
	DMARD	0.791	0.027
ESH	Kombine anti TNF	0.724	0.285
	DMARD	0.285	0.308
ŞES	Kombine anti TNF	0.556	0.114
	DMARD	0.549	0.234
HES	Kombine anti TNF	0.956	0.248
	DMARD	0.772	0.411

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, ŞES: Şiş eklem sayısı, HES: Hassas eklem sayısı.

Gruplar arasında tedavi öncesinde bakılan klinik parametrelerden sadece HAQ bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.023). Gruplar arasında bakılan tedavi öncesi ve sonrası parametreler her iki grupta da azalma göstermektedir ancak bu azalma kombine anti TNF tedavisi alan grupta istatistiksel olarak daha anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Kombine anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupta başlangıç ve 6. ay bakılmış olan parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Her iki grup arasında 6. ay kontrollerinde bakılan klinik parametrelerden sadece DAS28, VAS, HAQ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Tablo 4'de bu üç parametre ile p değerleri gösterilmiştir.

Tablo 3. Grup 1 ve 2 için başlangıç ve 6. ayda bakılan klinik parametrelerin ortalama ve standart sapma değeri

Parametre	Gruplar	Başlangıç değeri Ort±ss	6.ay Ort±ss
DAS28	Kombine anti TNF	4.66±1.58	3.71±1.24
	DMARD	4.74±1.22	4.49±1.21
VAS	Kombine anti TNF	56.08±20.41	40.95±16.94
	DMARD	63.29±18.28	62.50±18.14
HAQ	Kombine anti TNF	0.89±0.72	0.56±0.46
	DMARD	0.86±0.36	0.85±0.26
CRP	Kombine anti TNF	15.35±14.05	10.85±9.94
	DMARD	14.86±13.06	12.17±10.20

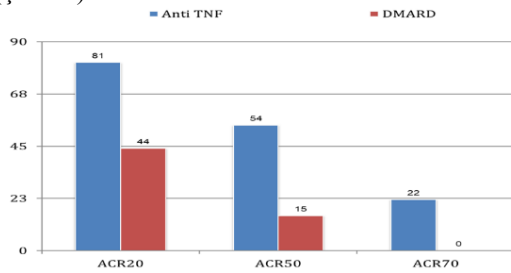
VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire, CRP: C-Reaktif Protein, Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs.

Tablo 4. Gruplar arasında tedavi sonrası (6.ay) bakılan klinik parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	p değerleri
DAS28	0.008
VAS	0.000
HAQ	0.002

VAS: Vizüel Analog Skala, DAS28: Disease Activity Score in 28 joints, HAQ: Health Assessment Questionnaire.

Çalışmamızda kombine anti TNF ve DMARD alan grupta ACR 20, 50 ve 70 değerleri sırası ile %81-%44, %54-%15, %22-%0 olarak saptanmıştır. Her iki grupta ACR değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001) (Şekil 1).



Şekil 1. Kombine anti TNF ve DMARD tedavisi alan grupların ACR20, 50 ve 70 cevapları.

Anti TNF: Anti Tümör Nekroz Faktör, DMARD: Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drugs, ACR: American College of Rheumatology.

Tartışma

RA tedavisinde amaç her hastada yapısal hasarı azaltma ve fonksiyonel iyileşme ile remisyon sağlanması ve/veya düşük hastalık aktivitesi elde edilmesidir. RA tedavisinde konvansiyonel DMARD'lar arasında, metotreksat ilk tercih edilen ajan olarak ortaya çıkmıştır. Tedavide yer alan DMARD'lar fonksiyonel iyileşmede etkili olmak ile birlikte birçok hastada hastalık aktivitesini tam olarak kontrol altına alamamaktadır. Erken RA'da geleneksel tedaviye yanıtız hastalar için en uygun yaklaşım, metotreksat tedavisine diğer

DMARD'ların ya da anti TNF ilaçlar gibi biyolojik ajanların yer aldığı kademeli olarak desteklenen bir "yükseltme" yaklaşımı olduğu kabul edilir (22,23).

Bu çalışmada RA'lı olguların metotreksat+anti TNF ilaç (infliksimumab+metotreksat, etanersept+metotreksat, adalimumab+metotreksat) ile tedavi edildiğinde, DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat, sadece metotreksat) tedavisine göre hastalık aktivitesinde belirgin düşmeye ve yüksek remisyona neden olduğu sonucuna varılmıştır. Tek başına DMARD kombinasyonları ile yapılan tedavinin ise daha az etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak erken RA'lı hastalarda metotreksat monoterapisine, bir anti TNF eklenmesinin, konvansiyonel DMARD eklenmesinden klinik olarak daha üstün olduğunu göstermişlerdir (24,25).

Lars Klareskog ve ark. nın (26) yaptıkları TEMPO isimli 3 yıllık bir çalışmada 628 aktif RA'lı hasta sadece metotreksat, sadece etanersept ve kombine etanersept+metotreksat uygulanmış ve 52. haftada bakılan DAS hastalık aktivite kriterinde sadece metotreksat ve etanersept alan gruplarla kıyaslandığında kombine tedavi alan grupta belirgin azalma bulunmuştur. Bizim çalışmamızda başlangıç ve 24. haftada bakılan DAS28 değerleri kombine anti TNF alan grupta sırasıyla 4.66, 3.7; DMARD alan grupta 4.74, 4.29 olup, kombine anti TNF alan gruptaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda TEMPO çalışmasına benzer olarak tedavi öncesi HAQ skorlarındaki azalma DMARD alan gruba kıyasla kombine anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. TEMPO çalışmasında 52. Haftada etanersept+metotreksat alan grupta ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini karşılayan hastaların oranı sırasıyla %85, %69 ve %43 olarak hesaplanmıştır. Bu oran sadece metotreksat ve etanersept alan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer olarak gruplar arasında bakılan ACR değerleri kombine anti TNF alan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Paul Emery ve ark.'nın (27) yaptıkları 2 yıllık COMET çalışmasında 542 aktif RA'lı hastaya metotreksat ve etanersept+metotreksat uygulanmış ve hastalık aktivite ölçekleri ve yaşam kalitesi tedavi başlangıcı ile ikinci yılın sonunda kıyaslanmıştır. Çalışmamıza benzer olarak ACR20, 50 ve 70 cevap kriterlerini kombine tedavi alan grupta sırasıyla %86, 71 ve 48 hasta karşılamıştır. 52. haftada kombine tedavi alan 265 hastanın 132'sinde (%50), sadece metotreksat alan 263 hastanın 73'ünde (%28) DAS28 remisyonu (DAS<2.6) görülmüştür. Bizim çalışmamızda 24. haftada bakılan DAS28 remisyonunu (DAS28<2.6) kombine anti TNF alan 37 hastanın 7'si (%19), DMARD alan 38 hastanın 3'ü (%8) göstermiştir. Bizim çalışmamızda DAS28 ve ACR değerlerinin

bu çalışmaya oranla düşük olması hasta sayımızın daha az olması ve sadece 24 hafta gibi bir erken cevap kriterlerini değerlendirmemizden kaynaklandığı söylenebilir.

Çok merkezli PREMIER çalışmasında Ferdinand ve ark. (28) 799 aktif RA'lı hastaya adalimumab+metotreksat, sadece metotreksat ve sadece adalimumab tedavisinden oluşan üç farklı tedavi uygulamış ve iki yıl süreyle izlemiştir. Birinci yılın sonunda adalimumab+metotreksat grubunun %43'ü, adalimumab grubunun %23'ü ve sadece metotreksat alan hastaların %21'i DAS28 remisyonusunu (DAS28<2.6) sağlamıştır. İkinci yılın sonunda ise kombine tedavi alan hastaların %49'u, adalimumab+metotreksat alan grubun her ikisinin %25'i remisyona sağlamıştır. Bizim çalışmamızda kombine anti TNF grubundaki hastaların 24. haftadaki DAS28 remisyonu (DAS28<2.6) diğer gruba oranla istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmamıza benzer olarak ACR cevap kriterleri kombine anti TNF alan grupta belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

NEO-RACo adlı çok merkezli çalışmada ise erken RA'lı olan bütün hastalara açık olarak kombine DMARD ve randomize iki gruba ise infliximab veya plasebo 26 hafta süre ile verilmiştir. Erken RA'da hedefe yönelik kombine DMARD tedavisinin remisyona oranlarının daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır. İlk 6 ay boyunca tedaviye eklenen infliximab kullanımına bakılmaksızın hastaların 2. yılda DAS28 remisyona oranı %82, 5 yılın sonunda ise DAS28 remisyona oranı %87 olarak bulunmuştur (29). Ancak bizim çalışmamızda NEO-RACo çalışmasının aksine 24 haftalık DAS28 remisyona oranları kombine anti TNF alan grupta belirgin olarak fazlaydı. Çalışmamıza göre ilk 6 ayda DMARD tedavisinin hastalarda belirgin remisyona sağladığı gösterilmiştir. Bu durum erken RA tedavisinde hekimlerin remisyona hedefli tedavi stratejilerine bağlı kalması ile açıklanabilir.

Optima çalışmasında ise RA'lı hastalara 26 hafta süre ile 2 ayrı grup olacak şekilde metotreksat+plasebo ve metotreksat+adalimumab tedavisi başlanmıştır. Erken RA'da anti TNF+metotreksat alan grupta 6. ayda ve düşük hastalık aktivitesine ulaşılan hastaların çoğunda adalimumab'ın kesilmesi sonrası mevcut iyilik devam ettiği gösterilmiştir. Ayrıca tek başına metotreksata 6 ay yetersiz yanıt verenler de sonradan adalimumab eklenmesiyle uzun dönemde benzer sonuçlar elde edilmiştir (30). Çalışmamıza benzer olarak kombine anti TNF tedavisinin ilk 6 ay içinde düşük hastalık aktivite değerlerini elde ettiği gösterilmiştir.

Metotreksat tedavisinde en ciddi görülen yan etkileri kemik iliği ve karaciğer üzerinedir. Kınap ve ark. nın yaptığı çalışmada metotreksatın RA tedavisinde etkili olduğu ve tolere edilebilir derecede düşük toksik etkileri olduğu bildirilmiştir

(31). Anti TNF ilaçların yan etkileri arasında ise en sık enjeksiyon ya da infüzyon yeri reaksiyonları, enfeksiyonlar, malignite, otoimmün fenomen, konjestif kalp yetmezliği, demyelinizan ve nörolojik hastalıklar yer alır (32). Kombine anti TNF ilaç grubunun uzun dönem yan etki profilinin belirsizliği ve ülkemiz için ayrı bir önemi olan tüberküloz hastalığı ile ilişkisi unutulmamalıdır. Bizim hastalarımızın takiplerinde herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Çalışmamızın retrospektif verilere dayanması, hasta sayısının az olması ve takip süresinin uzun dönem sonuçlarını içermemesi gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ülkemizde RA tedavisinde en sık kullanılan üç farklı TNF inhibitörü yanında halen tedavide ilk seçenek olan DMARD grubu ilaçlar ve yan etkileri açısından uzun dönem takip edilmeleri gerektiğini düşünmekteyiz. Bugün için klasik DMARD'lara göre çeşitli üstünlükleri olan anti TNF grubunun da "Daha nitelikli DMARD" olarak değerlendirmek olasıdır. Anti TNF inhibitörleri ile kombinasyonda şuan klinik uygulamada ilk seçeneğin metotreksat olduğu, metotreksatın kontrendike olması durumunda leflunomid tedavisinin bir alternatif olduğu bildirilmiştir (33).

Sonuç olarak, çalışmamızda RA hastalığında metotreksat ile kombine anti TNF ilaç (infiximab, etanersept, adalimumab) tedavisinin, DMARD (leflunomid+metotreksat, sulfasalasin+metotreksat ve sadece metotreksat) tedavisine göre hastalık aktivitesinde belirgin düşmeye ve yüksek remisyona neden olduğu gösterilmiştir. Metotreksat etkinliği RA tedavisinde bir referans olarak kabul edilmektedir. Metotreksat ile kombine edilen anti TNF ilaçların olumlu yanıtlarının, ilaçların kullanıldığı sürece devam ediyor olması ve tedavi maliyetlerinin çok yüksek olması bu ilaçları seçerken göz önünde bulundurulması gereken parametrelerdir. RA tedavisinde gelecekte beklentimiz, hastalığın doğrudan etiopatogenezine yönelik tedavi seçeneklerinin artmasıdır.

Etik Kurul Onayı: Gaziantep Üniversitesi Etik Kurul Komitesi'nden 10-2007/59 karar ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(1):3-18.
2. Verstappen SM, Bijlsma JW, Verkleij H, Buskens E, Blaauw AA, ter Borg EJ. Overview of work disability in rheumatoid arthritis patients as observed in cross-sectional and longitudinal surveys. Arthritis Rheum. 2004;51(3):488-97.
3. Alamanos IY, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis and Rheum. 2006;36(3):182-8.

4. Karlson EW, Deane K. Environmental and gene-environment interactions and risk of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(2):405–26.
5. de Vries N, Tak PP, Tijssen H, van Riel PL, van de Putte LB. Female sex increases risk for rheumatoid arthritis only in individuals encoding low-risk HLA-DRB1 alleles. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1762-3.
6. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014;35:347–69.
7. Bottini N, Firestein GS. Duality of fibroblast-like synoviocytes in RA: passive responders and imprinted aggressors. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(1):24-33.
8. Wijbrandts CA, Dijkgraaf MG, Kraan MC, et al. The clinical response to infliximab in rheumatoid arthritis is in part dependent on pretreatment tumour necrosis factor α expression in the synovium. *Ann Rheumat Dis.* 2008; 67:1139–44.
9. Taylor PC, Feldmann M. Anti-TNF biologic agents: still the therapy of choice for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5(10):578-82.
10. Todoerti M, Maglione W, Bernero E, et al. Systematic review of 2008-2012 literature and update of recommendations for the use of methotrexate in rheumatic diseases, with a focus on rheumatoid arthritis. *Reumatismo.* 2013;65(5):207-18.
11. Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3299–308.
12. Dale J, Alcorn N, Capell H, Madhok R. Combination therapy for rheumatoid arthritis: methotrexate and sulfasalazine together or with other DMARDs. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(8):450-8.
13. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathological mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Res.* 2018;6:15.
14. Bykerk VP, Massarotti EM. The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(6):16-20.
15. O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med.* 2013;369(4):307-18.
16. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum.* 2012;64(9):2824-35.
17. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315-24.
18. Sokka T. Assessment of pain in rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(39):77-84.
19. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res.* 2011;63(11):4–13.
20. Fleischmann R, van der Heijde D, Koenig AS, et al. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1132-7.
21. Ranganath VK, Khanna D, Paulus HE. ACR remission criteria and response criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:14-21.
22. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(6):762–84.
23. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2009;374(9688):459-66.
24. Ma MH, Kingsley GH, Scott DL. A systematic comparison of combination DMARD therapy and tumour necrosis inhibitor therapy with methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(1):91-8.
25. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):964–75.
26. Klareskog L, van der Heijde D, Jager JP, et al. TEMPO (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes) study investigators. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;28;363(9410):675-81.
27. Emery P, Breedveld FC, Hall S, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet.* 2008;2;372(9636):375-82.
28. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):26-37.
29. Leirisalo-Repo M, Kautiainen H, Laasonen L, et al. Infliximab for 6 months added on combination therapy in early rheumatoid arthritis: 2-year results from an investigator-initiated, randomised, double-blind, placebo-controlled study (the NEO-RACo Study). *Ann of the Rheum Dis.* 2013;72(6):851-7.
30. Smolen JS, Emery P, Fleischmann R, et al. Adjustment of therapy in rheumatoid arthritis on the basis of achievement of stable low disease activity with adalimumab plus methotrexate or methotrexate alone: the randomised controlled OPTIMA trial. *Lancet.* 2014;383(9914):321-32.
31. Kırnap M, Demir H, Kalkan A. Comparison of the efficacy and side effects of cyclosporine-A and methotrexate in the treatment of the patients with rheumatoid arthritis. *Erciyes Med J.* 2000;22(4):178-84.
32. Atzeni F, Gianturco L, Talotta R, et al. Investigating the potential side effects of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis: cause for concern? *Immunotherapy.* 2015;7(4):353-61.
33. Strangfeld A, Hierse F, Kekow J, et al. Comparative effectiveness of TNF alpha inhibitors in combination with either methotrexate or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(12):1856-62.

Üçüncü Basamak Hastanede Sağlık Hizmeti ile İlişkili Kandidemilerin Epidemiyolojisi ve Mikrobiyolojik Özellikleri: Tek Merkez Deneyimi

Epidemiology and Microbiologic Characterization of Health Care Associated Candidemia In a Tertiary Hospital:Single Center Experience

Sevil ALKAN ÇEVİKER¹, Özgür GÜNAL², Süleyman Sırrı KILIÇ², Eda KÖKSAL², Alper TAHMAZ²

¹Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun

Öz

Kandida kaynaklı kan dolaşımı enfeksiyonu veya kandidemi, en sık görülen ve mortalitesi yüksek olan kandidaya bağlı sistemik enfeksiyondur. Bu enfeksiyonunu çoğu sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyon (SHİE) olarak karşımıza çıkar. Bu çalışmada, kandideminin yıllar içerisindeki dağılımı ve bu enfeksiyonun gelişimi açısından epidemiyolojik, mikrobiyolojik ve mortalite ile ilişkili faktörlerin incelenmesi planlandı. Bu çalışmada Ocak 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz tüm kliniklerinde sağlık hizmeti ilişkili (SHİ) kandidemi saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma döneminde, toplam 150 kandidemi tespit edildi. Kandidemi gelişen hastaların yaş ortalaması 56,25±11.8 ve 90 (%60)'ı erkekti. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin 124 (%82.66)'ü *C. albicans*, 26 (%17.33)'sı non-*albicans Candida* idi. En sık kandidemi edinilme yeri, yoğun bakım ünitesi (%88) idi. Kandidemiler odak açısından değerlendirildiğinde; laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşım enfeksiyonu 63 (%42) hastada, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu 36 (%24) hastada ve sekonder kan dolaşım enfeksiyonu (KDE) 51(%34) hastada tespit edildi. En sık sekonder KDE odağı kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (%82.3) idi. Kandidemilerde düzeltilebilen risk faktörlerinden biri olan invazif kateter ve foley sondaların gereksiz kullanımının azaltılmasının, sağlık bakımı ile ilişkili kandidemi gelişimini engelleyebileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kandidemi, Kan Dolaşım Enfeksiyonu, Sağlık Hizmeti İlişkili Enfeksiyon

Giriş

Candida albicans, insan florasının bir üyesidir ve genellikle insan gastrointestinal sistemine kolonize olur (1). Kandidalar, yüzeysel enfeksiyonlardan hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar uzanan çeşitli enfeksiyon tablolarına neden olabilir ve *C. albicans* bu vakaların yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (2). *C.*

Abstract

Candida-induced bloodstream infection or candidemia is the most common and high mortality systemic infection due to candida. Most of these infections occur as health care-associated infections (HCAIs). In this study, it was planned to investigate the distribution of candidaemia over the years and the epidemiological, microbiological and mortality related factors for the development of this infection. In this study, patients, who were found to have health care-associated (HCA) candidemia in all clinics of our hospital between January 2014 and April 2019, were analyzed retrospectively. During the study period, a total of 150 candidemia was detected. The mean age of the patients who developed candidemia was 56.25±11.8 and 90 (60%) were male. Of the *Candida* species isolated from blood cultures, 124 (82.66%) were *C. albicans* and 26 (17.33%) were non-*albicans Candida*. The most common site of candidemia was intensive care unit (88%). Candidemias were evaluated in terms of focus; laboratory-confirmed bloodstream infection was detected in 63 (42%) patients, central venous catheter-related bloodstream infection in 36 (24%) patients, and secondary bloodstream infection (BSI) in 51 (34%) patients. The most common secondary BSIfocus was catheter related urinary tract infection (82.3%). We believe that reducing unnecessary use of invasive catheters and foley catheters, which are one of the correctable risk factors in candidemias, may prevent the development of health care-associated candidaemia.

Keywords: Bloodstream Infection, Candidemia, Health Care-Associated Infection

albicans ve *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* gibi diğer *Candida* türleri, kan dolaşımına çeşitli odaklardan (idrar yolu, kateter, vb.) geçebilir (3).

Kandida cinsi mikroorganizmaların endojen enfeksiyonlara sebep olduğu bilirse de insandan insana geçiş olabilir veya hastane ortamından da kazanılabilir. Kandidemi terimi, *Candida* türlerinin kandaki varlığını tanımlar. *Candida* türleri, kan kültüründen en sık üretilen mikroorganizmalardan olup, sağlık bakım hizmetlerindeki gelişmeler ve immünsüpresif hasta sayılarındaki artışla beraber daha da önem kazanmaktadır. Kan kültüründe *Candida* cinsi mikrororganizma üremesi tespit edildiğinde asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli ve mutlaka kandideminin kaynağı araştırılmalıdır. Amerika'da sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının (SHİ KDE) %8-10'una sebep olan *Candida* türleri, kan dolaşım enfeksiyonu etkenleri arasında dördüncü sırayı almakta ve önemli oranda morbidite ve mortalite nedeni olarak bildirilmektedir (4,5).

	ORCID No
Sevil ALKAN ÇEVİKER	0000-0003-1944-2477
Özgür GÜNAL	0000-0002-7744-4123
Süleyman Sırrı KILIÇ	0000-0002-0238-8008
Eda KÖKSAL	0000-0003-3388-0043
Alper TAHMAZ	0000-0001-8674-2141

Başvuru Tarihi / Received: 04.08.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 21.01.2020

Adres / Correspondence : Sevil ALKAN ÇEVİKER
Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği, Kütahya
e-posta / e-mail : s-ewil@hotmail.com

Bu çalışmada, hastanemizde tespit edilen kandidemilerin yıllar içerisindeki dağılımı, mortalitesi ve bu enfeksiyonun gelişimi açısından epidemiyolojik ve mikrobiyolojik incelemenin araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan 02.10.2018 tarih ve TUEK 149-2018 GOKAEK/8-57 karar sayısı ile onay alınmıştır. Çalışmada Ocak 2014-Nisan 2019 tarihleri arasında hastanemiz genelinde yatan SHİ kandidemi saptanan hastalar retrospektif olarak incelendi. Yetişkin hastalar (yaş> 18 yaş) çalışmaya dahil edildi. Verilerin toplanmasında hastanemiz sürveyans verileri ve otomasyon sisteminden yararlanıldı. Hastalara ait; yaş, cinsiyet, gibi demografik veriler ile; kandidemi için belirlenmiş risk faktörleri (santral venöz kateter ve üriner kateter varlığı, antibiyotik kullanım öyküleri, immüsupresyon, altta yatan hastalıklar, vb.), yoğun bakım ünitesinde yatanlarda SOFA ve APACHE skorları, sepsis ve septik şok varlığı, mortalite durumları ile kan kültürlerinde üreyen kandidaların alt türü değerlendirildi. Kan kültürleri mikrobiyoloji laboratuvarında Phoenix 100 BD (Becton Dickinson Diagnostic Systems) otomatize kan kültür sisteminde çalışıldı. Besiyerleri yedi gün süreyle takip edildi ve bu süre içerisinde üreme sinyali veren şişelerden, %5 koyun kanlı agar, MacConkey agar, PolyViteX katkılı çikolata agar (PVX) ve Sabouraud dekstroza agar (SDA) besiyerlerine pasaj yapılarak 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Üreyen *Candida* suşlarının tanımlanmasında, konvansiyonel yöntemler, Gram boyama ve germ tüp testi uygulandı. İdentifikasyon ve antifungal duyarlılık testleri için BACTEC 9050 (Becton Dickinson, ABD) kullanıldı. Sonuçlar, Clinical Laboratory Standarts Institute (CLSI) kılavuzlarında antifungal ajanlar için belirlenen eşik değerlere göre değerlendirildi. Kan kültürlerinin sonuçları Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilerek, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterlerine göre sağlık hizmeti ilişkili kandidemi tanısı konulan olgular çalışmaya dahil edildi. Aynı hastadan izole edilen mükerrer sonuçlar çalışmaya dahil edilmedi.

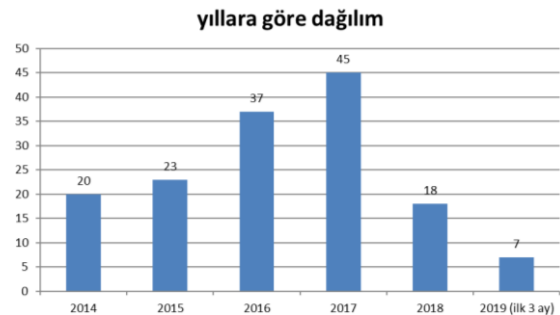
Verilerin analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde standart sapma, ortalama ve yüzde değerleri kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testi, nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test ve bağımsız örneklem t testi, nitel verilerin analizinde ki-kare testleri kullanıldı.

Bulgular

Çalışma döneminde toplam 150 kandidemi tespit edildi. Kandidemi gelişen hastaların yaş ortalaması 56.25±11.8 ve 90 (%60)'ı erkekti. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin 124 (%82.66)'ü *C. albicans*, 26 (%17.33)'sı non-*albicans Candida* idi (Tablo 1). En sık kandidemi yoğun bakım ünitesinde (%88) yatan hastalarda saptandı. Kandidemilerin yıllara göre dağılımı değerlendirildiğinde; 2014 yılında 20, 2015 yılında 23, 2016 yılında 37, 2017 yılında 45, 2018 yılında 18 ve 2019 yılının ilk üç ayında 7 kandidemi tespit edildi (Grafik 1). Kandidemiler odak açısından değerlendirildiğinde; laboratuvar tarafından doğrulanmış kan dolaşım enfeksiyonu (LTD-KDE) 63 (%42) hastada, santral venöz kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu (KİKDE) 36 (%24) hastada ve sekonder KDE 51 (%34) hastada tespit edildi. En sık sekonder KDE odağı kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu (%82.3) idi (Tablo 1).

Tablo 1. Kandidemilerin özellikleri

	Sayı (%)
Erkek cinsiyet	90 (60)
Kandidemi edinilme yeri, n, (%YBÜ)	132 (88)
* <i>C. albicans</i>	124 (82.66)
* <i>Non-albicans Candida</i>	26 (17.33)
- <i>C. famata</i>	4 (2.67)
- <i>C. parapsilosis</i>	8 (5.33)
- <i>C. tropicalis</i>	8 (5.33)
- <i>C. glabrata</i>	3 (2)
- <i>C. crusei</i>	1 (0.67)
- <i>C. kefyr</i>	2 (1.33)
KDE alt tipi	
-LTD-KDE	63 (42)
-sekonder KDE	51 (34)
-santral KİKDE	36 (24)
Sekonder KDE odağı (n,%)	51 (34)
-Primer derin insizyonel cerrahi alan enfeksiyonu	2 (1.33)
-Kateter ilişkili üriner sistem enfeksiyonu	42 (28)
-Semptomatik üriner sistem enfeksiyonu	4 (2.67)
-Yanık enfeksiyonu	1 (0.67)
-Ventilatör ilişkili pnömoni	1 (0.67)
-Cilt enfeksiyonu	1 (0.67)
Toplam	150 (%100)



Grafik 1. Kandidemilerin yıllara göre dağılımı.

Kandidemiye bağlı mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; mortalite gelişen grupta yaş ortalaması daha yüksek, altta yatan hastalık varlığı daha sık, antibiyotik kullanma süresi daha uzun ve üriner kateter varlığı, Charlson indeksi, ciddi sepsis veya septik şok varlığı, flukanazol direnci varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Mortalite gelişen ve gelişmeyen hastaların karşılaştırılması

	Mortalite gelişmeyen (n=92)	Mortalite gelişen (n=58)	p
Cinsiyet, n (% erkek)	59	31	0.197*
Yaş (ortalama ±SS)	50.6±14.2	60.6±16.1	0.000**
Altta yatan hastalık	3	39	<0.001*
Antibiyotik kullanma süresi	2.4±0.9	4.0±0.9	<0.001***
Üriner kateter varlığı	60	56	<0.001*
Üriner kateter süresi	15.8±25.2	15.7±16.2	0.707***
Santral venöz kateter süresi	8.2±17.7	9.7±20.3	0.066***
Kandidemi gelişme zamanı (ortalama gün±SS)	15.0±16.4	14.3±20.0	0.349***
Charlson indeksi (ortalama± SS)	3.0±0.6	3.8±0.4	<0.001***
SOFA skoru	8.2±17.7	9.7±20.3	0.066***
Ciddi sepsis veya septik şok varlığı	3	39	<0.001*
Flukanazol direnci varlığı	3	39	<0.001*

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, * : Ki-kare test, ** t test, ***: Mann-whitney U testi

Tartışma

Sağlık alanındaki gelişmeler ve dolayısıyla invazif girişimler ile immunsupresif hasta sayılarının artmasının sonucu olarak SHİE'lar daha sık görülmeye başlamıştır. SHİ kan dolaşımı enfeksiyonlarında ilk sıralarda yer alan *Candida* türleri, maliyetleri ve artan antifungal direnç özellikleri ile her geçen gün daha da önem kazanmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda kandidemi insidansı ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli merkezlerdeki kandidemi insidansının 10.000 hastane yatışında 1.7 ile 18.9 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu oran YBÜ'de yatan hastalarda daha yüksek olup 1.000 hastane yatışında 5.4-6.9 civarında seyretmektedir (6-9). Kandidemi insidansı 10.000 hastane yatışında; Suudi Arabistan'da (10) 0.2-0.76, Birleşik Arap Emirlikleri'nde (11) 0.77, Avrupa'da (12) 0.20 - 0.38, Latin Amerika'da (13) 1.18 ve Kuveyt'te (14) 1.1-1.7 olarak saptanmış olup, çalışmamızda bu

oran 0.6-1.07 aralığında saptandı. 2017 en çok vaka saptanmış ve bu yıla kadar artma eğilimi mevcutken, 2018'den sonra azalma eğiliminde olarak saptandı. Kandidemilerde özellikle 2017 yılında artış eğilimi saptandıktan sonra kandidemi kökeni araştırılmış olup, en sık sekonder KDE odağı kateter ilişkili ÜSE saptanmış ve ÜSE'lerinin önlenmesi konusunda eğitimler tekrarlanmıştır. Ayrıca bir diğer önemli odak odak santral kateter ilişkili KDE'lerinin önlenmesi amacıyla klorheksidinli santral kateter örtüleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamalar sonrası kandidemi insidansında belirgin azalma olmuştur.

İnsan patojeni olarak bilinen *Candida* türlerinin sayısının 17'den fazla olduğu bildirilmekle beraber, kandidemilerde en sık etken olarak saptanan etkenler bölgeler ve ülkeler arasında değişkenlik göstermekte olup, en sık izole edilen *C.albicans*'tır (10,11,14-18). Kuveyt'te (14) yapılan çalışmada vakaların 1/3'ü *C.albicans* iken, *C. parapsilosis* en sık saptanan ikinci etken olup vakaların yaklaşık 1/3'ünde tespit edilmiştir ve yıllara göre dağılıma bakıldığında *C. parapsilosis* vakalarının sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizden Etiz ve ark. (18) Adana'da yaptıkları çalışmalarında, diğer merkezlere kıyasla kandidemilerde *C.parapsilosis*'i en sık izole edilen fungal etken olarak bildirmişlerdir, bu çalışmada *C.albicans* ikinci sıklıkla izole edilen etken olup, *C.sphaerica* ve *C.haemulonii* gibi nadir etkenler de izole edilmiştir. Bu durum albicans dışı *Candida* türlerinin artan önemini bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Katar'da (15) yapılan çalışmada ise *C. glabrata*, Birleşik Arap Emirlikleri'nde (11) ve Suudi Arabistan'da (10) *C. tropicalis* vakalarının sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde (19) ve İspanya'da *C. parapsilosis*, Danimarka ile Norveç (16) ve ABD'de (17) *C. glabrata*, kandidemilerde en sık ikinci etken olarak bildirilmiştir. On yıllık süreyi kapsayan dönemde 32 ülke verilerinin değerlendirildiği bir başka çalışmada kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımına bakılmış olup ilk üç sırayı *C.albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*'in aldığı saptanmıştır (17). Ayrıca polifungal kandidemi görülebildiğini bildiren literatür bilgisi de mevcuttur (18,20,21). Çalışmamızda da benzer şekilde, en sık *C.albicans* (n=124, %82.66) ve ikinci sıklıkta *C. parapsilosis* (n=8, %5.33) ve *C. tropicalis* (n=8, %5.33) kandidemili hastaların kan kültürlerinden izole edilmiştir. Polifungal kandidemi ise saptanmamıştır.

Kandidemilerin erkek cinsiyette ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda daha sık görüldüğü literatür bilgisi olarak mevcuttur (19,22-25). Öztürk ve ark. (26) kandidemileri, özellikle yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören yaşlı hastalarda daha sık saptamışlardır. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak; kandidemi vakalarının 90'ı (%60) erkekti. En sık kandidemi edinilme yeri

yoğun bakım ünitesi (%88) idi. Kandidemi gelişen hastaların yaş ortalaması 56.25 ± 11.8 olup, mortalite gelişmeyen hastalarda ($n=92$) 50.6 ± 14.2 ve mortalite gelişen hastalarda ($n=58$) 60.6 ± 16.1 olup, yaş ortalamasının mortalite gelişen grupta daha yüksek olduğu saptandı.

Yeniğün Koçak ve ark. (21) kan kültürlerinden en sık *C. albicans* (%55.2) ve *C. parapsilosis* (%28.9) izole ettiklerini bildirdikleri çalışmalarında en sık primer enfeksiyon odağını santral venöz kateter olarak bildirmiştir. Çalışmamızda ise en sık odak LTD-KDE ($n=63$, %42) ve sekonder KDE ($n=51$, %34) kandidemi odağı olarak saptandı. Keskin ve ark. (27), kandidemi saptanan hastaların %70.7'sinde SVK varlığı, %46.3'ünde eşlik eden bir hastalık, %26.8'inde operasyon öyküsü, %31.7'sinde invazif girişim öyküsü ve tüm hastalarda antibiyotik kullanım öyküsü olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Erdem ve ark. (28) kandidemili hastalarda karbapenem grubu antibiyotik kullanımı, SVK ile TPN kullanım oranı ve kullanım sürelerinin daha yüksek olduğunu ve kandidemilerin %53.8'inin santral kateterle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Gülderen ve ark. (29) çalışmalarında kandidemi kaynağını %24.2 üriner sistem, %17.2 kateter ilişkili kandidemi, %0.8 menenjit olarak bildirmiştir. Aynı çalışmada, %57.3 hastada ise odak saptanamamıştır (29). Çalışmamızda santral venöz kateter ($n=36$, %24) ilişkili kandidemi bu çalışmalara göre daha düşük oranda saptandı. Çalışmamızda en sık sekonder KDE ve bunlar arasında da kateter ilişkili ÜSE en sık kandidemi odağı olarak saptandı.

Chakrabarti ve ark. (30) kan kültürlerinden izole edilen kandidalarda tüm antifungalilere duyarlılık oranını %46.6, flukanazol direnci *C. tropicalis* suşlarında %2.6, *C. albicans* suşlarında %5.2, *C. parapsilosis* suşlarında %4 ve *C. glabrata* suşlarında %1.5 olarak bildirmişlerdir. Dünya genelinde yapılan çeşitli çalışmalarda flukazol direnci oranı *C. tropicalis*'te %4.5-14.3, *C. albicans*'ta %1.4-4.4, *C. parapsilosis*'te %2.7-10.5 ve *C. glabrata*'da %5.9-93.8 olarak bildirilmektedir (31-34). Çalışmamızda da flukanazol direnci *C. albicans* ve *C. tropicalis* suşlarında saptanmazken, *C. parapsilosis* suşlarında %12.5, *C. glabrata* suşlarında %33 olarak saptandı. Ancak bu durumun non albicans suşlarının sayılarının azlığına bağlı olarak göreceli yükseklik olarak değerlendirildi.

Candida türlerine bağlı SHİE'lerin yüksek mortalite oranlarının olduğu bildirilmiş olup, kandidemiler SHİE'lerin % 10-20'sini oluşturur ve hastanede yatan hastalarda gelişen kandidemilerin mortalitesinin %40 civarında olduğu bildirilmektedir (19,22-25,31,35-38). Kandidemilere atfedilen mortalite çeşitli çalışmalarda %40-70 arasındadır (39-41). Ayrıca kandidemili hastaların yarısının kritik hasta olduğu ve hemodinamik dengesizliği olan hastalarda mortalite oranlarının ise %70'e ulaştığı

bildirilmektedir (30). Çalışmamızda da kandidemi mortalite oranı %38.6 olarak saptandı. Bu oran literatürle uyumlu olarak saptandı.

Chakrabarti ve ark. (30) kandidemili hastalarda mortalite için risk faktörlerini; kamu hastanesinde yatış, yüksek APACHE II skoru, böbrek yetmezliği, santral venöz kateterizasyon ve steroid tedavisi almak olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kandidemi hastalarının %93'ünün antibiyotik ve %92.3'ünün geniş spektrumlu antibiyotik kullandığı, kandidemi öncesi ortalama 16 (7-36) gün antibiyotik kullanımı, 11 (4-23) gün geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların APACHE II skorları önceki yıllarda başka ülkelere yapılan çalışmalara göre daha düşük saptandı. Bu oran İspanya'da 17.2, Arjantin'de 20.1 ve ABD'de 18.6 olarak bildirilmiştir (42-44).

Gülderen ve ark. (29) yaş \geq 65, kandidemilerde mortalite için risk faktörlerini; YBÜ'de yatma, kandidemi epizodu sırasında sepsis varlığı, "Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skorunun \geq 10 olması, kandidemi sırasında santral venöz kateter varlığı, kandidemi geliştikten sonra santral venöz kateterin çekilmemesi, total parenteral nütrisyon, etkenin *C. albicans* olması ve antifungal tedaviye başlanamaması olarak bildirilmiştir. Çok değişkenli analizde, yaş \geq 65, YBÜ'de yatma, kandidemi atağı sırasında sepsis varlığı, etkenin *C. albicans* olması ve antifungal tedaviye başlanamaması mortaliteyi etkileyen bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir. Çin'de Lin ve ark. (45) kandidemili hastalar arasında mortalite açısından, üreyen suşun flukanazol dirençli ve duyarlı olması arasında anlamlı fark bulamamıştır. Sarı ve ark. (46) kandidemilerde 30 günlük mortaliteyi %51.7 olarak bildirmiştir. Ortalama santral venöz kateter günü, ortalama mekanik ventilatör günü ve hastanede yatış süresi kandidemi grubunda daha uzun saptanmıştır. Çalışmamızda, kandidemiye bağlı mortalite gelişen ve gelişmeyen hastalar karşılaştırıldığında; mortalite gelişen grupta yaş ortalaması daha yüksek, altta yatan hastalık varlığı daha sık, antibiyotik kullanma süresi daha uzun ve üriner kateter varlığı, Charlson indeksi, ciddi sepsis veya septik şok varlığı, flukanazol direnci varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Ayrıca genel 30 günlük mortalite oranı %38.6 iken YBÜ'de yatan hastalarda %67.2 idi. Bu durum bu hastaların komorbid hastalıklarına, invazif girişim fazlalığına bağlanabilir.

Sonuç olarak kandidemilerde düzeltilebilen risk faktörlerinden olan invazif kateter ve foley sondaların gereksiz kullanımının azaltılmasının bu enfeksiyonların gelişiminin engelleyebileceği kanaatindeyiz. Çalışmamızın retrospektif ve tek kurumu kapsayan bir çalışma olması nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur.

Etik Kurul Onayı: Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan 02.10.2018 tarih ve TUEK 149-2018 GOKAEK/8-57 karar sayısı ile onay alınmıştır.

Kaynaklar

1. Pham LTT, Pharkjaksu S, Chongtrakool P, Suwannakarn K, Ngamskulrunroj P. A Predominance of Clade 17 *Candida albicans* Isolated From Hemocultures in a Tertiary Care Hospital in Thailand. *Front Microbiol.* 2019;10:1194.
2. Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, et al. Molecular characterization of highly susceptible *Candida africana* from vulvovaginal candidiasis. *Mycopathologia.* 2015;180(5-6):317-23.
3. Vaezi A, Fakhim H, Khodavaisy S, et al. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in Iran: a systematic review and meta-analysis. *J Mycol Med.* 2017;27(2):146-52.
4. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis.* 2005;41(10):1455-60.
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):e1-50.
6. Bouza E, Muñoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;32:87-91.
7. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. *Candida albicans* versus non-*albicans* intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. *Anesth Analg.* 2008;106(2):523-9.
8. Bognoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY; CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):292-9.
9. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL; Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39(4):665-70.
10. Al-Tawfiq JA. Distribution and epidemiology of *Candida* species causing fungemia at a Saudi Arabian hospital, 1996-2004. *Int J Infect Dis.* 2007;11(3):239-44.
11. Ellis M, Hedstrom U, Jumaa P, Bener A. Epidemiology, presentation, management and outcome of candidemia in a tertiary care teaching hospital in the United Arab Emirates, 1995-2001. *Med Mycol.* 2003;41(6):521-8.
12. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. ECMM Working Group on Candidaemia. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004;23(4):317-22.
13. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, et al. Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. *PLoS One.* 2013;8(3):e59373.
14. Alobaid K, Khan Z. Epidemiologic characteristics of adult candidemic patients in a secondary hospital in Kuwait: A retrospective study. *J Mycol Med.* 2019;29(1):35-8.
15. Taj-Aldeen SJ, Kolecka A, Boesten R, et al. Epidemiology of candidemia in Qatar, the Middle East: performance of MALDI-TOF MS for the identification of *Candida* species, species distribution, outcome, and susceptibility pattern. *Infection.* 2014;42(2):393-404.
16. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:5-10.
17. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;74(4):323-31.
18. Etiz P, Kibar F, Ekenoğlu Y, Yaman A. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* türlerinin dağılımının ve antifungal duyarlılıklarının retrospektif olarak değerlendirilmesi. *ANKEM Derg.* 2015;29(3):105-13.
19. Bilgi E, Sav H, Zararsız G, Özakkaş F, Kırız N. Distribution of *Candida* species isolated from blood cultures in a university hospital. *Dicle Tıp Derg.* 2015;42(3):368-72.
20. Gürcüoğlu E, Ener B, Akalın H, et al. Epidemiology of nosocomial candidaemia in a university hospital: a 12-year study. *Epidemiol Infect.* 2010;138(9):1328-35.
21. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):634-43.
22. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. *Candida parapsilosis*, an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2008;21(4):606-25.
23. Yenigün Kocak B, Kuloğlu F, Doğan Celik A, Akata F. Bir Üçüncü Basamak Hastanesinde Erişkin Kandidemi Olgularının Epidemiyolojik Özellikleri ve Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2011;45(3):489-503.
24. Liu Y, Kang M, Ye H, Zong Z, Lv X. Analysis on clinical characteristics and drug resistance of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in West China Hospital, China, from 2012 to 2015. *J Mycol Med.* 2018;28(1):222-6.
25. Patolia S, Kennedy E, Zahir M, Patolia S, Gulati N, Narendra D, et al. Risk factors for candida blood stream infection in medical ICU and role of colonization- A retrospective study. *BJMP.* 2013;6(2):a618.
26. Öztürk T, Özseven AG, Sesli Çetin E, Kaya S. Kan kültürlerinden izole edilen *Candida* suşlarının tiplendirilmesi ve antifungal duyarlılıklarının araştırılması, *Kocatepe Tıp Derg.* 2013;14(1):17-22.
27. Keskin E, Tünger Ö, Değerli K ve ark. Kandidemi gelişen hastalarda çeşitli risk faktörlerinin değerlendirilmesi. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 14-18 Mart 2007, Antalya. Kongre Kitabı, s: 284.
28. Erdem F, Tuncer Erdem G, Oral B, Karakoç E, Demiröz AP, Tülek N. *Candida* türlerine bağlı nozokomiyal enfeksiyonların epidemiyolojik ve mikrobiyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul.* 2012;46(4):637-48.
29. Gülderen E, Akıncı E, Öngürü P, Bodur H. Risk Factors for Mortality in Patients with Candidemia: A Prospective Case-Control Study. *Flora Derg.* 2010;15(2):59-67.
30. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. *Intensive Care Med.* 2015;41(2):285-95.
31. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-*albicans Candida* spp. *Crit Care Med.* 2008;36(7):2034-9.
32. Bassetti M, Merelli M, Righi E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013;51(12):4167-72.
33. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med.* 2009;37(5):1612-8.
34. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in intensive care unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY antimicrobial surveillance program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents.* 2011;38(1):65-9.
35. Ghrenassia E, Mokart D, Mayaux J, et al. Candidemia in critically ill immunocompromised patients: report of a retrospective multicenter cohort study. *Ann Intensive Care.* 2019;9(1):62.
36. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in

- Atlanta and Baltimore, 2008–2011. *Clin Infect Dis.* 2012;55(10):1352–61.
37. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(4):O245–54.
38. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med.* 2017;43(5):652–62.
39. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis Of Publ Infect Dis Soc Am.* 2012;54(12):1739–46.
40. Cheng MF, Yang YL, Yao TJ, et al. Risk factors for fatal candidemia caused by *Candida albicans* and non-*albicans* *Candida* species. *BMC Infect Dis.* 2005;5:22.
41. Ben-Abraham R, Keller N, Teodorovitch N, et al. Predictors of adverse outcome from candidal infection in a tertiary care hospital. *J Infect.* 2004;49(4):317-23.
42. Akbar DH, Tahawi AT. Candidemia at a University Hospital: epidemiology, risk factors and predictors of mortality. *Ann Saudi Med.* 2001;21(3-4):178-82.
43. Gonzalez de Molina FJ, Leon C, Ruiz-Santana S, et al. Assessment of candidemia-attributable mortality in critically ill patients using propensity score matching analysis. *Crit Care.* 2012;16(3):R105.
44. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003;37(5):634–43.
45. Lin S, Chen R, Zhu S, Wang H, Wang L, Zou J. Candidemia in adults at a tertiary hospital in China: clinical characteristics, species distribution, resistance, and outcomes. *Mycopathologia.* 2018;183(4):679–89.
46. Sarı S, Cankar Dal H, Mungan İ, Tezcan B, Kazancı D, Turan S. Yoğun Bakım Ünitelerinde Gelişen, Non-nötropenik Kandidemi Olgularının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. *Yoğun Bakım Derg.* 2018;9(3):74-7.

Evaluation of Exposure to Negative Acts and Levels of Burnout among White Collar Employees in a Social Security Center in İstanbul

İstanbul'da Bir Sosyal Güvenlik Merkezi'nde Çalışan Beyaz Yakalılarda Olumsuz Davranışlara Maruziyet ve Tükenmişlik Düzeyinin Değerlendirilmesi

Alican SARISALTIK¹, Merve KURNAZ AY¹, Seyhan HİDİROĞLU¹, Ceren Kübra AVCI¹, Emre POLAT¹, Buket ERYILMAZ¹, Betül ÖZPOLAT¹, Goncagül ARSLAN¹, Melda KARAVUŞ¹

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İstanbul

Öz

İş yeri zorbalığı; çalışanlar için pek çok olumsuz fiziksel ve duygusal problemlere yol açabilen sürekli ve tekrarlayıcı davranışlardır. Çalışanlar üzerinde iş yeri ile ilgili diğer tüm stres faktörlerinden daha yıkıcı sonuçlar ortaya çıkarabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada bir Sosyal Güvenlik Merkezi çalışanlarının iş yerinde olumsuz davranışlara maruziyet düzeyleri ve bunun tükenmişlik düzeyi üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Kesitsel tipte olan bu çalışmanın evrenini toplam 350 kişiden oluşan İstanbul'daki bir Sosyal Güvenlik Merkezi çalışanları oluşturmaktadır. Çalışmada örneklem hesabı yapılmadan tüm evrene ulaşmak amaçlanmıştır. Araştırmanın verileri katılımcılar tarafından Ocak-Şubat 2019 tarihlerinde doldurulan veri toplama formu ile elde edilmiştir. Veri toplama formunda; sosyodemografik özelliklerle ilgili sorular, iş yerinde maruz kalınan olumsuz eylemleri değerlendirmek için kullanılan İş Yeri Zorbalığı Ölçeği (İYZÖ) ve iş yeri ve meslek yaşamından kaynaklı tükenmişliğin değerlendirilmesi için kullanılan Tükenmişlik Ölçeği-Kısa Formu (TÖ-KF) yer almaktaydı. Çalışmaya toplam 308 kişi (katılım oranı: %88) dahil oldu. Katılımcıların; %63.6'sı erkek, %68.2'si fakülte/yükseköğretim mezunuydu. Eğitim seviyesindeki artış hem İYZÖ hem de TÖ-KF puanları ile birlikte anlamlı olarak artış göstermekteydi (sırasıyla $p<0.001$ ve $p=0.004$). Kadınların TÖ-KF puanları erkeklerle göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Çalışmamızda; katılımcıların İYZÖ puanları ile TÖ-KF puanları arasında pozitif yönde, orta düzeyde (Rho: 0.544) ve anlamlı ($p<0.01$) korelasyon saptandı.

Anahtar Kelimeler: İstismar, İş Yeri, Tükenmişlik, Zorbalık

Introduction

Workplace bullying was described by Heinz Leymann as "systematic unethical and hostile

Abstract

Workplace bullying is continuous and repetitive behavior that can lead to many negative physical and emotional consequences for employees. It is thought to be a problem that can cause more destructive consequences on employees than all other stress factors related to work. In this study, it is aimed to evaluate the levels of exposure to negative acts of and its effect on burnout level of employees in a Social Security Center. The population of this cross-sectional study consists of 350 people who work in a Social Security Center in İstanbul. The data of the study was obtained from a survey filled by the participants in January-February 2019. The survey includes questions about sociodemographic characteristics, the Negative Acts Questionnaire-Revised (NAQ-R) which is used to assess damaging behaviors at work, and the Burnout Measure-Short Version (BMS) to measure burnout caused by workplace and professional life. A total of 308 people (participation rate: 88%) were included in the study. Most of the participants were male (63.6%) and faculty/college graduates (68.2%). The increase in the level of education significantly increased the NAQ-R and the BMS scores ($p<0.001$ and $p=0.004$ respectively). The BMS scores of women was significantly higher than that of men ($p<0.001$). In our study, a positive, moderate (Rho: 0.544) and significant ($p<0.01$) correlation was found between the participants' NAQ-R scores and BMS scores.

Keywords: Abuse, Bullying, Burnout, Workplace

behavior by a person or group in the workplace against someone who cannot defend himself" in 1990 (1). Zapf and Gross describe workplace bullying as repressive, aggressive, scary, malicious or humiliating behavior that is repeatedly and repetitively done by a manager or colleague (2). The term workplace bullying is sometimes used by some researchers as 'mobbing', 'employee abuse' or 'workplace aggression' in the literature. Definitions of the term are various, but they all refer to hostile behavior in the workplace (3). Workplace bullying can manifest itself in several ways and characteristics. These include acts such as verbal or physical attacks, social isolation and exclusion in the workplace, mocking or humiliating in front of colleagues, gossiping, and belittling their opinions (4-6).

Researchers' interest in the concept of workplace bullying has increased over the years and it has been shown that this situation can have

	ORCID No
Alican SARISALTIK	0000-0002-7317-404X
Merve KURNAZ AY	0000-0002-0089-0467
Seyhan HİDİROĞLU	0000-0001-8656-4613
Ceren Kübra AVCI	0000-0002-6747-8901
Emre POLAT	0000-0003-2018-7581
Buket ERYILMAZ	0000-0001-9140-9212
Betül ÖZPOLAT	0000-0003-2521-5801

Başvuru Tarihi / Received: 01.11.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 21.01.2020

Adres / Correspondence : Alican SARISALTIK
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı,
İstanbul
e-posta / e-mail : dr.alicansarisaltik@gmail.com

serious negative consequences for both institutions and individuals. Employees' decreased productivity and commitment, increased number of resignations, and constant change of employees are the negative consequences of bullying at work (3, 7). In addition to this, it was found that symptoms such as anxiety, sleep disturbance, burnout, loss of concentration, depression, and panic attacks were more common in individuals who experienced workplace bullying (8-11).

The concept of burnout syndrome was first described in 1974 in two articles; one by Herbert Freudenberger and the other by Sigmund Ginsburg (12,13). The German-based psychiatrist Freudenberger popularized this concept by the studies he conducted in following years and became the founding father of the concept (14). In his article, Freudenberger defined burnout as "exhaustion as a result of an overload on one's energy, strength and resources". According to Freudenberger, burnout is characterized by weakness, fatigue, common headaches, and physical symptoms such as gastrointestinal disorders, insomnia and dyspnea. In addition, Freudenberger stated that burnout syndrome is more likely to occur in individuals who are determined and committed to work (12). According to Maslach, burnout is a psychological syndrome that rises as a response to chronic stressors at work. Three basic dimensions of this response are [1] an overwhelming exhaustion, [2] feelings of depersonalization and thoughts of resignation, and [3] a sense of inadequacy and lack of success (15).

Burnout occurs in conditions that require a high level of emotional work and empathy, personal participation, and inner motivation (12). In fact, studies on burnout syndrome have focused on health, education, social services, and finance sector employees. In this study, it is aimed to examine the exposure to negative acts of white-collar workers in a Social Security Center in Istanbul, and its effect to their levels of burnout.

Material and Method

The ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of Marmara University School of Medicine on January 2019 (Protocol Code: 09.2019.056). Our research was designed as cross-sectional study. The population of the research consists of employees of a Social Security Center in Istanbul with 350 white-collar employees. The study aims to reach the whole population; therefore, a sample was not selected. The data of the study was collected by a questionnaire including 3 sections filled by the participants in January-February 2019. In the first part of the questionnaire, there was a 6-question personal information form which was formed according to literature review, and the questions were about

sociodemographic characteristics of the participants, which were thought to be related to bullying and burnout. In this section, the participants answered various questions about their gender, age, marital status, education level, current work unit, and the number of years they had worked in this institution.

The Negative Acts Questionnaire-Revised containing 22-items developed by Einarsen and Hoel (2001) was used to measure the bullying exposure of the participants (16). The Turkish validity and reliability study of the questionnaire was conducted by Aydın and Öcel (17). The participants were asked how often (1: Never, 2: Now and then, 3: Monthly, 4: Weekly, 5: Daily) they were exposed to negative acts at work during the last six months. The Cronbach's alpha value of the scale was found to be 0.88 in the study of Aydın and Öcel, while it was 0.861 in our study (17).

The BMS was used to evaluate the burnout levels of the participants due to workplace and professional life. The Burnout Measure was developed by Pines and Aronson (18). Pines then developed a short version of the measure which consists of 10 questions (19). The Turkish validity and reliability study of the measure was conducted by Tümkaya et al. (20). With this measure, burnout from workplace and professional life was interrogated and the participants were asked to answer a questionnaire on the incidence of negative moods and score each one from 1 (Never) to 7 (Always). Cronbach's alpha value of the measure was found to be 0.91 in the study of Tümkaya et al. (20). In the study of Burhan Çapri, it was found to be 0.91, whereas in our study it was found to be 0.909 (21).

Descriptive data in this study are presented as frequency tables and means and standard deviation values. Scale scores were calculated according to the participants' answers to the NAQ-R and BMS items, and the scores were analyzed with the sociodemographic characteristics of the participants. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to decide as to whether distribution matches the characteristics of a normal distribution. Mann-Whitney U or Kruskal-Wallis test was applied to compare sociodemographic characteristics and scale scores. Correlation of the scores received from the scales was analyzed using the Spearman's rank order correlation test. The statistical analysis was done by using SPSS for Windows version 23.0.

After providing information on the research subject to the research population, they were asked to participate, and the study was carried out with those who volunteered to participate.

Results

A total of 308 participants were included in the study (participation rate: 88%). The sociodemographic characteristics of the participants are presented in Table 1. Most of the participants were male (n=196, 63.6%). The mean age of the participants is 39.3±10.7 years, and the mean number of years worked in the current institution is 12.35±10.29. As for their educational status; 3.5% (n=11) left school after primary school or earlier, 13.3% (n=41) graduated from high school and equivalent school, 68.2% (n=210) were faculty/college graduates, and 14.9% (n=46) had a degree of master's and/or PhD. The Support unit provided the highest number of participants (n=141, 45.8%). In the analysis phase, participants were divided into three groups as shown in Table 1 in line with their frequency of age and working years.

Table 1. Sociodemographic characteristics of the participants

		n	%
Gender	Female	112	36.4
	Male	196	63.6
WorkUnit	Human Resources	20	6.5
	Support	141	45.8
	Law	72	23.4
	Data Processing	8	2.6
	Performance	14	4.5
	Documentation	19	6.2
	Accounting	23	7.5
Marital Status	Public Relations	11	3.6
	Single	82	26.6
Educational Status	Married	226	73.4
	Primary School or below	11	3.5
Age (years)	High School or Equivalent	41	13.3
	Faculty/College	210	68.2
	Master's/PhD	46	14.9
	<33	103	33.4
Worked in the Institution (years)	33-43	105	34.1
	>43	100	32.5
	<6	114	37.0
Worked in the Institution (years)	6-14	94	30.5
	>14	100	32.5

Table 2 shows the mean scores obtained from the NAQ-R analyzed with each participant's sex, unit of work, marital status, education level, age and working years. Accordingly, there was no statistically significant difference between their scores of the NAQ-R in terms of gender, unit of work, marital status, age and working years. There was a significant difference between the scores received from the NAQ-R when compared according to the participants' education levels ($p<0.001$, Kruskal-Wallis). The lowest score was obtained from participants who left school after primary school or earlier. The mean scores of the participants who were faculty/college graduates and those who had a degree of master's and/or PhD were close and the highest.

In the NAQ-R, participants gave the highest scores to the items "Being ordered to do work below your level of competence" (2.10 ± 1.18), "Having your opinions and views ignored" (2.01 ± 1.06), "Being exposed to an unmanageable workload" (1.96 ± 1.07) and "Spreading of gossip and rumors about you" (1.87 ± 0.94) while the lowest scores were given to the items "Threats of violence or physical abuse or actual abuse" (1.10 ± 0.33), "Being the subject of excessive teasing and sarcasm" (1.18 ± 0.40), "Practical jokes carried out by people you don't get on with" (1.21 ± 0.44) and "Intimidated behavior such as finger-pointing, invasion of personal space, shoving, blocking/barring the way" (1.21 ± 0.50).

Table 2. The negative acts questionnaire-revised (NAQ-R) scores of participants

		NAQ-R Scores		P Value
		Mean	Standard Deviation	
Gender	Female	32.64	8.12	0.91
	Male	32.81	8.18	
Work Unit	Human Resources	28.50	5.06	0.38
	Support	32.66	7.80	
	Law	32.21	6.22	
	Data Processing	34.25	6.76	
	Performance	34.86	11.02	
	Documentation	34.84	9.41	
	Accounting	36.17	13.73	
Marital Status	Public Relations	30.64	3.14	0.43
	Single	33.91	9.90	
Educational Status	Married	32.33	7.38	<0.001
	Primary School or below	26.00	0.88	
	High School or Equivalent	28.83	4.00	
	Faculty/College	33.76	8.21	
Age (years)	Master's/PhD	33.26	9.66	0.08
	<33	33.22	8.06	
	33-43	33.38	8.13	
Worked in the Institution (years)	>43	31.60	8.20	0.15
	<6	32.50	6.48	
	6-14	34.07	9.51	
	>14	31.79	8.37	

Table 3 shows the comparison of the sociodemographic characteristics of the participants with their BMS mean scores. Statistically significant differences were found between the groups formed by gender, educational status, age and working years categories assessing their BMS scores. The BMS scores of female participants (3.26 ± 1.16) were higher than those of the male participants (2.48 ± 1.03) ($p<0.001$, Mann-Whitney U). When the BMS scores were compared according to their educational status, a significant difference was found between the groups ($p<0.01$, Kruskal-Wallis). Similar to the NAQ-R results, the highest mean scores were obtained from faculty/college graduate groups and those who got a degree of master's/PhD. In this scale, high school

graduates received the lowest scores among the educational status groups.

When the BMS scores were compared according to age groups, a significant difference was found between the groups ($p=0.001$, Kruskal-Wallis), and the highest level of burnout was observed in the participants between the ages of 33-43, followed by the participants younger than 33 years. In paired comparisons of the groups, the BMS scores of the participants aged 44 and older were significantly lower than those in the 33-43 age group ($p<0.001$, Mann-Whitney U) and those younger than 33 years ($p=0.02$, Mann-Whitney U). The comparison of the BMS scores according to the participants' years of working in the institution revealed that the scores of the participants who worked in the institution for 6 to 14 years were statistically higher than the participants who worked in the institution for less than 6 years ($p=0.002$, Mann-Whitney U) and the participants who worked in the institution for more than 14 years ($p<0.001$, Mann-Whitney U). In this category, the lowest mean scores belong to the participants who have been working in the institution for more than 14 years. There was no significant evidence that there is difference between the work units and marital status of the participants and the scores of the BMS.

Table 3. The burnout measure-short version (BMS) scores of participants

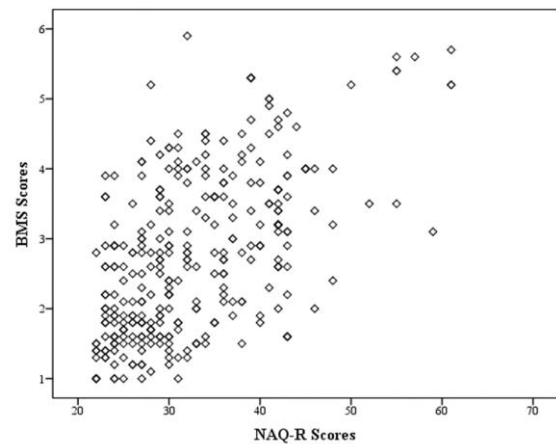
		BMS Scores		P Value
		Mean	Standard Deviation	
Gender	Female	3.26	1.16	<0.001
	Male	2.48	1.03	
Work Unit	Human Resources	2.36	0.82	0.20
	Support	2.62	0.96	
	Law	2.83	1.24	
	Data	3.49	1.35	
	Processing	3.16	1.60	
	Performance	2.77	1.15	
	Documentation	3.11	1.49	
	Accounting	3.23	1.07	
	Public Relations	2.68	1.06	
Marital Status	Single	2.68	1.06	0.52
	Married	2.80	1.17	
Educational Status	Primary School or below	2.51	1.02	0.004
	High School or Equivalent	2.24	1.12	
	Faculty/College	2.86	1.12	
	Master's/PhD	2.85	1.19	
Age (years)	<33	2.85	1.19	0.001
	33-43	2.78	1.09	
	>43	3.07	1.22	
Worked in the Institution (years)	<6	2.44	1.03	<0.001
	6-14	2.69	1.08	
	>14	3.20	1.20	

There was a positive, moderate (Spearman's rho: 0.544) and significant ($p<0.001$, Spearman's rank order correlation) correlation between the

NAQ-R and the BMS scores of the participants. Graph 1 shows the correlation between the variables.

Discussion

In our study, the relationship between workplace bullying, of which researchers have an increasing interest recently, and burnout syndrome, which is also a popular subject, were analyzed along with the descriptive characteristics of the participants. The mean NAQ-R score of the white-collar workers in the Social Security Center from which the participants were selected was



Graph 1. Correlation graph between the BMS Scores and the NAQ-R Scores of the participants

32.75±8.14. Using the same scale, Cemaloğlu got a mean score of 35.36±18.17 where he conducted the study with teachers; Tavşanlı et al. got a mean score as 34.78±5.53 with nurses; and Savaşan and Özgür, who also worked with nurses, found the mean score as 33.0±1.05, which was lower but close to the others (22-24).

Among the sociodemographic characteristics questioned in the study, it was found that the perception of bullying significantly changed only by educational status. The mean scores of faculty/college graduates and those who had a degree of master's/PhD were close to each other and were higher than those who left school after primary school or earlier and those who graduated from high school and equivalent schools. The fact that the two items with the highest mean score in the scale were "Being ordered to do work below your level of competence" and "Having your opinions and views ignored" reveals the reason for this result. Although there are publications proving that employees with low level of education are more exposed to bullying in the workplace (24,25), there are studies showing that employees with a successful and impressive educational background can also become the target of bullying (26) and they tend to perceive the behaviors of managers as bullying (27).

In our study, no significant difference was found between the participants' characteristics of age/working years and their bullying scores. However, bullying scores of the groups with the highest age and longest working time in the institution were found to be lower, although not statistically significant. There are studies showing that people with more experience are less likely to be exposed to workplace bullying (24,27). However, Turhan's study with secondary school teachers found that the perceived bullying score statistically increased significantly with age (28). In our study there was no significant relationship between the participants' gender, unit of study and marital status and their NAQ-R scores.

The mean BMS score of the participants were 2.77 ± 1.14 . This value is higher than the mean score found in Burhan Çapri's study with nurses, teachers and school administrators using the same measure (21). Significant differences were found between sociodemographic characteristics such as gender, educational background, age, and working years and the BMS scores. The BMS score of women was significantly higher than that of men. This finding is consistent with many studies in the literature (21, 29-31). In Turhan's study with secondary school teachers, no significant difference was found between the genders (28). Although there was no significant relationship between the participants' unit in the institution and BMS scores, it was observed that the employees in the Information Processing Unit and the Public Relations Unit had the highest BMS scores. At this point, it is concluded that employees who have more frequent one-on-one communication with people are more likely to have further perception of burnout.

The employees were divided into three groups of age and it was found that BMS scores in the middle group (33-43 years) were significantly higher than the younger (<33 years) and older (>43 years) groups. Similarly, three groups were formed according to their years of working, and the BMS scores of the middle group (6-14 years) were significantly higher than the groups that worked for a shorter time (<6 years) and longer time (> 14 years). There are studies which suggest that high expectations may induce burnout in those who have recently started their profession (32-34), while some studies show that the burnout level may increase with age (28). Additionally, this result might also be related to the fact that the middle-aged people in this population work in more intensive units which might be the real cause of burnout.

In our study, a positive, moderate and significant correlation was found between the participants' NAQ-R scores and BMS scores. This result shows that burnout level increases as bullying intensifies. Similarly, in many studies conducted with different populations and different scales, a

significant positive relationship has been found between exposure to mobbing in the workplace and burnout levels (28,31,34,35).

In the study, no significant differences were found in terms of marital status and work unit although these were thought to be related to bullying and burnout in the workplace. Whereas there are differences between the characteristics of the work units and burnout levels which may prove to be compatible with the literature, statistical significance could not be achieved. The fact that the number of groups in this variable is high and therefore there are not enough participants in some units is among the limitations of our study. Another limitation of our study was that the bullying and burnout levels of the participants were measured based on their own statements. However, the high participation rate of the study population is the strength of our study.

Workplace bullying is a phenomenon associated with many different negative consequences including burnout affecting individuals as well as institutions. In our study, the relationship between perceived workplace bullying and burnout levels was examined in a public institution providing social services, and results were found consistent with the literature. The occurrence of problems experienced by our participants at workplace was evaluated with the NAQ-R and found to be similar to the studies conducted in the health and education sector using the same scale. Additionally, it was found that perceived bullying level increased with education level, and burnout level was higher in women, those who have higher education level, and the middle group among the age and working year groups. Awareness trainings and informing the employees about the sources and consequences of their problems at work, ways of coping, and individual rights will contribute to solving the problem. Thus, productivity and success of institutions will increase along with employees' health and performance.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of Marmara University School of Medicine on January 2019 (Protocol Code: 09.2019.056).

References

1. Leymann H. Mobbing and psychological terror at workplaces. *Violence and victims*. 1990;5(2):119-26.
2. Zapf D, Gross C. Conflict escalation and coping with workplace bullying: A replication and extension. *Eur J Work Organ Psychol*. 2001;10(4):497-522.
3. Salin D. Ways of explaining workplace bullying: A review of enabling, motivating and precipitating structures and processes in the work environment. *Hum Relat*. 2003;56(10):1213-32.
4. Farmer D. Workplace Bullying: An increasing epidemic creating traumatic experiences for targets of workplace bullying. *Int J Humanit Soc Sci*. 2011;1(7):196-203.

5. Koonin M, Green TM. The emotionally abusive workplace. *J Emot Abuse*. 2007;4(3-4):71-9.
6. Leymann H. The content and development of mobbing at work. *Eur J Work Organ Psychol*. 1996;5(2):165-84.
7. Einarsen S, Hoel H, Cooper C. Bullying and emotional abuse in the workplace: International perspectives in research and practice: CRC Press; 2003.
8. Einarsen S, Matthiesen S, Skogstad A. Bullying, burnout and well-being among assistant nurses. *J Occup Health Saf Aust N Z*. 1998;14(6):563-8.
9. Mikkelsen EG, Einarsen S. Basic assumptions and symptoms of post-traumatic stress among victims of bullying at work. *Eur J Work Organ Psychol*. 2002;11(1):87-111.
10. Namie G. Workplace bullying: Escalated incivility. *Ivey Business Journal*. 2003;68(2):1-6.
11. Quine L. Workplace bullying in nurses. *J Health Psychol*. 2001;6(1):73-84.
12. Freudenberger HJ. Staff burn-out. *J Soc Issues*. 1974;30(1):159-65.
13. Ginsburg SG. Problem of Burned Out Executive. *Pers J*. 1974;53(8):598-600.
14. Heinemann LV, Heinemann T. Burnout research: emergence and scientific investigation of a contested diagnosis. *SAGE Open*. 2017;7(1):1-12.
15. Maslach C, Leiter MP. Understanding the burnout experience: recent research and its implications for psychiatry. *World Psychiatry*. 2016;15(2):103-11.
16. Einarsen S, Hoel H. The Negative Acts Questionnaire: Development, Validation and Revision of a Measure of Bullying at Work. 10th European Congress on Work and Organizational Psychology, Prague, 16-19 May 2001.
17. Aydın O, Öcel H. İşyeri zorbalığı ölçeği: geçerlik ve güvenilirlik çalışması. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2009;12(24):94-103.
18. Pines AM, Aronson E. Career burnout: Causes and cures. New York, NY, US: Free Press; 1988. xiv, 257-xiv, p.
19. Pines AM. The Burnout Measure, Short Version. *Int J Stress Manag*. 2005;12(1):78-88.
20. Tümkeya S, Sabahattin Ç, Çavuşoğlu I. Tükenmişlik Ölçeği Kısa Formu'nun Türkçeye Uyarlama, Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. *Çukurova Üni. Sos. Bil. Ens. Derg.* 2009;18(1):387-98.
21. Çapri B. Tükenmişlik ölçeği-kısa formu ile eş tükenmişlik ölçeği-kısa formu'nun türkçe uyarlaması ve psikoanalitik-varoluşçu bakış açısından mesleki ve eş tükenmişlik ilişkisi. *Kuram ve Uygulamada Eğitim Bilimleri*. 2013;13(3):1393-418.
22. Cemaloğlu N. Okul yöneticilerinin liderlik stilleri ile yıldırma arasındaki ilişki. *Hacet Üniv Eğit Fak Derg.* 2007;33(33):77-87.
23. Savaşan A, Özgür G. The relationship between personality characteristics and workplace bullying of nurses. *J Psychiatric Nurs*. 2018;9(1):29-35.
24. Tavşanlı NG, Türkmen SN, Es B. Hemşirelerin İşyeri Zorbalığına Maruz Kalma Durumları ve Yaşam Kalitelerinin Değerlendirilmesi. *Sted*. 2017;26(6):231-6.
25. Di Martino V, Hoel H, Cooper CL. Preventing violence and harassment in the workplace: European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions; 2003.
26. Özen S. İşyerinde psikolojik şiddet ve nedenleri. *İş,Güç, Endüstri İliş İnsan Kayn Derg.* 2007;9(3):1-24.
27. Çarıkcı İH, Yavuz H. Çalışanlarda Mobbing (Psikolojik Şiddet) Algısı: Sağlık Sektörü Çalışanları Üzerine Bir Çalışma. *Süleyman Demirel Üni. Sos. Bil. Ens. Derg.* 2009;(10):47-62.
28. Turhan M. The Relationship Between Mobbing Perception and Emotional Exhaustion of Secondary Teachers. *Turkish J Edu Studies*. 2014;1(3):63-86.
29. Pines AM, Yanai OY. Unconscious determinants of career choice and burnout: Theoretical model and counseling strategy. *J Employ Couns*. 2001;38(4):170-84.
30. Pines AM, Neal MB, Hammer LB, Icekson T. Job burnout and couple burnout in dual-earner couples in the sandwiched generation. *Soc Psychol Q*. 2011;74(4):361-86.
31. Sürgevil O, Fettahlıoğlu ÖO, Gücenmez S, Budak G, Budak G. Belediye çalışanlarının duygusal saldırıya uğrama ve tükenmişlik düzeylerinin incelenmesine yönelik bir araştırma. *Balıkesir Üni. Sos. Bil. Derg.* 2007;17(1):36-58.
32. Arı GS, Bal EÇ. Tükenmişlik kavramı: Birey ve Örgütler açısından önemi. *Yönetim ve Ekonomi: Celal Bayar Üni. İİBF Derg.* 2008;15(1):131-48.
33. Çimen M, Ergin C. Türk Silahlı Kuvvetleri sağlık personelinin tükenmişlik düzeylerinin incelenmesi. *Gulhane Med J*. 2001;43(2):169-76.
34. Dikmetaş E, Top M, Ergin G. Asistan hekimlerin tükenmişlik ve mobbing düzeylerinin incelenmesi. *Türk Psikiyatri Derg.* 2011;22(3):137-49.
35. Tanrıverdi H, Koçaslan G, Taştan NO. Psikolojik şiddet algısı, tükenmişlik sendromu ve işten ayrılma niyeti arasındaki ilişki: Banka çalışanları üzerinde bir araştırma. *Yönetim ve Ekonomi: Celal Bayar Üni. İİBF Derg.* 2018;25(1):113-31.

How is Aurora Kinase A Expression Altered in Chronic Lymphocytic Leukemia?

Kronik Lenfositik Lösemide Aurora Kinaz A Ekspresyonu Değişikliği

Deniz ÇETİN¹, Gökhan PEKTAŞ², Gökay BOZKURT³, Füzuzan Kacar DÖGER⁴, İrfan YAVAŞOĞLU⁵, Ali Zahit BOLAMAN⁵, Gürhan KADIKÖYLÜ⁶

¹Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla
²Division of Hematology, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla
³Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın
⁴Department of Pathology, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın
⁵Division of Hematology, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın
⁶Division of Hematology, Kent Hospital, İzmir

Abstract

Aurora kinase A is an enzyme which regulates the maturation and separation of centrosomes and the assembly and stability of mitotic spindles during mitosis. The dysregulation of Aurora kinase A is related with aneuploidy and a pronounced increase in cancer risk. This study aims to determine how the expression of Aurora kinase A is altered in chronic lymphocytic leukemia (CLL). This prospective case-control study reviewed 41 patients who were newly diagnosed with CLL and 18 patients with benign hematological diseases. Bone marrow aspiration and biopsy were performed in all patients. Aurora kinase A expression in bone marrow cells was assessed by quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction. Bone marrow specimens were immunohistochemically stained for Aurora-A antibody. Chromosomal abnormalities including 13q deletion, 17p deletion and trisomy 12 were investigated by fluorescence in situ hybridization in bone marrow aspirates of CLL patients. The CLL patients and the patients with benign hematological diseases were statistically similar in aspect of Aurora kinase A mRNA expression through β -actin and GAPDH housekeeping genes (respectively $p=0.742$ and $p=0.229$). Positive immunohistochemical staining for Aurora kinase A was significantly more frequent in CLL patients ($p<0.001$). Immunohistochemical staining for Aurora kinase A in bone marrow biopsies of CLL patients did not change significantly with respect to cytogenetic abnormalities such as 13q deletion, 17p deletion or trisomy 12 ($p>0.05$ for all). Aurora kinase A may play a role in the pathogenesis of CLL but this role may not be as evident as it has previously been specified.

Keywords: Aurora Kinase A, Bone Marrow, Chronic Lymphocytic Leukemia

Öz

Aurora kinaz A, sentrozomların olgunlaşması ve ayrılmasını, mitoz sırasında iğipliklerinin oluşumu ve stabilitesini düzenleyen bir enzimdir. Aurora kinaz A'nın düzensizliği anöploidi ve kanser riskinde belirgin artış ile ilişkilidir. Bu çalışma, Aurora kinaz A ekspresyonunun kronik lenfositik lösemide (KLL) nasıl değiştiğini belirlemeyi amaçlamaktadır. Bu prospektif olgu-kontrol çalışmasında yeni tanı konmuş 41 KLL hastası ve benign hematolojik hastalıklara sahip 18 hasta değerlendirildi. Tüm hastalara kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi uygulandı. Kemik iliği hücrelerinde Aurora kinaz A ekspresyonu, kantitatif ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlendi. Kemik iliği kesitleri immunhistokimyasal olarak Aurora-A antikoruna için boyandı. KLL hastalarının kemik iliği aspiratlarında floresans insitu hibridizasyon yöntemiyle 13q delesyonu, 17p delesyonu ve trizomi 12 kromozom anomalileri araştırıldı. KLL hastaları ve benign hematolojik hastalığı olan hastalar, Aurora kinaz A mRNA ekspresyonu açısından istatistiksel olarak benzerdi (β -actin ve GAPDH housekeeping genleri için sırasıyla $p=0.742$ ve $p=0.229$). Aurora kinaz A için pozitif immunhistokimyasal boyanma KLL hastalarında anlamlı olarak daha sıkı ($p<0.001$). KLL hastalarının kemik iliği biyopsilerinde Aurora kinaz A immunhistokimyasal boyanması açısından, 13q delesyonu, 17p delesyonu veya trizomi 12 gibi sitogenetik anomalilerle ilgili anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0.05$ her biri için). Aurora kinaz A, KLL patogeneğinde rol oynayabilir ancak bu rol daha önce belirtildiği kadar belirgin olmayabilir.

Anahtar Kelimeler: Aurora Kinaz A, Kemik İliği, Kronik Lenfositik Lösemi

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most frequently encountered type of leukemia in adults living throughout Europe. This disease has been characterized with the accumulation of CD5+

	ORCID No
Deniz ÇETİN	0000-0001-9144-4018
Gökhan PEKTAŞ	0000-0001-6590-6469
Gökay BOZKURT	0000-0002-6963-3186
Füzuzan Kacar DÖGER	0000-0002-6687-2966
İrfan YAVAŞOĞLU	0000-0003-1703-2175
Ali Zahit BOLAMAN	0000-0003-0651-5462
Gürhan KADIKÖYLÜ	0000-0001-9979-7475

Başvuru Tarihi / Received: 29.01.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2020

Adres / Correspondence : Deniz ÇETİN
Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Muğla Sıtkı Koçman University, Muğla
e-posta / e-mail : drdenizcetin48@hotmail.com

B-lymphocytes in blood, bone marrow and lymph nodes. Since CLL cells in peripheral circulation are at the G0 phase of cell cycle and have a relatively long life, it has been hypothesized that CLL is a stable clinical entity. However, considerably high proliferation rate of leukemic cells acts as a contradiction for this hypothesis (1-3).

Aurora kinases are a group of mitotic serine/threonine kinases which participate in the regulation of the maturation and separation of centrosomes, formation of mitotic spindles, segregation of sister chromatids and division of cytoplasmic volume. Aurora kinases are categorized into three types which are named as Aurora kinase A, Aurora kinase B and Aurora kinase C which have high sequence homology. The three Aurora mitotic kinases are situated within the centrosome during different phases of mitosis (4-6).

Aurora kinase A is an enzyme encoded by the AURKA gene which has a chromosomal

localization of 20q13.2. Aurora kinase A is associated with centrosome maturation and separation and thereby regulates the assembly and stability of mitotic spindles during mitosis. As Aurora kinase A is required for the completion of cytokinesis, its dysregulation leads to aneuploidy and, thus a pronounced increase in cancer risk. Normally, the expression of Aurora kinase A is kept under the control of tumor suppressor protein p53 (7-10).

It has been shown that Aurora kinase A undergoes overexpression in solid tumors, multiple myeloma, acute leukemia, and lymphomas (11-16). Moreover, mutations that involve the chromosomal localization of AURKA gene are generally considered as a poor prognostic factor (17-19). However, there are few studies showing that the expression of Aurora kinase increases in chronic lymphocytic leukemia and there are conflicting results regarding the relationship with cytogenetic abnormalities. This study aims to determine how expression of Aurora kinase A changes in CLL patients and whether there is any relationship between cytogenetic abnormalities and Aurora kinase expression.

Material and Method

This prospective case-control study was approved by the Ethical Committee of Adnan Menderes University encoded approval letter (dated 13/09/2012 and numbered 050.04-245). This study was undertaken at the Department of Hematology.

This is a review of 41 patients who were newly diagnosed with CLL and 18 patients who had benign hematological diseases. In the former group, the diagnosis of CLL was made according to the criteria of International CLL Study Group and it was made sure that the CLL patients did not receive any treatment during the study period. In the latter group, six patients (33.3%) had iron deficiency anemia, six patients (33.3%) had immune thrombocytopenic purpura, three patients (16.6%) had dimorphic anemia, one patient (5.6%) had megaloblastic anemia, one patient (5.6%) had autoimmune hemolytic anemia and one patient (5.6%) had hydatid disease. All patients with solid organ tumor and hematological malignancies except CLL were excluded from the study. The CLL patients were evaluated according to the Binet classification system. Bone marrow aspiration and biopsy were performed in all patients with CLL and benign hematological diseases.

Evaluation of Aurora Kinase A mRNA Expression: Aurora kinase A mRNA expression was assessed by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in bone marrow cells by using β -actin and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) mRNA as internal

controls. Total RNA was extracted from bone marrow cells by Trizol method (High Pure Isolation Kit, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) and cDNA was prepared by Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Aurora kinase A cDNA was prepared by TaqMan Universal PCR Mastermix (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) and quantified by Aurora-A TaqMan Gene Expression Assay. The expression by β -actin was evaluated by TaqMan Universal PCR Mastermix using 400nM forward (CCCTGGCACCCAGCAC) and reverse (GCCGATCCACACGGAGTAC) primers and 100nM concentration probe (fam-ATCAAGATCATTGCT CCTCCTGAGCGC-bhq). RT-PCR was performed by LightCycler 480II (Roche Diagnostics). Relative RNA levels were obtained by standard delta/delta Ct (δ/δ Ct) method which normalized AURKA gene Ct values by β -actin and GAPDH and yielded δ Ct values. The patient groups were compared and δ/δ Ct values were estimated. The δ/δ Ct values over 2 were interpreted as AURKA positive expression and δ/δ Ct values less than -2 were regarded as down-regulation.

Immunohistochemical Staining for Aurora Kinase A: Bone marrow specimens that were fixed with formalin and embedded in paraffin were immunohistochemically stained for Aurora kinase A. The tissue sections were incubated with Aurora A antibodies in 1:100 dilution in 60 minutes (Novus Biologicals Inc., Littleton, CO, USA). An experienced pathologist who was blinded to the clinical characteristics of the patients evaluated the bone marrow specimens. The existence of >10% staining in bone marrow cells was addressed as positive staining while the existence of 1% to 10% staining in bone marrow cells was defined as weakly positive staining. The lack of any staining in bone marrow cells was identified to be negative staining.

Cytogenetic Analysis: Fluorescence in situ hybridization was used to determine cytogenetic abnormalities in bone marrow aspirates of CLL patients. Thirty-five of 41 patients were investigated for 17p13.1 deletion, while 32 patients and 31 patients for 13q14.3 deletion and for trisomy 12, respectively.

Statistical Analysis: Collected data were analyzed by Statistical Package for Social Sciences version 18.0 (SPSS, SPSS IBM, Armonk, NY, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (range: minimum-maximum) whereas categorical variables were denoted as numbers and percentages. One way ANOVA, chi square test, Fisher's Exact Test and Mann Whitney U test were used for statistical comparisons. Two-tailed p values <0.05 were accepted to be statistically significant.

Results

Characteristics of the Patients: Forty-one patients (22 men and 19 women) who were newly diagnosed with CLL and 18 patients (7 men and 11 women) with benign hematological disease were retrospectively reviewed. The patients with CLL had significantly higher age than that of the patients with benign hematological diseases (70.2 ± 10.1 years vs 53.3 ± 20.0 years, $p=0.032$). Twenty-eight patients with CLL (68.3%) had stage A disease while two patients with CLL (4.9%) had stage B disease and eleven patients (26.8%) had stage C disease according to Binet classification. Neither the expression of Aurora kinase A nor the immunohistochemical staining for this enzyme was correlated with Binet classification of CLL in this study.

Table 1 compares the hematological parameters of CLL patients and patients with benign hematological diseases. The CLL patients had significantly higher leukocyte and lymphocyte counts than the patients with benign hematological diseases ($p < 0.001$ for both).

Evaluation of Aurora Kinase A mRNA Expression: Table 2 shows the Aurora kinase A mRNA expression of two groups of the patients. The CLL patients and the patients with benign hematological diseases were statistically similar in aspect of Aurora kinase A mRNA expression through β -actin ve GAPDH housekeeping genes (respectively $p=0.742$ ve $p=0.229$).

Immunohistochemical Staining for Aurora Kinase A: Figure 1-3 displays the positive, weakly positive and negative immunohistochemical staining for Aurora kinase A in bone marrow tissues of the patients. Table 3 demonstrates the immunohistochemical staining for Aurora kinase A in bone marrow biopsies of CLL patients and patients with benign hematological diseases.

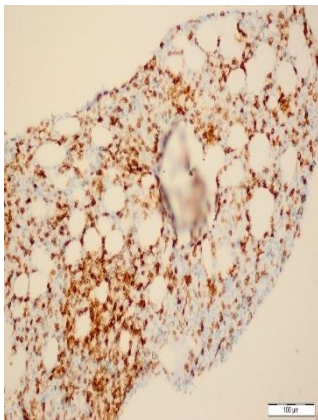


Figure 1. Positive immunohistochemical staining for Aurora Kinase A in bone marrow biopsy section of a chronic lymphocytic leukemia patient.

Positive immunohistochemical staining for Aurora kinase A was significantly more frequent in CLL patients ($p < 0.001$).

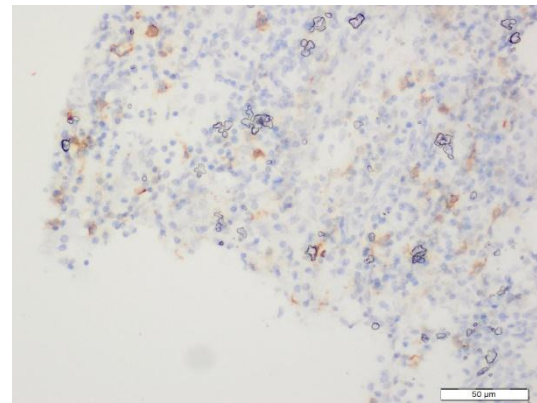


Figure 2. Weakly positive immunohistochemical staining for Aurora Kinase A in bone marrow biopsy section of a control group patient.

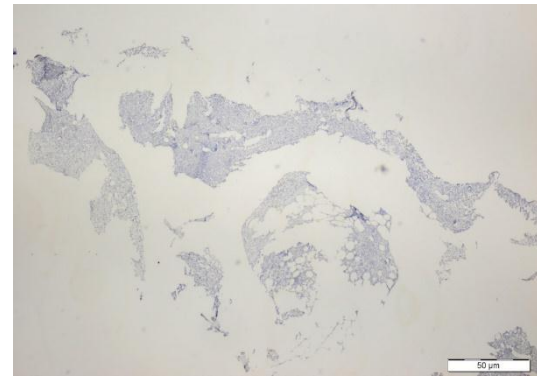


Figure 3. Negative immunohistochemical staining for Aurora Kinase A in bone marrow biopsy section.

Cytogenetic Analysis: Table 4 demonstrates that the immunohistochemical staining for Aurora kinase A in bone marrow biopsies of CLL patients does not change significantly with respect to cytogenetic abnormalities including 17p deletion, 13q deletion and trisomy 12 ($p > 0.05$ for all).

Discussion

Bone marrow is an important site for the activation and proliferation of malignant B cells in CLL patients. These malignant B cells interact with the other cells located in bone marrow so that these cells survive and proliferate. The clarification of these interactions within a dynamic microenvironment is important for the identification of novel potential targets and, thus, the development of new treatment modalities (20,21). Aurora kinase A can be addressed as such a potential target because it is an enzyme which is needed for chromosomal segregation during mitosis. It has been reported that the overexpression of Aurora kinase A is related with chromosomal disturbance and tumor proliferation especially in rapidly progressive hematological malignancies such as acute leukemias and aggressive lymphomas (22,23).

Table 1. Hematological parameters of patient groups

	Chronic lymphocytic leukemia (n=41)	Benign hematological diseases (n=18)	p
Hemoglobin (g/dL)	11.5 ± 2.2	10.0 ± 3.1	0.098
Hematocrit (%)	36.4 ± 7.1	31.1 ± 9.2	0.059
Leukocyte count (/μL)	45054.4 ± 33156.5	6897.4 ± 3437.3	< 0.001*
Lymphocyte count (/μL)	34184.3 ± 25323.2	1601.1 ± 652.2	< 0.001*
Monocytes count (/μL)	2028.3 ± 9955.4	498.0 ± 421.1	0.469
Platelet count (/μL)	199341.1 ± 86517	198056 ± 156828	0.581

*p<0.05 was accepted to be statistically significant.

Table 2: Aurora Kinase A mRNA expression of patient groups

	Aurora Kinase A mRNA (β-actin)				Aurora Kinase A mRNA (GAPDH)			
	Min.	Max.	Mean±SD	p	Min.	Max.	Mean±SD	p
Chronic lymphocytic leukemia (n=41)	1.02	9.61	3.84±2.61	0.742	1	9.81	3.49±2.31	0.229
Benign hematological diseases (n=18)	1.09	9.88	3.91±2.71		1.21	7.73	4.29±2.42	

Table 3: Immunohistochemical staining for Aurora Kinase A in bone marrow biopsies of patient groups

	Immunohistochemical staining for Aurora Kinase A			p
	Positive	Negative	Weakly positive	
Chronic lymphocytic leukemia (n=41)	25 (61.0%)	16 (39.0%)	-	< 0.001
Benign hematological diseases (n=18)	0 (0.0%)	14 (77.8%)	4 (22.2%)	

Table 4: Immunohistochemical staining for Aurora Kinase A in bone marrow biopsies of chronic lymphocytic leukemia patients with respect to cytogenetic abnormalities

	Immunohistochemical staining for Aurora Kinase A		p
	Positive	Negative	
13q14.3 deletion (+)	12 (71.0%)	5 (29.0%)	0.314
13q14.3 deletion (-)	8 (53.0%)	7 (47.0%)	
17p13.1 deletion (+)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	0.572
17p13.1 deletion (-)	20 (64.5%)	11 (35.5%)	
Trisomy 12 (+)	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0.296
Trisomy 12 (-)	18 (64.0%)	10 (36.0%)	

On the other hand, Inamdar et al. were the first to investigate the expression of Aurora kinase A in CLL the disease with less proliferative capacity than leukemia and lymphoma. They compared the expression of Aurora kinase A in peripheral blood and bone marrow of 47 patients with CLL and 20 age-matched healthy subjects. Aurora kinase A levels were significantly higher in lymphocytes of CLL patients than those of healthy people. Immunohistochemical staining indicated the expression of Aurora kinase A in all CLL patients and this expression was significantly stronger in larger prolymphocytes and paraimmunoblasts than small lymphocytes. In contrast, normal bone marrow reactive lymphocytes were negative for Aurora kinase-A with positive histiocytes and immature myeloid cells. Moreover, chromosomal aberrations including trisomy 12 and deletion of ataxia

telangiectasia-mutated gene were defined in two thirds of CLL patients with enhanced Aurora kinase A expression (24).

Later, an investigation was carried out to determine the gene expression profiles of B cells that were isolated from bone marrow and peripheral blood specimens of CLL patients. It was found out that the gene for Aurora kinase A was significantly up-regulated in B cells within the bone marrow. The down-regulation of Aurora kinase A by RNA interference suppressed the proliferation of CLL cells and mildly induced apoptosis. Therefore, it has been proposed that the overexpression of Aurora kinase A is related with chromosomal abnormalities which participate in the pathogenesis of CLL and effect its prognosis. Therefore, Aurora kinase A is a potential novel target in building up new strategies for CLL treatment (25). Indeed, MLN8237

(alisertib) has been developed as an inhibitor of Aurora kinase A and it has been tested for the treatment of advanced hematological malignancies.

As for the present study, Aurora kinase A mRNA expression through β -actin and GAPDH housekeeping genes was statistically similar in bone marrow specimens of 41 patients with CLL and 18 patients with benign hematological diseases. Although positive staining for aurora kinase A was significantly more frequent in bone marrow biopsies of CLL patients, the staining for Aurora kinase A was correlated with neither Binet classification nor cytogenetic abnormalities (including 17p deletion, 13q deletion and trisomy 12).

In the present study, aurora kinase A expression was increased in both the control group and the study group, unlike the previous study. Furthermore, no correlation was found between poor or good cytogenetic features and aurora kinase expression. Our findings appear to contradict the findings of the study mentioned above. The control group consisting of patients with benign hematological diseases can be regarded as a major reason for the aforementioned contradiction. That is, mitotic activity within bone marrow is somehow induced and the release of precursor cells is increased in case of anemia and/or thrombocytopenia (26, 27). Thus, the expression of Aurora kinase A may have been enhanced in benign hematological diseases as well. This could have led to the failure in detecting a significant difference between CLL patients and patients with benign hematological diseases in aspect of Aurora kinase A expression.

Another reason for the discrepancy between our findings and the previous report is that lymph nodes generate stronger stimuli for the proliferation of malignant B cells. That's why, the changes in Aurora kinase A expression of bone marrow cells may have been less marked than the changes in Aurora kinase A expression of peripheral blood cells (25, 28). This might be an explanation for the paradoxicality between molecular and immunohistochemical findings of our study.

Alternatively, the differences in the expression profiles could be related to technical issues, such as the dilution of the bone marrow aspirates with malignant B cells in peripheral blood or underrepresentation of malignant B cells in direct contact with the bone marrow stroma (25,29). In addition, ethnic and demographic variations in the study cohort and relatively small cohort size might have caused the variations in expression profiles for Aurora A kinase. The lack of any correlation between cytogenetic abnormalities and Aurora A kinase expression might be interpreted as an evidence for this hypothesis.

RT-PCR results may not always correlate with protein based methods such as western blot or Immunohistochemical staining (30,31); for reasons like mRNA half-life, translation efficiency, and

protein stability, post transcriptional and post-translational regulatory mechanisms (32) and misclassification due to measurement errors (33, 34).

Although the study population is very low, another possible hypothesis is that the increased expression of aurora kinase A may not have clinical and prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia. We thought that the results of a recent phase I study with the aurora kinase inhibitor MLN8237 (alisertib) may support this hypothesis. No clinical response was observed in a small number of CLL patients in this study which investigated the efficacy and safety of MLN8237, an aurora kinase inhibitor in patients with hematological malignancies (35).

In conclusion, this study points out that Aurora kinase A may play a role in the pathogenesis of CLL. However, it may not have any clinical and prognostic relevance in these patients. However, the relatively small sample size and the absence of a control group made up by healthy individuals limit the power of this study. Further clinical trials with large number of patients should be conducted to understand whether the expression of Aurora kinase A have any clinical and prognostic significance in CLL patients.

Ethics Committee Approval: Adnan Menderes University Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 13.09.2012 and numbered 050.04-245.

References

1. Choi MY, Kashyap MK, Kumar D. The chronic lymphocytic leukemia microenvironment: Beyond the B-cell receptor. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016; 29(1):40–53.
2. Galletti G, Caligaris-Cappio F, Bertilaccio MT. B cells and macrophages pursue a common path toward the development and progression of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia.* 2016; 30(12):2293–301.
3. Alsagaby SA, Brennan P, Pepper C. Key molecular drivers of chronic lymphocytic leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016; 16(11):593–606.
4. Wang G, Jiang Q, Zhang C. The role of mitotic kinases in coupling the centrosome cycle with the assembly of the mitotic spindle. *J Cell Sci.* 2014; 127(Pt 19):4111–22.
5. Gavriilidis P, Giakoustidis A, Giakoustidis D. Aurora kinases and potential medical applications of Aurora kinase inhibitors: A review. *J Clin Med Res.* 2015; 7(10):742–51.
6. Afonso O, Figueiredo AC, Maiato H. Late mitotic functions of Aurora kinases. *Chromosoma.* 2017; 126(1):93–103.
7. Sen S, Katayama H, Sasai K. Functional significance of Aurora kinase A in centrosome amplification and genomic instability. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 617:99–108.
8. Nikonova AS, Astsaturov I, Serebriiskii IG, Dunbrack RL Jr, Golemis EA. Aurora A kinase (AURKA) in normal and pathological cell division. *Cell Mol Life Sci.* 2013; 70(4):661–87.
9. Wang Y, Sun H, Wang Z, et al. Aurora-A: a potential DNA repair modulator. *Tumour Biol.* 2014; 35(4):2831–6.
10. D'Assoro AB, Haddad T, Galanis E. Aurora-A Kinase as a promising therapeutic target in cancer. *Front Oncol.* 2016; 5:295.
11. Treekitkammongkol W, Katayama H, Kai K, et al. Aurora kinase-A overexpression in mouse mammary epithelium

- induces mammary adenocarcinomas harboring genetic alterations shared with human breast cancer. *Carcinogenesis*. 2016; 37(12):1180–9.
12. Zhang J, Li B, Yang Q, Zhang P, Wang H. Prognostic value of Aurora kinase A (AURKA) expression among solid tumor patients: a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2015; 45(7):629–36.
 13. Casey NP, Fujiwara H, Ochi T, Yasukawa M. Novel immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma: Targeting aurora kinase A. *Oncoimmunology*. 2016; 5(11):e1239006.
 14. Wang LX, Wang JD, Chen JJ, et al. Aurora A kinase inhibitor AKI603 induces cellular senescence in chronic myeloid leukemia cells harboring T315I mutation. *Sci Rep*. 2016; 6: 35533.
 15. Kelly KR, Shea TC, Goy A, et al. Phase I study of MLN8237--investigational Aurora A kinase inhibitor--in relapsed/refractory multiple myeloma, non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs*. 2014; 32(3):489–99.
 16. Aradottir M, Reynisdottir ST, Stefansson OA, et al. Aurora A is a prognostic marker for breast cancer arising in BRCA2 mutation carriers. *J Pathol Clin Res*. 2014; 1(1):33–40.
 17. Oliveira FM, Lucena-Araújo AR, Leite-Cueva SD, Santos GA, Rego EM, Falcão RP. Segmental amplification of MLL gene associated with high expression of AURKA and AURKB genes in a case of acute monoblastic leukemia with complex karyotype. *Cancer Genet Cytogenet*. 2010; 198(1):62–5.
 18. Borges KS, Moreno DA, Martinelli CE Jr, et al. Spindle assembly checkpoint gene expression in childhood adrenocortical tumors (ACT): Overexpression of Aurora kinases A and B is associated with a poor prognosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60(11):1809–16.
 19. Shinmura K, Kiyose S, Nagura K, et al. TNK2 gene amplification is a novel predictor of a poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2014; 109(3):189–97.
 20. Koehrer S, Burger JA. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia and other B-cell malignancies. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016; 14(1):55–65.
 21. Seda V, Mraz M. B-cell receptor signalling and its crosstalk with other pathways in normal and malignant cells. *Eur J Haematol*. 2015; 94(3):193–205.
 22. Farag SS. The potential role of Aurora kinase inhibitors in haematological malignancies. *Br J Haematol*. 2011; 155(5):561–79.
 23. Durlacher CT, Li ZL, Chen XW, He ZX, Zhou SF. An update on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alisertib, a selective Aurora kinase A inhibitor. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2016; 43(6):585–601.
 24. Inamdar KV, O'Brien S, Sen S, et al. Aurora-A kinase nuclear expression in chronic lymphocytic leukemia. *Mod Pathol*. 2008; 21(12):1428–35.
 25. de Paula Careta F, Gobessi S, Panepucci RA, et al. The Aurora A and B kinases are up-regulated in bone marrow-derived chronic lymphocytic leukemia cells and represent potential therapeutic targets. *Haematologica*. 2012; 97(8):1246–54.
 26. MacLean AL, Lo Celso C, Stumpf MP. Concise review: Stem cell population biology: Insights from hematopoiesis. *Stem Cells*. 2017; 35(1):80–8.
 27. Jan M, Ebert BL, Jaiswal S. Clonal hematopoiesis. *Semin Hematol*. 2017; 54(1):43–50.
 28. Herishanu Y, Pérez-Galán P, Liu D, et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappa B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011; 117(2):563–74.
 29. Ten Hacken E, Burger JA. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(3):401–13.
 30. Gry M, Rimini R, Strömberg S, et al. Correlations between RNA and protein expression profiles in 23 human cell lines. *BMC Genomics*. 2009; 10:365.
 31. Gygi SP, Rochon Y, Franza BR, Aebersold R. Correlation between protein and mRNA abundance in yeast. *Mol Cell Biol*. 1999; 19:1720–30.
 32. Tian Q, Stepaniants SB, Mao M, et al. Integrated genomic and proteomic analyses of gene expression in Mammalian cells. *Mol Cell Proteomics*. 2004; 3:960–9.
 33. Mehra A, Lee KH, Hatzimanikatis V. Insights into the relation between mRNA and protein expression patterns: I. Theoretical considerations. *Biotechnol Bioeng*. 2003; 84:822–33.
 34. Nie L, Wu G, Zhang W. Correlation of mRNA expression and protein abundance affected by multiple sequence features related to translational efficiency in *Desulfovibrio vulgaris*: a quantitative analysis. *Genetics*. 2006; 174:2229–43.
 35. Kelly KR, Shea TC, Goy A, et al. Phase I study of MLN8237--investigational Aurora A kinase inhibitor--in relapsed/refractory multiple myeloma, non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Invest New Drugs*. 2014; 32(3):489–99.

The Effect of Nasal Packing or Stenting on Oxidative Stress After Septoplasty

Septoplasti Sonrası Nazal Tamponlama ya da Stentlemenin Oksidatif Stres Üzerine Etkisi

Yüce İSLAMOĞLU¹, Aslihan ENSARİ ŞİMSEK², Ahmet AKKOZ²,
Ebubekir Alper ÖZER², Mehmet Ali BABADEMEZ², Özcan EREL³

¹Ataturk Training and Research Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara
²Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara
³Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Clinical Biochemistry, Ankara

Abstract

Septal deviation cause hypoxia which may raise oxidative stress. Nasal packing after septoplasty operation may increase oxidative stress. Different types of nasal packing may effect oxidative stress. Our aim is to investigate effect of nasal packing and nasal stenting after septoplasty operation on oxidative stress and investigate effect of septoplasty operation on oxidative stress. Study is a prospective cohort study. Fifty-five individuals who has nasal septum deviation (NSD) one side total obstruction but no other diseases; ages 18-30; were included for this study. The NSD was diagnosed based on the presence of nasal obstruction complaint, anterior rhinoscopy and nasal endoscopy. Patients randomly divided in to two by the nasal packing type. In group 1 merocel, in group 2 Doyle Silicone Combo splint with airway was used. To investigate oxidative stress levels, preoperatively venous blood was taken. Nasal packing was removed second day of surgery and venous blood was taken just before removal. After 28 days of surgery to investigate effect of septoplasty on oxidative stress, venous sample was taken. We measured thiol/disulfide levels and ischemic modified albumin. For group 1 and 2 preoperative levels compare to nasal packing removal day levels there was significant difference for thiol levels (respectively, p=0.008, p=0.002). Exclude nasal packing type to investigate effect of septoplasty on oxidative stress; preoperative values of thiols compare to 28th day values were significant different (p<0.001). We found nasal packing or stenting type do not have different effect on oxidative stress. Both thiol levels decrease. Unlike the literature; septoplasty has bad effect on thiol levels which is the defensive for oxidation, then thiol levels increases as the time progresses.

Keywords: IMA, Nasal Packing, Oxidative Stress, Septoplasty

Öz

Septum deviasyonu hipoksiye sebep olabilir ve bu hipoksi oksidatif stresi artırabilir. Septoplasti sonrası nazal tampon kullanımı oksidatif stresi artırabilir. Farklı burun tamponları oksidatif stresi etkileyebilir. Bu çalışmada amacımız septoplasti sonrası kullanılan splint ve tamponun oksidatif stres üzerine etkisini araştırmak ve septoplasti ameliyatının oksidatif stres üzerine etkisini araştırmaktır. Prospektif kohort çalışma planlanmıştır. 18-30 yaş arası tek taraf total obstrüktif olmak şartı ile ek hastalığı olmayan elli beş hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Deviasyona nazal tıkanıklık, anterior rinoskopi ve endoskopik muayene ile tanı konmuştur. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Grup 1'e merocel tampon; grup 2'ye doyle nazal splint kullanılmıştır. Oksidatif stres periferik kandan örneklemeye yapılarak değerlendirilmiştir. Nazal tampon yada splint ikinci gün alınmış ve hemen arkasına venöz kan örnekleme yapılmıştır. Ayrıca ameliyat sonrası 28'inci günde de venöz kan örnekleme yapılmıştır. Thiol/disulfide değerleri ayrıca IMA değerleri çalışılmıştır. Grup 1 ve grup 2 de preoperatif değerler ile tamponların çıktığı gün arasındaki thiol değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur (p=0.008, p=0.002). Her iki grup preoperatif değerleri ile post operatif 28'inci gün thiol değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. (p<0.001). Nazal tampon ya da stent kullanımı oksidatif stres thiol değerleri üzerine negatif etki yapmakla birlikte gruplar arasında anlamlı fark yoktur. Literatürün aksine septoplasti thiol değerleri üzerine olumsuz etki oluşturmaktadır sonrasında ise bu değer yükselmeye başlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: IMA, Nazal Tamponlama, Oksidatif Stres, Septoplasti

Introduction

The septum of the nose is an important physiological and support structure which is formed anteriorly by the quadrangular cartilage and posteriorly by the vomer and perpendicular lamina of the ethmoid bone. The nasal septum divides the

two halves of the nose into right and left nasal spaces. When this structures displaced to one side; this situation is called nasal septal deviation (NSD). NSD is a frequent disease. In the literature NSD is reported between 1-80% (1). NSD has important role in nasal obstruction, aesthetic appearance and increased nasal resistance (2-4).

The treatment of NSD is septoplasty operation (5,6). To prevent synechias, post-operative epistaxis and septal hematomas, also for stabilization of septal flaps; nasal packing has been using for a long time (7). Recent studies showed that nasal packing did not show benefit in reducing synechias, post-operative epistaxis or septal hematomas but increase post-operative infections. Because of this, instead of nasal packing nasal stents are increasingly being used. But old habits still are often used (8-11).

NSD results obstruction of nose which may cause to hypoxia. Cellular metabolism may change due to hypoxia which lead some cellular

	ORCID No
Yüce İSLAMOĞLU	0000-0002-1294-7088
Aslihan ENSARİ ŞİMSEK	0000-0002-6875-4218
Ahmet AKKOZ	0000-0001-9267-9337
Ebubekir Alper ÖZER	0000-0001-6039-5049
Mehmet Ali BABADEMEZ	0000-0002-0020-6493
Özcan EREL	0000-0002-2996-3236

Başvuru Tarihi / Received: 21.07.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2020

Adres / Correspondence : Yüce İSLAMOĞLU
Ataturk Training and Research Hospital, Department of
Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Ankara
e-posta / e-mail : yuceislamoglu@gmail.com

compartments to lose. This loss may improve release of free oxygen radicals. According to literature hypoxia/re-oxygenation cycles increase production of free oxygen radicals. Patients who have NSD have exposed oxidative stress and the effect of septoplasty on this oxidative stress is favorable (12,13). Nasal packing which leads to nasal blockage and more post-operative infection than nasal stents may also have a bad influence on oxidative stress. Nasal stents which help patients to breathe after surgery may help to decrease oxidative stress. In a study which investigated the effect of nasal packing and suturing technique after septoplasty on oxidative stress, no difference was found between the two techniques.

Aim of our study to investigate the effect of nasal packing and nasal stenting on oxidative stress and to investigate the effect of septoplasty operation on oxidative stress. We measured thiol/disulfide levels and ischemic modified albumin. Our study is the first study which investigated ischemic modified albumin (IMA) as a marker of oxidative stress on NSD and septoplasty operation.

Material and Method

Study was conducted in our tertiary center. Approval of this study was obtained from the ethical board (Yıldırım Beyazıt University ethical board date 25.10.2017 no. 26379996/184). Fifty-five individuals who have NSD on one side total obstruction but no other diseases; ages 18-30; were included for this study. The NSD was diagnosed based on the presence of nasal obstruction complaint, anterior rhinoscopy and nasal endoscopy (0° CKarl-Storz GmbH&Co, Tuttingen, Germany). Paranasal sinus tomography was performed on all patients to exclude other nasal pathologies. Patients with acute-chronic infectious diseases, with diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, kidney disease, liver disease, acute or chronic systemic diseases such as malignancy, using antioxidants, lipid lowering drugs or vitamins, smoker, alcohol user, history of local or systemic steroid use and other nasal pathologies diagnosed via paranasal tomography were excluded from this study (14,15).

Patients were randomly divided into two by the nasal packing type. In group 1 Merocel (Merocel® Standart Nasal Dressing, 8 cm, without airway, Medtronic Xomed), in group 2 Doyle Silicone Combo splint with airway (Boston Medical Products; MA, USA) was used. All patients operated by the same surgeon via standart septoplasty operation under general anesthesia which Cottle was defined in 1948 (16). No complication occurred.

Laboratory procedures: Blood specimens were collected after 12-h overnight fasting. These were then immediately centrifuged for 10 min at 1500 rpm for plasma and serum separation. Serum specimens

were stored at 80°C until all samples had been collected. Thiol/disulfide haemostasis parameters were subsequently studied in the specimens. All parameters were studied from the same specimen. Thiol/disulfide levels were measured using the method described by Erel (17). IMA was measured from the same blood specimens. The data obtained were determined as total thiol, native thiol, disulfide and IMA levels.

Thiol/disulfide measurement: The serum levels of total oxidant status were measured using the TOS Kit (Rel Assay Diagnostics, Ankara, Turkey). The serum levels of total antioxidant status were measured using the TAS Kit (Rel Assay Diagnostics, Ankara, Turkey). For OSI calculation, the unit for TAS (millimole of Trolox equivalent per liter) was converted to micromole of Trolox equivalent per liter, and the OSI value was calculated as $OSI = (TOS, 1 \text{ mol/L}) / (TAC, 1 \text{ mol Trolox equivalent/L}/100)$ (17).

IMA measurement: Bar-Or et al. method's by was used for IMA measurement. The test called albumin cobalt binding (ACB) test is based on that ischemia-induced structural change in albumin is measured with spectrophotometric measurement of the unbound cobalt after addition of cobalt. The principle of the method is briefly as follows: serum IMA concentration is measured by spectrophotometric measurement of the unbound cobalt at 470 nm using dithiothreitol (DTT) after addition of a known amount of cobalt to the serum sample. Since IMA concentrations are not standard, they were given as absorbance unit (ABSU) (18). All patients provided their written informed consents and volunteered to study.

Statistical analysis: All statistical analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) program. Unless otherwise stated, results were expressed as mean \pm SD. Fisher's Exact Test was used to compare the categorical variables. Independent sample t-test was used for comparisons between the two subject groups, and also the paired test for comparisons preop and post op values. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

There was no significant difference in age, sex, disturbance and body mass index between the groups. There was no significant difference between two groups in terms of native thiol, disulfide, IMA levels preoperatively (respectively, $p=0.292$, $p=0.059$, $p=0.373$) (Table 1). There was no significant difference between two groups at the day of nasal packing or nasal stent removal for native thiol, disulfide and IMA levels (respectively, $p=0.070$,

p=0.150, p=0.625) (Table 1). There was no significant difference between two groups at the 28th day for native thiol, disulfid and IMA levels (respectively, p=0.561, p=0.441, p=0.242) (Table 1).

For group 1 preoperative levels compare to nasal packing removal day levels there was significant difference for thiol levels (p=0.008), there was no significant difference between disulfid (p=0.646) and IMA (0.106).

Table 1. Comparison of preoperative, postoperative 2nd and 28th day measures of groups

	Group 1 n=25	Group 2 n=30	p*
Pre-op values (µmol/L)			
Native thiol	524.8±43.06	512.77±40.74	0.292
Disulfide	20.56±7.30	25.71±12.18	0.059
Total thiol	565.9±38.62	564.1±46.86	0.881
Disulfide/native thiol	0.03±0.01	0.05±0.02	0.035
IMA	77.20±5.38	81.05±10.69	0.373
Post-op 2nd day (µmol/L)			
Native thiol	491.5±50.51	449.7±102.8	0.070
Disulfide	21.91±12.14	28.81±20.86	0.150
Total thiol	535.3±59.70	507.39±82.58	0.163
Disulfide/native thiol	0.04±0.23	0.08±0.12	0.112
IMA	78.73±7.77	77.02±15.82	0.625
Post-op 28th day (µmol/L)			
Native thiol	489.9±43.99	496.8±43.32	0.561
Disulfide	26.50±14.22	24.08±8.66	0.441
Total thiol	542.9±40.80	544.9±49.53	0.867
Disulfide/native thiol	0.05±0.03	0.04±0.01	0.274
IMA	77.12±7.10	81.49±18.58	0.242

*Student t test; IMA: ischemic modified albumin

For group 2 preoperative levels compare to nasal packing removal day levels there was significant difference for thiol levels (p=0.002), there was no significant difference between disulfid (p=0.305) and IMA (0.333).

Compare to preoperative levels and 28 day levels of group 1 there was significant difference for thiol levels (p<0.001), there was no significant difference between disulfid (p=0.052) and IMA (0.939).

Levels of thiols slightly increased compare to day of packing removal but this increase was not significant (p=0.907). Compare to preoperative levels and 28 day levels of group 2 there was no significant difference between for thiol (p=0.095), disulfid (p=0.532) and IMA (0.442).

Exclude nasal packing type to investigate effect of septoplasty on oxidative stress; preoperative values of thiols compare to 28th day values was significant different (p<0.001). Disulfid and IMA values was not significant different (respectively p=0.179, p=0.437).

Discussion

Hypoxia as a result of NSD effects oxidative stress mechanism in organism. As a result, the thiol/disulphide balance changes. Studies showed NSD has negative effect on the thiol/disulfide balance (12,13).

Ekici et al. found increased thiols levels and reduced disulfide levels after septoplasty. They stated that septoplasty decreased oxidative stress after correction of NSD. But authors did not mention about severity of deviation which could affect the oxidative stress. In our study to balance severity of deviation patients who has one side total obstruction of nose with no other diseases especially OSAS and obesity were included (12,19).

Also to our knowledge this study is the first study which ischemic modified albumin (IMA) was investigated on septoplasty operation and on nasal packing types. This marker is a relatively new for ischemia and oxidative stress. According to studies NSD effect oxidative stress circle and may effect IMA levels (20). Packing or stenting did not affect IMA levels also septoplasty did not affect IMA levels. IMA seems not a good oxidant-antioxidant marker for nasal surgeries.

Kazkayasi et al. compared oxidative stress marker levels malondialdehyde (MDA), sulfhydryl (SH), and nitric oxide (NO) on the nasal packing and nasal septal suturing after septoplasty and found no significant difference between two groups. They explain that nasal septal suturing after septoplasty did not have a negative effect on the oxidant-antioxidant metabolism (10). Alkan et al. studied nasal packing before and after septoplasty on oxidative parameters. They found that regional high

oxidative stress occurs after septoplasty operation but no systemically biochemical effect occurs (21).

In our study unlike the literature we found that nasal packing and nasal stenting lower the thiol levels significantly both in two groups. Thiols has a critical role in preventing the formation of any oxidative stress situation in cells and the levels of thiols was decreased. Disulfide levels increased at the day of packing or stenting removal but this was not significant.

At the 28th day there was no significant difference between two groups for thiol, disulfide or IMA levels but thiol levels started to increase. This increase was significant in group 1 ($p<0.05$) but not in group 2. We assume that this change may be because of the full obstruction of the packing group. They exposed more hypoxia and improve after removal was better.

To investigate effect of septoplasty on oxidative stress we exclude nasal packing type and compare preoperative values of all patients to 28th day values. We found that thiol level was significantly decrease ($p<0.05$). Disulfide and IMA levels were not significant different. Unlike the literature we found septoplasty has bad effect on thiol levels which is defensive for oxidation. Ekici et al found increased thiols levels and reduced disulfide levels after septoplasty. They investigated oxidative stress markers after 3 months of surgery (12). We investigated markers after 28 day of surgery and found decreased thiol levels. But compare to second day values there was a slightly increase in thiol levels.

Antioxidant level decreases early period of surgery and then started to increase as the time progresses. After 3 months this increase shows significant difference. With the help of our study we understand the graph of antioxidant level status from preoperative time to 3-month period. Thiol levels first decrease than increase as the time progresses.

As a result, we found nasal packing or stenting has bad effect on oxidative stress but type of packing or stenting has no difference.

Postoperative 28th day septoplasty has bad effect on thiol levels. Thiol levels first decrease after the operation then starts to increase in the light of this information and early literature we understand the graph of thiol change after septoplasty.

Ethics Committee Approval: Yıldırım Beyazıt University Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 25.10.2017 and numbered 26379996/184.

References

1. Roblin DG, Eccles R. What, if any, is the value of septal surgery? *Clin Otolaryngol.* 2002;27:77-80.
2. Hsia JC, Camacho M, Capasso R. Snoring exclusively during nasal breathing: a newly described respiratory pattern during sleep. *Sleep Breath.* 2014;18(1):159-64.
3. Grymer LF, Melsen B. The morphology of the nasal septum in identical twins. *Laryngoscope.* 1989;99(1):642-6.
4. Ahn JC, Kim JW, Lee CH, Rhee CS. Prevalence and risk factors of chronic rhinosinusitis, allergic rhinitis, and nasal septal deviation: Results of the Korean National Health and Nutrition Survey 2008-2012. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;142(2):162-7.
5. Stewart MG, Smith TL, Weaver EM, et al. Outcomes after nasal septoplasty: results from the nasal obstruction septoplasty effectiveness (NOSE) study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(3):283-90.
6. Bhattacharyya N. Ambulatory sinus and nasal surgery in the US: demographics and perioperative outcomes. *Laryngoscope.* 2010;120(3):635-8.
7. Samad I, Stevens HE, Maloney A. The efficacy of nasal septal surgery. *J Otolaryngol.* 1992;21:88-91.
8. Weber R, Keerl R, Hochapfel F, Draf W, Toffel PH. Packing in endonasal surgery. *Am J Otolaryngol.* 2001;22:306-20.
9. Nunez DA, Martin FW. An evaluation of post-operative packing in nasal septal surgery. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:549-50.
10. Kazkayası M, Dincer C, Sezikli H, Arıkan OK, Caglayan O. The effect of suturing technique and nasal packing on oxidative stress in septoplasty operations *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg.* 2008;18(1):35-9.
11. Weber RK. Nasal packing and stenting. *GMS Current Topics in Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2009;8:1-16.
12. Ekinci A, Karataş D, Yetiş A, Demir E, Özcan M. The effects of septoplasty surgery on serum oxidative stress levels *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(7):2799-802.
13. Ekinci A, Karataş D, Yetiş A, Demir E, Özcan M. Serum oxidative stress levels in patients with nasal septal deviation. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2017;55: 125-8.
14. Bozdemir K, Sezgin A, Akkoz A, Erel O, Korkmaz MH. Thiol-disulphide homeostasis in chronic sinusitis without polyposis. *Tr-ENT.* 2018;28(2):66-70.
15. Simsek E, Erel O, Bicer CK, Carlıoglu A. A novel method for determining the relation between nasal polyposis and oxidative stress: the thiol/disulphide homeostasis. *Acta Otolaryngol.* 2016;136(11):1180-3.
16. Cottle MH, Loring RM. Surgery of the nasal septum; new operative procedures and indications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1948;57(3):705-13.
17. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47:326-32.
18. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19(4): 311-5.
19. Min HJ, Kim KS. Comment on "The effect of septoplasty surgery on serum oxidative stress levels". *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(2):645-6.
20. Dogru M, Akoglu H, Kilinckaya MF, Ulfer G. Ischemia-modified albumin levels in children with asthma: a pilot study. *Arch Argent Pediatr.* 2018;116(4):522-8.
21. Alkan Z, Yigit O, Acıoglu E, Araz Server E, Uzun H, Civelek S. The effect of nasal packing on oxidative stress in septoplasty. *Operation Turk Arch Otolaryngol.* 2013;51:20-2.

Gebeliğin 18-24. Haftaları Arasındaki Serebral Lateral Ventrikül Genişlik Nomogramının Belirlenmesi

Determination of Cerebral Lateral Ventricle Width Nomogram for 18-24 Weeks of Pregnancy

Raziye DESDİCİOĞLU¹, Ali İPEK², Kadir DESDİCİOĞLU³, Mehmet GÜMÜŞ⁴, Ayşe Filiz YAVUZ¹

¹Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara

³Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara

⁴Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Öz

Gebeliğin 18.-24. haftaları arasındaki fetüslere ait serebral lateral ventrikül genişliğine ait verileri değerlendirilerek Türk toplumu için normal değer aralığını ve serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası, anne yaşı, anne vücut kitle indeksi ve fetal parametreler ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık. Çalışma, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde kayıtlı olan dosyaların taranması ile gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 18-40 arasında değişen, 18.-24. gebelik haftaları arasında 1236 sağlıklı fetüs dahil edildi. Fetüslere ait serebral lateral ventrikül genişliği, bi-parietal çap, femur uzunluğu ve karın çevresi parametreleri kaydedildi. Serebral lateral ventrikül genişliğinin 18.-24. gebelik haftaları arasındaki fetüslerde 7.29 ± 0.66 - 6.38 ± 0.74 mm arasında değiştiği tespit edildi. Ayrıca serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin gebelik haftasına, anne yaşına ve anne vücut kitle indeksine göre ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi. Daha sonra serebral lateral ventrikül genişliğinin diğer parametreler ile olan korelasyon ilişkisine bakıldı. Serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası, fetal parametreler ile negatif korelasyon, anne vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği ($p < 0.01$), anne yaşı ile korelasyon göstermediği belirlendi ($p > 0.01$). Serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftaları, anne yaş grupları ve anne vücut kitle indeks grupları arası karşılaştırmasında istatistikî yönden fark olmadığı belirlendi ($p > 0.05$). Çalışma sonucunda elde ettiğimiz serebral lateral ventrikül genişliği ile ilgili verilerin fetal gelişimin değerlendirilmesinde ve fetal anomalilerin saptanmasında faydalı olacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Serebral Lateral Ventrikül, Ultrasonografi

Abstract

We evaluated data for cerebral lateral ventricle width in fetuses from 18-24 weeks of pregnancy with the aim of determining the normal value interval for the Turkish population, and correlations between cerebral lateral ventricle width and pregnancy week, maternal age, maternal body mass index and fetal parameters. The study was completed by scanning files from Ankara Yıldırım Beyazıt University Ankara Atatürk Education and Research Hospital Radiology clinic. The study included 1236 healthy fetuses from 18-24 weeks of pregnancy with maternal age from 18-40 years. The cerebral lateral ventricle width, biparietal diameter, femur length and abdominal circumference parameters were recorded. The cerebral lateral ventricle width for fetuses from 18-24 weeks of pregnancy was identified to vary from 7.29 ± 0.66 - 6.38 ± 0.74 mm. Additionally, the mean and standard deviation of cerebral lateral ventricle width and fetal parameters according to pregnancy week, maternal age and maternal body mass index were determined. Later, the correlation of cerebral lateral ventricle width with other parameters was examined. Cerebral lateral ventricle width was negatively correlated with pregnancy week and fetal parameters, and positively correlated with maternal body mass index ($p < 0.01$), with no correlation found for maternal age ($p > 0.01$). When cerebral lateral ventricle width was compared with pregnancy week, maternal age groups and maternal body mass index groups, there was no statistical difference determined ($p > 0.05$). As a result of our study, we believe data obtained related to cerebral lateral ventricle width will be beneficial for evaluation of fetal development and identification of fetal anomalies.

Keywords: Cerebral Lateral Ventricle, Pregnancy, Ultrasonography

Giriş

Santral sinir sistemi (SSS) ektoderm tabakasının kalınlaşması ile gebeliğin beşinci haftasından sonra gelişen nöral plak adı verilen yapıdan gelişir. Nöral plak daha sonra farklılaşarak nöral tüp ve nöral katlantıyı oluşturur. Gebeliğin 6. haftasında nöral tüpün sefalik kısmı üç tane beyin vezikülüne

dönüşür. Beyin veziküllerinden biri olan proensefalon, telensefalon ve diensefalona diferansiyasyon olur. Telensefalon tomurcuğunun kavimleri de lateral ventrikülleri oluşturur (1).

Gebeliğin 11. haftasından itibaren lateral ventriküllerin ultrasonografik olarak görüntülenmeye başladığı belirtilmektedir (1). Gebelik döneminde fetal gelişimin izlenmesi açısından beyin büyümesi ve farklılaşması önemlidir. Bu yüzden fetal dönemde yapılan görüntülemeler doğum öncesi tanı ve bakım için özellik arz etmektedir (2). Lateral ventriküllerin normalden geniş (> 10 mm) olması durumu ventrikülomegali (VM) olarak tanımlanmaktadır. Ventrikülomegali için hafif, ılımlı ve ciddi ventrikülomegali tanımlamaları kullanılmaktadır (3,4). Lateral ventrikül ölçümlerinin 10-12 mm olması hafif ventrikülomegali, 12.1-15 mm olması ılımlı ventrikülomegali ve 15 mm'den büyük olması ciddi ventrikülomegali olarak kabul edilmektedir (3). Hafif VM prevalansının 10.000 canlı doğumda

	ORCID No
Raziye DESDİCİOĞLU	0000-0002-5190-5083
Ali İPEK	0000-0002-8533-5816
Kadir DESDİCİOĞLU	0000-0003-0346-7602
Mehmet GÜMÜŞ	0000-0003-1240-8284
Ayşe Filiz YAVUZ	0000-0003-3699-7757

Başvuru Tarihi / Rece4ed: 25.09.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2020

Adres / Correspondence : Raziye DESDİCİOĞLU
Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara
e-posta / e-mail : raziyesdicioglu@gmail.com

7.9, ciddi VM prevalansının ise 10.000 canlı doğumda 3.6 olduğu belirtilmektedir (3). Etiyolojik olarak konjenital enfeksiyonlar, beyin omurilik sıvısının emilimini azaltan durumlar, Dandy-Walker malformasyonu ve beyin omurilik sıvısının salgılanmasını artıran nedenler ventrikülomegaliye neden olabilmektedir. Ventriküllerdeki bu genişlemeye hidrosefali, korpus kallozum agenezisi, trizomiler ve mikrosefali gibi anomaliler eşlik edebilmektedir (3,4). İzole ventrikülomegali olgu prognozunun, malformasyon eşlik eden olgulara göre daha iyi olduğu belirtilmektedir (3). Bu yüzden lateral ventriküllerin prenatal olarak görüntülenmesi fetal gelişimin değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Çalışmamızda gebeliğin 18.-24. haftaları arasındaki fetüslere ait serebral lateral ventrikül genişliğine ait olan verileri değerlendirerek Türk toplumu için normal değer aralığını ve serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası, anne yaşı, anne vücut kitle indeksi ve fetal parametreler ile olan ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2019 tarih ve 61 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır. Çalışma, 01 Ocak 2017-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde kayıtlı olan dosyaların retrospektif olarak taranması ile gerçekleştirildi. Çalışmaya yaşları 18-40 arasında değişen (ortalama: 28.70±5.26) ve herhangi bir kronik veya sistemik hastalığı olmayan gebeler ile gebeliğin 11-14 haftalar arasında yapılan ikili tarama sonuçları, 16-18 haftalar arasında yapılan üçlü tarama sonuçları riskli olmayan ve 18-22 haftalar arasında yapılan anomali tarama ultrasonografisinde morfolojik anomali görülmeyen 18-24 haftalar arasındaki tekil gebelere ait 1236 sağlıklı fetüs dahil edildi. Çalışma için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Tarih:28.05.2019, Protokol no:61).

Daha sonra fetüslere ait serebral lateral ventrikül genişliği, bi-parietal çap (BPD), femur uzunluğu (FL) ve karın çevresi (AC) parametreleri kaydedildi. Ayrıca gebeler yaşlarına göre: 20 yaşından küçük veya eşit olanlar (n= 60), 21-25 yaş arasında olanlar (n= 327), 26-30 yaş arasında olanlar (n=409), 31-35 yaş arasında olanlar (n=304) ve 35 yaştan büyük olanlar (n=136) olmak üzere beş, vücut kitle indekslerine göre 20'den küçük olanlar (n= 475), 20-24.99 arasında olanlar (n=460), 25-29.99 arasında olanlar (n=234), 30-34.99 arasında olanlar (n=57) ve 35 veya 35'ten büyük olanlar (n=10) olmak üzere beş gruba ayrıldı.

SPSS 17.0 istatistik programı kullanılarak, gestasyonel haftalara, anne yaş ve anne vücut kitle

indeks gruplarına göre parametrelerin ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi. Grup içi ve gruplar arası istatistiki karşılaştırmada t-testi kullanıldı. Alınan parametreler ile gestasyonel hafta ve gruplar arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon testi ile belirlendi. İstatistiki analizde anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak alındı. Elde edilen p değerleri, bulgular kısmında ve ilgili tabloların altında verildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan gebelerin ortalama yaşı 28.70±5.26 (18-40) olarak bulundu. Daha sonra serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin gebelik haftasına, anne yaş ve anne vücut kitle indeks gruplarına göre ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi (Tablo 1-3). Serebral lateral ventrikül genişliğinin haftalar arası karşılaştırmasında (18. hafta ile diğer haftalar arası hariç) haftalar arasında fark olmadığı ($p>0.05$, Tablo 1), fetal parametrelerin haftalar arası karşılaştırmasında (AC parametresinde 19. ve 20. haftalar arası hariç) haftalar arasında farklılık olduğu gözlemlendi ($p<0.05$, Tablo 1).

Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin anne yaş grupları arası karşılaştırılmasında (BPD ve FL parametrelerinde grup 1 ve grup 3 arası hariç) ve anne vücut kitle indeks grupları arasında karşılaştırılmasında (serebral lateral ventrikül genişlik parametresinde grup 1-grup 5, grup 2-grup 5, BPD ve FL parametrelerinde grup 1-grup 3 arası hariç) gruplar arasında fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$, Tablo 2 ve 3). Ayrıca serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası, fetal parametreler, anne yaşı ve anne vücut kitle oranı ile olan korelasyon ilişkisine bakıldı. Serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası ve fetal parametreler ile negatif korelasyon gösterdiği ($p<0.01$, Tablo 4, Grafik 1), anne yaşı ile korelasyon göstermediği ($p>0.01$, Tablo 4, Grafik 2) tespit edildi. Ayrıca serebral lateral ventrikül genişliğinin anne vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon, fetal parametrelerin ise anne vücut kitle indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği belirlendi ($p<0.01$, Tablo 4, Grafik 3).

Tartışma

Serebral lateral ventriküllerin gebeliğin 11. haftasından itibaren ultrasonografik olarak görüntülenebildiği belirtilmektedir (1). Ventrikülomegalinin obstetrik ultrasonografide en sık saptanan anomalilerden biri olduğu ve bu anomalinin prenatal ve postnatal dönemde morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışmada ifade edilmektedir (1). Bu yüzden fetal görüntüleme yöntemleriyle elde edilen veriler doğum öncesi tanı ve bakım için özellik arz etmektedir (2).

Çalışmamızda ilk önce 18.-24. gebelik haftaları arasında değişen 1236 fetüse ait serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftasına göre

ortalamaları ve standart sapmaları belirlendi. Çalışma sonucunda serebral lateral ventrikül genişliğinin 7.29 ± 0.66 - 6.38 ± 0.74 mm (ortalama: 6.57 ± 0.77 mm) arasında değiştiği tespit edildi (Tablo 1). Daha önceki çalışmalara baktığımızda; Göynümer G. ve ark. (1) 16-24 gebelik haftaları arasında değişen 734 gebede yaptıkları çalışmada, serebral lateral ventrikül genişliğinin 7.1 ± 0.86 - 6.4 ± 1.16 mm (ortalama: 6.73 ± 1.06 mm) arasında değiştiğini ifade etmekte. Alagappan R ve ark. (5) 500 fetus üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda; serebral lateral ventrikül genişliğini 16-20 gebelik haftaları arasında 7.2 ± 1.0 mm, 20-24 gebelik haftaları arasında 6.7 ± 1.2 mm olarak bulduklarını belirtmekte. Farrell TA ve ark. (6) 739 gebede yaptıkları çalışmada; 17-21 gebelik haftaları arasında serebral lateral ventrikül genişliğini 5.8 ± 1.0 mm, 21-25 gebelik haftaları arasında ise 4.7 ± 1.0 mm olarak bulduklarını belirtmekte. Pulu G ve ark. (7) 15-40 gebelik haftaları arasında değişen 171 gebede yaptıkları çalışma sonucunda; serebral lateral ventrikül genişliğini 6.9 ± 1.3 mm olarak bildirmektedirler. Ayrıca Snijders RJ ve ark. (8) 14-40 gebelik haftaları arasında değişen 1040 gebeye üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda; ön ventrikül genişliğinin 6.7 - 9.8 mm, arka ventrikül genişliğinin 6.7 - 8.8 mm arasında değiştiğini ifade etmekte. Yapılan çalışmalar sonucunda Snijders RJ. ve ark. (8) serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası ile korele olduğunu belirtmekte. Yapılan diğer çalışma sonuçlarında ise korele olmadığı ifade edilmektedir (5-7). Çalışma sonucumuzda da serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftası ile korele olmadığını belirledik. Çalışma sonucumuz Snijders RJ. ve ark. (8) yaptığı çalışma sonucu hariç diğer çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir. Bu sonucu da serebral lateral ventrikül genişliğinin gebelik haftasına paralel bir şekilde gelişimine devam etmediği şeklinde yorumladık. Çalışmamızda gebelik haftaları boyunca ölçtüğümüz serebral lateral ventrikül genişlik değerleri ile diğer çalışmalarda elde edilen değerler arasında farklılıklar olduğunu gözlemledik. Çalışmalardaki serebral lateral ventrikül genişlik değerleri arasındaki farkın ise; gebelik haftalarının, ölçüm yapılan popülasyonun, bölgelerin ve vaka sayılarının farklı olmasından, vakaların belirli bir haftada yoğunlaşmasından, ölçüm yapan kişiden veya ölçüm yapılan cihazdan kaynaklandığı şeklinde yorumladık.

Çalışmamızda ayrıca serebral lateral ventrikül genişliğinin anne yaş ve anne vücut kitle indeks gruplarına göre ortalamalarını ve standart sapmalarını belirledik (Tablo 2, 3). Serebral lateral ventrikül genişliği ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda böyle bir parametreye rastlamadık. Çalışma sonucunda serebral lateral ventrikül genişliğinin, 30 yaşına kadar arttığını ve 30 yaşından

sonra azaldığını (Tablo 2, Grafik 2), anne vücut kitle indeksi arttıkça serebral lateral ventrikül genişliğinin arttığını (Tablo 3, Grafik 3) belirledik. Ayrıca serebral lateral ventrikül genişliğinin anne yaş grupları arası karşılaştırılmasında gruplar arasında istatistikî yönden fark olmadığını ($p>0.05$, Tablo 2), anne vücut kitle indeks grupları arası karşılaştırılmasında (serebral lateral ventrikül genişlik parametresinde grup 1-grup 5, grup 2-grup 5 arası hariç) gruplar arasında istatistikî yönden fark olmadığını tespit ettik ($p>0.05$, Tablo 3). Bu sonuçları da anne yaşının ve anne vücut kitle indeksinin fetal gelişimi etkilemesine bağlı olarak annenin 30 yaşına kadar serebral lateral ventrikül genişliği ile korele olduğu, 30 yaşından sonra korele olmadığı, anne vücut kitle indeksinin ise; fetal serebral lateral ventrikül genişliği ile korele olduğu şeklinde yorumladık.

Daha sonra çalışmamızda serebral lateral ventrikül genişliğinin BPD, FL ve AC ile olan ilişkisine baktık (Tablo 4). Daha önceki çalışmalara baktığımızda serebral lateral ventrikül genişliğinin BPD ile olan ilişkisine bakmışlar (1,2). Göynümer G ve ark. (1) serebral lateral ventrikül genişliğinin BPD ile korele olmadığını, Taketani K ve ark. (2) ise bu parametrelerin birbiri ile korele olduğunu ifade etmekte. Çalışma sonucumuzda ise; serebral lateral ventrikül genişliğinin BPD ile negatif korelasyon olduğunu belirledik (Tablo 4). Çalışma sonucumuz Göynümer G ve ark. (1)'nin sonucu ile uyumlu iken, Taketani K ve ark. (2)'nin çalışma sonucu ile uyum göstermemektedir. Çalışma sonuçları arası farklılığı da gebelik haftalarının, ölçüm yapılan popülasyonun, bölgelerin ve vaka sayılarının farklı olmasından, vakaların belirli bir haftada yoğunlaşmasından, ölçüm yapan kişiden veya ölçüm yapılan cihazdan kaynaklandığı şeklinde yorumladık.

Çalışmamızda ayrıca BPD, FL ve AC gibi fetal parametrelerin gebelik haftası, anne yaş ve anne vücut kitle indeksine göre ortalamalarını ve standart sapmalarını belirledik (Tablo 1-3). Fetal parametrelerin gebelik haftası boyunca arttığını ve haftalar arası karşılaştırılmasında (AC parametresinde 19. ve 20. haftalar arası hariç) haftalar arasında farklılık olduğunu belirledik ($p<0.05$, Tablo 1). Anne yaş gruplarında fetal parametrelerde çok düşük miktarlarda artış olduğunu, gruplar arası karşılaştırılmada fark olmadığını tespit ettik ($p>0.05$, Tablo 2). Anne vücut kitle indeks gruplarında fetal parametrelerde azalma olduğunu, gruplar arası karşılaştırılmada (BPD ve FL parametrelerinde grup 1 ve grup 3 arası hariç) fark olmadığını gözlemledik ($p>0.05$, Tablo 3). Çalışma sonucunda elde ettiğimiz verileri, gebelik haftasının ve anne yaşının fetal parametreleri olumlu yönde etkilediği, anne vücut kitle indeksinin ise; olumsuz yönde etkilediği şeklinde yorumladık.

Tablo 1. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin gebelik haftasına göre ortalamaları ve standart sapmaları (mm)

Gebelik haftası	n	Serebral lateral ventrikül genişliği	BPD	FL	AC
18. hafta	112	7.29±0.66	43.30±4.81	27.98±4.17	142.03±18.28
19. hafta	117	6.59±0.70	46.34±3.76	32.28±3.52	153.81±13.27
20. hafta	118	6.58±0.61	47.61±3.18	33.61±2.44	156.02±10.14
21. hafta	436	6.56±0.63	50.22±2.93	35.64±2.34	164.50±10.36
22. hafta	241	6.51±0.84	52.83±2.75	37.77±2.30	173.45±10.44
23. hafta	104	6.45±0.60	55.60±2.97	40.43±2.34	183.12±10.73
24. hafta	108	6.38±0.74	58.90±3.91	43.87±2.77	200.24±33.21
Toplam	1236	6.57±0.77	50.69±5.24	35.97±4.77	167.08±20.83

p>0.05: Serebral lateral ventrikül parametresi (18. hafta ile diğer haftalar arası hariç).

p<0.05: Tüm parametrelerde haftalar arası fark var (AC parametresinde 19. ve 20. haftalar arası hariç)

BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi.

Tablo 2. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin anne yaş gruplarına göre ortalamaları ve standart sapmaları (mm)

Anne yaşı	n	Serebral lateral ventrikül genişliği	BPD	FL	AC
Grup 1 (≤20 yaş)	60	6.52±0.74	50.20±5.17	35.53±4.81	165.61±18.95
Grup 2 (21-25 yaş arası)	327	6.58±0.75	50.60±5.42	35.81±4.66	166.93±19.95
Grup 3 (26-30 yaş arası)	409	6.60±0.84	50.62±5.25	35.90±4.95	167.01±18.49
Grup 4 (31-35 yaş arası)	304	6.56±0.72	50.79±5.19	36.06±4.84	167.28±24.33
Grup 5 (>35 yaş)	136	6.50±0.73	51.02±5.03	36.41±4.40	167.83±16.11
Toplam	1236	6.57±0.77	50.69±5.24	35.97±4.77	167.08±20.83

p>0.05: Tüm parametrelerde gruplar arası fark yok.

BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi.

Tablo 3. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin anne vücut kitle oran gruplarına göre ortalamaları ve standart sapmaları (mm)

Anne VKİ	n	Serebral lateral ventrikül genişliği	BPD	FL	AC
Grup 1 (< 20)	475	6.53±0.78	51.06±4.63	36.43±4.12	168.40±17.13
Grup 2 (20-24.99 arası)	460	6.54±0.76	50.84±5.46	36.14±5.55	166.87±19.00
Grup 3 (25-29.99 arası)	234	6.64±0.74	50.49±6.41	35.91±4.94	165.96±22.17
Grup 4 (30-34.99 arası)	57	6.69±0.86	49.82±5.46	35.21±5.24	165.45±28.92
Grup 5 (≥35)	10	7.21±0.52	48.60±7.66	33.80±7.06	158.30±26.16
Toplam	1236	6.57±0.77	50.69±5.24	35.97±4.77	167.08±29.83

p>0.05: Tüm parametrelerde gruplar arası fark yok (Serebral lateral ventrikül genişlik parametresinde grup 1-grup 5, grup 2-grup 5, BPD ve FL parametrelerinde grup 1-grup 3 arası hariç).

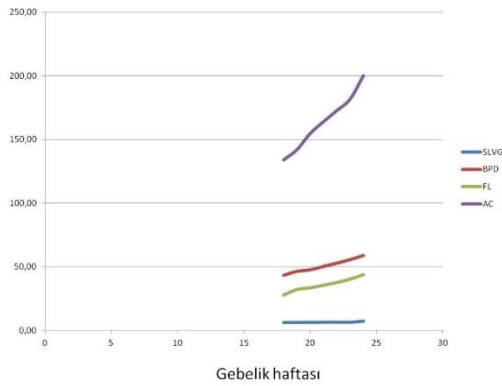
BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi, VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 4. Serebral lateral ventrikül genişliği ile diğer parametreler arasındaki korelasyon ilişkisi

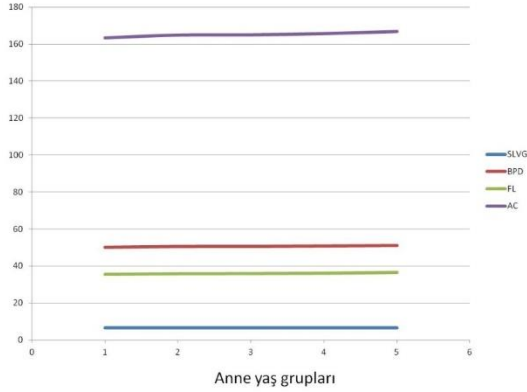
	Yaş	VKİ	Hafta	BPD	FL	AC	SLVG
Yaş	1						
BMI	0.116**	1					
Hafta	0.014	-0.073*	1				
BPD	0.021	-0.079**	0.771**	1			
FL	0.033	-0.083**	0.814**	0.876**	1		
AC	0.018	-0.060	0.685**	0.805**	0.798**	1	
SLVG	-0.018	0.080**	-0.206**	-0.134**	-0.209**	-0.142**	1

** : p<0.01, * : p<0.05

BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi, VKİ: Vücut kitle indeksi, SLVG: Serebral lateral ventrikül genişliği

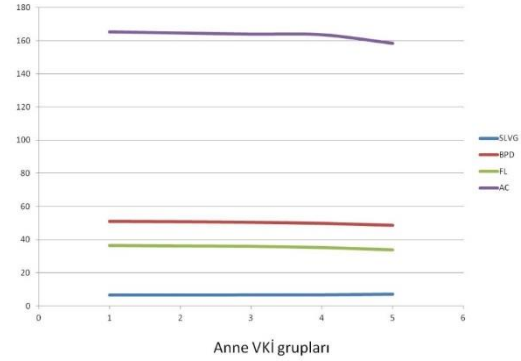


Grafik 1. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin gebelik haftası ile olan ilişkisi. SLVG: Serebral lateral ventrikül genişliği, BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi.



Grafik 2. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin anne yaş grupları ile olan ilişkisi. SLVG: Serebral lateral ventrikül genişliği, BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi.

Daha önceki çalışmalara baktığımızda, ventrikülomegali tanısı almış 20 fetüsün prognoz takibi sonucunda; 3'ünde spina bifida, 12'sinde intrakraniyal anomali, 2'sinde ekstrakraniyal anomali, 1'inde toksoplazma ve 1'inde de trizomi 21'in tespit edildiği, ventrikülomegalili 4 fetüse ait başka bir çalışmada da, foramen monro atrezisi, weaver sendromu, konjenital toksoplazma ve beyin atrofisinin tespit edildiği belirtilmektedir (9,10). Ayrıca prenatal ve perinatal beyin gelişimi sırasında geliştiği düşünülen fragile X sendromu, otizm, fetal



Grafik 3. Serebral lateral ventrikül genişliğinin ve fetal parametrelerin anne VKİ grupları ile olan ilişkisi. SLVG: Serebral lateral ventrikül genişliği, VKİ: Vücut kitle indeksi, BPD: Biparietal çap, FL: Femur uzunluğu, AC: Karın çevresi.

alkol sendromu ve şizofreniyi içeren nöropsikiyatrik bozukluklarda ventrikülomegalinin varlığı yapılan çalışma sonuçlarında ifade edilmektedir (11-13). Yapılan başka bir çalışma sonucunda da; ventrikülomegalinin IQ'nun 70'ten az olduğunu gösteren bir önemli bir gösterge olduğu belirtilmektedir (13).

Çalışmamızın kısıtlayıcı yanları olarak; çalışmamız 1236 fetüs üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Ayrıca çalışmamızda cinsiyet ayrımı olmayan normal gelişimi olan fetüsler kullanıldığı için, cinsiyetler arası, kromozomal anomalili ve gelişme gerili olan fetüslerle ilgili herhangi bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Sonuç olarak yapılacak olan çok merkezli çalışmalarla daha fazla fetüsün değerlendirilmesinin gerektiğini, cinsiyetler arasının, etnik grupların, normal fetüsler ile anomalili fetüslerin karşılaştırılarak ventrikül gelişimi ile ilgili daha güvenilir ve doğru sonuçların elde edilebileceğini ve elde edilen sonuçların fetal gelişimin değerlendirilmesine katkı sunacağını düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 28.05.2019 tarih ve 61 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Göynüner G, Arısoy R, Yayla M. The Nomogram of Cerebral Lateral Ventricular Atrial Diameter at 16-24 Weeks' Gestation. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2009;19(5):265-70.
2. Taketani K, Yamada S, Uwabe C, Okada T, Togashi K, Takakuwa T. Morphological features and length measurements of fetal lateral ventricles at 16-25 weeks of gestation by magnetic resonance imaging. *Congenit Anom (Kyoto).* 2015;55(2):99-102.
3. Kalaycı H, Özdemir H, Gülümser Ç, et al. Ventrikülomegali vakalarının ultrasonografik değerlendirilmesi. *Perinatol Derg.* 2015;23(1):1-5.
4. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, et al. Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;23(1):14-8.
5. Alagappan R, Browning PD, Laorr A, McGahan JP. Distal lateral ventricular atrium: reevaluation of normal range. *Radiology.* 1994;193(2):405-8.
6. Farrell TA, Hertzberg BS, Kliewer MA, Harris L, Paine SS. Fetal lateral ventricles: reassessment of normal values for atrial diameter at US. *Radiology.* 1994;193(2):409-11.
7. Pilu G, Reece EA, Goldstein I, Hobbins JC, Bovicelli L. Sonographic evaluation of the normal developmental anatomy of the fetal cerebral ventricles: II. The atria. *Obstet Gynecol.* 1989;73(2):250-6.
8. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994;4(1):34-48.
9. Breeze AC, Alexander PM, Murdoch EM, Missfelder-Lobos HH, Hackett GA, Lees CC. Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomegaly. *Prenat Diagn.* 2007;27(2):124-9.
10. Senat MV, Bernard JP, Schwärzler P, Britten J, Ville Y. Prenatal diagnosis and follow-up of 14 cases of unilateral ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(5):327-32.
11. Swayze VW 2nd, Johnson VP, Hanson JW, et al. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics.* 1997;99(2):232-40.
12. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry.* 1998;172:110-20.
13. Ment LR, Vohr B, Allan W, et al. The etiology and outcome of cerebral ventriculomegaly at term in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics.* 1999;104(2 Pt 1):243-8.

İleri Evre (Evre IIIC ve IV) Epitelial Over Kanserli Hastalarda Lenf Nodu Diseksiyonunun Sağkalıma Etkisi

The Effect of Lymph Node Dissection on Survival in Patients with Advanced Stage (Stage IIIC and IV) Ovarian Cancer

Ece ÖCAL¹, Süleyman Cemil OĞLAK¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Öz

Bu çalışmanın amacı, ileri evre (evre IIIC ve IV) primer epitelial over kanseri nedeni ile primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda sistematik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma olan etkisini incelemektir. 1 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde ileri evre primer epitelial over kanseri tanısıyla primer sitoredüktif cerrahi uygulanmış 326 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınma kriterlerine uygun olan 208 hasta, primer sitoredüktif cerrahi ile eş zamanlı retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlar ve yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların genel ve hastalısız dönem sağkalım süreleri incelendi. Lenfadenektomi yapılan grupta genel sağkalım süresinin daha yüksek olduğu bulundu. Ancak her iki grup arasında hastalısız dönem sağkalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Sistematik lenfadenektominin ileri evre over kanserli hastaların sağkalımına etkisi halen net olarak belirlenmemiştir. Çalışmaların çoğunluğunda optimal debulkinge retroperitoneal lenfadenektomi eklenmesinin genel sağkalım süresini arttırdığı görülmüştür. Ancak bu bulguların prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Genel Sağkalım Süresi, İleri Evre Over Kanserli, Lenfadenektomi

Abstract

The aim of this study was to investigate the effect of systematic retroperitoneal lymph node dissection on survival in patients underwent primary cytoreductive surgery for advanced stage (stage IIIC and IV) primary epithelial ovarian cancer. The records of 326 patients who underwent primary cytoreductive surgery for advanced stage primary epithelial ovarian cancer between 01.01.2003 and 31.12.2012 in Gynecologic Oncology Clinic of İzmir Tepecik Training and Research Hospital were reviewed retrospectively. 208 patients, who met the inclusion criteria were divided into two groups as those performed with and without retroperitoneal lymph node dissection in addition to primary cytoreductive surgery. The overall survival and progression-free survival of the patients were evaluated. Overall survival was higher in the lymphadenectomy group. However, there was no significant difference between the two groups in terms of progression-free survival. The effect of systematic lymphadenectomy on survival of patients with advanced ovarian cancer remains unclear. Although the addition of retroperitoneal lymphadenectomy to the optimal debulking increases the overall survival in the majority of studies, these findings should be supported by prospective studies.

Keywords: Advanced Stage Ovarian Cancer, Lymphadenectomy, Overall Survival

Giriş

Epitelial over kanserlerinin çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır (1). İleri evre epitelial over kanseri hastalarında genel sağkalım süresi, cerrahi ve kemoterapideki gelişmelere rağmen halen kötüdür. Postoperatif rezidüel tümör miktarının en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu belirlendiğinden beri, primer sitoredüktif cerrahi ileri evre over kanseri tedavisinin esas unsuru olmuştur (2). Epitelial over kanserlerinde primer yayılım yolu transperitoneal yolla tümör hücrelerinin dökülmesi sonucu peritoneal implantlar oluşturması olsa da lenfatik yolla da yayılım olmaktadır (3). Ayrıca bazı çalışmalarda retroperitoneal alandaki ameliyat sonrası rezidü tümörün kemorezistans için sığınak oluşturabileceği öne sürülmüştür (3,4). Büyümüş izole retroperitoneal lenf nodlarının çıkarılması

sitoredüktif cerrahi prosedüründe birçok merkezde rutin olarak uygulansa da, sistematik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sitoredüktif cerrahinin bir parçası olması gerekip gerekmediği hala belirsizdir. Genel yaklaşım, primer sitoredüktif cerrahi esnasında bulky veya ameliyat öncesi metastatik olduğu düşünülen lenf nodlarının çıkarılmasıdır. Ancak sistematik lenf nodu diseksiyonunun sağkalımı arttırdığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (5).

Bu çalışmada ileri evre (Evre IIIC ve IV) primer epitelial over kanseri nedeni ile primer sitoredüktif cerrahi uygulanan hastalarda sistematik retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun sağkalıma olan etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada, İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınan 2012/13 no'lu onayı takiben, 01 Ocak 2003 ile 31 Aralık 2012 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde FIGO evreleme sistemine göre ileri evre (Evre IIIC ve IV) primer epitelial over kanseri tanısıyla primer sitoredüktif cerrahi uygulanmış 326 hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Dış merkezde opere edilen 15 hasta, neoadjuvan kemoterapi alan 91 hasta ve dosya bilgileri eksik olan 12 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 208 hasta, primer sitoredüktif

ORCID No
Ece ÖCAL 0000-0002-7577-7012
Süleyman Cemil OĞLAK 0000-0001-7634-3008

Başvuru Tarihi / Received: 31.08.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2020

Adres / Correspondence : Süleyman Cemil OĞLAK
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır
e-posta / e-mail : sampson_21@hotmail.com

cerrahi ile eş zamanlı retroperitoneal (pelvik±paraaortik) lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlar (Grup A) ve yapılanlar (Grup B) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, infra-gastrik omentektomi ve sitolojik analiz uygulandı. Uygun vakalarda pelvik, abdominal ve/veya diafragmatik peritondaki tümör implantları çıkarıldı. Sistemik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi yapılması kararı cerrahi ekip tarafından belirlendi. Gerekliğinde kolorektal, ince barsak ve üst abdominal organ rezeksiyonu da yapıldı. Cerrahinin amacı, Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun (GOG) rezidü tümörü ≤ 1 cm olarak tanımladığı optimal sitoreduksiyonu sağlamak için mümkün olduğu kadar fazla miktarda tümöral dokunun çıkarılmasıydı. İleri yaş, obezite, nispeten genel durumu kötü ve/veya eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, ağır kalp hastalığı diyabet, vb.) nedeni ile radikal cerrahiye tolere edemeyen hastalara suboptimal redüksiyon yapılmak zorunda kalındı. Her iki grup için yaş, ek hastalık varlığı, ek cerrahi operasyon yapıp yapılmadığı, asit varlığı, preoperatif Ca-125 değeri, sitoloji, omental kek varlığı, rezidüel tümöral doku varlığı, evre, grade, lenf nodu diseksiyonu, lenf nodu metastazı, çıkartılan lenf nodu sayısı, postoperatif kemoterapi uygulanmış olması, 5 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız dönem sağkalım süreleri değerlendirildi. 1 hastanın tümörünün grade'i dosyadaki eksik veri nedeni ile değerlendirilemedi.

Tüm hastalarda cerrahi prosedürler 8 ayrı jinekolog onkolog ve ve jinekolog ekip tarafından uygulandı. 1 cm'den daha küçük rezidü tümör dokularının varlığı optimal sitoreduksiyon, 1 cm'den daha büyük rezidü tümör dokularının varlığı ise suboptimal sitoreduksiyon olarak kabul edildi. Tüm hastalara, standart 6-8 kür adjuvan platin/taksan kombinasyonu standart doz kemoterapi protokolü uygulandı. Ameliyat tarihinden hastalığa bağlı ölüm veya son başvuru tarihine kadar geçen süre genel sağkalım süresi, ameliyat tarihinden hastalığın rekürrens gösterdiği tarihe kadar geçen süre hastaliksız dönem sağkalım süresi olarak kabul edildi.

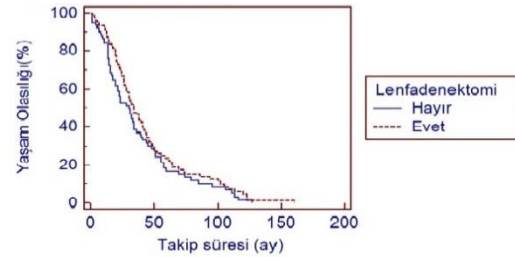
İstatistiksel analizler Medcalc 11.5 paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hasta özellikleri ve prognostik karakteristiklere ilişkin sayı ve yüzdeler ile gerekli çapraz karşılaştırmalar betimleyici istatistikler olarak sunuldu. Ki-kare testi ile prognostik faktörler ve hastaların statüsü arasındaki ilişki incelendi. Numerik verilerin normallik dağılımına uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normallik dağılımına uyan verilerin karşılaştırılmasında Student's t-test, normallik dağılımına uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi için Kaplan Meier yöntemi uygulandı. $P < 0.05$ olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

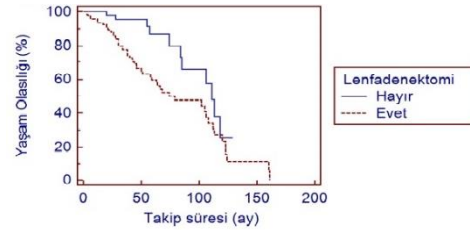
Grup A'da yer alan hastaların yaş ortalaması Grup B'ye göre anlamlı olarak daha büyük bulundu. Evre IIIc ve IV hastalık açısından her iki grupta benzer sayıda olgu olduğu görüldü. Gruplar arasında grade dağılımı, preoperatif Ca-125 düzeyi, tümör boyutu, asit varlığı açısından istatistiksel farklılık bulunamadı. Lenfadenektomi yapılan hastalarda daha fazla omental kek olduğu görüldü. Grup A'da optimal cerrahi oranı %8.6 iken, Grup B'de %48.8 olarak bulundu. Retroperitoneal lenfadenektomi yapılmayan (Grup A) ve yapılan (Grup B) olguların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Kaplan-Meier analizine göre hastaliksız sağkalım süreleri, retroperitoneal (pelvik±paraaortik) lenfadenektomi yapılan hastalarda 36.0 ± 26.5 ay, lenfadenektomi yapılmayan hastalarda ise 33.9 ± 29.6 aydır (Şekil 1).

Kaplan-Meier analizine göre, toplam yaşam süresi retroperitoneal (pelvik±paraaortik) lenfadenektomi yapılan hastalarda 46.2 ± 35.4 ay, lenfadenektomi yapılmayan hastalarda ise 39.4 ± 33.7 aydır (Şekil 2).



Şekil 1. Kaplan-Meier analizine göre grupların hastaliksız sağkalım süresi. Hazard Ratio (HR): 0.8 (Güven aralığı:%95, 0.5-1.1). P=0.18



Şekil 2. Kaplan-Meier analizine göre grupların yaşam süresi. Hazard Ratio (HR): 0.8 (Güven aralığı:%95, 0.5-1.1). P=0.18

Tartışma

Bu retrospektif çalışma, retroperitoneal (pelvik±paraaortik) lenf nodu diseksiyonunun ileri evre epitelyal over kanserli hastalardaki sağkalıma etkisini araştırma amacıyla planlanmıştır.

İleri evre over kanserinde retroperitoneal lenf nodu tutulumu %51.6-73.3 arasında değişmektedir (6). Bu çalışmada, ileri evre over kanserli hastalarda retroperitoneal lenf nodu tutulumunun %61 oranında olduğu görüldü ve bu oran, önceden yapılmış çalışmalarla uyumluydu.

Tablo 1. Grupların klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik Özellikler	Grup A (n=81)	Grup B (n=127)	P değeri	Odds Ratio (%95 GA)
Yaş*	60.5±11.8	56.1±10.4	0.006	0.7 (0.4-1.4)
Ek Hastalık**	46 (56.8)	79 (62.2)	0.47	
Evre**				
IIC	80 (98.8)	125 (98.4)	1.00	0.7 (0.07-8.7)
IV	1 (1.2)	2 (1.6)		
Optimalite**				
Supoptimal	74 (91.4)	65 (51.7)	<0.001	10.0 (4.3-23.5)
Optimal	7 (8.6)	62 (48.8)		
Grade**				
I	7 (8.6)	14 (11.1)	0.51	
II	20 (24.7)	38 (30.2)		
III	54 (66.7)	74 (58.7)		
Ca 125 m/UL değeri*	856.0±891.3	902.5±1136.4	0.75	
Plevral Efüzyon varlığı**	42 (51.9)	46 (36.2)	0.03	1.8 (1.07-3.3)
Omental Kek varlığı**	71 (87.7)	89 (70.1)	0.004	3.0 (1.4-6.5)
Tümör Boyutu (mm)*	94.9±51.6	94.9±45.4	0.99	
Asit ≥ 500 mL**	64 (79.0)	90 (70.9)	0.20	1.5 (0.8-2.9)
Beş yıllık sağkalım**	11 (13.6)	54 (42.5)	<0.001	4.7 (2.2-9.7)

*: Ortalama± Standart Sapma , **: n (%)

Epitelyal over kanserinin lenfatik yayılımında, sıklıkla paraaortik lenf nodları yayılımın başlangıç noktası, pelvik lenf nodları sekonder metastaz alanı, inguinal lenf nodları ise tersiyer metastaz alanı olarak izlenmektedir (7). Lenf nodu diseksiyonu yapılmış ileri evre over kanserli hastalarda, pelvik lenf nodu metastazı %13, paraaortik lenf nodu metastazı %17, hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu metastazı oranı %35 olarak bulunmuştur (8-10). Bu çalışmada ise pelvik lenf nodu tutulumu %17.7, hem pelvik hem de paraaortik lenf nodu tutulumu %43.2 olarak bulundu. Bu oran, lenfatik yayılım yolunun doğruluğunu desteklemektedir.

İleri evre over kanserinde optimal debulking oranı %40-80 arasında değişmektedir. Bu çalışmada ise optimal debulking yapılan hastaların oranı %33.2'di. Yapılmış olan birçok çalışmada, ileri evre over kanserinde optimal debulking cerrahisinin hastalısız sağkalım ve genel sağkalım süreleri üzerinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (2, 11-13). Optimal cerrahi yapılamayan hastalarda çıkarılabildiği kadar tümör dokusu çıkarılmasının prognozu olumlu etkilediği gösterilmiştir (13). Rezidüel tümör boyutu, prognozu olumsuz etkilemektedir (14). Bu çalışmada genel sağkalım, optimal debulking yapılan grupta 55.0±36.2 ay,

yapılmayan grupta 37.9±32.8 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P = 0.0001).

Yapılmış bazı çalışmalarda lenfadenektomi ile bulky veya mikroskopik yayımlı lenf nodlarının çıkarılmasının, ileri evre over kanserinde sağkalımı uzatabileceği gösterilmiştir (5, 15-17). Kim ve arkadaşlarının yaptığı geniş serili bir meta-analizde, ileri evre over kanserinde sistematik lenfadenektominin genel sağkalımı arttırdığı saptanmıştır (18). Daha önce yapılmış üç prospektif randomize çalışmanın veri çözümlemesinde, sistematik lenfadenektominin ileri evre over kanserli hastalarda sağkalımı arttırdığı bulunmuştur (19). Bachmann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lenf nodu metastazı olan hastalarda veya lenf nodu metastazı olmadığı halde ileri evre over kanserli hastalarda optimal debulkinge ilaveten retroperitoneal lenf nodu diseksiyonunun yapılmasının genel sağkalım süresini arttırdığı görülmüştür (20). Ancak bu bulguların aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. Abe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, sistematik lenfadenektominin sadece pelviste sınırlı olan over kanserli hastalarda fayda sağladığını, ileri evre hastalarda ise genel sağkalıma bir faydasının olmadığı gösterilmiştir (12). İleri over kanserli hastalarda sistematik pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ile sadece bulky lenf

nodu eksizyonu yapılan hastaların karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, sistematik lenfadenektominin hastaliksız sağkalımı arttırdığı, genel sağkalımı arttırmadığı bulunmuştur (8). Iwase ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenfadenektominin sağkalım üzerine terapötik bir fayda sağlamadığı belirtilmiştir (21). 2016 yılında 14 çalışma ile yapılmış bir meta-analizde, sistematik retroperitoneal lenfadenektominin sağkalım süresini arttırmadığı görülmüştür (22). Bu çalışmada ise lenfadenektomi yapılan grupta genel sağkalım süresinin daha yüksek olduğu bulundu. Ancak her iki grup arasında hastaliksız dönem sağkalım süreleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Bu durum, lenf nodu diseksiyonunun morbiditeyi arttırması ile açıklanabilir.

Bu çalışmanın zayıf yanları retrospektif bir çalışma olması, tümörün histolojik tip ayrımının yapılmamış olması, 9 yıllık bir zaman dilimindeki verilerin taranması ve bazı hastaların jinekolog onkolog olmayan cerrahlar tarafından ameliyat edilmesidir. Ayrıca ileri yaş ve eşlik eden hastalıklar nedeni ile sistematik lenfadenektominin çoğunlukla bu yaş grubunda uygulanamaması ve her iki grup arasındaki yaş ortalaması farkının istatistiksel olarak anlamlı olması çalışmanın bir diğer zayıf yanlarıdır. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirildiği 9 yıllık süreçte cerrahi tekniklerde, hasta bakımında ve adjuvan terapideki gelişmeler de sonuçları etkilemiş olabilmektedir.

Sonuç olarak, ileri evre over kanserli hastaların tedavisinde görüş birliği sağlanmış olan yöntem optimal sitoredüktif cerrahi ve sonrasında platin-bazlı kemoterapötiklerin uygulanmasıdır. Sistematik lenfadenektominin ileri evre over kanserli hastaların sağkalımına etkisi halen net olarak belirlenememiştir. Lenfadenektomi ile rezidüel tümör boyutu arasındaki korelasyonu inceleyen prospektif bir çalışma henüz yayımlanmamıştır. Çalışmaların çoğunluğunda optimal debulkinge retroperitoneal lenfadenektomi eklenmesinin genel sağkalım süresini arttırdığı görülmesine rağmen bu bulguların prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Etik Kurul Onayı: İzmir Tepecik Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 2012/13 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1248-59.
2. Harter P, du Bois A, Hahmann M, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702-10.
3. di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, et al. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. *Gynecol Oncol.* 1996;62(3):362-5.

4. Morice P, Joulie F, Rey A, et al. Are nodal metastases in ovarian cancer chemoresistant lesions? Analysis of nodal involvement in 105 patients treated with preoperative chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2004;25(2):169-74.
5. Eoh KJ, Yoon JW, Lee I, et al. The efficacy of systematic lymph node dissection in advanced epithelial ovarian cancer during interval debulking surgery performed after neoadjuvant chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017;116(3):329-36.
6. Ushijima K. Management of retroperitoneal lymph nodes in the treatment of ovarian cancer. *Int J Clin Oncol.* 2007;12(3):181-6.
7. Pereira A, Magrina JF, Rey V, Cortes M, Magtibay PM. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):604-8.
8. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(8):560-6.
9. Angioli R, Plotti F, Palaia I, et al. Update on lymphadenectomy in early and advanced ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(1):34-9.
10. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):198-205.
11. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, Burges A, Meier W, Du Bois A. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer, its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):69-74.
12. Abe A, Furumoto H, Irahara M, et al. The impact of systematic para-aortic and pelvic lymphadenectomy on survival in patients with optimally debulked ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(5):1023-30.
13. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115(6):1234-44.
14. Saygili U, Guclu S, Uslu T, Erten O, Dogan E. The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum CA125 levels in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(5):438-42.
15. Aletti GD, Dowdy S, Podratz KC, Cliby WA. Role of lymphadenectomy in the management of grossly apparent advanced stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1862-8.
16. Rouzier R, Bergzoll C, Brun JL, et al. The role of lymph node resection in ovarian cancer: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database. *BJOG.* 2010;117(12):1451-8.
17. Mahdi H, Thrall M, Kumar S, et al. The prognostic impact of the ratio of positive lymph nodes on survival of epithelial ovarian cancer patients. *J Surg Oncol.* 2011;103(7):724-9.
18. Kim HS, Ju W, Jee BC, et al. Systematic lymphadenectomy for survival in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(4):520-8.
19. du Bois A, Reuss A, Harter P, Pujade-Lauraine E, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom; Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. Potential role of lymphadenectomy in advanced ovarian cancer: a combined exploratory analysis of three prospectively randomized phase III multicenter trials. *J Clin Oncol.* 2010;28(10):1733-9.

20. Bachmann C, Bachmann S, Fehm T, et al. Nodal status-its impact on prognosis in advanced ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(2):261-7.
21. Iwase H, Takada T, Iitsuka C, et al. Clinical significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy during interval debulking surgery in advanced ovarian cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(4):303-10.
22. Gu HF, Zhou Y, Li YX, Ou YL, Liu HJ. Prognostic significance of systematic retroperitoneal lymphadenectomy in patients with epithelial ovarian cancer: a Meta-analysis. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016;96(37):3020-5.

Akut İskemik İnmeli Hastalarda Hastane Mortalitesi ile Hematolojik Parametrelerin İlişkisi

The Relationship between Hospital Mortality and Hematological Parameters in Acute Ischemic Stroke Patients

Mehmet Tayfun KAŞIKCI¹, Sinan YILDIRIM²

¹Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Çanakkale

²Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, Çanakkale

Öz

Son yıllarda çeşitli hematolojik parametrelerin ateroskleroz ve tromboembolik olayların prognozu ile ilişkilendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Biz bu çalışmada nöroloji yoğun bakım ünitesine akut iskemik inme tanısı ile yatırılan hastalarda, hastane mortalitesini ön görmeye katkı sağlayabilecek muhtemel prognostik faktörleri araştırdık. Bu çalışmaya 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında acil serviste akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan 99 hasta dahil edildi. Akut iskemik inme tanısı için hastaların tıbbi öyküsü, nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı tomografi, difüzyon MR görüntüleri kullanıldı. Hastane mortalitesi ile ilişkili olabilecek olası prognostik faktörleri bulmak için yaş, cinsiyet, iskemik lezyonların lokalizasyonu ve hematolojik parametreler (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, hemoglobin, platelet, mean platelet volume-MPV, red cell distribution width-RDW, nötrofil/lenfosit oranı-NLO, platelet/lenfosit oranı-PLO, lenfosit/monosit oranı-LMO) karşılaştırıldı. Bu çalışmada; yaş, cinsiyet ve iskemik lezyonlar ile hastane mortalitesi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca lenfosit-monosit oranı (LMO) dışındaki hematolojik parametrelerde de anlamlı bir farklılık saptanmadı. Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011, sensitivite: %61.7, spesifite: %48.1) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Sonuç olarak, düşük lenfosit-monosit oranının erken dönem prognozu göstermede faydalı olabilecek bir hematolojik belirteç olduğu, ancak bu konuda daha kapsamlı ve prospektif çalışmaların gerektiği kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Akut İskemik İnme, Hastane Mortalitesi, Lenfosit-Monosit Oranı

Abstract

In recent years there are many pieces of research about various haematologic parameters that were related to the prognosis of atherosclerosis and thromboembolic events. In our study we searched possible prognostic factors predicting hospital mortality in patients with acute ischemic stroke in neurology intensive care unit. We examined ninety-nine acute ischemic stroke patients which were followed in neurology intensive care unit, between January 01, 2019 and December 31, 2019. History, neurologic examination, computed tomography and diffusion weighted MRI of brain were applied for acute ischemic stroke diagnosis. Age, gender, ischemic lesions' localisation and hematologic parameters, (leukocyte, neutrophil, lymphocyte, monocyte, hemoglobin, platelet, mean platelet volume-MPV, red cell distribution width-RDW, neutrophil/lymphocyte ratio-NLO, platelet/lymphocyte ratio-PLO, lymphocyte / monocyte ratio-LMO) were compared to find possible prognostic factors which could be correlated with hospital mortality. In this study; age, gender, ischemic lesions indicated no difference for hospital mortality. In additional haematologic parameters indicated no significant difference except lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR). Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR:2.06±1.46, p=0.011, sensitivity: 61.7%, specificity: 48.1%) was statistically lower in patients who died in the hospital. Based on the study results, low lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is a haematologic parameter for predicting hospital mortality for acute ischemic stroke patients. However, more detailed and prospective research should be carried out in this field.

Keywords: Acute Ischemic Stroke, Hospital Mortality, Lymphocyte-Monocyte Ratio

Giriş

Serebrovasküler hastalıklar Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk üç arasında yer almaktadır (1,2). Rutin hematolojik tetkikler ile inme prognozu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Akut iskemik inmede immün yanıtın aktivasyonu ve sitokinlerin etkisiyle gelişen nöronal hasardan sorumlu ve iskemik inme seyri ile ilişkili olduğu değerlendirilen belirteçler CRP, fibrinojen, nötrofil, lenfosit, monosit, platelet lenfosit oranı (PLO), nötrofil lenfosit oranı (NLO), RDW'dir (3-

7). Nötrofillerin iskemik beyin hasarını artırdığı bilinmektedir (8). Lenfositler de inflamatuvar yanıtı aracılık ederek iskemik dokuları infiltre eder ve düşük lenfosit değerleri üç aylık dönemde kötü prognoz göstergesidir. Birçok malignitede kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilen lenfosit monosit oranı (LMO)'nın düşük olmasının ateroskleroz ve akut iskemik inmede de prognostik belirleyiciler arasında olduğu değerlendirilmiştir (9,10). Ayrıca düşük LMO'nun akut iskemik inmenin erken döneminde zayıf fonksiyonel iyileşme ile ilişkili olduğu ancak mortalite ile ilişkisinin net olmadığı da bildirilmiştir (10).

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmanın Etik Kurulu Onayı, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.02.2020 tarih ve 19 sayı no ile alınmıştır. Bu çalışma acil servisine günlük ortalama 600, yıllık ortalama 220.000 hastanın başvuru yaptığı, nöroloji yoğun bakım ünitesinde yıllık

ORCID No
Mehmet Tayfun KAŞIKCI 0000-0002-5190-5083
Sinan YILDIRIM 0000-0002-8533-5816

Başvuru Tarihi / Received: 08.03.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 18.03.2020

Adres / Correspondence : Mehmet Tayfun KAŞIKCI
Mehmet Akif Ersoy Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Çanakkale
e-posta / e-mail : dr_mtayfun@yahoo.com

ortalama 250 hastanın kabul edildiği ikinci basamak bir devlet hastanesinde yapıldı. Hasta verileri hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edilerek hazırlanan formlara kaydedildi.

01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında acil serviste akut iskemik inme tanısı aldıktan sonra nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan 99 hasta çalışmaya dahil edildi. Akut iskemik inme kesin tanısını belirlemek için hastaların tıbbi öyküleri, nörolojik muayene bulguları, bilgisayarlı tomografi, difüzyon MR görüntüleri kullanıldı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde kayıtlarına tam olarak ulaşılan ve iskemik inme tanısı ile yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalar çalışma kapsamına alındı. 18 yaşından küçük hastalar, sistematik inflamatuvar veya otoimmün hastalığı olanlar, kronik bağ dokusu hastalıkları, hematolojik bozukluklar, kanser vakaları ve immünsupresan tedavi gören hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Hematolojik parametreler hastaların acil servise başvurduğu gün içindeki kayıtlar dikkate alınarak kaydedildi. Hematolojik test için EDTA tüpleri kullanıldı. Tam kan sayımları, Diagon kitleri kullanılarak Mindray BC-6800 cihazı ile analiz edildi. Hasta dosyalarındaki özgeçmiş bilgileri ve kullandığı ilaçlar hastane otomasyon sisteminden ve eczane kayıtlarından kontrol edildi.

Veriler SPSS 17.0 paket programına kaydedildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılım gösterenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler ortanca (minimum-maximum); kategorik değişkenler ise sayı ve yüzdeler ile ifade edildi. Sürekli değişkenlerde grupların ortalamaları arasındaki farkın anlamlılığı; normal dağılım göstermeyen gruplarda Mann Whitney-U testi, normal dağılım gösteren gruplarda ise Student t-testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için Pearson ki-kare ve uygun olduğu durumlarda Fisher Kesin Testi (Fisher's Exact Test) kullanıldı. Akut iskemik inme hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bulunan lenfosit/monosit oranının optimal cut-off değerini belirlemek için ROC analizi yapıldı. Lenfosit/monosit oranının mortalite üzerine istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı Multipl Lojistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Tek değişkenli testinde p değeri <0.25 olan değişkenler Multipl Lojistik Regresyon analizi için aday olarak kabul edildi. P'nin 0.05'den küçük olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

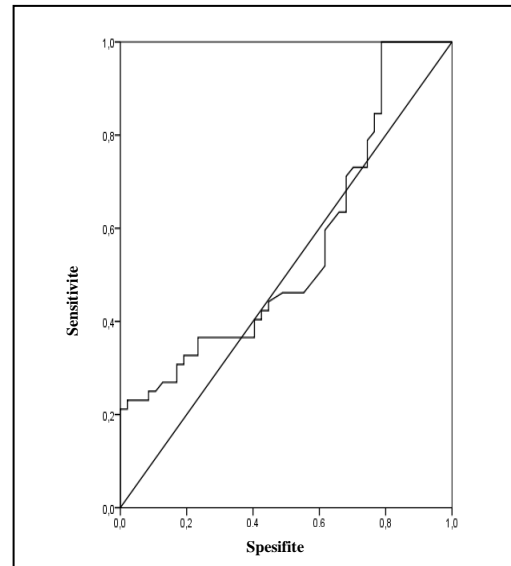
Çalışmamıza dâhil ettiğimiz 99 hastanın 53(%53.5)'i kadındı. Yaş ortalaması 76.76±11.13, yaş dağılım aralığı 41-92 idi. Hastaların hastane mortalitesi değerlendirildiğinde 47 (%47.5) hastanın öldüğü, 52 (%52.5) hastanın ise Nöroloji servisine nakil edildiği tespit edildi.

İskemik inme hastalarının lezyonlarında damarların dağılımı incelendiğinde en sık 71 (%71.7) hasta ile orta serebral arter (MCA) tutulumu tespit edildi. Bunu sırasıyla 9 (%9.1) hastayla vertebrobaziler arter (VBA), 7 (%7.1) hastayla anterior serebral arter (ACA), 6 (%6.1) hastayla posterior serebral arter (PCA) ve 6 (%6.1) hastayla diğer damar tutulumları takip etti. Çalışmamızda yaş, cinsiyet ve iskemi bölgesinin mortalite ile herhangi bir ilişkisinin olmadığı saptandı (Tablo 1).

İskemik inme hastalarında prognostik değeri olduğu değerlendirilen hematolojik parametreler incelendiğinde lenfosit/monosit oranının mortalite gözlenen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edildi (Tablo 1). Buna göre Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011, sensitivite: %61.7, spesifite: %48.1) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel olarak daha düşüktü.

Diğer hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığından lenfosit-monosit oranının gerçek bir prognostik belirteç olup olmadığını saptamak amacıyla ROC analizi yapıldı (Şekil 1). Bulunan en iyi kesim noktası olan 1.65 düzeyine göre lenfosit-monosit oranının tanılmal performans değerleri Tablo 2'de özetlendi. 1.65 cut-off değerine göre lenfosit-monosit oranının prognozu tespit etmekteki doğruluk oranı %54.5 bulunmuştur (Tablo 2).

İskemik inme hastalarının prognozunda etkili olabilecek p değeri <0.25 olan değişkenler ile lenfosit-monosit oranı multipl lojistik regresyon analizi ile karşılaştırılmış ve sonuç olarak anlamlı bir değişken olabileceği tespit edildi (p=0.048) (Tablo 3).



Şekil 1. Akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırtmada LMO ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.

Tablo 1. Akut iskemik inme hastalarının prognozuna yönelik olarak incelenen faktörlerin karşılaştırılması

	Eksitus (n=47) Sayı/Yüzde, Ortalama/Standart Sapma	Hayatta (n=52) Sayı/Yüzde, Ortalama/Standart Sapma	p değeri
Kadın (n=52)	23 (%44.2)	29 (%55.8)	0.383*
Erkek (n=47)	24 (%51.1)	23 (%48.9)	
MCA (n=71)	33 (%46.5)	38 (%53.5)	0.752*
ACA (n=7)	3 (%42.9)	4 (%57.1)	0.557*
PCA (n=6)	3 (%50.0)	3 (%50.0)	0.612*
VBA (n=9)	4 (%44.4)	5 (%55.6)	0.565*
Diğer (n=6)	4 (%66.7)	2 (%33.3)	0.292*
Yaş (41-92)	77.74±10.42	75.87±11.76	0.404**
Nötrofil (10 ³ /µL)	8.83±7.37	8.75±4.33	0.943**
Lenfosit (10 ³ /µL)	1.58±1.11	1.51±1.02	0.736**
NLO (nötrofil/lenfosit oranı)	9.65±11.95	9.11±8.15	0.793**
Hemoglobin (gr/dL)	11.65±1.93	11.37±2.43	0.533**
RDW (%)	15.89±2.75	16.48±3.79	0.375**
Platelet (K/µL)	286.79±106.96	258.63±128.18	0.241**
PLO (platelet/lenfosit oranı)	264.26±205.16	236.07±166.09	0.452**
MPV (fL)	8.69±1.49	9.13±1.34	0.131**
Monosit (10 ³ /µL)	0.71±0.32	0.62±0.35	0.180**
LMO (lenfosit/monosit oranı)	2.26±1.46	4.25±5.21	0.011**
WBC (K/µL)	11.31±7.45	11.12±4.48	0.878**

* Ki-kare (fisher's-exact test), ** Student-T test,

MCA: Orta serebral arter, ACA: Anteriorserebral arter, PCA: Posteriorserebral arter, VBA: Vertebral-baziller arter

Tablo 2. Akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırt etmede LMO ölçümlerinin ROC analizi sonuçları ve tanısal performans düzeyleri

Göstergeler	Tanımlar	LMO
Eğri Altında Kalan Alan		0.556
%95 Güven Aralığı		0.440-0.671
Standart Sapma		0.059
En İyi Kesim Noktası		>1.65
Olgu Sayısı	N	99
Duyarlılık	GP/(GP+YN)	29/47 (%61.7)
Seçicilik	GN/(GN+YP)	25/52 (%48.1)
PTD	GP/(GP+YP)	29/56 (%51.8)
NTD	GN/(YN+GN)	25/43 (%58.1)
Doğruluk	(GP+GN)/(N)	54/99 (%54.5)

GP: Gerçek Pozitif, YN: Yalancı Negatif, GN: Gerçek Negatif, YP: Yalancı Pozitif, PTD: Pozitif Tahmini Değer, NTD: Negatif Tahmini Değer.

Tablo 3. Çoklu değişkenli lojistik regresyon analizine göre akut iskemik inme hastalarında hayatta kalan olgularla eksitus olan olguları ayırt etmede etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin birlikte etkilerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Odds Oranı	%95 Güven Aralığı		Wald	p değeri
		Alt Sınır	Üst Sınır		
Platelet	1.002	0.998	1.006	1.014	0.314
MPV	0.861	0.617	1.200	0.786	0.375
Monosit	1.226	0.319	4.712	0.088	0.767
LMO	0.828	0.687	0.998	3.906	0.048

Tartışma

Deneyisel inme modellerinde artmış lenfositlerin antiinflamatuvar sitokinleri uyardığı, inflamatuvar sitokinleri ise baskılayarak nöron hasarını azalttığı gösterilmiştir (11,12). Akut iskemik sonrası üç aylık dönemde ise monosit artışının zayıf fonksiyonel iyileşmeyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13).

İskemik inme ile ilişkili olduğu değerlendirilen belirteçlerden PLO'nun yüksek olması kötü prognoz ile ilişkili olup artmış RDW değerlerinin inme insidansında artış, fonksiyonel iyileşmede yetersizlik ve artmış mortalite ile ilişkili olduğu bulunmuştur (5,7).

Erken dönemde yüksek nötrofil sayısı artmış inme şiddeti ile düşük lenfosit sayısı ise zayıf fonksiyonel iyileşme ile ilişkilidir. Bunun da iskemik inme sonrası fonksiyonel iyileşmenin seyri üzerinde olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir (14,15).

İskemik inmeli hastalarda yüksek lökosit, nötrofil, NLO, RDW değerlerine karşılık düşük eozinofil değerlerinin artmış hastane mortalitesi ile ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte prognozla olan bu ilişkinin ardındaki mekanizmanın büyük oranda bilinmediği bildirilmiştir (16).

Akut iskemik inmede prognozla ilişkili belirteçler üzerine yapılan bir meta-analizde yüksek NLO'nun prognoz üzerine olumsuz etkisinin olmasının yanı sıra semptomatik intrakraniyal hemoraji gelişimi için de yüksek risk faktörü olduğu bildirilmiştir (17).

Trombolitik tedavi öncesi NLO değerinin intravenöz trombolitik doku plazminojen aktivatörü (IV tPA) yanıtını ön görmeye bir öneminin olmadığı, tromboliz dirençli olgularda ise ilk 24 saat NLO değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (18).

Lenfositlerin inflamasyon aracılığıyla beyin hasarını onardığını bildirenlerin yanı sıra lenfositlerin proinflamatuvar sitokinler ve sitotoksikite aracılığıyla iskemik beyne hasar verdiğini bildiren yayınlar da mevcuttur (19,20).

Akut iskemik inmede inflamatuvar araçlar ve lökositler ikincil beyin hasarına neden olup kötü prognozdan sorumludur. LMO akut iskemik inmede erken dönemde prognozu ön görmeye diğerlerine göre nispeten yeni bir belirleyicidir (21).

İskemik inmede prognozu ön görmeye rutin hematolojik parametrelerin her hastada

uygulanabilir, ucuz ve objektif sonuçları olması nedeniyle kullanımı artmaktadır. Ancak prognoz birçok faktörle ilişkili olduğundan hematolojik parametrelerin tek başına veya birlikte prognozu ön görmeye yeterli olmadığı değerlendirilmektedir (16).

Çalışmamızda akut iskemik inme tanısı ile nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılan hastalarda erken dönemde eksitus olanlar ile kliniğe alınarak taburcu edilen hastalar arasında cinsiyet, yaş ortalaması, etkilenen damar alanı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Yine karşılaştırdığımız hematolojik parametrelerden lökosit (nötrofil, lenfosit, monosit), hemoglobün, platelet, MPV, RDW arasında da her iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) ve lenfosit/monosit oranı (LMO) karşılaştırılmasında ise yalnızca LMO'da anlamlı farklılık saptandı. Lenfosit-monosit oranı (LMO:2.06±1.46, p=0.011) hastanede eksitus olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. Lenfosit/monosit oranının (LMO) ROC analizi yapıldığında prognoz tespitinde doğruluk oranı %54.5 bulundu.

Sonuç olarak akut iskemik inmede hastane döneminde düşük LMO'nun diğer faktörlerden bağımsız olarak kötü prognoz belirteci olabileceği sonucuna varıldı. Hastane mortalitesi ile birlikte erken ve geç dönem mortalite için de lenfosit/monosit oranı (LMO karşılaştırılmasıyla, uygulanan tedavilerin etkisinin değerlendirilmesi ile daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir. Çalışmamızın retrospektif, olgu sayısının az olması da kısıtlayıcı faktörler olarak değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.02.2020 tarih ve 19 kayıt numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

- Bennett DA, Krishnamurthi RV, Barker-Collo S, et al. The global burden of ischemic stroke: findings of the GBD2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:107-12.
- Türkiye İstatistik Kurumu. [İnternet]. 2018 yılı ölüm nedeni istatistiği, http://tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083.
- Petrovic-Djergovic D, Goonewardena SN, Pinsky DJ. Inflammatory disequilibrium in stroke. *Circ Res*. 2016;119:142-58.

4. Rodrigues SF, Granger DN. Leukocyte-mediated tissue injury in ischemic stroke. *Curr Med Chem*. 2014; 21: 2130–7.
5. Altintas O, Altintas MO, Tasal A, et al. The relationship of platelet-to-lymphocyte ratio with clinical outcome and final infarct core in acute ischemic stroke patients who have undergone endovascular therapy. *Neurol Res*. 2016;38(9):759-65.
6. Petrone AB, Eisenman RD, Steele KN, et al. Temporal dynamics of peripheral neutrophil and lymphocytes following acute ischemic stroke. *Neurol Sci*. 2019;40(9):1877-85.
7. Song SY, Hua C, Dornbors D 3rd, et al. Baseline red blood cell distribution width as a predictor of stroke occurrence and outcome: A comprehensive meta-analysis of 31 studies. *Front Neurol*. 2019;10:1237.
8. Herz J, Sabellek P, Lane TE, et al. Role of neutrophils in exacerbation of brain injury after focal cerebral ischemia in hyperlipidemic mice. *Stroke*. 2015;46:2916–25.
9. Zhu JY, Liu CC, Wang L, et al. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a multicenter retrospective study. *J Cancer*. 2017;8:737-43.
10. Kiris T, Celik A, Varis E, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the mortality in patients with ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Angiology*. 2017;3319716685480.
11. Liesz A, Suri-Payer E, Veltkamp C, et al. Regulatory T cells are key cerebroprotective immunomodulators in acute experimental stroke. *Nat Med*. 2009;15:192-9.
12. Ren H, Liu X, Wang L, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 26(11): 2595–602.
13. Bonifacic D, Toplak A, Benjak I, et al. Monocytes and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) as early predictors of disease outcome in patients with cerebral ischemic stroke. *Wien KlinWochenschr*. 2016;128:20-7.
14. Kim J, Song TJ, Park JH, et al. Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 464–7.
15. Kim JY, Park J, Chang JY, et al. Inflammation after ischemic stroke: the role of leukocytes and glial cells. *Exp Neurobiol*. 2016;25:241–51.
16. Luo Fan, Li Gui, Er-Qing Chai, et al. Routine hematological parameters are associated with short-and long-term prognosis of patients with ischemic stroke. *J Clin Lab Anal*. 2018;32:e22244.
17. Jing Zhang, Qingqing Ren, Yanlin Song, et al. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio in patients with acute ischemic stroke. *Medicine*. 2017; 96(45): e8624.
18. Pektezel MY, Yilmaz E, Arsava EM, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and response to intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(7):1853-9.
19. Xue J, Huang W, Chen X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic marker in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26:650–7.
20. Kim JY, Kawabori M, Yenari MA. Innate inflammatory responses in stroke: mechanisms and potential therapeutic targets. *Curr Med Chem*. 2014;21:2076–97.
21. Anrather J, Iadecola C. Inflammation and stroke: an overview. *Neurother*. 2016;13:661-70.

Karotid Cisim Tümörü: Olgu Sunumu

Carotid Body Tumor: Case Report

Serkan YAZMAN¹, Buğra HARMANDAR¹, Burak Can DEPBOYLU¹,
Kadir ARSLAN², Serkan Yaşar ÇELİK³

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Karotid cisim tümörleri, nöral krest hücrelerinden kaynaklanan nadir vasküler nöro-endokrin tümörlerdir. En sık baş boyun lokalizasyonunda olmakla birlikte vücudun farklı bölgelerinde de yerleşim gösterebilirler. Tüm baş boyun bölgesi tümörleri içinde % 0.6 oranında görülür ve %10 oranında otozomal dominant ailesel geçiş gösterirler. Genellikle tek taraflı yerleşim gösteren benign tümörler olmalarına karşın %3 oranında malign potansiyelleri de mevcuttur. Asemptomatik, yavaş büyüyen tümörlerdir. Ancak semptomatik hale geldiklerinde, komşu vasküler, nöral dokulara invazyon ve/veya bası yaptıklarında cerrahi olarak eksize edilmeleri gerekmektedir. Cerrahi eksizyonları Shamblin sınıflaması dikkate alınarak yapılır. Burada, Shamblin Tip II karotis cisim tümörlü olguda cerrahi stratejimiz ve operasyon sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Cerrahi Sonuçlar, Karotis Cisim Tümörü, Nörolojik Komplikasyon, Vasküler Komplikasyon

Abstract

Carotid body tumors are vascular-neuroendocrine tumors which caused by neural crest cells and are seen rarely. They are usually seen in the head neck localization but may also be located in different parts of the body. They take 0.6 % of all the head and neck tumors and show autosomal dominant familial transition of 10%. Although they are usually unilateral benign tumors, they have 3% malignant potential. They are asymptomatic, slow growing tumors. However, they must be surgically excised when they become symptomatic, invade and / or compress the nearby vascular and neural tissues. Their surgical excision are performed by considering the Shamblin classification. Here, we present our surgical strategy and operation results in a case with Shamblin Type II carotid body tumor.

Keywords: Carotid Body Tumor, Surgical Outcomes, Neural Complication, Vascular Complication

Giriş

Karotid cisim tümörleri vücudun farklı bölgelerinde yerleşim gösteren, nöral krest hücrelerinden kaynaklanan nadir vasküler nöro-endokrin tümörler olan paragangliomaların baş boyun lokalizasyonunda en sık saptananıdır (1). Tüm neoplazmlar içinde görülme sıklığı %0.03, baş boyun bölgesi tümörleri içinde %0.6'dır (2). Genellikle sporadik görülmelerine karşın %10 oranında otozomal dominant ailesel geçişleri bulunmaktadır. Paragangliomaların yaklaşık %30 'unda süksinat dehidrogenaz alt grup (SDH-A-B-C-D) gen mutasyonlarına rastlanmaktadır. Sıklıkla tek taraflı ve benign tümörler olmasına karşın %3 oranında maligniteye rastlanılabilir. SDHB gen mutasyonu saptanan hastalarda malignensi riski daha yüksek bulunmuştur (3). Karotis cisim paragangliomaları nadir görülen, asemptomatik, yavaş büyüyen ve genellikle iyi huylu tümörlerdir. Ancak etraf vasküler ve nörolojik dokulara invazyon

ve bası yapmaları nedeniyle saptandıklarında cerrahi olarak eksize edilmeleri gerekmektedir. Cerrahi planlama tümörün Shamblin sınıflamasından faydalanılarak yapılır. 1971 yılında Shamblin ve ark. karotis cisim tümörlerini internal karotis arter tutulma derecesine göre üç gruba ayırmışlardır. Tip 1'de internal karotis arter minimal tutulmuştur ve küçük çaplıdır. Tip 2'de ise karotis arter yapılı kısmen sarılmıştır ve tümör artere yapışmıştır. Tip 3'te tümör arteriyel yapıları tam olarak sarar. Damarsal ve nörolojik komplikasyonlar sıklıkla tip 2 ve tip 3'de görülmektedir (4).

Bu çalışmada, kliniğimizde opere edilen Shamblin tip 2 karotis cisim tümörlü bir olgudaki cerrahi stratejimiz ve operasyon sonuçlarını sunmayı amaçladık.

Olgu

Bu olgu sunumunun hazırlanması öncesinde hastanın aydınlatılmış yazılı onamı 15 Kasım 2018 tarihinde alınmıştır.

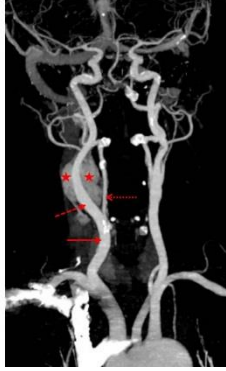
57 yaşında bayan hasta son 6 aydır boyun sağ tarafında yavaş büyüyen şişlik, baş dönmesi şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hastanın yapılan fizik muayenesinde boyunun sağ tarafında mandibula köşesinin altında, karotis arter trasesi üzerinde ele gelen, pulsasyon veren ve manipülasyonla arterden uzaklaştırılmayan en küçüğü 3x3 cm. çapında hareketsiz, sert, lastik kıvamlı kitle saptandı. Hastada herhangi bir nörolojik defisit saptanmadı. Hastaya çekilen doppler ultrasonografide sağda ana karotis arter

	ORCID No
Serkan YAZMAN	0000-0002-6035-1123
Buğra HARMANDAR	0000-0002-7487-1779
Burak Can DEPBOYLU	0000-0001-5813-7833
Kadir ARSLAN	0000-0001-6986-2053
Serkan Yaşar ÇELİK	0000-0001-6557-1451

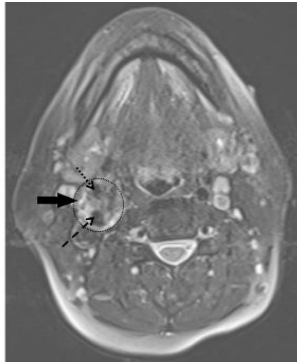
Başvuru Tarihi / Received: 14.01.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 24.04.2019

Adres / Correspondence : Serkan YAZMAN
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : drserkanyazman@gmail.com

bifürkasyonu ile internal karotis arter ve external karotis arter proximal kesimi düzeylerinde tanımlanan, bu vasküler yapıları çevreleyen, yaklaşık 3,5x3x2 cm. boyutlarında ölçülen, Doppler ultrasonografik bakıda yoğun kanlanma gösteren solid hipoeoik kitle lezyonu saptandı. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR) anjiyografi görüntüleme yöntemleri uygulandı (Resim 1 ve 2).



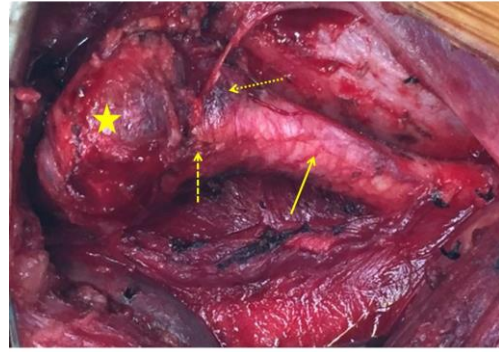
Resim 1. Karotis cisim tümörünün BT angiografi görüntüsü. Resimde, ana karotis arter (düz ok), internal karotis arter (çizgili ok), external karotis arter (noktalı ok) ve karotis cisim tümörü (yıldız) görülmektedir.



Resim 2. Karotis cisim tümörünün MR angiografi görüntüsü. Resimde, internal karotis arter (çizgili ok), external karotis arter (noktalı ok) ve karotis cisim tümörü (noktalı daire-kalın ok) görülmektedir.

MR anjiyografi ve BT anjiyografi sonucunda sağ karotid bifürkasyon düzeyinde vasküler yapıları saran 34x35 mm. kitlesel lezyon saptandı. Shamblin sınıflamasına göre tip 2 karotis cisim tümörü olarak değerlendirildi. Preoperatif dönemde hastada fonksiyonel olarak aktif tümör olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kanda katekolamin seviyelerine bakıldı ve normal sınırlar arasında olduğu tespit edildi. Aile öyküsü sorgulandı herhangi bir baş boyun tümörü öyküsüne rastlanmadı. Preoperatif hazırlıkları tamamlanan hasta genel anestezi eşliğinde operasyona alındı. Cerrahi yaklaşım için lezyon tarafındaki angulus mandibula alt ucu ile klavikulanın 1/3 medial kenarı arasında, sternokleidomastoid kasın ön kenarına paralel insizyon yapıldı. Cilt ve cilt altı dokular geçildikten sonra, sternokleidomastoid kası laterale deviyeye edilerek ana karotis arter ve dalları eksplere

edildi. Vagus ve Hipoglossal sinirler açığa çıkarılarak rezeksiyon aşamasında zarar görmemeleri için teyplerle dönülerek cerrahi sahadan uzaklaştırıldı (Resim 3).



Resim 3. Karotis cisim tümörünün N. Vagus ile N. Hipoglossal sinirler açığa çıkarılarak rezeksiyon aşamasında zarar görmemeleri için teyplerle dönülerek cerrahi sahadan uzaklaştırıldıktan sonraki intraoperatif görüntüsü. Resimde, ana karotis arter (düz ok), internal karotis arter (çizgili ok), external karotis arter (noktalı ok) ve karotis cisim tümörü (yıldız) görülmektedir.

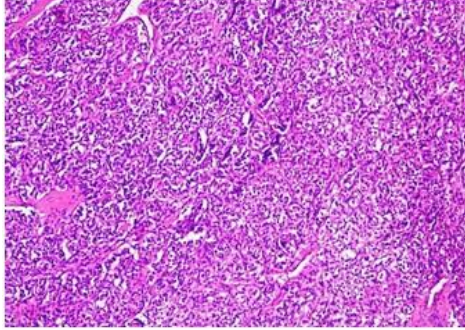
Ana karotis arter, internal ve eksternal karotis arterler tek tek teyplerle dönülerek kontrol altına alındı. Shamblin sınıflamasına göre tip 2 olan olguda disseksiyona karotis arter bifürkasyonundan başlandı. Öncelikle internal karotis arter daha sonra eksternal karotis arter tümörden dikkatle diseksiyon edilerek ayrıldı. Tümör karotis bifürkasyon posteriorundan da dikkatle diseksiyonu tamamlanarak eksize edildi (Resim 4).



Resim 4. Karotis cisim tümörünün eksizyonunun tamamlanması sonrası karotis arterler ve bifürkasyonun intraoperatif görüntüsü. Resimde, ana karotis arter (düz ok), internal karotis arter (çizgili ok), external karotis arter (noktalı ok) görülmektedir.

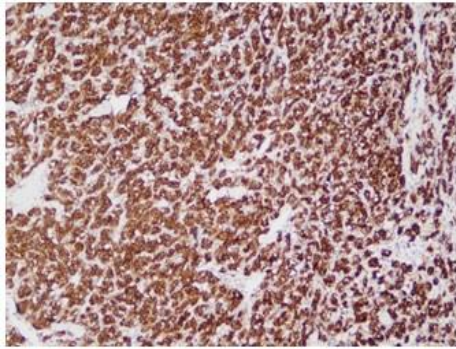
Boyun bölgesinden 2 adet lenf nodu diseksiyonu yapıldı ve çıkarılan tümör dokusu ile birlikte patolojiye gönderildi. Ameliyat süresince arteriyel kan akımı klempe edilerek kesintiye uğratılmadı, şant kullanılmadı ve bu sebeple heparinizasyon yapılmadı. Operasyon süresince toplam 400cc kanama oldu. Hastada postoperatif herhangi bir kanama ve diğer drenaj saptanmadı. Postoperatif nörolojik muayenesinde dilde hafif motor defisit saptandı ancak bu bulgu 48 saat içerisinde tamamen geriledi. Bu minör nörolojik hasar dışında nöro-

patoloji meydana gelmedi. Eksize edilen kitlenin patolojik incelemesinde vasküler yapılardan zengin stromada, gruplar ve yer yer adacıklar (zellballen) oluşturmuş, geniş eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu hücreler izlendi (Resim 5).

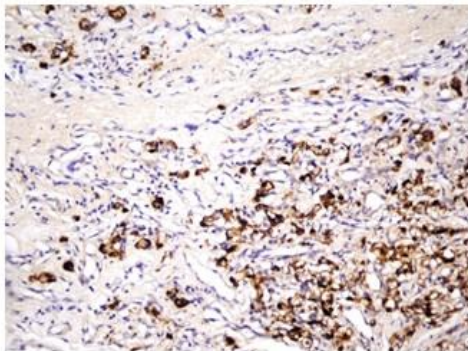


Resim 5. Vasküler yapılardan zengin stromada, gruplar ve adacıklar (zellballen) oluşturmuş, geniş eozinofilik sitoplazmalı, oval-yuvarlak hiperkromatik nükleuslu hücreler (Hematoxylin-eozin x 100).

Yapılan çok sayıda kesitlerde mitoz izlenmedi. İmmunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde Sinaptofizin difüz pozitif (Resim 6), S100 ile sustentaküler hücrelerde boyanma izlendi (Resim 7). Histomorfolojik ve immunohistokimyasal bulgular benign paraganglioma (karotid cisim tümörü) ile uyumlu olarak değerlendirildi. Postoperatif 1. ay kontrollerinde fizik muayenesi ve nörolojik muayenesi olağandı. Hastamız 6 aylık periyotlarla takip edilmektedir.



Resim 6. Sinaptofizin ile difüz sitoplazmik boyanma gösteren tümör hücreleri (Sinaptofizin x100).



Resim 7. S100 ile sitoplazmik boyanma gösteren sustentaküler hücreler (s100 x 200).

Tartışma

Genellikle asemptomatik kitle nedeni ile klinik başvurusu olan karotis cisim tümörleri, zamanla büyüyerek lokal gerilme ve çevre dokulara bası ile bölgesel ağrıya, sinirlere bası nedeniyle disfaji, odinofaji, ses kısıklığı veya diğer sinir defisitleri gibi ilerleyici semptomlara, karotis arter basısına bağlı serebral iske mi, senkop veya bradikardiye neden olabilirler (5). Hormonal olarak aktif tümörler flushing, çarpıntı, hipertansiyon atakları ve baş ağrısı gibi semptomlar gösterebilirler. Bu sebeple hastanın yaşı, semptomları, tümörün boyutu, büyüme hızı ve hastanın genel durumu değerlendirilip, ilk olarak cerrahi tedavi seçeneği düşünülmelidir. İlave patolojileri nedeniyle cerrahi açıdan yüksek riskli hastalarda, kitlenin yerleşimi kafa tabanı ve beyin dokusu ile ilişkisi açısından cerrahi girişim yapılamayacak hastalarda ve patolojik tanıda malignite rastlanan hastalarda kitlenin bası etkisini azaltmak amaçlı alternatif bir tedavi yöntemi olarak radyoterapi uygulanmaktadır (6).

Boyun ultrasonografi ve doppler ultrasonografi noninvaziv yöntem olarak ilk tanıda sıklıkla kullanılmaktadır. BT ve MR anjiyografiden tümörün vasküler yapısını, karotis arter ve etraf dokular ile ilişkisini değerlendirmede faydalıdır. Preoperatif dönemde, tümörün vaskülarizasyonunu ve intraoperatif kanamayı azaltmak, tümörün karotis arterler ile ilişkisini değerlendirmek, serebral dolaşımın yeterliliğini değerlendirmek ve balon oklüzyon testi yapmak amacıyla konvansiyonel anjiyografi kullanılabilir (7). Tanı ve ayırıcı tanı amaçlı biyopsi kanama riskinin yüksek olması nedeni ile kontraendikedir. Hormonal olarak aktif tümörlerde idrarda metanefrin ve kanda katekolamin seviyelerine bakılabilir (8).

Shamblin 3 tipi ve büyük çaplı tümörlerde cerrahi kanamayı azaltmak, tümör kitlesini küçültmek amacıyla operasyondan 24-48 saat önce çeşitli teknikler ile özellikle karotis arterin ascendan farengal dalına embolizasyon uygulandığını belirten yayınlar mevcuttur. Fakat preoperatif embolizasyona bağlı gelişen serebral iske mi olguları ve embolizasyona sekonder bölgesel enflamasyon, buna bağlı cerrahi girişim zorluklarını bildiren çalışmalar neticesinde embolizasyon gerekliliği açısından tam bir fikir birliği sağlanamamıştır (9-10). Bu olguda mevcut tümörün Shamblin tip 2 olması nedeniyle preoperatif embolizasyon planlanmadı.

Karotis cisim tümörlerinin çıkarılması esnasında masif kanama, vasküler yaralanma veya sinir hasarına bağlı nörolojik defisitler gelişebilir. Özellikle Shamplin tip 2-3 ve büyük çaplı (>4cm.) tümörlerde diseksiyon esnasında gelişen karotis arter yaralanmaları veya tümör dokusu ile birlikte karotis arter çıkarılması gereken durumlarda rekonstrüksiyon gerekmektedir. Karotis arter

rekonstrüksiyonu basit proximal ve distal klepleme eşliğinde veya okluzyon süresi uzun olacaksa karotis şanti kullanılarak yapılabilir (11). Karotis cisim tümörü operasyonları sonrası kranial sinir felci özellikle N. Vagus, N. Hypoglossus ve N. Glossopharygeus yaralanma oranları %20-40 arasındadır. Hastaların %20'sinde nörolojik defisit kalıcıdır. Kranial sinirlerin diseksiyonu esnasında oluşan minör yaralanmalar ve bölgesel ödeme bağlı geçici yutma güçlüğü, ses kısıklığı, dilde motor kusurlar saptanabilir (12). Bizim hastamızda da postoperatif dilde hafif motor defisit saptandı ancak bulgu 48 saat içinde tamamen geriledi.

Sonuç olarak, karotis cisim tümörleri nadir karşılaşılan, sıklıkla benign tümörlerdir. Tümör dokusunun karotis arter ve kranial sinir ile olan ilişkilerinden kaynaklanabilecek komplikasyonların önlenmesi amaçlı inoperable duruma gelmeden saptandıkları anda uygun hastalarda tam cerrahi eksizyonlarının yapılması gerekmektedir. Cerrahi girişim öncesi Shamblyn sınıflaması dikkatlice yapılmalıdır. Özellikle tip 2-3, büyük çaplı tümörlerde olası komplikasyonları minimize etmek adına gerekli görüntüleme yöntemlerinden ve preoperatif embolizasyon gibi ek girişimlerden faydalanılabilir.

Hasta Onamı: Hasta onamı 15.11.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Mendenhall WM, Amdur RJ, Vaysberg M, Mendenhall CM, Werning JW. Head and neck paragangliomas. *Head Neck*. 2011;33:1530-34.
2. Lee JH, Barich F, Karnell LH, et al. American College of Surgeons Commission on Cancer; American Cancer Society: National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer*. 2002;94:730-7.
3. Fruhmant J, Geigl JB, Konstantiniuk P, Cohnert TU. Paraganglioma of the carotid body: treatment strategy and SDH-gene mutations. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;45(5):431-6.
4. Shamblyn WR, Remine WH, Sheps SG. Carotid body tumor (chemodectoma). *Clinicopathologic analysis of 90 cases*. *Am J Surg*. 1971;122:732-9.
5. Ropper AH, Brown RH. Carotid Body Tumor (Paraganglioma). In: Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. McGraw Hill, New York, 2005: 574.
6. Budincevic H, Piršic A, Bohm T, et al. Carotid body tumor as a cause of stroke. *Intern Med*. 2016;55(3):295-8.
7. Sanlı A, Oz K, Ayduran E, et al. Carotid body tumors and our surgical approaches. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 64:158-61.
8. Abdelhady K, Durgam S, Orza D, Massad MG. Left atrial and carotid body paraganglioma. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(4):323-5.
9. Power AH, Bower TC, Kasperbauer J, et al. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *J Vasc Surg*. 2012;56(4):979-89.
10. Cobb AN, Barkat A, Daungjaiboon W, et al. Carotid body tumor resection: Just as safe without preoperative embolization. *Ann Vasc Surg*. 2018;46:54-9.
11. Davila VJ, Chang JM, Stone WM, et al. Current surgical management of carotid body tumors. 2016;64(6):1703-10.
12. Amato B, Serra R, Fappiano F, Rossi R, et al. Surgical complications of carotid body tumors surgery: a review. *Int Angiol*. 2015;34(6 Suppl 1):15-22.

Kistik Servisit: Olgu Sunumu

Cystic Cervicitis: A Case Report

Bünyamin GÜNEY¹, Murat Yunus ÖZDEMİR¹, Ahmet Akın SİVASLIOĞLU²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Serviksin enfeksiyonu (servisit) kadınlarda en sık görülen jinekolojik hastalıklardan birisidir. Her yaşta görülebildiği gibi özellikle cinsel yönden aktif üreme çağındaki kadınlarda sık görülür. Bu hastalarda erken tanı önemli olup tedavi edilmeyen olgularda ilerleyen dönemde gelişen fibrozise sekonder infertilite sık görülür. Pelvik MR görüntüleme, kistik servisit hem tanı hem de ayırıcı tanısında belirgin önem taşımaktadır. Bu makalede, tipik klinik ve radyolojik bulgulara sahip kistik servisit olgusunun radyolojik görüntüleme bulgularını ve ayırıcı tanısını literatür eşliğinde sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Adenoma Malignum, Kistik Servikal Lezyonlar, Kistik Servisit, MRI, Vajinal Akıntı

Abstract

Cervical infection (cervicitis) is one of the most common gynecological diseases seen in women. It can be seen at all ages, especially in sexually active reproductive aged women. In these patients, early diagnosis is important and infertile secondary to fibrosis is common in patients who are not treated. Pelvic MR imaging is of significant importance in both the diagnosis and the differential diagnosis of cystic cervicitis. In this article, we present the radiological imaging findings and differential diagnosis of cystic cervicitis with typical clinical and radiological findings in the light of literature.

Keywords: Adenoma Malignum, Cystic Cervical Lesions, Cystic Cervicitis, MRI, Vaginal Discharge

Giriş

Kistik servisit; vajinal akıntı, pelvik ağrı ve vajinal kaşıntı şikâyetlerine sebep olan serviksin benign hastalıklarından birisidir (1). İlerleyen dönemlerde tedavi edilmezse fibrozise sekonder servikal kanal darlığına ve infertiliteye neden olabilir. Bu nedenle erken tanı ve tedavi bu hastalık için önem taşımaktadır. Kistik servisit ayırıcı tanısında benign serviks lezyonları(Naboth kisti, endoservikal hiperplazi), malign serviks lezyonları (adenoma malignum, skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom) ve bazı adneksiyel kitleler bulunur. Tanımlanan lezyonların ayırıcı tanısında MR görüntüleme büyük önem taşımaktadır. Bu makalede tipik klinik bulgulara sahip, reproduktif dönemdeki genç kadın hastanın radyolojik görüntüleme bulgularını ve ayırıcı tanısını literatür eşliğinde sunuyoruz.

Olgu

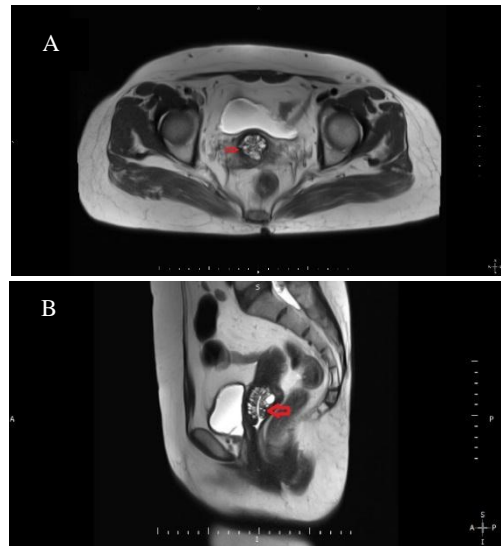
Hasta onamı 03.04.2018 tarihinde alınmıştır. Kadın Doğum polikliniğine seröz jel tarzında vajinal akıntı ve pelvik ağrı şikâyeti ile başvuran 48 yaşında kadın hastanın fizik muayene bulguları normaldi. Hasta yapılan transvajinal ultrasonda servikte birkaç adet kist dışında belirgin patoloji izlenmedi.

ORCID No
Bünyamin GÜNEY 0000-0002-0853-4184
Murat Yunus ÖZDEMİR 0000-0002-7192-5110
Ahmet Akın SİVASLIOĞLU 0000-0003-0422-0871

Başvuru Tarihi / Received: 26.02.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 13.05.2019

Adres / Correspondence : Murat Yunus ÖZDEMİR
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : yunusozdemir@mu.edu.tr

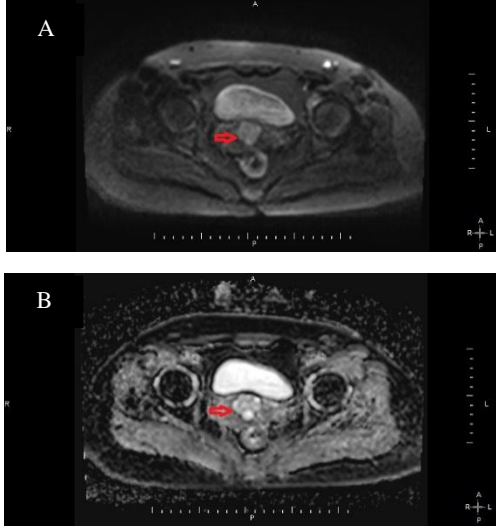
Benzer şikâyetlere neden olabilen adneksiyel kökenli tümöral patolojilerin ve serviks lokalizasyonlu tümörlerin ekarte edilebilmesi için olguya pelvik MR tetkiki ile over tümörü markırlarının saptanması için laboratuvar tahlili istendi. Laboratuvar tahlili sonucunda saptanan CA-125 değeri 11.36 İÜ, CA-15-3 değeri 15.7 İÜ, CA-19-9 değeri 0.6 İÜ ve CEA:1.62 İÜ bulundu. Saptanan değerler normal olup over tümör markırlarında artış gözlenmedi. Olgunun Pelvik MR tetkikinde; uterus serviks düzeyinde ince septasyonlar içeren 28x30 mm boyutlarında multiloküle kistik kitle lezyon izlendi (Resim 1).



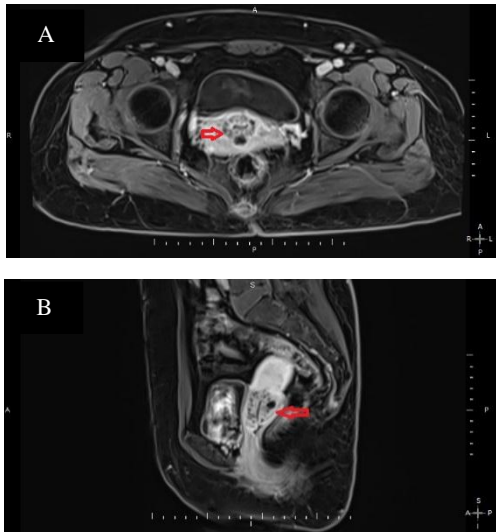
Resim 1. A) Uterus serviks düzeyinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntüde hiperintens sinyal özellikleri gösteren septalı, multiloküle kistik kitle lezyon. B) Kistik kitlenin T2 ağırlıklı sagittal görüntüsü.

Tanımlanan lezyonda bulunan kistlerin santral kesimlerinde difüzyon kısıtlanması izlenmezken (Resim 2), kontrastlı görüntülerde kistlerin

çevresinde periferik irregüler kontrastlanmalar gözlenmekteydi (Resim 3). Lezyonda kontrastlanma oluşturan solid komponent gözlenmedi. Her iki tubaovarian lojda kitle izlenmedi. Tanımlanan MRG bulguları ve klinik bulgular (kronik vajinal seröz jel akıntı) kistik servisit için tipik olduğu için hastaya kistik servisit tanısı konuldu ve tedavi başlandı.



Resim 2. A) Difüzyon ağırlıklı aksiyel görüntüde (b=1000) lezyonda tümöral difüzyon kısıtlanması mevcut değildir. B) ADC görüntüde multiloküle kistik lezyondaki normal difüzyon özelliği ve hiperintens sinyal özellikleri izlenmekte.



Resim 3. A-B) Postkontrast yağ baskılamalı T1 ağırlıklı aksiyel ve sagittal görüntülerde lezyon kontrast tutulumu oluşturan herhangi bir solid komponent içermiyor.

Tartışma

Kistik servisit vajinal akıntı, pelvik ağrı ve vajinal kaşıntı şikâyetlerine sebep olan serviksın benign hastalıklarından birisidir (1). İlerleyen dönemlerde tedavi edilmezse fibrozise sekonder

servikal kanal darlığına ve infertiliteye neden olabilir (2). MR görüntülerinde serviks merkezî olarak yer alan yuvarlak, multikistik lezyonlar olarak görünür. Bu lezyonlar tipik olarak T2 ağırlıklı MR görüntülerde hiperintens olarak görünür. Hemoraji veya enfeksiyon nedeniyle T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensten hiperintense değişebilir (1,3). Solid komponent içermemesi ile kliniği aynı olan adenoma malignumdan ayrılır.

Serviksın multikistik lezyonları benign lezyonlardan malign lezyonlara kadar geniş bir hastalık grubudur. Kistik servisit semptomları gereği Naboth kisti, endoservikal hiperplazi, adenoma malignum, skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinom ile karışabilmektedir. Bu lezyonları ayırt etmeye yardımcı olabilecek bazı klinik ve görüntüleme bulguları mevcuttur. Malign lezyonlar görüntüleme yöntemlerinde ön planda solid bileşen içermesi ve stromal invazyon yapması ile tanınırlar (1-3). Polikliniğe vajinal seröz, jel şeklinde akıntı ve pelvik ağrı şikâyeti ile başvuran olgumuzda da solid komponent içermeyen multiloküle servikal kistler mevcuttu.

Naboth kisti, sıklıkla rastlantısal olarak bulunan serviksın neoplastik olmayan lezyonlarından birisidir. Çoğunlukla asemptomatiktir ve jel tarzı vajinal akıntıya sebep olmaz. Kronik inflamasyon, doğum ve hafif travmadan sonra oluşabilir. Tek veya çoklu, birkaç milimetreden 4 cm'ye kadar olabilen servikal kistler izlenir (1,2). T2 ağırlıklı serilerde hiperintensdir. Solid komponent içermeyiz.

Endoservikal hiperplazi, endoservikal mukozanın kalınlaşmasına neden olan benign bir hastalıktır. Yaygın olarak oral progesteron ajanları kullanan ve üreme çağındaki hastalarda görülür (1,2). Kistik değişiklikler olabilir veya olmayabilir, nadiren solid komponent içerebilir. Diğer benign lezyonlar gibi T2 ağırlıklı serilerde hiperintens olarak görülürler (4).

Adenokarsinom, endoservikal bezlerin kolumnar epitelinden köken alan ve tüm serviks karsinomlarının %10-15'ini oluşturan alt tipidir (2). Çoğunlukla genç kadınlarda (<35 yaş) etkilemektedir (5). Semptomlar postkoital kanama, düzensiz kanamalar, kötü kokulu vajinal akıntı ve ağrıdır. En önemli risk faktörü HPV'dir. MRG T2 ağırlıklı görüntüleme yöntemlerinde endoservikal kanalda yüksek sinyal yoğunluğu olan solid, kistik ve mikst servikal kitle olarak görünür. Tipik olarak submukozal yerleşimi nedeniyle endoservikal epitel korunur (1,3). Skuamöz hücreli karsinom ise skuamökolumnar bileşkedeki köken alır. Genellikle genç kadınlarda görülür (ortalama başlangıç yaşı 45). En önemli risk faktörü HPV'dir (6). Semptomları ön planda vajinal kanama ve akıntıdır. MR görüntülerinde T2 ağırlıklı serilerde orta-yüksek düzeyde sinyal yoğunluğuna sahiptir. Gerek adenokarsinom gerekse skuamöz hücreli karsinom MRG özelliklerinden dolayı kistik servisit ayrıntı tanısına girmez.

Adenoma malignum, serviksin ender görülen bir müsinöz adenokarsinom varyantıdır ve kistik servisit ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (7). Bu varyant tümör minimal sapma tümörü olarak da bilinir. Prevalansı tüm adenokarsinomların %3'üdür (2). En sık semptomları menometroraji ve vajinal akıntıdır. Yapılan çalışmalar ve yayınlar, Peutz Jeghers sendromu ile birlikte overin müsinöz tümörleri ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir (1,8).

Görüntüleme yöntemlerinde stromal invazyon ve solid komponent içeren multikistik bir lezyon olarak izlenmektedir. Bu lezyonlar MR görüntülerinde T2 ağırlıklı hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde izointens sinyal özelliklerine sahiptirler. Kistik servisit ile aynı kliniğe sahip olsalarda kontrastlı MR görüntüleme de kontrast tutan solid bileşen içermeleriyle ayırıcı tanı yapılır. Alba Castan Senar ve arkadaşları makalelerinde belirttiği üzere stroma invazyonu ve solid komponent içeren multikistik bir servikal lezyon difüzyon görüntülerde kısıtlama göstermiyorsa adenoma malignum için anlamlıdır (8).

Sonuç olarak serviksin multiloküler kistik lezyonları benignen maligne geniş bir hastalık grubudur. Hastaların şikayetleri benzer olup vajinal akıntı ve pelvik ağrıdır. Çoğunlukla malign lezyonlarda, kontrastlı serilerde solid komponent içeren karakteristik görüntüleme bulguları bildirilmiştir. Radyoloğun rolü servikste bulunan multikistik lezyonun spektrumunun tanımlanmasını

sağlamak ve görüntüleme, klinik özellikleri ile birlikte malign lezyonu benignen ayırt etmektir. Böylece gereksiz radikal cerrahi önenebilir (7).

Hasta Onamı: Hasta onamı 03.04.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Olivette JM, Muinov L. Cystic Cervicitis: A case report and literature review of cystic cervical lesions. J Compu Assist Tomogr. 2016;40:564-6.
2. Park SB, Lee JH, Lee YH, Song MJ, Choi HJ. Multilocular cystic lesions in uterine cervix: Broad spectrum of imaging features and pathologic correlation. AJR. 2010;195:517-23.
3. Graef M, Karam R, Juhan V, et al. High signals in the uterine cervix on T2-weighted MRI sequences. Eur Radiol. 2003;13:118-26.
4. Sala E, Wakely S, Senior E, Lomas D. MRI of malignant neoplasms of the uterine corpus and cervix. AJR. 2007;188:1577-87.
5. Okamoto Y, Tanaka Y, Nishida M, et al. Pelvic imaging: multicystic uterine cervical lesions. Can magnetic resonance imaging differentiate benignancy from malignancy? Acta Radiol. 2004;45:102-8.
6. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. Br J Cancer. 2004; 90(9):1787-91.
7. Park SB, Lee JH, Lee YH, et al. Adenoma malignum of the uterine cervix: imaging features with clinicopathologic correlation. Acta Radiol. 2013;54:113-20.
8. Alba Castan Senar, Blanca Pano, Adela Saco, Carlos Nicolau. Magnetic resonance imaging of adenoma malignum of the uterine cervix with pathologic correlation: a case report. Radiol Case Rep. 2016;11:323-7.

Atipik Yerleşimli Kutanöz Larva Migrans Olgusu

A Case of Cutaneous Larva Migrans with Atypical Involvement

Şule GÖKŞİN¹, Sadrettin AKSOY¹, Şeniz DUYGULU¹

¹Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli

Öz

Kutanöz larva migrans (KLM) köpek veya kedi kancalı kurdu larvalarının deriye girerek epidermis içinde ilerlemesi ile ortaya çıkan, kaşıntılı, serpiginöz kutanöz lezyonla karakterize helmintik enfeksiyonlardan biridir. KLM'nin en sık sebebi ancylostoma braziliensistir. Tropikal ve subtropikal coğrafi bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde görülen vakaların çoğu, bu endemik bölgelere seyahat etmiş kişilerdir. Lezyonlar genellikle ayakta yerleşmekle birlikte nadiren atipik lokalizasyonlar (genital bölge, kafa derisi, kornea ve gövde) da karşımıza çıkabilmektedir. 26 yaş erkek hasta hastanemiz deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine göbek etrafında kızarıklık ve geceleri artan kaşıntı şikâyetiyle başvurdu. Hastanın 2 ay önce Tayland seyahati sırasında hostelde konaklama öyküsü vardı. Deriye temas eden madde öyküsü yoktu. Dış merkezde skabiyeze yönelik verilen permetrin ve kükürt tedavilerine yanıt alınamamıştı. Alınan deri biyopsisinde enfeksiyöz etyoloji yönünde sonuç çıkması sonrası etiyoloji araştırılması açısından merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde göbek sağ tarafında deriden kabarık, serpiginöz, eritemli lezyon mevcuttu. Ayrıca saçlarda sirkeler ve kalçada eritemli papüller vardı. Diğer fizik muayene bulguları ve kan tetkikleri normaldi. Hastaya kutanöz larva migrans ve pedikülozis kapitis tanıları konuldu. KLM için kriyoterapi uygulandı 400mg/gün oral albendazol (5 gün, 400 mg/gün) verildi. Pedikülozis için topikal permetrin tedavisi başlandı. 3 hafta sonra kontrol muayenesinde saçlı derideki pedikülozisin iyileştiği ve KLM'ye ait cilt lezyonlarının postinflamatuar hiperpigmentasyonla iyileştiği gözlemlendi. Skabiyeze tedavisine dirençli olgularda tropikal ülkelere seyahat öyküsü de varsa, atipik tutulumu da olması sebebiyle KLM tanısı da akla getirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Atipik, Kutanöz, Larva Migrans, Skabiyeze

Abstract

Cutaneous larva migrans (CLM) is one of the helminthic infections which is caused by penetration of the skin by canine or feline ancylostoma larvae and is characterized by the lesions with pruriginous, and serpiginous cutaneous eruption. The main species of CLM is ancylostoma braziliensis. It is mostly seen in tropical and subtropical regions. Most of the cases that are seen in developed countries are the patients who travel to these endemic regions. Even though the lesions are usually seen in foot, atypical localization (genital region, scalp, cornea and trunk) can be rarely encountered. A twenty-six-year-old male patient was admitted to our outpatient clinic with serpiginous erythematous cutaneous eruption in his abdomen and pruritus, which increased especially at night-time. There was a history of the patient about accommodating in a hostel during Thailand trip two months ago. There was no skin contact of any substance in our patient. Permethrin and sulphur treatments for scabies in this patient were received no response in another health center. The patient was forwarded to our clinic in order for the investigation of etiology after the result of infectious origin in his skin biopsy. In physical examination of the patient, there was a serpiginous erythematous cutaneous eruption raised from the skin in his abdomen. Additionally, there were erythematous papules on his buttock and lice in his hair. Another physical sign of the patient and laboratory tests were normal. The patient was diagnosed with CLM and pediculosis capitis. Cryotherapy was used and oral albendazole (Five days in dose of 400 mg/day) was given for the treatment of CLM. Permethrin was given for the treatment of pediculosis capitis. Pediculosis capitis was recovered completely 3 weeks later during a follow up period, the skin lesions of CLM were healed with postinflammatory pigmentation. In case there is a history of a patient about travelling to tropical countries in the cases of scabies treatment, a diagnosis of CLM should be kept in mind due to atypical involvement.

Keywords: Atypical, Cutaneous, Larva Migrans, Scabies

Giriş

Kutanöz larva migrans (KLM) köpek veya kedi kancalı kurdu larvalarının deriye girerek epidermis içinde ilerlemesi ile ortaya çıkan, kaşıntılı, serpiginöz kutanöz lezyonla karakterize helmintik enfeksiyonlardan biridir (1). KLM'nin en sık etkeni ancylostoma braziliensistir (2). Tropikal ve subtropikal coğrafi bölgelerde yaygın olarak görülmektedir (3). Gelişmiş ülkelerde görülen vakaların çoğu, bu endemik bölgelere seyahat etmiş kişilerdir (2). Lezyonlar genellikle ayakta

yerleşmekle birlikte nadiren atipik lokalizasyonlar (genital bölge, kafa derisi, kornea ve gövde) da karşımıza çıkabilmektedir (4-6).

Biz burada ülkemizde nadir görülen ve atipik yerleşimli KLM olgusunu sunmak istedik.

Olgu

Hasta onamı 15.11.2018 tarihinde alınmıştır. 26 yaş erkek hasta hastanemiz deri ve zührevi hastalıklar polikliniğine göbek etrafında kızarıklık ve geceleri artan kaşıntı şikâyetiyle başvurdu. Hastanın yaklaşık 2 ay önce Tayland seyahati sırasında hostelde konaklama öyküsü vardı. Deriye temas eden madde öyküsü yoktu. Dış merkezde skabiyeze yönelik verilen permetrin ve kükürt tedavilerine yanıt alınamamıştı. Alınan deri biyopsisinde enfeksiyöz etyoloji yönünde sonuç çıkması sonrası etiyoloji araştırılması açısından merkezimize yönlendirilmişti. Hastanın fizik muayenesinde göbek sağ tarafında (Resim 1) deriden kabarık, serpiginöz, eritemli lezyon

ORCID No
Şule GÖKŞİN 0000-0001-8647-4298
Sadrettin AKSOY 0000-0001-5324-3469
Şeniz DUYGULU 0000-0003-0426-6685

Başvuru Tarihi / Received: 07.03.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 15.04.2019

Adres / Correspondence : Şule GÖKŞİN
Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Denizli
e-posta / e-mail : sule.goksin@hotmail.com

mevcuttu. Ayrıca saçlarda sirkeler ve kalçada eritemli papüller (Resim 2) vardı. Diğer fizik muayene bulguları ve kan tetkikleri normaldi. Hastaya kutanöz larva migrans ve pedikülozis kapitis tanıları konuldu. KLM için kriyoterapi uygulandı 400 mg/gün oral albendazol (5 gün) verildi. Pedikülozis için topikal permetrin tedavisi başlandı. 3 hafta sonra kontrol muayenesinde saçlı derideki pedikülozisin izlenmediği ve KLM'ye ait cilt lezyonlarının postinflamatuvar hiperpigmentasyonla (Resim 3) iyileştiği tespit



Resim 1. Göbek sağ tarafında bulunan cilt lezyonunun tedaviden önceki görüntüsü



Resim 2. Kalçadaki cilt lezyonlarının görüntüsü edildi.



Resim 3. Tedavi sonrası göbek sağ tarafındaki cilt lezyonunun postinflamatuvar hiperpigmentasyonla iyileşme görüntüsü

Tartışma

KLM, *ancylostoma braziliensis* gibi kedi, köpek kancalı kurtlarının larvaları ile oluşur (1-2). Larvalar gevşek, nemli toprakta ve 23-30°C sıcaklıkta gelişimlerini tamamlarlar (7). Enfekte toprakla temas süresi ve kontaminasyonun derecesi hastalığın

oluşumu ile direkt olarak ilgilidir (7). Larva, toprakla temas ile insan cildine tutunur, proteaz ve hyaluronidaz salgılayarak epidermis içine penetre olur ve kolayca ilerler. Ancak *ancylostoma braziliensis* larvalarının spesifik kollejenaz enzimleri olmaması nedeniyle dermise erişebilme kabiliyetleri yoktur, bu yüzden epidermis içinde ilerleyerek patognomonik serpiginöz yollar oluştururlar (8). Bu lezyonlar sıklıkla, ayak, el ve kalça gibi enfekte toprakla rastlantısal olarak temas olasılığı yüksek olan vücut bölümlerinde bulunur. Karın bölgesi, meme, göğüs, saçlı deri ve genital bölge çok az sıklıkla tutulan atipik lokalizasyonlardır (4-6). Olgumuzda da atipik yerleşim yerlerinden olan karın bölgesinde patognomonik serpiginöz lezyonları gözlemledik.

Larval penetrasyon sonrası 10-15 gün sonra oluşan şiddetli kaşıntı başlıca semptomdur. Şiddetli kaşıntının sebebi larvalar tarafından salgılanan enzimlerin neden olduğu şiddetli enflamasyondur. Şiddetli kaşıntıyı takiben, günde 2 mm. - 2 cm. arasında ilerleyen, 2 - 4 mm. genişliğinde olabilen eritematöz, ciltten kabarık, serpiginöz yollar görülür (9). Olgumuzun şiddetli kaşıntısı olması ve pedikülozis kapitis varlığı, skabiyezin pedikülozis ile görülme olasılığının bulunması, daha öncesinde skabiyez tedavisi almasına neden olmuştu. Ancak fizik muayenede tipik serpiginöz eritematöz lezyonların görülmesi ve olgumuzda subtropikal bölgeye seyahat anamnezi olması KLM tanısını akla getirmiştir.

Ülkemizde KLM ender olarak görülmektedir. Ülkemizden bildirilen KLM olgularının çoğunda halen, subtropikal ve tropikal bölgelere seyahat öyküsü mevcuttur. Bizim olgumuzda da Tayland seyahati öyküsü mevcuttu. Ancak, ülkemizde dış ülkelere seyahat öyküsü olmayan hastalarda da KLM görülmeye başlanmıştır. İklim değişikliğinin etkileri nedeniyle artık larvalar toprakta yaşam döngüsünü tamamlayabilmektedirler. Çalışkan ve ark., Batı Karadeniz bölgesinden, enfekte toprak ile temasla KLM gelişen 3 olguyu bildirmişlerdir (3,4). Tanıda anamnez, klinik bulgular ve tanıyı akla getirmek önemlidir. Biz de tanıyı fizik muayene ve anamnez ile koyduk.

Hastalık, larvaların 1-2 ay içinde ölmesiyle spontan olarak regresyon gösterir. Tedavi topikal ve oral yolla verilen spesifik ve semptomatik ilaçlardır. Oral yolla verilen albendazol ve ivermektin kütatifdir (9). Kriyoterapi de tedavide kullanılmaktadır (10). Biz hastamıza medikal tedaviye ek olarak larva tünelinin ilerleyen ucuna kriyoterapi de uyguladık.

Skabiyez tedavisine dirençli olgularda tropikal ülkelere seyahat öyküsü de varsa, KLM'nin atipik tutulumunun da olması sebebiyle KLM tanısı akla getirilmelidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı 15.11.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Heukelbach J, Feldmeier H. Epidemiological and clinical characteristics of hookworm-related cutaneous larva migrans. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:302–9.
2. Bouchaud O, Houzé S, Schiemann R et al. Cutaneous larva migrans in travelers: a prospective study, with assessment of therapy with ivermectin. *Clin Infect Dis.* 2000;31: 493–8.
3. Yavuzer K, Ak M, Karadağ AS. A case report of cutaneous larva migrans. *Eurasian J Med.* 2010;42(1):40–1.
4. Çalışkan E, Uslu E, Turan H, Başkan E, Kılıç N. Cutaneous larva migrans: report of three cases from the Western Black Sea Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(1):165-9.
5. Meotti CD, Plates G, Nogueira LL, et al. Cutaneous larva migrans on the scalp: atypical presentation of a common disease. *An Bras Dermatol.* 2014; 89(2): 332-3.
6. Benardon S, Ramoni S, Boneschi V, Cusini M, Veraldi S. Multifocal perigenital cutaneous larva migrans. *G Ital Dermatol Venereol.* 2014; 149(4): 477-9.
7. Karthikeyan K, Thappa DM. Cutaneous larva migrans. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2002;68(5):252–8.
8. Velho PENF, Faria AV, Cintra ML, Souza EM, Moraes AM. Larva migrans: a case report and review. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2003;45:167–71.
9. Tianyi FL, Agbor VN, Kadia BM, Dimala CA. An unusual case of extensive truncal cutaneous larva migrans in a Cameroonian baby: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):270.
10. Kudrewicz K, Crittenden KN, Himes A. A case of cutaneous larva migrans presenting in a pregnant patient. *Dermatol Online J.* 2014 Oct 15;20(10).

Her Yönüyle Dental Kök Hücreler

Dental Stem Cells

Anıl ÇAĞLAYAN¹, Hülya ELBE²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dönem 3, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Son zamanlarda, diş ile alakalı doku mühendisliği giderek daha fazla dikkat çekmektedir. Dişler hasara yanıt olarak sınırlı onarım sergiler ve dental pulpa kök hücreleri hasarlı olanların yerini almak ve onarımı kolaylaştırmak için bir hücre kaynağı sağlar. Mezenkimal kök hücreler (MSCs), çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. Diş rejenerasyonu için potansiyel MSCs kaynakları; insan dökülen süt dişleri kök hücreleri (SHEDs), dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), diş folikülü kök hücreleri (DFSCs) ve periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs)'dir. Dental kök hücreler mezenkimal kök hücrelerle benzer özellikleri paylaştığından, mezenkimal kök hücre hastalıklarının tedavisi için büyük ilgi görmektedir. Bu derleme, diş rejenerasyonunda kullanılan dental kök hücrelerdeki son ilerlemeleri anlatmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diş, Kök Hücre, Rejenerasyon, Yenilenme

Abstract

Recently, tooth tissue engineering has attracted more and more attention. Teeth exhibit limited repair in response to damage, and dental pulp stem cells provide a source of cells to replace those damaged and to facilitate repair. Mesenchymal stem cells (MSCs) are multipotent stem cells which can be differentiated into a variety of cell types. The potential sources of MSCs for tooth regeneration mainly include stem cells from human exfoliated deciduous teeth (SHEDs), dental pulp stem cells (DPSCs), and stem cells from the apical part of the papilla (SCAPs), stem cells from the dental follicle (DFSCs), and periodontal ligament stem cells (PDLSCs). As dental stem cells share similar properties with mesenchymal stem cells, there is also considerable interest in their wider potential to treat disorders involving mesenchymal cell derivatives. This review outlines the recent progress in the dental stem cells used in tooth regeneration.

Keywords: Regeneration, Repair, Stem Cell, Tooth

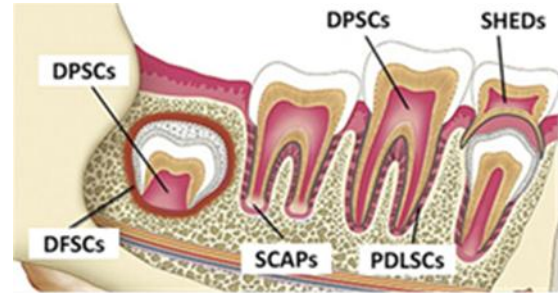
Giriş

Kök hücreler, bölünerek kendilerini yenileme yeteneğine sahip, farklılaşmamış hücrelerdir. Kaynaklandıkları dokuların özelleşmiş hücrelerine farklılaşabildikleri gibi çeşitli biyolojik sinyallerle fenotipik olarak prekürsörüne benzemeyen özel hücrelere de dönüşebilirler (1,2).

Vücuttaki tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip ilk embriyonel hücreye totipotent hücre denir. Bu hücreler sınırsız farklılaşma yeteneğine sahip olan kök hücrelerdir (2,3). Erken embriyonel dönemde 4 hücreden 8 hücreye kadar olan tüm blastomerler totipotenttir. Fertilizasyonun yaklaşık 5. gününde bu hücreler blastosist denilen içi boşluklu hücre topluluklarına dönüşürler. Blastosistin iç hücre kitlesinde bulunan hücreler (embriyoblastlar), endoderm, ektoderm ve mezodermden köken alan yaklaşık 250 çeşit hücreye farklılaşabilirler. Bu özelliğe sahip hücrelere pluripotent hücre denir. Fetal gelişimin ilerleyen dönemlerinde hücreler biraz daha özelleşerek, erişkin kök hücrelere dönüşürler. Erişkin kök hücreler yer aldıkları dokunun hücre tiplerini üretirler. Buna en iyi örnek kemik iliği kök hücreleridir. Biraz daha özelleşmiş bu hücrelere multipotent hücre denir (2).

Dental Kök Hücrelerin Genel Özellikleri

Dişin farklı bölümlerinden izole edilen, kök hücre özelliklerine sahip farklı hücre popülasyonları tanımlanmıştır (4) (Şekil 1).



Şekil 1. Dental kök hücre tipleri: Dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs), dental apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), dental apikal follikül prekürsör kök hücreleri (DFPCs), dökülen süt dişlerinde bulunan kök hücreleri (SHEDs) ve gingivada bulunan mezenkimal kök hücreleri (GMSCs).

Dental Pulpa Kök Hücreleri

Dental pulpa kök hücreleri (DPSCs), ilk kez Gronthos ve ark. tarafından 2000 yılında insan dental pulpasından izole edilmiştir (3,4). Dental pulpanın çeşitli bölgelerinde lokalize olan bu hücreler, kök hücre markırı olan STRO-1, vasküler hücre markırı olan CD146 ve perisit antijeni olan 3G5 eksprese ederler. Dental pulpa kök hücreleri aynı kültür şartlarında kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler (BMSCs)'den %30 daha fazla proliferasyon oranı göstermektedir. Bunun nedeni, hücre döngü aktivatörü olan siklin-bağımlı kinaz-6 ekspresyonunun güçlü olmasıdır. DPSCs hücre kültürü koşullarında adiposit, osteoblast,

ORCID No
Anıl ÇAĞLAYAN 0000-0002-2543-3481
Hülya ELBE 0000-0001-7283-2461

Başvuru Tarihi / Received: 28.02.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 17.03.2020

Adres / Correspondence : Hülya ELBE
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : hulya.elbe@mu.edu.tr

kondroblast, nöron, düz kas hücresi, iskelet kası hücresi ve odontoblast benzeri hücelere farklılaşabilirler (4). DPSCs multipotansiyel farklılaşma yeteneklerini kaybetmeden dondurularak saklanabilirler (4,5).

Periodontal Ligament Kök Hücreleri

Periodontal ligament (PDL) oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan, farklı hücre tiplerini içeren, kemik ve dişle olan etkileşimi de göz önüne alındığında yeniden inşası zor olan bir yapıdır (6). Periodontal ligamentte de STRO-1 (+) hücreler bulunmaktadır. Periodontal ligament kök hücreleri (PDLSCs) in vitro olarak adipojenik, osteojenik ve kondrojenik fenotip kazanabilirler (4,7).

Dental Apikal Papilla Kök Hücreleri

Dental apikal papilla kök hücreleri (SCAPs), insan 3. molar dişinden izole edilen ve kolayca ulaşılabilen hücrelerdir. SCAPs osteojenik, odontojenik, nörojenik, adipojenik, kondrojenik ve hepatojenik hücre serilerine farklılaşabilme kapasitesine sahiptirler. SCAPs yüksek proliferasyon oranı gösterir ve diş oluşumunda PDLSCs'den çok daha etkilidir. SCAPs dentin rejenerasyonunda DPSCs'den daha büyük bir kapasiteye sahiptir. Çünkü dental papilla, matür dental pulpa ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda erişkin kök hücreye sahiptir. SCAPs ve PDLSCs'in kombinasyonu dental konnektif dokunun oluşumuna neden olabilir (4,8).

Dental Follikül Prekürsör Hücreleri

Dental follikül prekürsör hücreleri (DFPCs) in vitro koşullarda osteoblast benzeri hücelere farklılaşabilirler. Bu hücreler de insanlarda 3. molar dişin folliküllerinden izole edilirler. PDLSCs gibi, DFPCs de farklılaşabilir ve mineralize olmuş doku kümeleri oluşturabilirler. DFPCs mezenkimal kök hücre markırı olan STRO-1 ekspres ederler ve multipotansiyel mezenkimal prekürsör hücre özelliklerine sahiptirler. DFPCs sementoblastlar, kondrositler ve adipositler gibi çeşitli mezenkimal kökenli hücre tiplerine farklılaşabilirler (4,9).

Süt Dışında Bulunan Kök Hücreler

Süt dişlerinde bulunan kök hücreler (SHEDs), kesici dişlerin dental pulpasından izole edilirler. Yüksek plastisite gösteren bu hücreler nöronlara, adipositlere, osteoblastlara ve odontoblastlara farklılaşabilirler. Ayrıca bu hücreler, kemik oluşumuna neden olurlar ve in vivo koşullarda dentin üretirler (4). SHEDs, kalıcı dişlerden elde edilen kök hücreler ile karşılaştırıldığında daha yüksek proliferasyon oranına sahiptirler, in vitro olarak büyümesi kolaydır (3).

Gingivada Bulunan Mezenkimal Kök Hücreler

Gingivada bulunan mezenkimal kök hücreler (GMSCs) gingivanın spinoz tabakasından gelişirler. GMSCs, sadece spesifik mezenkimal kök hücre markırlarını değil ekstrasellüler matriks proteinlerini de ekspres ederler. İlk defa 2009 yılında Zhang ve ark. tarafından (10) izole edilen bu hücreler koloni oluşturabilme, kendini yenileme ve multipotent olarak farklılaşabilme yeteneğine sahiptir. En önemli özellikleri ise; immünomodülatör fonksiyonlarıdır. Kandaki lenfositlerin çoğalmasını baskılamak, inflamatuvar sitokin olan IFN- γ 'a yanıt olarak IL-10, indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO), indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) gibi immüno-supresif faktörlerin ekspresyonunu indükler (11). Yapılan çalışmalarda, başarılı bir şekilde adiposit, kondrosit ve osteoblastlara dönüştürülebilmişlerdir (10).

Rejeneratif Tıp ve Doku Mühendisliğindeki Yeri

Rejeneratif tıp, hücreleri, doku veya organları onarmak ve normal fonksiyonunu kazandırmayı amaçlayan bir bilim dalıdır (13). Doku mühendisliği hücrelerin veya proteinlerin yeni bir doku üretmek için biyomateryallerle kombinasyonuna dayalı multidisipliner bir alandır. Doku mühendisliğinde bazı faktörler (kök hücre kaynağının seçimi, izole etmek ve spesifik hücreleri çoğaltmak için kullanılan yöntemler, çatı olarak kullanılmak üzere seçilen biyomateryal ve bunların arasındaki doğru uyum başarı sağlanabilmesi için çok önemlidir (14).

Dental kök hücreler elde edilebilme kolaylıkları ve çok çeşitli hücre serilerine farklılaşabilme yetenekleri nedeniyle deneysel araştırmalarda çok fazla tercih edilmektedir. Son yıllarda, DPSCs ve SHEDs orofasiyal, nörolojik, korneal, kardiovasküler, hepatik, renal hastalıkların deneysel çalışmalarında yüksek terapötik etki göstermiştir (13). Yakın zamana kadar daha çok deneysel hayvan çalışmalarında kullanılan dental kök hücreler günümüzde klinik çalışmalarda da olumlu etkisini göstermiştir (13,15). Yapılan çalışmalara göre; dental doku kaynaklı mezenkimal kök hücreler sadece kendini yenileme potansiyeline değil, immünomodülatör fonksiyonlara ve güçlü doku yenileyici özelliklere de sahiptir (16). Ayrıca, bu hücrelerin immünojeniteleri allojenik transplantasyon açısından daha fazla değerlendirilmesi gerektiğini de göstermektedir (15). Dökülen dişlerden DPSCs' in izolasyon kolaylığı gelecek vaat eden otolog kök hücre kaynağı sunmakta ve aynı zamanda BMSCs ile olan benzerlikleri iskelet ve kas sisteminin rejeneratif tıp uygulamalarında kullanılabilmesi fikrini de vermektedir. DPSCs'in nöral krista kökenli olması dolayısıyla BMSCs'den köken ve fenotip olarak

farklılıkları diğer alanlarda dental hücrelerden faydalanılmayı sağlamaktadır (17).

Deneysel ve Klinik Kullanımı

Dental pulpa üzerine yapılan deneysel çalışmalar 1990'ların sonlarında başlamıştır. Gronthos ve ark.'nın (2000) yaptıkları bir çalışmada; insan DPSCs'i hidroksiapatit/trikalsiyum fosfat (HA/TCP) tozuyla birlikte, immüno-kompresize fareye transplante edildiğinde 6 hafta sonra DPSCs HA/TCP partiküllerinin yüzeyini kaplayan, odontoblast-benzeri yapıya dik olarak yerleşen çok düzenli kollajenöz bir matris yapıdan oluşan dentin-benzeri yapılar tespit edildi. Odontoblast-benzeri bu hücrelerin dentin spesifik protein (DSPP) ekspresyonu gösterildi (18). DPSCs'in kendilerini yenileme özelliğini değerlendirerek Gronthos ve ark. (2002) stromal benzeri hücreleri 3 aylık primer DPSC transplantasyonlarından izole etmiştir. İn vitro çoğaltma işleminden sonra, insan hücreleri yeniden immüno-kompresize farelere transplante edildi. Bu sekonder transplantasyonlar organize kollajen iplikleri içeren dentin pulpa benzeri bir kompleks içinde insan odontoblastlarının üretilmesini sağladı ve böylece DPSC'in in vivo olarak kendilerini yenileyebildikleri gösterildi (19).

Maksillofasial kemik defektlerinin yeniden yapılandırılması, tıp ve diş hekimliği alanlarında büyük bir zorluk teşkil etmektedir. Mezenkimal kök hücreler (MSCs) hem osteoblastlara hem de hemotopoezi destekleyen endotelial hücrelere dönüşüm yeteneği nedeniyle, kemik doku onarımında deneysel olarak kullanılmıştır (14, 20). Bu çalışmalarda kullanılan MSCs'in nereden izole edileceği tartışma konusu olmuştur. Kemik iliği MSCs'in ana kaynağı olmasına rağmen kemik iliği kökenli MSCs' in elde edilme işlemi ağırlı cerrahi bir insizyon gerektirmektedir. Bu problemler göz önüne alındığında dental pulpanın doku mühendisliği için en kolay MSC kaynaklarından birisi olduğu düşünülmüştür (14,21,22). Dental pulpadan izole edilen MSCs'in yani DPSCs'in deneysel çalışmalarda kullanılması kolay ulaşılabilir olması, proliferatif gücünün yüksek olması ve çok yönde farklılaşabilme potansiyelinin olması ile avantajlıdır (14). Bu kök hücrelerin ilerleyen zamanda kraniofasial doku mühendisliği ve diş hekimliği için önemli bir kaynak haline gelmesi muhtemeldir (23).

Leyendecker ve ark. 1984-2017 yılları boyunca yayınlanan dental kök hücre çalışmalarını içeren derlemesinde; yapılan in vivo çalışmaların çoğunlukla deneysel hayvan modellerini içerdiğini, çoğu çalışmanın insan DPSCs'in deri altından veya periton içine implante edilmesi ile ektopik kemik üretme potansiyelini değerlendirirken, son yıllarda yayınlanan in vivo çalışmaların çoğunda, insan

DPSCs lokalize kemik anomalilerini onarmak için uygulandığını vurgulamıştır (14).

Dental kök hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında sağlayan iskele görevi gören biyomateryalin tipi kemik doku yenilenmesi sürecinde çok önemli bir rol oynar. Zhang ve ark. insan DPSCs' nin HA/TCP'ye ekildiği zaman in vivo ektopik kemik oluşumunu sağladığını gözlemlemiştir (11). Bununla birlikte, Kuo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, a-CSH/ACP yapı iskelelerinin insan DPSCs ile kombinasyon halinde kullanılmasının, CSD ve CSD/β-TCP yapı iskelelerinde tohumlanan insan DPSCs 'e kıyasla daha verimli bir kemik rejenerasyonunu arttırdığını göstermiştir. Bu çalışma ayrıca, yeni kemik oluşum oranının, CSD/β-TCP iskele üzerinde ekilmiş insan DPSCs ile tedavi edilen grupta, α-CSH/ACP ve CSD yapı iskelelerinde ekilmiş insan DPSCs ile muamele edilen bölgelere kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu göstermiştir (14,22). Son olarak, Kang ve ark. hem HA-TCP hem de demineralize dentin matris (DDM) iskelelerinin, DPSCs' in ektopik kemik üretme yetenekleri üzerinde benzer etkileri olduğunu göstermiştir (14).

Nöral krista kaynaklı olan DPSCs, nöron-benzeri hücrelere farklılaşarak nörotrofin gibi nörotrofik faktörleri ve nöron-ilişkili markırları ekspresyon ederler (25). Bu özelliği ile DPSCs' in sinir doku rejenerasyonunda da kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda, chitosan iskele üzerine ekilen DPSCs spinal korda transplante edildiklerinde motor fonksiyonlarda iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir (25-27). Yapılan bir in vivo çalışmada, DPSCs'in sıçanlarda arteria cerebra media oklüzyonu ile beyindeki iskemik bölgeye transplantasyonun lokomotor fonksiyon iyileşmesini ve infarkt alanındaki nöronların dopaminerjik nöronlara farklılaşarak nörotrofik faktör salgılanması ile infarkt bölgelerinin azalmasını desteklediği görülmüştür (28). Fokal serebral iskemili sıçanlarda iskemik bölgelere DPSC transplantasyonu ile yoğun kapiller oluşumunu destekleyen proanjiogenik faktörlerin ekspresyonunun artması ve kan akımının normalleşmesi sağlanmıştır (29). Fokal serebral iskemisi olan rodent modellerde bölgeye intraserebral olarak transplante edilen DPSCs'den sonra 4 hafta içinde ön ayaklarda motor ve duysal fonksiyonların iyileştiği görülmüştür (30). Ayrıca DPSCs in vitro iskemik modellerde reaktif gliolizisin azalması ile IL-1β ve serbest radikal oluşumunu önleyerek astrositlerin korunmasını sağlamıştır. Böylece DPSCs'in iskemik felç sonrası fonksiyonel iyileşmenin sağlanmasında immünomodülatör rol oynayabileceği gösterilmiştir (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Alzheimer hastalarına in vivo ve in vitro uygulanan kök hücre tedavilerinde patolojik ve davranışsal bulguların gerilediği gösterilmiştir. DPSCs hücre iskeleti

yapısını restore ederek, mikrotübül stabilitesini koruyarak ve Alzheimer hastalığının okadaik asit (OA-) kaynaklı hücrel modelinde tau fosforilasyonunu azaltarak nöronal onarım ve rejenerasyonu teşvik ettiği görülmüştür (32).

Mezenkimal kök hücreler son zamanlarda antikanser aracı olarak büyük bir ilgi kaynağı haline gelmiştir. İmmünomodülatör görevleri, antiinflamatuvar etkileri, biyoaktif molekülleri salgılamaları ve uygun şartlarda çoklu serilere farklılaşma kapasitelerinin dışında tümör ve metastatik bölgelere yönelme kabiliyeti, MSCs'i antitümör ajanı olarak kullanabilme imkanı sunmaktadır. MSCs 'in uygulanması, sistemik olarak veya doğrudan, tümörlere enjekte edildiklerinde, sistemik etkilerini ve tümör proliferasyonunun inhibisyonunu göstermesi dolayısıyla tümör büyümesinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Dahası, tartışmalı olan kanser büyümesini destekleyici veya inhibe edici rollerinden bağımsız olarak mezenkimal kök hücreler göç etme, lokalize etme, kanser dokusunda hayatta kalma ve kemoterapötik ilaçlara dirençli olma yeteneklerinden dolayı antikanser ilaçların araç olarak kullanarak "Truva Atı" gibi kanser hücrelerine ulaştırılabileceği gösterilmiştir. Salehi ve ark. tarafından yapılan çalışmada, DPSCs'in MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerine in vitro olarak antikanser ilaçlarla birlikte yüklenebildiğini bildirmiştir. Bu çalışmada, MCF-7 kanser hücrelerindeki uyarılmış sitotoksik hasar DPSCs'den Paclitaxel salınımı sonucunda olduğu gözlemlenmiştir (33).

Dental kök hücrelerin diğer kök hücre kaynaklarına göre daha kolay elde edilebilir olması, rejeneratif tıp alanında hem deneysel hem klinik olarak kullanımının artmasına neden olmuştur. Önemli bir kök hücre kaynağı oluşturan dental kök hücrelerin, gelecekte birçok hastalığın tedavisi için büyük ilgi göreceğini umut ediyoruz.

Kaynaklar

1. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells hype and reality. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2002;369-91.
2. Ural AU. Kök hücreler. Türk Orto Travm Bir Dern Derg. 2006;5:3-4.
3. Peng L, Ye L, Zhou X-D. Mesenchymal stem cells and tooth engineering. Int J Oral Sci. 2009;1(1):6-12.
4. Volponi AA, Pang Y, Sharpe PT. Stem cell based biological tooth repair and regeneration. Trends Cell Biol. 2010;20-206(12-6):715-22.
5. Nela P, Jakub S. Cryopreservation of dental stem cells. Acta Medica 2018;61(1): 1-7.
6. Yu T, Volponi AA, Babb R, An Z, Sharpe PT. Stem cells in tooth development, growth, repair, and regeneration. Curr Top Dev Biol. 2015;115:187-212.
7. Aydın S, Şahin F. Stem cells derived from dental tissues. Adv Exp Med Biol. 2019;1144:123-32.
8. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem cells from the apical papilla: a promising source for stem cell-based therapy. 2019;2019:6104738.
9. Zhai Q, Dong Z, Wang W, Li B, Jin Y. Dental stem cell and dental tissue regeneration. Front Med. 2019;13(2):152-9.

10. Zavan B, Bressan E. Dental Stem Cells: Regenerative potential stem cell biology and regenerative medicine. Humana Press Cham 2016;27-56.
11. Zhang Q, Shi S, Liu Y, et al. Mesenchymal stem cells derived from human gingiva are capable of immunomodulatory functions and ameliorate inflammation-related tissue destruction in experimental colitis. J Immunol. 2009;183(12):7787-98.
12. Khojasteh A, Nazeman P, Rad MR. In: F, Doğan A, eds. Dental Stem Cells in Oral, Maxillofacial and Craniofacial Regeneration. Springer. 2016; 143-66.
13. Botelho J, Cavacas MA, Machado V, Mendes JJ. Dental stem cells: recent progresses in tissue engineering and regenerative medicine. Ann Med. 2017;49(8):644-51.
14. Leyendecker A, Gomes CC, Lazzaretti FT, Franco BD. The use of human dental pulp stem cells for in vivo bone tissue engineering: A systematic review. J Tissue Eng. 2018;9:2041731417752766.
15. Karamzadeh R, Eslaminejad MB. Dental-related stem cells and their potential in regenerative medicine. Regen Med TissEng. 2013;4:95-116.
16. Liu J, Yu F, Sun Y, et al. Concise reviews: Characteristics and potential applications of human dental tissue-derived mesenchymal stem cells. Stem Cells. 2015;33(3):627-38.
17. Tatullo M, Marrelli M, Shakesheff KM, White LJ. Dental pulp stem cells: function, isolation and applications in regenerative medicine. J Tissue Eng Regen Med. 2015;9:1205-16.
18. Gronthos S, Mankani M, Brahimi J, et al. Postnatal human dental pulp stemcells (DPSCs)in vitroandin vivo. Proc NatlAcad Sci. 2000;97:13625-30.
19. Gronthos S, Brahimi J, Li W, et al. Stemcell properties of human dental pulp stemcells. J Dent Res. 2002; 81:531-5.
20. Shi S, Bartold PM, Miura M, et al. The efficacy of mesenchymal stem cells to regenerate and repair dental structures. Orthod Craniofac Res. 2005;8(3):191-9.
21. Morsczech C, Schmalz G, Reichert TE, et al. Somatic stem cells for regenerative dentistry. Clin Oral Investig. 2008;12(2):113-8.
22. Cordeiro MM, Dong Z, Kaneko T, et al. Dental pulp tissue engineering with stem cells from exfoliated deciduous teeth. J Endod. 2008;34(8):962-9.
23. Mao JJ, Giannobile WV, Helms JA, et al. Craniofacial tissue engineering by stem cells. J Dent Res. 2006;85(11):966-79.
24. Kuo TF, Lee SY, Wu HD, et al. An in vivo swine study for xeno-grafts of calcium sulfate-based bone grafts with human dental pulp stem cells (hDPSCs). Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2015;50:19-23.
25. Luo L, He Y, Wang X, et al. Potential roles of dental pulp stem cells in neural regeneration and repair. Stem Cells Int. 2018(2-3):1-15.
26. Bianco J, De Berdt P, Deumens R, des Rieux A. Taking a bite out of spinal cord injury: do dental stem cells have the teeth for it? Cell Mol Life Sci 2016;73(7):1413-37.
27. Zhang J, Lu X, Feng G, et al. Chitosan scaffolds induce human dental pulp stem cells to neural differentiation: potential roles for spinal cord injury therapy. Cell Tissue Res. 2016;366(1):129-42.
28. Sugiyama M, Iohara K, Wakita H, et al. Dental pulp-derived CD31-/CD146- side population stem/progenitor cells enhance recovery of focal cerebral ischemia in rats. Tissue Engin. 2011;17(9-10):1303-11.
29. Leong WK, Henshall TL, Arthur A, et al. Human adult dental pulp stem cells enhance poststroke functional recovery through non-neural replacement mechanisms. Stem Cells Translat Med. 2012;1(3):177-87.
30. Leong WK, Lewis MD, Koblar SA. Concise review preclinical studies on human cell-based therapy in rodent ischemic stroke models: where are we now after a decade? Stem Cells. 2013;31(6):1040-3.
31. Song M, Jue SS, Cho YA, Kim EC. Comparison of the effects of human dental pulp stem cells and human bone marrow-derived mesenchymal stem cells on ischemic human astrocytes in vitro. J Neurosci Res. 2015;93(6):973-83.

32. Wang F, Jia Y, Liu J et al. Dental pulp stem cells promote regeneration of damaged neuron cells on the cellular model of Alzheimer's disease. *Cell Biol Int.* 2017;41(6):639-50.

33. Salehi H, Al-Arag S, Middendorp E, Gergely C, Cuisinier F, Orti V. Dental pulp stem cells used to deliver the anticancer drug paclitaxel. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):103.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Makale Başlığı / Manuscript Title

Yazarları arasında olduğum makale başka bir yerde sunulmamış ve yayımlanmamıştır. Makalenin içinde yer alan yazı, şekil veya diğer malzeme üzerinde başka bir kişinin veya kuruluşun yayın hakkı bulunmamaktadır. Aşağıdaki isimleri belirtilen kişiler makalede sunulan çalışmaya katkıda bulunmuşlardır. Yazarlar bu makalenin Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi / Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University adlı dergide belirtilen isim sıralaması ile yayınlanmasını onaylamaktadırlar. Katkıda bulunan bu kişi(ler) varsa işveren(ler)i yayın hakkı dışında aşağıda belirtilen telif haklarına sahiptirler: a) Patent hakkı b) Yazar(lar)ın ileride yazacakları kitap, verecekleri konferans, ders veya sözlü sunumlarda ücretsiz olarak makalede yer alan tüm bölümleri kullanma hakkı, c) Kendi kullanım amaçları dışında kopyalayarak çoğaltma hakları olup bu kopyaları satma hakları yoktur. Ancak, çoğaltma, sergileme, başkalarına verme ve diğer dağıtım durumlarında işbu makalenin tümüyle veya kısmen bir ortamda kullanımında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi'ne atfı yapmaları gereklidir.

The manuscript titled above is not published or presented for publication elsewhere. Text, illustrations, and any other materials included in the manuscript do not infringe upon any existing copyright or other rights of anyone. The authors whose names appear below have contributed to the work presented and unanimously approve the publication of the manuscript in Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University / Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi with the names in the order indicated below. The Contributor(s) or, if applicable the Contributor's Employer, retain(s) all proprietary rights other than copyright, such as a) patent rights; b) to use, free of charge, all parts of this article for the authors' future works in books, lectures, classroom teaching or oral presentations; c) the right to reproduce the article for their own purposes provided that the copies are not offered for sale. However, reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the article or any material contained therein, in any medium as permitted here under, requires a citation to Medical Journal of Mugla Sıtkı Kocman University.

Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İmza / Signature

Adı Soyadı / Full Name		
Adres / Address		
Telefon / Telephone		
e-posta / e-mail		

Adı Soyadı / Full Name

Tarih / Date

İmza / Signature

1.	Adı Soyadı / Full Name	Tarih / Date	İmza / Signature
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			

Lütfen yazarların tüm isimlerini yazınız / Please write the full names of the authors

<http://dergipark.gov.tr/muskutd>

muglatipdergisi@mu.edu.tr

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kötekli Mahallesi Marmaris Yolu Bulvarı No:50

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

Tel: +90 252 211 48 00 Faks / Fax: +90 252 211 13 45