

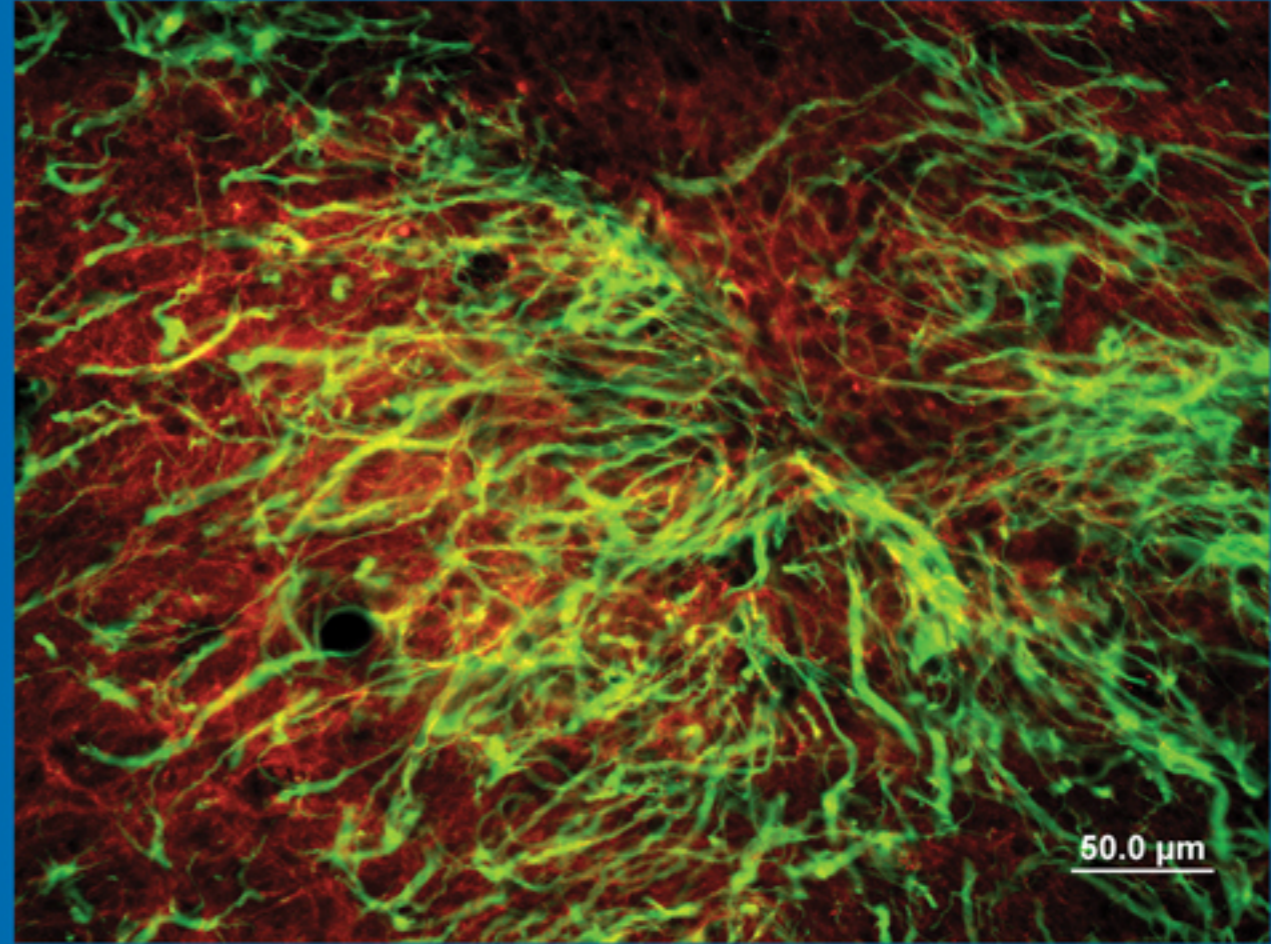


ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ



TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Cilt / Volume 46 Sayı / Issue 3 Yıl / Year 2020



Bu Sayıda;

- Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib
KTS ve Fibromiyalji
Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki Etkisi
Anafilaksi Bilgi Düzeyi
Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulguları
Abdominal Aort Anevrizmalarının Tamir Sonuçları
Covid-19 Pandemisinin Öğrencilere Etkisi
LMA Komplikasyonlarının Prospektif Değerlendirilmesi
TME Bozukluklarında Yağ Grefti ve PRF
Dinamizasyon Sonuçlarının Karşılaştırması
Periferik Damar Yaralanmaları
Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması
Jinekolojik Kanserlerde Mutasyon Profilleri
Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptörleri
Tarama Ultrasonografisinde Anöploidi
Osteogenezis İmparfektada Teriparatid Tedavisi
Kan Grubu ve Kanser İlişkisi
Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglıozis ve GLT1
Adolesan Anjiyomiksoma
Ektopik Üreter Tanı ve Tedavisi
Sklerozan Stromal Tümör
Tuber Kalkanei Kırığı Revizyon Cerrahisi
Anatomi Uygulama Sınavları

Yayın Kurulu

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

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL, Özen ÖZ GÜL, Canan ERSOY, Soner CANDER, Oktay ÜNSAL, Erdiñç ERTÜRK.....	263
Karpal Tünel Sendromu Semptomları ile Başvuran Hastalarda Fibromiyalji Sıklığı Şüheda ÖZÇAKIR.....	271
Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki PCNA, INSL3, JNK, TGF-β1, IL-1β ve Akt İfadelerine Etkisi Şinasi BAYRAM, Onur ERSOY, Ayşegül ÇERKEZKAYABEKİR, Melike SAPMAZ METİN, Turan KARACA, Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN.....	277
Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Anafilaksi Bilgi Düzeyleri Şükrü ÇEKİÇ, Yakup CANİTEZ, Zuhâl KARALI, Berke Can KAVUKLU, İlker Gökalp GÜNEY, Nihat SAPAN.....	285
Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirildiği Klinik Araştırma Koray AYAR, Selime ERMURAT.....	291
Abdominal Aort Anevrizmalarının Konvensiyonel ve Endovasküler Tamir Sonuçlarının Karşılaştırılması Görkem ÇİTOĞLU, Enver DAYIOĞLU.....	299
Covid-19 Pandemisinin Hemşirelik Öğrencilerinin Beslenme ve Hijyen Alışkanlıklarına Etkisi Eda ÜNAL, Aysel ÖZDEMİR, Cevriye YÜKSEL KAÇAN.....	305
Laringeal Mask Airway Kullanımı ile İlgili Komplikasyonların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi İsa URAN, Selcan YEREBAKAN AKESEN, Elif MOĞOL, Hülya BİLGİN, Fatma Nur KAYA.....	313
Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Yağ Grefti ve Trombositten Zengin Fibrinin Doku Onarımı Üzerine Kombine Etkisi Mehmet KÖSE, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Ramazan KAHVECİ.....	321
İntramedüller Çivi Uygulaması Sonrası Kırık Kaynama Problemi Olan Tibia Kırığı Vakalarında Uygulanan Farklı Dinamizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması Ömer Kays ÜNAL, Mirza Zafer DAĞTAŞ.....	329
Alt ve Üst Ekstremitte Damar Yaralanmaları: On İki Yıllık Deneyimimiz Atif YOLGÖSTEREN, Mustafa YALÇIN, İrem İris KAN, Mustafa TOK, Işık ŞENKAYA SİĞNAK, Murat BİÇER.....	337
Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi Muhammed Fatih SAĞIROĞLU, Murat ÇALAPKULU, Macit GÜLTEN.....	343
Jinekolojik Kanserlerde Yeni Nesil DNA Dizi Analizi ile Saptanan Mutasyon Profilleri: Tek Merkez Vaka Serisi Sonuçlarımız Hacı Öztürk ŞAHİN, Kübra ÖZKAN KARACAER, Burcu ALBUZ, Fatma SILAN.....	349
Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptör Alt Birimlerinin Sentezi: İmmünohistokimyasal Çalışma Zehra MİNBAŞ, Özhan EYİGÖR.....	357
İkinci Trimester Tarama Ultrasonografisinde Anöploid ve Sonografik Belirteçler Gülseren DİNÇ, Turhan ARAN.....	365
Osteogenezis İmperfekta Tanılı Bireylerde Teriparatid Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY, Ensar AYDEMİR, Oktay ÜNSAL, Erdiñç ERTÜRK.....	373
Kanser Hastalarında ABO ve Rhesus Kan Gruplarının Dağılımı Fatih İNCİ, Fatih KARATAŞ.....	379
6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu Zehra MİNBAŞ, Bülent GÖREN, Özhan EYİGÖR.....	385

OLGU BİLDİRİMLERİ

Adolesanda Nadir Bir Genital Kitle Nedeni Olarak Yüzeysel Anjiyomiksoma Bilge TÜREDİ, Mehmet Uğur YILMAZ, Merve DEDE, Mehmet Mazhar UTANĞAÇ, Özlem SARAYDAROĞLU, Mehmet Emin BALKAN, Nizamettin KILIÇ.....	395
İdrar İnkontinasının Nadir Nedeni Olan Ektopik Üreter Tanısında Anamnezin Yeri ve Tedavisinde Minimal İnvaziv Cerrahi Uygulaması Yavuz Mert AYDIN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK, Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Onur KAYGISIZ.....	399
Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Sklerozan Stromal Tümör Seçil HASDEMİR, Fatma ÖZ ATALAY, Mehmet Aral ATALAY.....	403
Nadir Görülen Tuber Kalkanei Kırığı Kaynamama Sonrası Çift Düğme İmplant ile Revizyon Cerrahisi Olgu Sunumu Gürdal NUSRAN, Ali Osman TAŞOVA, Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU.....	407

DERLEMELER

Anatomi Bilgisini Değerlendirmede Kullanılan Uygulama Sınavları Senem TURAN ÖZDEMİR, Meriç YILDIZ YILMAZ.....	413
Konu Dizini.....	421
Yazar Dizini.....	423

Kapak Resmi: Zehra Minbay ve ark. "6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ISSN 1300-414X
e-ISSN 2645-9027



ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 46 / Sayı 3 / 2020

Volume 46 / Issue 3 / 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof. Dr. Ekrem KAYA

Editör

Dr. Özhan EYİGÖR

Yayın Kurulu

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

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

Journal of Uludağ University Medical Faculty

Cilt 46 / Sayı 3 / 2020

Tıp Fakültesi Adına Sahibi

Prof.Dr. Ekrem KAYA

Yayın Kurulu

Dr. Özhan EYİĞÖR (Editör) /

Dr. İlker ERCAN / Dr. Ulviye YALÇINKAYA /

Dr. İlker M. KAFA / Dr. Yavuz PEHLİVAN / Dr. Özen ÖZ GÜL

DANIŞMA KURULU

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

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

Biyoistatistik Danışmanları

Dr.Deniz SİĞIRLI
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Gökhan OCAKOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi

Dr.Güven ÖZKAYA
Bursa Uludağ Üniversitesi

Bursa Uludağ Üniversitesi ISSN 1300 - 414X, e-ISSN 2645-9027

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

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

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

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

Dizgi-Baskı: Bursa Uludağ Üniversitesi Basımevi Bursa – 2020

İÇİNDEKİLER

ÖZGÜN ARAŞTIRMALAR

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL, Özen ÖZ GÜL, Canan ERSOY, Soner CANDER,
Oktay ÜNSAL, Erdinç ERTÜRK263

Karpal Tünel Sendromu Semptomları ile Başvuran Hastalarda Fibromiyalji Sıklığı

Şüheda ÖZÇAKIR271

Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki PCNA, INSL3, JNK, TGF-β1, IL-1β ve Akt İfadelerine Etkisi

Şinasi BAYRAM, Onur ERSOY, Ayşegül ÇERKEZKAYABEKİR,
Melike SAPMAZ METİN, Turan KARACA, Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN.....277

Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Anafilaksi Bilgi Düzeyleri

Şükrü ÇEKİÇ, Yakup CANİTEZ, Zuhâl KARALI, Berke Can KAVUKLU,
İlker Gökâlçp GÜNEY, Nihat SAPAN.....285

Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirildiği Klinik Araştırma

Koray AYAR, Selime ERMURAT291

Abdominal Aort Anevrizmalarının Konvensiyonel ve Endovasküler Tamir Sonuçlarının Karşılaştırılması

Görkem ÇİTOĞLU, Enver DAYIOĞLU.....299

Covid-19 Pandemisinin Hemşirelik Öğrencilerinin Beslenme ve Hijyen Alışkanlıklarına Etkisi

Eda ÜNAL, Aysel ÖZDEMİR, Cevriye YÜKSEL KAÇAN305

Laringeal Mask Airway Kullanımı ile İlgili Komplikasyonların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi

İsa URAN, Selcan YEREBAKAN AKESEN, Elif MOĞOL, Hülya BİLGİN,
Fatma Nur KAYA313

Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Yağ Grefti ve Trombositten Zengin Fibrinin Doku Onarımı Üzerine Kombine Etkisi

Mehmet KÖSE, Senem Esin YAVAŞ, Semiha ERSOY, Ramazan KAHVECİ.....321

İntramedüller Çivi Uygulaması Sonrası Kırık Kaynama Problemi Olan Tibia Kırığı Vakalarında Uygulanan Farklı Dinamizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması

Ömer Kays ÜNAL, Mirza Zafer DAĞTAŞ.....329

Alt ve Üst Ekstremitte Damar Yaralanmaları: On İki Yıllık Deneyimimiz

Atıf YOLGÖSTEREN, Mustafa YALÇIN, İrem İris KAN, Mustafa TOK,
Işık ŞENKAYA SİĞNAK, Murat BİÇER337

Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Akut Üst

Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Muhammed Fatih SAĞIROĞLU, Murat ÇALAPKULU, Macit GÜLTEN.....343

Jinekolojik Kanserlerde Yeni Nesil DNA Dizi Analizi ile Saptanan Mutasyon Profilleri: Tek Merkez Vaka Serisi Sonuçlarımız

Hacı Öztürk ŞAHİN, Kübra ÖZKAN KARACAER, Burcu ALBUZ, Fatma SILAN.....349

Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptör Alt Birimlerinin Sentezi: İmmünohistokimyasal Çalışma Zehra MİNBAŞ, Özhan EYİĞÖR.....	357
İkinci Trimester Tarama Ultrasonografisinde Anöploid ve Sonografik Belirteçler Gülseren DİNÇ, Turhan ARAN.....	365
Osteogenezis İmperfekta Tanılı Bireylerde Teriparatid Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL, Özen ÖZ GÜL, Soner CANDER, Canan ERSOY, Ensar AYDEMİR, Oktay ÜNSAL, Erdiç ERTÜRK.....	373
Kanser Hastalarında ABO ve Rhesus Kan Gruplarının Dağılımı Fatih İNCİ, Fatih KARATAŞ.....	379
6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu Zehra MİNBAŞ, Bülent GÖREN, Özhan EYİĞÖR.....	385

OLGU BİLDİRİMLERİ

Adolesanda Nadir Bir Genital Kitle Nedeni Olarak Yüzeysel Anjiyomiksoma Bilge TÜREDİ, Mehmet Uğur YILMAZ, Merve DEDE, Mehmet Mazhar UTANĞAÇ, Özlem SARAYDAROĞLU, Mehmet Emin BALKAN, Nizamettin KILIÇ.....	395
İdrar İnkontinasının Nadir Nedeni Olan Ektopik Üreter Tanısında Anamnezin Yeri ve Tedavisinde Minimal İnvaziv Cerrahi Uygulaması Yavuz Mert AYDIN, Mehmet Çağatay ÇİÇEK, Başak ERDEMLİ GÜRSEL, Onur KAYGISIZ.....	399
Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Sklerozan Stromal Tümör Seçil HASDEMİR, Fatma ÖZ ATALAY, Mehmet Aral ATALAY.....	403
Nadir Görülen Tuber Kalkanei Kırığı Kaynamama Sonrası Çift Düğme İmplant ile Revizyon Cerrahisi Olgu Sunumu Gürdal NUSRAN, Ali Osman TAŞOVA, Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU.....	407

DERLEMELER

Anatomi Bilgisini Değerlendirmede Kullanılan Uygulama Sınavları Senem TURAN ÖZDEMİR, Meriç YILDIZ YILMAZ.....	413
Konu Dizini.....	421
Yazar Dizini.....	423

Kapak Fotoğrafı: Zehra Minbay ve ark. "6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu" başlıklı makalesinden alınmıştır.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi*

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL¹, Özen ÖZ GÜL¹, Canan ERSOY¹, Soner CANDER¹, Oktay ÜNSAL², Erdinç ERTÜRK¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Medüller tiroid karsinomları (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan ve tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturan kanserlerdir. Bu çalışmada metastatik MTK tanısıyla takipli olan ve vandetanib tedavisi uygulanan hastaların ilaç uyumu, ortaya çıkan yan etkiler ve tedavinin progresyona katkısını değerlendirmeyi amaçladık. Merkezimizde takipli ve vandetanib tedavisi verilen 6 hastanın dosyaları incelenerek verileri değerlendirildi. Vandetanib tedavisi ile en sık izlenen yan etki cilt döküntüleri idi. Karaciğer enzim yüksekliği ve diyare diğer gözlemlenen yan etkilerdi. Cilt döküntüleri gelişen 5 hastanın 4'ünde ilaç tedavisine 12 hafta ara verildi. Dört hafta takip sonrasında düşük doz ile tedaviye tekrar başlandı. Bir hastada ciddi cilt döküntüleri nedeniyle tedavi revizyonu yapıldı. Vandetanib tedavisi alan 4 hastada stabil hastalık, 1 hastada progresyon kaydedildi. Progresyon tespit edilen ve beyin metastazları olan bir hastamız enfeksiyon nedeniyle ex oldu. Bir hastada ise 2 ay vandetanib kullanımı sonrasında ciddi cilt reaksiyonları geliştiğinden tedaviye devam edilemedi ve bu hasta değerlendirmeye alınmadı. Metastatik ve/veya lokalize ilerlemiş MTK'lerde hastalığı sağ kalım süresini uzattığı bilinen vandetanib, bilinen yan etki profili de göz önüne alınarak tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir. Vandetanib kullanan hastaların bilgilendirilmesi, dikkatli izlemi ve yan etki gelişmesi durumunda destek tedavisinin verilmesi önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Medüller tiroid karsinomları. Vandetanib. Yan etki.

Vandetanib Treatment in Patients with Metastatic Thyroid Medullary Carcinoma: Single Center Experience

ABSTRACT

Medullary thyroid carcinomas (MTC) are neuroendocrine tumors that originate from the parafollicular C cells of the thyroid gland and accounts for 5% of thyroid cancers. In our study, we aimed to evaluate the drug tolerance, adverse events and the contribution of treatment to progression in patients followed-up with the diagnosis of metastatic MTC and treated with vandetanib in our clinic. The files of 6 patients who were treated with vandetanib in our center were examined and their data were evaluated. Skin eruptions were the most common adverse event with vandetanib treatment. Elevated liver enzymes and diarrhea were other observed adverse events. Drug treatment was interrupted for twelve weeks in 4 of 5 patients who developed skin eruptions. After twelve weeks, treatment was restarted from low dose. Treatment revision was performed in one patient due to severe skin eruptions. Stable disease was reported in 4 patients receiving vandetanib treatment, and progression in 1 patient. One of our patients with progression and brain metastases died due to infection. One patient could not continue treatment because of severe skin reactions after the usage of vandetanib for 2 months and the patient could not be evaluated in terms of progression. In metastatic and / or localized advanced MTCs, vandetanib, which is known to prolong the disease-free survival period, is a treatment option that can be preferred considering the known adverse event profile. It is important to inform patients who use vandetanib about treatment related adverse events to monitor them carefully and to provide supportive therapy in case of adverse events.

Key Words: Medullary thyroid carcinomas. Vandetanib. Adverse events.

Geliş Tarihi: 18. Temmuz.2020
Kabul Tarihi: 15. Eylül.2020

* 16. Uludağ İç Hastalıkları Ulusal Kış Kongresi'nde (05- 08.03.2020, Uludağ, Bursa) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0537 577 52 09
E-posta: yaseminunsalay@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL: 0000-0002-1566-3099
Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165
Canan ERSOY: 0000-0003-4510-6282
Soner CANDER: 0000-0001-6303-7896
Oktay ÜNSAL: 0000-0002-3215-8457
Erdinç ERTÜRK: 0000-0003-2399-6608

Medüller tiroid karsinomları (MTK) tiroid bezinin parafoliküler C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümörlerdir. Salgıladıkları kalsitonin hormonu önemli bir biyosensitif tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. MTK tüm tiroid kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır¹. Çoğu sporadik olarak saptanmakta, %25'i ise multipl endokrin neoplazi sendromlarının bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır^{2,3}.

Medüller tiroid karsinomları normal ve nöral krest hücrelerinden köken alan parafoliküler tiroid hücrelerinde tirozin kinaz özelliğinde olan hücre zarı reseptörünü kodlayan Rearranged during Transfection (RET) ile ilişkili bulunmuştur^{4,6}. Ligandları ile etkileşen RET reseptörü dimerizasyona uğramakta ve reseptörlerden gelen sinyaller guanidin trifosfata (GTP) bağlanan protein ailesi RAS – RAF – Mitogen activated protein kinaz (MAP) proteinlerini ve fosfoinozid 3 kinaz (PI3K) – Serin/ Tirozin Kinaz/ Protein Kinaz B (AKT) yollarını aktive etmekte, hücre proliferasyonu, büyümesi ve diferansiyasyonu uyarılmaktadır. RET protoonkogenindeki aktive edici mutasyonlar herediter MTK olgularının çoğunda saptanmaktadır. Tümör anjiyogenezinden sorumlu olan ve tümör proliferasyonuna neden olan vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) 2 ve 3 de MTK patogenezinin sorumlu tutulmaktadır⁷.

MTK olgularında prognoz hastalık yaygınlığına göre farklılıklar göstermektedir. Lokalize hastalık durumunda 10 yıllık sürvi %95.6, komşu dokulara yayılım veya metastatik lenf nodu varlığı durumunda %75.5 iken, uzak metastaz varlığında ise bu oran %40'lara düşmektedir⁸. MTK lenfatik yolla yayılım gösterebilmektedir; en fazla metastaz bölgesel lenf nodlarında izlenmekle birlikte mediastinal ve hiler lenf nodları, akciğer, karaciğer, kemikler, deri ve beyin diğer metastaz yerleri arasında yer almaktadır⁹.

MTK vakalarında total tiroidektomi ile birlikte santral lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir. Servikal lenf nodu diseksiyonu ise preoperatif ultrasonografi ve intraoperatif lenf nodu metastazlarının varlığına göre yapılmaktadır. Servikal lenf nodu metastazı olan hastalara, total tiroidektomi ile beraber santral lenf nodu diseksiyonu ve ipsilateral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Bazal kalsitonin düzeyleri >200 pg/mL ise ipsilateral lenf nodu diseksiyonuna ek olarak kontralateral boyun diseksiyonu da uygulanmaktadır¹⁰.

Cerrahi sırasında servikal metastazların varlığı kür olasılığının düşük olduğuna işaret etmektedir¹¹. Herhangi lokal veya bölgesel metastaz varlığında metastazların komplet rezeksiyonu kür sağlayabilmektedir. Metastatik vakaların yaklaşık %50'sinde tanı anında metastatik tümör cerrahi ile tamamen çıkarılamayacak durumdadır¹⁰.

Postoperatif serum kalsitonin ve karsinoembriyonik antijen (CEA) ile takiplerinde yükseklik tespit edilen rezidü hastalık ve/veya nüks düşünülen vakalarda izlem, cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve diğer hedefe

yönelik tedaviler (radyofrekans ablasyon, kriyoablasyon, embolizasyon) veya sistemik tedaviler yaklaşım stratejileri arasında yer almaktadır.

Primer cerrahi sonrasında kalan doku veya nüks durumunda veya uzak metastaz varlığında (cerrahi/kemoterapi/radyoterapi) ise vakaya yönelik yaklaşım izlenmektedir. İzole büyük hepatik metastazlara cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. Karaciğerin 1/3'ünden azını etkileyen 30 mm'den küçük yaygın metastatik lezyonlara ise kemoembolizasyon uygulanabilmektedir. Akciğer metastazları mediastinal lenf nodu metastazları ile sıklıkla birlitlik gösterir. Havayolu basısı yapan ve kanayan metastatik lezyonlara cerrahi uygulanabilir. Periferik ve küçük metastazlarda radyofrekans ablasyon tercih edilebilir. Boyut artışı gösteren multiple metastatik lezyon varlığında sistemik tedaviler düşünülebilir. Kemik metastazı bulunan hastalarda vertebroplasti, cerrahi rezeksiyon, termoablasyon, çimento enjeksiyonu ve eksternal radyoterapi uygulanabilecek tedavi alternatifleridir. Ağrılı kemik metastazları var ise antirezortif tedavi önerilmektedir. İzole beyin metastazlarına cerrahi rezeksiyon ya da eksternal radyoterapi önerilirken, çoklu beyin metastazlarına ise kraniyal radyoterapi önerilmektedir.

Cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilememiş, lokalize ilerlemiş veya metastatik MTK varlığı durumunda sistemik tedaviler gündeme gelmektedir. Sistemik kemoterapi yeterli etkinlikte bulunmadığından son 10 yıldır hedefe yönelik kemoterapi protokollerinden olan tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) üzerinde çalışılmaktadır¹²⁻²⁰.

Birçok diğer tümörlerde olduğu gibi MTK'lerde de tirozin kinaz fonksiyonlarının tümör proliferasyonu, anjiyogenezi, invazyonu ve metastazını uyarması patogeneizde önemli role sahiptir. Tirozin kinaz RET geninde ve büyüme faktör reseptörlerinde kalıtsal ve somatik mutasyonların olması nedeniyle araştırmalar seçici tirozin kinaz inhibitörlerinin lokal ilerlemiş veya metastatik vakalar üzerine odaklanmaktadır^{21,22}. Tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu çok sayıda kinazı kısmi olarak inhibe etmekte ve sıklıkla çoklu sinyal yollarını etkilemektedir.

Tirozin kinaz inhibitörlerinden biri olan vandetanib günümüzde progresif, lokal ilerlemiş veya metastatik MTK'lerin tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Birliği (US Food and Drug Administration – US FDA) tarafından onaylanmış oral yoldan alınan bir antianjiyogenik tirozin kinaz inhibitörüdür¹⁶. Tümör yükü fazla, semptomatik ve progresif, metastatik MTK olgularında vandetanib ilk basamak sistemik tedavide tekli ajan olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda sağkalım üzerine olumlu etkileri sebebiyle vandetanib 300 mg/gün dozunda başlanmaktadır. İlaç yan etkileri ve intolerans gelişimi nedeniyle 300 mg/gün dozunda tedavi verilemeyen vakalarda, sağkalım üzerine etkin olduğunu destekleyen yayınlar nedeniyle 100 mg/gün dozunda tedavi uygulanmaktadır. MTK vakalarında

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

faz III, randomize, çift kör çalışmada (ZETA) vandetanib tedavisi verilen grupta plasebo grubuna göre daha uzun progresyonsuz sağkalım gözlenmiştir (19 ay'a karşılık 30 ay)²³.

Klinik çalışmalarda lokalize ileri evre veya metastatik MTK vakalarında vandetanibin etkinliğinin olduğu izlenmiştir. Genel olarak standart klinik yaklaşımlar veya doz azaltım stratejileri ile tolere edilebilen yan etkileri mevcuttur. Sitotoksik kemoterapiden daha iyi tolere edilmesine rağmen diyare, cilt döküntüleri, akne, halsizlik, bulantı, arteriyel hipertansiyon, baş ağrısı, kusma, elektrokardiyogramda QT mesafesinde uzama ve fotosensitivite en sık izlenen yan etkiler arasında gözlenmiştir.

Tedaviye yanıt solid tümörlerde tedaviye yanıt kriterleri RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kabul edilmektedir. Bu kriterlere göre tüm hedef lezyonların kaybolması tam yanıt (complete response-CR), tedavi öncesi değerlere göre hedef lezyonun en uzun çapının %30 ve üzerinde azalması kısmi yanıt (partial response - PR), tümör çapında %20 ve üstü artış progresif hastalık (progressive disease-PD), parsiyel yanıt kadar küçülmenin ve progresif hastalık kadar büyümenin olmadığı (%30'dan az küçülme, %20'den az büyüme) durumlar da stabil hastalık (stable disease-SD) kabul edilmektedir.

Çalışmamızda, kliniğimizde 2013 - 2019 yılları arasında metastatik MTK tanısıyla takipli olan ve vandetanib tedavisi uygulanan 6 hastanın ilaç toleransları, ortaya çıkan yan etkiler ve tedavinin progresyona katkısını değerlendirmeyi amaçladık.

Olgular

Çalışmanın etik kurul izni Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Tarih: 06.03.2018 ve Karar No:2018-5/13).

Olgu 1: Altmış bir yaşında erkek hasta, 3 yıl önce boyunda şişlik nedeniyle başvurdu. Hastanın tiroid sağ lobu nodülünden alınan ince iğne aspirasyon biyopsisinin patolojisi tiroid medüller karsinom ile uyumlu bulundu. Total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu operasyonu uygulanan hasta MTK tanısıyla takibe alındı. Postoperatif kalsitonin yüksekliği devam eden hastada akciğerde ve mediastinal lenf nodlarında metastaz saptandı. Progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlanan hastada 1 ay tedavi sonrasında cilt döküntüleri gelişti; tedaviye 12 hafta ara verildi. Oniki hafta sonrasında lezyonları gerileyen hastaya vandetanib 100 mg/gün şeklinde düşük dozla tekrar tedavi başlandı. 4 ay 100 mg/gün vandetanib tedavisi ile yan etki izlenmeyen hastanın tedavisi 200 mg/gün şeklinde arttırıldı. Vandetanib 100 mg/gün 4 ay ve 200 mg/gün 2 ay tedavi aldıktan sonra değerlendirilen kalsitonin düzeyleri stabil seyreden hastanın görüntülemelerinde mediastinal ve akci-

ğer metastazlarının boyutlarının benzer şekilde sebat ettiği izlendi. Hastanın kliniğimiz tarafından takibi 4 aydır 200 mg/gün vandetanib tedavisi ile devam etmektedir.

Olgu 2: Altmış altı yaşında erkek hasta 6 yıl önce boyunda basıya neden olan nodüller nedeniyle sağ lobektomi operasyonu uygulandı. Patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu bulundu. Tamamlayıcı tiroidektomi operasyonu sonrasında kalsitonin yüksekliği devam eden ve boyun ultrasonografisinde sağ servikal lenf nodlarında metastaz tespit edilen hastaya santral boyun diseksiyonu ile beraber sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Postoperatif kalsitonin yüksekliği devam eden hastanın görüntülemelerinde servikal lenf nodlarında tutulum, her iki akciğer parankiminde nodüller, karaciğer parankiminde milimetrik boyutlu hipodens lezyonlar, T3, L1, L4, L5 vertebra korpuslarında, sağ iliyak kemikte metastaz ile uyumlu lezyonlar tespit edildi. Hastaya siklofosamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi uygulandı. Kemik metastazlarına yönelik zolendronik asit tedavisi başlandı. 3 kür kemoterapi sonrasında progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 6. haftasında el ve yüzde cilt döküntüleri gözlemlendi ve karaciğer enzimlerinde yükseklik tespit edildi. Vandetanib tedavisine ara verilerek daha önce uygulanan 3'lü kemoterapi rejimi toplam 9 küre tamamlandı. Karaciğerde gözlenen lezyonlara yönelik radyofrekans ablasyon tedavisi uygulandı. Dokuz kür kemoterapi sonrasında değerlendirmelerinde kemik metastazlarında progresyon tespit edilen hastaya vandetanib 100 mg/gün şeklinde tedavi başlandı. Daha önce 300 mg/gün vandetanib tedavisi ile cilt döküntüleri olması nedeniyle vandetanib kullanımı 100 mg/gün vandetanib tedavisi öncelikle tercih edildi. Kemik lezyonlarına yönelik radyoterapi verildi. Dokuz ay vandetanib 100 mg/gün kullanımı sırasında hastada yan etki izlenmesi üzerine takiplerinde vandetanib dozu 200 mg/gün'e yükseltildi ve 9 ay sonra yapılan değerlendirmede görüntüleme yöntemleri ile metastazların stabil olduğu, progresyon göstermediği tespit edildi. Olgunun 200 mg/gün vandetanib dozu ile 12. ayda takibine devam edilmektedir.

Olgu 3: Kırk dokuz yaşında kadın hasta, meme karsinomu nedeniyle takip edilmekte iken servikal lenfadenopati saptanmış. Hastanın bu nedenle 2015 yılında yapılan lenf nodu biyopsi patolojisi MTK metastazı ile uyumlu bulunması nedeniyle total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulanmış. Takiplerinde mediastinal lenfadenopati, servikal lenfadenopati, akciğer metastazları, sakral ve lomber vertebralarda çok sayıda litik lezyon saptanması nedeniyle tarafımıza yönlendirilen hastaya vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 6. ayında cilt döküntüleri izlenen hastanın tedavisine ara verildi. Kemik lezyonlarına yönelik zolendronik asit tedavisi verildi. Yaklaşık 12 hafta sonra lezyonları

düzelen hastaya daha sonra 200 mg/gün dozu ile tekrar vandetanib başlandı. Tedavinin 4. ayında takibine devam edilen hastada yapılan değerlendirmelerde progresyon saptanmadı ve stabil hastalık durumu ile takibine devam edilmektedir.

Olgu 4: Altmış dokuz yaşında erkek hastaya, 6 yıl önce boyunda şişlik şikayeti nedeniyle başvurusunda yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi sonucunda tiroid medüller karsinom ön tanısıyla total tiroidektomi, santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu bulundu. Takiplerinde kalsitonin yüksekliği devam eden ve servikal ve mediastinal lenfadenopatiler, akciğer metastazları ve torakal vertebralarda metastazları tespit edilen hastaya progresyon görülmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün başlandı. Tedavinin 2. ayında el ve ayaklarda ciddi cilt döküntüleri izlenen hastanın tedavisine ara verildi. Cilt lezyonları için dermatoloji tarafından yakın takibe alındı. Hastada artan kalsitonin düzeyleriyle eş zamanlı kemik metastazları tespit edilmesi nedeniyle siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi 3 haftada bir uygulanacak kürler şeklinde başlandı. Toplam 6 kür sistemik kemoterapi verildi. Kemoterapi sonrasında görüntülemelerinde progresyon izlenmeyen hastanın takibine görüntüleme ve tetkiklerle kliniğimiz tarafından devam edilmektedir. Hastanın takiplerinde progresyon gelişmesi durumunda cilt döküntülerinin ciddi olması nedeniyle vandetanib tedavisi yerine progresyon yerine göre radyoterapi, embolizasyon vs gibi diğer tedavi seçenekleri planlanacaktır.

Olgu 5: Elli altı yaşında erkek hasta, 5 yıl önce tiroid nodülünden yapılan ince iğne biyopsi sonucu malign bulunması nedeniyle total tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulanmış. Operasyon patolojisi medüller tiroid karsinom ile uyumlu olan hasta takibe alındı. Tanı anında akciğer, yaygın kemik, mediastinal ve servikal lenf nodlarında metastaz tespit edilen hastaya siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin kemoterapisi başlandı. Kemoterapi rejimini tolere edemeyen hastaya vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlandı. Kemik metastazları için radyoterapi de alan hasta vandetanib tedavisi altında zaman zaman ishal şikayetleri tarifledi. Semptomatik tedavi ile ishali tolere eden hasta 20 ay 300 mg/gün vandetanib kullandıktan sonra tedavisine ara verildi. 1 ay sonra tekrar 100 mg/gün ile tedaviye başlandı. Takiplerinde kraniyal metastazları nedeniyle de kraniyal radyoterapi uygulandı. Destek tedavisi ile takip edilen hasta vandetanib tedavisini 100 mg/gün alırken bu tedavinin 9. ayında yeni tespit edilen kraniyal metastazlar saptandı. Sonrasında enfeksiyon tablosu nedeniyle solunum yetmezliği ile ex oldu.

Olgu 6: Elli sekiz yaşında erkek hasta, multinodüler guatr nedeniyle 14 yıl önce total tiroidektomi operasyonu sonrasında medüller tiroid karsinomu tanısı

almış. Servikal lenf nodu metastazları nedeniyle 2007 yılında santral ve sağ ve sol lateral boyun diseksiyonu uygulandı. Yaygın akciğer metastazları olması ve progresyon görülmesi nedeniyle toplam 19 kür sistemik kemoterapi (siklofosfamid, vinkristin, dakarbazin) uygulandı. Bunun dışında karaciğer metastazlarına yönelik trans-arteriyel kemoembolizasyon (TAKE) uygulanan hastanın takiplerinde kalsitonin yüksekliği ve progresyon nedeniyle kemoterapi kürleri kesilerek vandetanib 300 mg/gün tedavisi başlandı. Tedavinin 6. haftasında cilt döküntüleri gelişmesi üzerine tedaviye ara verildi. Dermatoloji tarafından tedavisi düzenlenen hastaya 1 yıl sonra tekrar vandetanib tedavisi 100 mg/gün olarak başlandı; ancak 1 ay kullanım sonrasında tekrar cilt lezyonları gelişti. İlaça ara verilen hastanın cilt lezyonları gerileyince ilaç tedavisine aynı düşük dozla tekrar başlandı. Bu tedavinin 23. ayında halen stabil hastalık olarak değerlendirilen hastanın takibi kliniğimiz tarafından devam etmektedir.

Bulgular

Merkemizde 2013 - 2019 tarihleri arasında 6 hastaya metastatik tiroid medüller karsinom tanısıyla vandetanib tedavisi verildi. Hastaların 5'i erkek 1'i kadındı. Tiroid medüller karsinom medyan tanı yaşı 57 (44-63) olan hastaların kliniğimizce medyan takip süresi 69 ay (48-159) olarak saptandı (Tablo I). İlk tanı anında 5 hastada servikal lenf nodu metastazı mevcuttu, bir hastada ise takipler sırasında saptandı ve hastaya boyun diseksiyonu yapıldı. Bir hastada tanı anında akciğer, kemik, servikal ve mediastinal lenf nodu metastazı mevcuttu ve takiplerde beyin metastazı da tabloya eklendi (Tablo II). Servikal lenf nodları ve akciğer en sık metastaz görülen lokalizasyonlardı. Dört hastada mediastinal bölge, 4 hastada kemik metastazı, 2 hastada karaciğer metastazı saptandı.

Tablo I. Hastaların Demografik Verileri

Hastalar	Tanı yaşı	Cinsiyet	Takip süresi	Cerrahi prosedür	Konvansiyonel kemoterapi
Olgu 1	58	Erkek	48 ay	TT, SBD	-
Olgu 2	60	Erkek	62 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 3	49	Kadın	74 ay	TT, SBD, BBD	-
Olgu 4	63	Erkek	64 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 5	56	Erkek	108 ay	TT, SBD, BBD	+
Olgu 6	44	Erkek	159 ay	TT, SBD, BBD	+

SBD: Santral boyun diseksiyonu, BBD: Bilateral boyun diseksiyonu, TT: Total tiroidektomi

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

Tablo II. Hastaların Prognostik Verileri

Hastalar	Nüks	Metastaz	Metastaz süresi	Metastaz lokalizasyonu	Metastaz tedavisi
Olgu 1	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD
			0. ay	Mediastinal lenf nodu	-
			0. ay	Akciğer	-
Olgu 2	-	+	3. ay	Servikal lenf nodu	SBD+ BBD
			12. ay	Akciğer	-
			12. ay	Karaciğer	RFA
			12. ay	Kemik	Zolendronik asit Radyoterapi
Olgu 3	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD +BBD
			1. ay	Akciğer	-
			23. ay	Mediastinal lenf nodu	Radyoterapi
			35. ay	Kemik	Zolendronik asit
			36. ay	Supraklaviküler lenf nodu	Sağ BD
Olgu 4	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD + BBD
			30. ay	Akciğer	-
			30. ay	Kemik	Zolendronik asit
			30. ay	Mediastinal lenf nodu	-
Olgu 5	-	+	3. ay	Servikal lenf nodu	SBD + BBD
			3. ay	Mediastinal lenf nodu	-
			3. ay	Akciğer	Radyoterapi
			96. ay	Kemik	Radyoterapi
				Beyin	
Olgu 6	-	+	0. ay	Servikal lenf nodu	SBD+ BBD
			0. ay	Akciğer	-
			24. ay	Karaciğer	TAKE

BD:Boyun diseksiyonu, **SBD:** Santral boyun diseksiyonu, **BBD:** Bilateral boyun diseksiyonu, **RFA:** Radyofrekans ablasyon, **TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon

Metastatik medüller tiroid karsinomu nedeniyle takipli hastaların 3'üne öncelikle siklofosamid, vinkristin, dakarbazinden oluşan üçlü kemoterapi rejimi başlandı. Bir hastada ilaç yan etkilerinin tolere edilememesi, 2 hastada ise tedavi altında hastalık progresyonu tespit edilmesi nedeniyle vandetanib 300 mg/gün tedavisine geçildi. Bir olguda ise öncelikle vandetanib tedavisi planlandı; 300 mg/gün dozunda cilt döküntüleri ve progresyon saptanması nedeniyle konvansiyonel kemoterapi tedavisine başlandı. 2 olguya ise sadece vandetanib tedavisi uygulandı. Mevcut kriterlere göre vandetanib tedavisi ile 1 hastada progresif hastalık (29 ay tedavi süresi), 4 hastada stabil hastalık (vandetanib kullanım süreleri sırasıyla; 9 ay, 10 ay, 22,5 ay ve 25,5 ay) şeklinde değerlendirme yapıldı (Tablo III). Takiplerimizde 1 hastada 2 aylık 300 mg/gün tedavi sonrasında yan etkiler nedeniyle ilaç kesildi ve sonrasında progresyon saptanarak sistemik kemoterapi verildi.

Tablo III. Hastaların Tedaviye Yanıtı

Hastalar	Vandetanib tedavi öncesinde kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Tedavinin 6. ayında kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Son kontrol kalsitonin düzeyleri (pg/mL)	Radyolojik yanıt (RECIST kriterleri kullanıldı)	Vandetanib yan etkisi
Olgu 1	7510	6944	7565 (12.ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri
Olgu 2	9128	8454	8590 (24.ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri Karaciğer enzim yüksekliği
Olgu 3	1078	883	798 (10. ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri
Olgu 4	5110	Yan etki nedeniyle devam edilemedi	-	Değerlendirme yapılmadı	Cilt döküntüleri
Olgu 5	-	-	-	Progresyon / Ex	Diyare
Olgu 6	30967	22491	22700 (25. ay)	Stabil hastalık	Cilt döküntüleri

Vandetanib tedavisi uygulanan hastalarda en sık görülen yan etki semptomatik ve ilaç bırakmayı gerektiren cilt döküntüleri idi (5 hasta). Cilt döküntüleri gelişen hastalarda ilaç tedavisine ara verildi ve döküntülere yönelik topikal tedavi uygulandı. Cilt lezyonları gerileyen hastalara düşük doz ile (100-200 mg/gün) tekrar vandetanib tedavisi başlandı. Bir hastada semptomatik tedavi ile düzelen diyare, bir hastada karaciğer enzimlerinde yükseklik saptandı (Tablo III). En uzun vandetanib kullanım süresi 29 ay idi.

Tartışma ve Sonuç

MTK, tiroid bezinin parafoliküler veya C hücrelerinden köken alan nöroendokrin tümördür. Tanı sırasında metastazı olmayan hastalarda 10 yıllık sürvi oranı yaklaşık %75 iken lokalize ileri veya metastatik vakaların %60'ı 10 yıl içinde kaybedilmektedir^{1,8,22}. Lokalize ilerlemiş veya metastatik MTK varlığında sistemik tedavi seçenekleri önem taşımaktadır. RET proto-onkogenindeki mutasyonlar herediter vakaların tamamında ve sporadik vakaların yaklaşık %50'sinde patogeneze sorumlu tutulmaktadır^{7-9,11}.

Vandetanib, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR inhibisyonu yaparak, tümör proliferasyonu, anjiyogenezi ve invazyonu azaltan, metastazlar üzerinde etkinliği olan oral yoldan kullanılan bir ajandır. Vandetanibin RET kinazı inhibe ettiğini gösteren prelinik çalışmaları takiben lokalize ileri veya metastatik MTK olgularında oral vandetanib (300 mg) ile faz II klinik çalışmaları yapılmıştır. Oral 300 mg/gün

vandetanib ile yapılan bu çalışmada hastaların %73'ünde 24 haftadan fazla süre %73'ünde stabil hastalık %20'sinde kısmi yanıt izlenmiştir²².

Randomize çift kör faz III çalışmasında ise 300 mg/gün vandetanib kullananlarla plasebo grubu karşılaştırıldığında vandetanib kullanan hasta grubunda hastaliksız sağ kalım süresinin önemli oranda uzadığı gözlemlenmiştir (Median hastaliksız sağ kalım süresi 11 ay)²¹. Aynı çalışmada objektif cevap oranı, hastalık kontrol oranı, biyokimyasal cevap değerlendirildiğinde vandetanib kullanan bireylerde plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda fayda elde edildiği izlenmiştir.

Robinson ve arkadaşlarının lokalize ileri veya metastatik 19 vakada daha düşük doz vandetanib tedavisi ile yaptığı açık etiketli çalışmada ise 100 mg/gün vandetanib dozunun antitümör aktivitesinin olduğu sonucu gözlenmiştir²³. Bu çalışmada 3 hastada parsiyel yanıt, 10 hastada ise stabil hastalık durumu kaydedilmiştir.

Vandetanib 100 mg/gün ve 300 mg/gün ile yapılan çalışmalar her iki tedavi dozunun da progresyona olumlu katkı sağlayabildiğini göstermektedir, ancak iki dozun etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda 300 mg/gün vandetanib dozunun tolere edilemediği vakalarda 100 mg/gün ve takiplerde tolere edilebilirse 200 mg/gün vandetanib dozları kullanılarak ilacın antitümör etkinliğinden yararlanmak amaçlanmıştır.

Altı hastadan oluşan çalışmamızda 4 hasta stabil hastalık olarak değerlendirilmiştir. 1 hastada ciddi yan etki nedeniyle vandetanib etkinliği değerlendirilememiştir. 1 vaka progresyon şeklinde yorumlanmıştır. Tedaviye yanıt değerlendirmesi yapılan 5 hastada 4 hastada stabil hastalık izlenmesi nedeniyle vandetanibin sağkalımı arttırıcı olumlu etkisi nedeniyle seçili hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olduğu görüldü.

Lokalize ilerlemiş ve metastatik MTK vakalarında önemli bir seçenek olan vandetanib gastrointestinal, kardiyovasküler, dermatolojik ve diğer sistemik yan etkilere neden olduğu bilinen bir ajandır. Hafif yan etki varlığı durumunda doz azaltma yeterli olurken ciddi yan etki varlığında ilaca semptomlar düzeline kadar ara verilmesi önerilmektedir. Yüz kırk beş hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada vandetanib tedavisi alan hastaların %14'ünde elektrokardiyogramda QT mesafesinde uzama, %10'unda diyare, %7'sinde güçsüzlük, %5'inde halsizlik gibi yan etkiler izlenmiştir. Deri metastazları olan 2 hasta kanama ve pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir²².

İki yüz otuz bir vandetanib kullanan hastanın dahil edildiği randomize, çift kör, faz III çalışmasında ise 28 hastada ciddi yan etki görülmesi nedeniyle vandetanib tedavisine ara verilmiştir²¹. Vandetanib kullanan bireylerin %30'dan fazlasında diyare, cilt döküntüleri, bulantı, hipertansiyon gözlemlenmiştir. Güçsüzlük ve

cilt döküntüleri izlenen vakaların %1'den fazlasında ilaç tedavisine ara verilmesi gerekmiştir.

Çalışmamızda ise vandetanib tedavisi verilen 6 hastanın 5'inde cilt döküntüleri gelişmiş bunların birinde tedaviye devam edilememiş olup diğerlerinde döküntüler düzeldikten bir süre sonra düşük dozla tedaviye başlandığında cilt döküntülerinin tekrarlamadığı tespit edilmiştir. Vandetanib tedavisi gören hastaların tedaviye yanıt durumları da göz önüne alındığında çoğu vakamızda en çok görülen yan etki olan cilt döküntülerinin kısa süreli ilaç tatili ile düzelmesi, sonrasında takiplerde tekrarlamaması ve diğer ciddi yan etki profilinin görülmemesi nedeniyle vandetanibin yönetilebilecek yan etkilerinin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, hasta sayımızın az olması ve hasta verilerinin retrospektif olarak değerlendirilmiş olmasıdır. İlaça bağlı yan etkiler değerlendirildiğinde literatürden farklı olarak hastalarımızda cilt döküntüleri daha fazla izlenmiştir. Prognoz açısından değerlendirilen 6 hastanın 4'ünde stabil hastalık, 1 hastada ise progresyon gözlenmiştir. 1 hastada ise ciddi ilaç yan etkisi nedeniyle ilaç kullanımı kısa süreli olduğundan değerlendirme yapılamamıştır. Vandetanib tedavisi ile hastalardan 1 hastada progresyon 4 hastada stabil hastalık gözlemlendiğinden 5 hasta üzerinde değerlendirme yapıldığında %80 stabil klinik tablonun sağladığından söz edilebilir.

Sonuç olarak, vandetanib, metastatik ve/veya lokalize ilerlemiş MTK'lerde hastaliksız sağkalım süresini uzattığından en önemli tedavi seçeneklerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Vandetanibin toleransı genellikle iyidir ancak tedavi süresince çeşitli yan etkiler izlenebilmektedir. Hastalık seyri nedeniyle kronik kullanım gereksinimi ortaya çıkacağından yan etki gelişmesi ihtimali nedeniyle bu ilaçları kullanan hastaların dikkatli izlemi ve yan etkilerinin oluşması durumunda destek tedavilerin verilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle vandetanib tedavisi deneyimli merkezlerce uygulanmalı ve hastalar yan etki konusunda bilgilendirilmelidir. Vandetanib kullanan vaka sayılarının artması ile sağ kalım, yan etki profili açısından daha ayrıntılı çıkarımlarda bulunmak mümkün olacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 06.03.2018

Karar No: 2018-5/13

Kaynaklar

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer*. 1998; 83: 2638 – 2648.
2. Lakhani VT, You YN, Wells SA. The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med*. 2007; 58: 253 – 265.

Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib

- Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options, Oncol.* 2000; 1 (4): 359 –
- Antonelli A, Fallahi P, Ferrari SM, et al. RET TKI: potential role in thyroid cancers. *Curr Oncol Rep.* 2012; 14 (2): 97 – 104.
- Nikiforov YE. Thyroid carcinoma: molecular pathways and therapeutic targets. *Mod Pathol.* 2008;21 (Suppl 2): S37 – S43.
- De Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev.* 2006; 27 (5): 535 – 560.
- Almeida MQ, Hoff AO. Recent advances in the molecular pathogenesis and targeted therapies of medullary thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2012; 24: 229 - 34.
- Roman S, Lin R SJ. Prognosis of medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2006; 107: 2134 -4 2.
- Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61: 299 – 310
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25 (6): 567 – 610.
- Machens A, Schneyer U, Holzhausen HJ, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 2029 - 34.
- Degrauwe N, Sosa JA, Roman S, Deshpande HA. Vandetanib for the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. *Clin Med Insights Oncol.* 2012; 6: 243 - 52.
- Tsang VH, Robinson BG, Learoyd DL. The safety of vandetanib for the treatment of thyroid cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2016; 15 (8): 1107 – 1113.
- Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017; 31 (3): 349 – 361.
- Milling RV, Grimm D, Krüger M, et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): E3258.
- Jasim S, Ozsari L, Habra MA. Multikinase inhibitors use in differentiated thyroid carcinoma. *Biologics.* 2014; 8: 281 – 291.
- Fallahi P, Ferrari SM, Santini F, et al. Sorafenib and thyroid cancer. *BioDrugs.* 2013; 27 (6): 615 – 628.
- Fallahi P, Ferrari SM, Baldini E, et al. The safety and efficacy of vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16 (11): 1109 – 1118.
- Nikiforova MN, Nikiforov YE. Molecular genetics of thyroid cancer: implications for diagnosis, treatment and prognosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2008; 8: 83.
- Zhang J, Yang PL, Gray NS. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat. Rev Cancer* 2009; 9: 28.
- Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 134 - 41.
- Leboulleux S, Basholt L, Fauchardiere C, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncology* 2012; 13 (9): 897 - 905.
- Robinson, Bruce G et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 95, 6 (2010): 2664 - 71.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Karpal Tünel Sendromu Semptomları ile Başvuran Hastalarda Fibromiyalji Sıklığı*

Şüheda ÖZÇAKIR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Karpal tünel sendromu (KTS), en sık görülen tuzak nöropatisidir. Ellerde ağrı, uyuşma ve kuvvetsizlik gibi yakınmalarla karakterizedir. Fibromiyalji (FM) ise yaygın ağrının eşlik ettiği kronik kas iskelet sistemi hastalığıdır. Geniş semptom yelpazesi içinde parestezi yakınması sık görülmekte olup KTS ile karışabilmektedir. FM'li hastalarda KTS sıklığını araştıran az sayıda çalışma olup sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Bu çalışmada amaç, klinik olarak KTS ile uyumlu yakınmaları olup sinir ileti çalışmalarında KTS saptanan ve saptanmayan iki grup arasında FM açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'ne başvuran ve KTS ön tanısı ile elektrofizyoloji laboratuvarına yönlendirilen kadın hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalara FM 2016 ACR tanı kriterleri uygulanmış ve Yaygın Ağrı İndeksi (YAI), Semptom Şiddet Skalası (SSS), Fibromiyalji Şiddet Skoru (FŞS) kaydedilmiştir. Hastalar elektrofizyolojik olarak KTS saptanan ve saptanmayan iki gruba ayrılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Çalışmaya ellerde uyuşma yakınması olan ve sinir ileti çalışması sonucunda 30 KTS pozitif, 25 KTS negatif hasta alındı. İki grup arasında yaşa ve beden kitle indeksine göre farklılık saptanmadı. KTS saptananların %26,7'sinde, saptanmayanların %24'ünde ACR 2016 kriterlerine göre FM saptanmış olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. YAI, SSS ve FŞS incelendiğinde de gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır. Diğer yandan FM saptanan ve saptanmayan iki grup karşılaştırıldığında FM saptanmayan grupta median sinir ileti hızları anlamlı olarak daha yavaş bulundu. Sonuç olarak, KTS hastalarında FM prevalansı yüksek bulunmuştur. FM olan ve olmayan KTS hastalarının median sinir iletim hızlarında anlamlı farklılıklar olduğundan, FM hastalarında KTS tanısı için elektrofizyolojik doğrulama önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Fibromiyalji, Karpal tünel sendromu, Sinir ileti çalışması.

The Frequency of Fibromyalgia in Patients Presenting with Symptoms of Carpal Tunnel Syndrome

ABSTRACT

Carpal tunnel syndrome (CTS) is the most common entrapment neuropathy. It is characterized by complaints such as pain, numbness and weakness in the hands. Fibromyalgia (FM) is a chronic musculoskeletal disease accompanied by widespread pain. In a wide range of symptoms, complaints of paresthesia are common and can be confused with CTS. There are few studies investigating the frequency of CTS in patients with FM, and the results have been contradictory. The aim of this study is to investigate whether there is a difference in terms of FM between the electrophysiologically confirmed and not confirmed CTS patients. Female patients who admitted to the Physical Medicine and Rehabilitation Outpatient Clinic and were referred to the electrophysiology laboratory with a preliminary diagnosis of CTS were included in the study. FM 2016 ACR diagnostic criteria were applied to all patients and the Widespread Pain Index (WPI), Symptom Severity Scale (SSS), Fibromyalgia Severity Score (FSS) were recorded. As a result of the nerve conduction study, 30 CTS positive and 25 CTS negative patients were included in the study. There was no difference between the two groups according to age and body mass index. FM was diagnosed according to ACR 2016 criteria in 26.7% of those with CTS, and 24% of those without and there was no statistically significant difference between the two groups. No statistical difference was found between the groups according to WPI, SSS and FSS. On the other hand, when the two groups with and without FM were compared, the median nerve conduction velocities were significantly slower in the group without FM. As a result, the prevalence of FM is high in CTS patients. Since there are significant differences in the median nerve conduction velocities of CTS patients with and without FM, electrophysiological confirmation may be recommended for CTS diagnosis in FM patients.

Key Words: Fibromyalgia, Carpal tunnel syndrome, Nerve conduction study.

Geliş Tarihi: 29. Temmuz. 2020

Kabul Tarihi: 18. Eylül. 2020

* 27. Uluslararası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresi'nde (17-21 Nisan 2019, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Şüheda ÖZÇAKIR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0224 295 08 21
E-posta: suheda@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Şüheda ÖZÇAKIR: 0000-0003-0851-3620

Karpal Tünel Sendromu (KTS), en sık görülen tuzak nöropatisidir¹. Median sinirin el bileği düzeyinde osteofibröz kanaldan geçerken sıkışması sonucunda gelişir. Karpal tünel olarak bilinen bu kanal, bilek kemikleri, transvers karpal ligament, median sinir ve el parmak fleksör tendonları içerir. Ödem, tendon inflamasyonu, hormonal değişiklikler ve manuel aktivite, sinirin sıkışmasına katkıda bulunur ve üst ekstremitelerde ağrı ve uyuşmaya yol açar. Daha ciddi vakalarda, median sinir innervasyonlu kaslarda kuvvet kaybı gelişebilir.

Ortalama 50 yaş kadınları daha sık etkilediği bilinse de bu veriler genellikle elektrofizyoloji laboratuvarlarına yapılan başvurulardan elde edilmiştir^{2,3}. İsveç'te yapılan toplum bazlı bir çalışmada prevalansın erkek ve kadında benzer olduğu sonucuna varılmıştır (erkek:kadın oranı 1:1,4). Yaş ilerledikçe kadınlarda prevalans artmaktadır ve 65-74 yaşları arasında, görülme sıklığı erkeklere göre yaklaşık dört kat daha fazladır (sırasıyla % 5,1 ve % 1,3)⁴. Bilinen risk faktörleri arasında diabetes mellitus, menopoz, hipotiroidizm, obezite, artrit ve gebelik sayılabilir. Bazı antropometrik farklılıkların da KTS'ye neden olduğu bilinmektedir⁵. Detaylı bir öykü KTS tanısı koymada çok önemlidir. Hastalık başlangıcında olan intermitan nörojenik parestezi ve dizestezi yakınması zamanla sıklığını artırır ve gün içinde de devam eder. Daha da ileri aşamada aksonal hasar ile birlikte duysal ve motor defisit gelişir. KTS de yakınmalar başlangıçta elde hakimdir ancak ileri dönemde ön kol, kol ya da omuza yayılım gösterebilir. Muayenede Tinel ve Phalen testleri sıklıkla kullanılmaktadır. Bu testler sıkışan median sinirin artmış duyarlılığını ortaya koyma ya da karpal tünelde pozisyonel basınç artışı ile parestetik yakınmaları ortaya çıkarmayı hedeflemektedir. Tanıda şüphe varsa ya da sinirin hasar derecesini ortaya koymak gerektiğinde duysal ve motor sinir ileti çalışmaları yapılır. Tedavide öncelikle splintleme, fizik tedavi yöntemleri, lokal steroid enjeksiyonları gibi konservatif yöntemler tercih edilir. Konservatif tedavi ile semptomlar gerilemediğinde ya da ileri evre KTS varlığında karpal tünelin serbestleştirilmesine yönelik cerrahi tedavi uygulanır.

Fibromiyalji (FM), yaygın ve inatçı ağrı ile karakterize inflamatuvar olmayan kronik kas iskelet sistemi hastalığıdır. Genel popülasyonda prevalans %2-4 olup kadınlarda daha sık görülmektedir⁶. Etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin yanında ağrıya karşı artmış santral sensisitizasyon ve azalmış endojen inhibisyon yanıtı sorumlu tutulmaktadır⁷. Hastalık semptomatoloji açısından çok zengin olmakla birlikte objektif muayene bulgularının olmaması tanı ve tedavide sorunlara yol açmaktadır. Semptomlar arasında ağrı, yorgunluk, uyku bozuklukları, baş ağrısı, anksiyete, depresyon, sabah tutukluğu, ekstremitelerde uyuşma ve paresteziler, kuvvetsizlik, yumuşak doku şişliği, irritabl barsak ve dizüri sayılabilir. Tanıda ACR (American College of Rheumatology) 1990 kriterleri⁸ yaygın ve kronik ağrının yanında bilateral 18 vücut bölgesinin 11'inde duyarlılık ararken 2010 kriterlerinde duyarlı nokta muayenesi kaldırılmıştır. 2010 kriterlerinde hasta sorgusu ile ortaya konabilen "yaygın ağrı indeksi (YAİ)" ve "semptom şiddet skalası (SSS)" getirilmiştir⁶. YAİ değerlendirilirken hasta 19 vücut bölgesinde ağrısının olup olmadığını yanıtlar. İki bölümden oluşan SSS'nde ise hasta

belirtilen semptomların varlığını ve şiddetini değerlendirir. Bu kriterler daha sonra 2011⁹ ve 2016'da¹⁰ güncellenmiştir. FM tedavisinde hastanın eğitimi ve tedaviye katılımının sağlanması önemlidir. Egzersiz ve bilişsel-davranışsal tedavi yöntemleri de etkili bulunmuştur. FDA onaylı medikal tedavilerden serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörlerinden duloksetin ve GABA analogu anti-epileptik bir ilaç olan pregabalin sıklıkla kullanılmaktadır¹¹.

Fibromiyalji hastalarında ekstremitelerde parestezi semptomları %26-84 oranında görülmekte olup ayırıcı tanıda tuzak nöropatileri ile karışabilmektedir¹². Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Fibromiyalji tanılı 50 hastanın kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada parestezi ve duysal yakınmalar FM grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Elektrofizyolojik incelemede, gruplar arasında KTS tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte FM grubunda %10, kontrol grubunda %4 oranında KTS saptanmıştır¹³. Ekstremitelerinde parestezi yakınması olan 17 FM hastasının sinir ileti çalışması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FM grubunda %15, kontrol grubunda %5,9 oranında KTS ile uyumlu sonuçlar elde edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır¹⁴. Bir başka çalışmada, 63 FM hastası kontrol grubu ile karşılaştırılmış, FM grubunda %20,63, kontrol grubunda %2,82 oranında KTS saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur¹².

Biz de bu çalışmada klinik olarak KTS ön tanısı olan ve sinir ileti çalışmaları ile tanısı doğrulanan ya da reddedilen hastalar arasında FM açısından farklılık olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 25.03.2019 tarih ve 2019-6/12 sayılı kararla onaylanmıştır. Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Poliklinikleri'ne ellerde uyuşma yakınması ile başvuran ve KTS klinik tanısı ile sinir ileti çalışması yapılan kadın hastalar çalışmaya alındı. Geçirilmiş el bilek kırığı, inflamatuvar romatizmal hastalık, hipotiroidizm gibi sekonder KTS nedeni olabilecek hastalık öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca nöropatiye neden olabilecek nörolojik hastalığı olan hastalar da çalışma dışında bırakıldı. Hastalar EMG cihazı veri tabanında kayıtlı bilgilerine göre bir yıl öncesine kadar retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar sinir ileti çalışma verilerine göre "KTS var" ve "KTS yok" olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sinir ileti çalışmalarından median sinir duysal tepe latansı (msn) ve ileti hızı (m/sn) ile median motor sinir distal latansı(msn) ve ileti hızı (m/sn) kaydedildi. KTS sap-

KTS ve Fibromiyalji

tan hastalar sinir ileti çalışmalarındaki verilere göre hafif (median duyuşal sinir iletiminin uzaması ve/veya amplitüdünde düşme), orta (hafif KTS'ye ek olarak median motor sinir distal latansında uzama) ve ileri (sıklıkla median duyuşal sinir potansiyelinin yokluğu ve median motor sinir amplitüd düşüklüğü) KTS olarak sınıflandırıldı.

Klinik olarak KTS tanısı olan ve elektrofizyolojik olarak tanısı doğrulanmış ve doğrulanamayan bu iki grup hasta telefonla aranarak ACR 2016 FM tanı kriterlerine göre sorgulandı¹⁵. Aşağıda belirtilen ilk 3 kriteri karşılayan hastalara Fibromiyalji tanısı konuldu: 1) yaygın ağrı indeksi ≥ 7 ve semptom şiddet skalası ≥ 5 veya yaygın ağrı indeksi ≥ 5 ve semptom şiddet skalası ≥ 9 2) yaygın ağrı: 5 bölgenin 4'ünde ağrı vardır. Çene, göğüs ve abdominal ağrıyı kapsamaz. 3) semptom süresi 3 ay ve daha uzundur. 4) Dışlama tanısı değildir. Diğer hastalıkların varlığında tanı geçerlidir. Yaygın Ağrı İndeksinde (YAI) 5 vücut alanı ve bu alanlarda toplam 19 bölge belirlenmiştir. Birinci bölge: sol üst (sol çene, sol omuz, sol kol, sol önkol), ikinci bölge: sağ üst (sağ çene, sağ omuz, sağ kol, sağ önkol), üçüncü bölge: sol alt (sol kalça, sol üst bacak, sol alt bacak) dördüncü bölge: sağ alt (sağ kalça, sağ üst bacak, sağ alt bacak), beşinci bölge: (boyun, sırt, bel, göğüs, karın). Her bir bölgede var olan ağrı için bir puan verilir ve YAI "0-19" arasında bir puan alır.

Semptom Şiddet Skalası (ŞSS) iki bölümden oluşur. İlk bölümde hastanın son bir hafta içinde yaşadığı "yorgunluk", "dinlenmeden uyanma" ve "kognitif semptomlar" şiddetini 0-3 arasında puanlaması istenir. Buna göre hasta semptom şiddetini 0: yok, 1:hafif, 2:orta, 3: şiddetli olarak belirler. ŞSS'nin ikinci bölümünde hasta son altı ayda yaşadığı "baş ağrısı", "alt karın bölgesinde ağrı veya kramp" ve "depresyon" varlığını yok: 0, ya da var:1 olarak yanıtlar. Buna göre ŞSS toplamda "0-12" arasında kaydedilir.

YAI ile ŞSS skorları toplandığında ise Fibromiyalji Şiddet Skoru (FŞS) elde edilir.

Biyostatistiksel Analiz

Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistiksel analiz programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiş olup test sonucuna göre gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi, Bağımsız çift örneklem t-testi ve Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değer alan değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min.-max. değerleri ile birlikte verilmiştir. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkileri incelemek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Çalışmada istatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Çalışmamıza klinik olarak KTS saptanan ve ayrıca elektrofizyolojik olarak tanısı doğrulanmış 30 ve doğrulanmayan 25 hasta çalışmaya alındı. Her iki grubun yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) verileri Tablo I'de verilmiştir. Elektrofizyolojik olarak KTS saptanan ve saptanmayan hastalar arasında FM varlığı açısından fark saptanmamıştır. Klinik olarak KTS varlığında (n=55) FM sıklığı %25,45, Hem klinik hem elektrofizyolojik olarak KTS varlığında FM sıklığı % 26 bulunmuştur (Tablo II). KTS saptanan ve saptanmayan gruplar YAI, ŞSS ve FŞS açısından karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ayrıca hastalar "FM var" ve "FM yok" olarak iki gruba ayrılarak median duyuşal ve motor sinir ileti çalışmaları açısından karşılaştırıldı. Buna göre FM saptanan hastalarda median duyuşal ve motor sinirin ileti çalışmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı ($p < 0,001$) (Tablo III).

Tablo I. Hastaların yaş ve beden kitle indeksine (BKİ) göre dağılımı

	Yaş medyan (min-maks)	BKİ medyan (min-maks)
KTS var (n=30)	49,5 (35-79)	29,52 (21,47-40,37)
KTS yok (n=25)	49 (29-72)	27,55 (18,7-38,57)
P değeri	0,393	0,171

KTS: Karpal tünel sendromu BKİ: beden kitle indeksi

Tablo II. Hastaların KTS ve Fibromiyalji varlığına göre dağılımı

		KTS	
		Var n (%)	Yok n (%)
Fibromiyalji	Var n (%)	8 (26,7)	6 (24,0)
	Yok n (%)	22 (%73)	19 (%76)
P değeri		0,821	

KTS: Karpal tünel sendromu

Tablo III: Fibromiyalji saptanan ve saptanmayan hastalarda median sinir ileti sonuçlarının karşılaştırılması

Fibromiyalji		Duyusal latans (msn)	Duyusal ileti hızı (m/sn)	Motor latans (msn)
Var (n=14)	n	14	14	14
	Medyan	3	54,75	3,08
	Min	2,50	21,80	2,85
	Maks	6,65	63,40	7,70
Yok (n=41)	n	41	41	41
	Medyan	3,20	49,10	3,70
	Min	2,20	31,30	2,50
	Maks	5,05	74,30	12,5
P		<0,001	<0,001	<0,001

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, ellerinde uyuşma yakınması ile başvuran ve sinir ileti çalışmalarına göre KTS saptanan ve saptanmayan hastalar arasında fibromiyalji varlığı açısından fark saptanmamıştır. Diğer yandan KTS hastalarında fibromiyalji varlığı normal nüfusa göre daha sık bulunmuştur. Fibromiyalji olan ve olmayan iki grup karşılaştırıldığında ise median sinir ileti hızlarında ileri derecede anlamlı farklılık saptanmıştır.

FM ve KTS kadınlarda sık görülen iki hastalıktır. Genel popülasyonda prevalans FM için %2 ve KTS için %9,2 olarak bildirilmiştir^{16,17}. İspanya’da yapılan bir çalışmada FM’li hastalarda KTS semptomlarının %16 oranında gözlemlendiği, bunun genel popülasyondan daha yüksek olduğu ve altta yatan ortak mekanizmaların olabileceği bildirilmiştir¹⁸. FM’de KTS prevalansını Sarmer ve ark.¹³ %10, Ersöz ve ark.¹⁴ %15, Nacır ve ark.¹² %20,6, Silva ve ark.¹⁹ %19,5 olarak rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda FM hastaları değil, KTS hastaları alınmış ve bu grupta FM sıklığına bakılmıştır. Klinik olarak KTS varlığında FM sıklığı %25,45, hem klinik hem de elektrofizyolojik olarak KTS varlığında FM sıklığı %26 bulunmuştur. Elde edilen veriler literatür ile uyumlu olarak genel prevalansa göre her iki hastalığın birlikte görülme oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sıklık, FM ve KTS etyolojisinde benzerlikler olduğunu akla getirmektedir.

Çalışmamızda klinik olarak ellerde uyuşma yakınması olan tüm hastalar (n=55) FM varlığına göre iki gruba ayrıldığında, FM olmayan hastaların median sinir ileti sonuçları anlamlı düzeyde daha yavaş bulundu. Bu sonuçlar ekstremitelerde parestezi yakınması sık görülen FM hastalarında klinik tanı yerine elektrofizyolojik değerlendirme sonrasında tanı koymak gerektiğini düşündürülebilir.

Literatürde FM hastalarında ince lif nöropatisinin eşlik ettiği gösterilmiştir^{20,21}. Bir başka çalışmada FM hastaları hem elektrofizyolojik olarak hem de sinir biyopsisi ile değerlendirilmişler ve hastaların %90’ında demiyelinizan/aksonal sensorimotor polinöropati, %63’ünde ise küçük lif nöropatisi saptanmıştır. Sonuç olarak FM hastalarında büyük lif nöropatisini saptamak ve ağrı patogenezi açıklayabilmek için elektrofizyolojik değerlendirmenin uygun olacağı sonucuna varılmıştır²².

Bu çalışmanın zayıf yönleri arasında hastaların geriye dönük olarak seçilmesi, klinik KTS muayene verilerinin yer almaması, FM kriterlerinin telefon aracılığı ile sorgulanması ve nispeten az sayıda hastanın yer alması olarak sayılabilir.

Sonuç olarak, KTS hastalarında FM görülme sıklığı yüksektir. KTS semptomları gösteren FM hastalarının median sinir ileti hızlarında FM olmayanlara göre anlamlı farklılıklar olduğu için, FM hastalarında KTS

tanısında elektrofizyolojik doğrulama önerilebilir. Sonuçlar bu iki hastalığın patogeneziinde ortak noktaların olabileceği tanı ve tedavide dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

Teşekkür

Dr. Cemre Güler, Dr. Burcu Sezer ve Dr. Gökhan Ocakoğlu’na veri toplama ve istatistiksel analizler konusundaki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 25.03.2019

Karar No: 2019-6/12

Kaynaklar

1. Padua L, Coraci D, Erra C, Pazzaglia C, Paolasso I, Loreti C, et al. Carpal tunnel syndrome: clinical features, diagnosis, and management. *The Lancet Neurology*. 2016;15(12):1273-84.
2. Stevens JC. AAEM minimonograph #26: the electrodiagnosis of carpal tunnel syndrome. *American Association of Electrodiagnostic Medicine. Muscle & nerve*. 1997;20(12):1477-86.
3. Jablecki CK, Andary MT, So YT, Wilkins DE, Williams FH. Literature review of the usefulness of nerve conduction studies and electromyography for the evaluation of patients with carpal tunnel syndrome. *AAEM Quality Assurance Committee. Muscle & nerve*. 1993;16(12):1392-414.
4. Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, Ornstein E, Ranstam J, Rosen I. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *Jama*. 1999;282(2):153-8.
5. Ozcakar S, Sigirli D, Avsaroglu H. High wrist ratio is a risk factor for carpal tunnel syndrome. *Clinical anatomy*. 2018;31(5):698-701.
6. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*. 2010;62(5):600-10.
7. Galvez-Sanchez CM, Reyes Del Paso GA. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(4).
8. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.
9. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(6):1113-22.
10. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Hauser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016;46(3):319-29.
11. Okifuji A, Gao J, Bokar C, Hare BD. Management of fibromyalgia syndrome in 2016. *Pain management*. 2016;6(4):383-400.
12. Nacir B, Genc H, Duyur Cakit B, Karagoz A, Erdem HR. Evaluation of upper extremity nerve conduction velocities and

KTS ve Fibromiyalji

- the relationship between fibromyalgia and carpal tunnel syndrome. *Archives of medical research*. 2012;43(5):369-74.
13. Sarmer S, Yavuzer G, Kucukdeveci A, Ergin S. Prevalence of carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia. *Rheumatology international*. 2002;22(2):68-70.
 14. Ersoz M. Nerve conduction tests in patients with fibromyalgia: comparison with normal controls. *Rheumatology international*. 2003;23(4):166-70.
 15. Yanmaz MN, Atar S, Bicer M. The reliability and validity of the Turkish version of fibromyalgia survey diagnostic criteria and symptom severity scale. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*. 2016;29(2):287-93.
 16. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(1):19-28.
 17. de Krom MC, Knipschild PG, Kester AD, Thijs CT, Boekkooi PF, Spaans F. Carpal tunnel syndrome: prevalence in the general population. *Journal of clinical epidemiology*. 1992;45(4):373-6.
 18. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Alonso-Ruiz A, Herrero A, Ruiz-Lucea E, Otermin I. High prevalence of undetected carpal tunnel syndrome in patients with fibromyalgia syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(3):501-4.
 19. Silva FJ, Kanegusuku V, Bortoncello R, Skare T. Carpal tunnel syndrome and fibromyalgia. *Acta reumatologica portuguesa*. 2016;41(3):275-6.
 20. Caro XJ, Winter EF. The Role and Importance of Small Fiber Neuropathy in Fibromyalgia Pain. *Current pain and headache reports*. 2015;19(12):55.
 21. Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Current pain and headache reports*. 2011;15(3):193-200.
 22. Caro XJ, Galbraith RG, Winter EF. Evidence of peripheral large nerve involvement in fibromyalgia: a retrospective review of EMG and nerve conduction findings in 55 FM subjects. *European journal of rheumatology*. 2018;5(2):104-10.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki PCNA, INSL3, JNK, TGF-β1, IL-1β ve Akt İfadelerine Etkisi

Şinasi BAYRAM¹, Onur ERSOY², Ayşegül ÇERKEZKAYABEKİR³,
Melike SAPMAZ METİN¹, Turan KARACA⁴, Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN¹

- ¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Edirne.
- ² Trakya Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, Edirne.
- ³ Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Edirne.
- ⁴ Bağımsız Araştırmacı, Edirne.

ÖZET

Çalışmamızın amacı, diyabetik testis dokularında gözlenen hasarlarda etkili olabilme potansiyeli yüksek bir antioksidan olan fukoidanın, spermatogenez seri hücrelerine proliferasyon, apoptozis ve inflamasyon yönünden olası etkilerini araştırmaktır. Fukoidan; çeşitli amaçlarla tablet formunda tüketici kullanımına sunulmuş olmasına rağmen, diyabetli erkek hastalarda infertiliteye yönelik bir değerlendirme yapılabilmek için yeterli veriler bulunmamaktadır. Bu amaçla, testis dokusunda proliferasyon hücre nükleer antijeni (PCNA), insulin-benzeri peptid 3 (INSL3), fosfo (f)-c-Jun N-terminal kinaz (f-JNK), dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-β1), fosfo-serin/treonin protein kinaz (f-Akt) ve interlökin-1β (IL-1β) gibi biyobelirteçlerin ifadelerinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışmamızda yirmi dört adet *Wistar albino* erkek sıçan kullanılarak 4 deney grubu (n=6); K: Kontrol grubu, D: diyabet grubu; 40 mg/kg streptozotocin (STZ, 5 ardışık gün, intraperitoneal (i.p.) verilen grup, EF grubu: 40 mg/kg STZ i.p (5 ardışık gün) + 50 mg/kg i.p. fukoidan (Diyabet oluşumunun ertesi günü başlanarak 6 hafta süresince, günde bir kez) verilen grup, GF grubu: 40 mg/kg STZ i.p. (5 ardışık gün) + 50 mg/kg i.p. fukoidan (diyabet oluşturulduktan 15 gün sonra, 6 hafta süresince günde bir kez) verilen grup oluşturulmuştur. Diyabet indüksiyonuyla; immatür hücrelerde dökülme ve seminifer tübül duvarındaki hücrelerde izlenen sitoplazma kayıpları, belirgin dejeneratif değişiklikler olarak görülmüştür. Bununla birlikte diyabet, proliferasyon indeksinin yanı sıra INSL3 ve f-Akt immunoreaktivitelerinde azalmaya; f-JNK, TGF-β1, IL-1β immunreaktivitelerinde ise artışa neden olmuştur. EF ve GF gruplarında ise çalışılan tüm parametrelerde, diyabetin etkilerini azaltma yönünde etki gözlenmiştir. Yaptığımız çalışma sonucunda, moleküler düzeyde etkili olabildiği önceki çalışmalarla da saptanan fukoidanın; diyabetik testis dokusundaki histopatolojik hasarlara karşı koruyucu etkileriyle, infertilite gibi üreme sağlığında oluşabilecek ciddi problemlerin önlenmesine katkı yapacağı kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Fukoidan. Testis. Diyabet. JNK. INSL3.

Effect of Fucoidan on PCNA, INSL3, JNK, TGF-β1, IL-1β and Akt Expressions in Diabetic Rat Testicular Tissues

ABSTRACT

The aim of our study is to evaluate the possible effects of fucoidan, which is an antioxidant with high potential to be effective in histopathological damages in diabetic testicular tissue, on the proliferation, Leydig cell function, apoptosis and inflammation. For this purpose, we planned to evaluate protein expression of proliferated cell nuclear antigen (PCNA), insulin-like peptide 3 (INSL3) phospho-c-Jun N-terminal kinase (p-JNK), transforming growth factor-β1 (TGF-β1), interleukin-1β (IL-1β) phospho-serine/threonine protein kinase (p-Akt) in testicular tissue. Although fucoidan has been presented to consumer use in tablet form for various purposes, there are insufficient data to make an assessment of infertility in male patients with diabetes. The animals were divided into four groups (n=6) using twenty-four *Wistar albino* male rats; K: control group, Group D: 40 mg/kg streptozotocin (STZ, 5 consecutive days, intraperitoneal (i.p.), EF group: 40 mg/kg STZ i.p (5 consecutive days)+50 mg/kg i.p. fucoidan (one time, every other day, during six weeks), GF group: 40 mg/kg STZ (5 consecutive days)+50 mg/kg i.p. fucoidan (after fifteen days induction diabetes, every other day, during six weeks). The shedding of immature cells and loss of the seminiferous tubule wall were seen as significant degenerative changes by diabetes induction. However diabetes decreased proliferation index, INSL3 and f-Akt immunoreactivity, whereas increased f-JNK, TGF-β1, IL-1β immunoreactivity. All parameters studied in EF and GF groups was observed reducing effects of diabetes. It was concluded that fucoidan may contribute to the prevention of some serious problems that may occur in male reproductive health, such as infertility.

Key Words: Fucoidan. Testes. Diabetes. JNK. INSL3.

Geliş Tarihi: 18.Ağustos.2020
Kabul Tarihi: 18.Eylül.2020

Dr. Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Edirne.
Tel: 0532 645 00 35
E-posta: gulnurkizilay@trakya.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Şinasi BAYRAM: 0000-0003-4785-475
Onur ERSOY: 0000-0001-9829-7903
Ayşegül ÇERKEZKAYABEKİR: 0000-0001-5537-1042
Melike SAPMAZ METİN: 0000-0001-9623-4116
Turan KARACA: 0000-0002-2500-7781
Gülnur KIZILAY ÖZFİDAN: 0000-0003-1793-7003

Diabetes mellitus (DM)'u, pankreasın insülin üretmediği ya da üretilen insülinin etkin bir şekilde kullanılmadığı, kronik bir hastalık olarak tanımlayan Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2019 yılı verilerine göre, tüm dünyadaki DM'li yetişkin insan sayısının 463 milyon olduğu ve bunun 2045'li yıllarda, yaklaşık 700 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir. Bunun başlıca nedenleri; nüfus artışı, yaşlanma ve kentleşmenin getirdiği yaşam tarzı değişimi sonucu, obezite artışı ve fiziksel aktivitenin azalmasıdır¹. Önceleri diyabetin, erkek üreme sistemine önemli bir etkisinin olmadığı varsayılsa da, bu görüş son yıllarda değişmiştir. Diyabetin sebep olduğu; azalmış testosteron düzeyi ve normal olmayan spermatogenezis, sperm sayı ve hareketliliğinde azalma, testis ağırlığındaki azalma, testis doku hücrelerindeki histolojik değişiklikler, DM'li erkeklerde sıkça rastlanan bulgular²⁻⁵. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, diyabetik testis dokularında apoptozisin arttığı ve bundan dolayı spermatogeneziste bozulmaların ortaya çıktığı gösterilmiştir⁴⁻⁶. Diyabetik erkeklerde subfertilite prevalansı %51 olarak bildirilirken⁷, bir başka çalışmada, Tip 2 diyabetli 857 erkek bireyde infertilite prevalansının %35 olduğu belirtilmiştir⁸.

Testis doku hücreleri arasındaki metabolik işbirliği, hormonal kontrol altındadır. DM; hipotalamus-hipofiz-gonad eksenine etki ederek, LH ve FSH hormonlarının salınımındaki kontrol mekanizmalarını etkilemekte ve özellikle LH salınımında bozukluklara sebep olarak, Leydig hücrelerinden salınan testosteron düzeyini azaltmaktadır⁹⁻¹¹.

Hiperglisemiyle uyarılan reaktif oksijen türevleri (ROS)'nin aşırı üretimi sonucunda oluşan oksidatif stres, diyabet ile ilgili önemli komplikasyonlardan sorumludur. Hücre içerisinde biriken ROS, hücrede apoptozis mekanizmasını hızlandırdığı gibi, sperm kalite ve fonksiyonu üzerinde de gerçek bir toksik etkiye sahiptir^{5,6}. Hiperglisemi, enerji üretimini ve serbest radikal yönetimini değiştirerek sperm hareketliliğinin ve konsantrasyonunun değişmesine neden olmaktadır^{11,12}.

Fukoidan (fukoidin); antitumoral, antiinflamatuvar, antianjiyogenik, antitrombotik, antiviral ve immüno-modülatör etkileri olduğunu bilinen bir antioksidandır^{13,14}. Spontan diyabetli ratlarda, kan-glukoz seviyelerini dengelediği 2012 yılında yapılan bir çalışmayla gösterilmiştir¹⁵. Ayrıca çeşitli hastalıklarda; apoptozisde rolü olan Mitojen Aktive edici Protein Kinaz (MAPK)'ları, dönüştürücü büyüme faktörü-β1 (TGF-β1) ve serin/treonin protein kinaz (Akt)'yi inhibe ettiği yönündeki sonuçlar¹⁶⁻¹⁸, diyabetik testis dokusunda da fukoidanın etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Güçlü bir antioksidan olarak bilinen ve ticari olarak satışı sunulmuş olan fukoidanın; ne insanlarda, ne de deneysel diyabet oluşturulmuş deney hayvanlarında, diyabetik testis dokularında ortaya çıkan biyokimyasal,

fizyolojik ve histopatolojik sorunlar sebebiyle, günümüzde oldukça artan infertilite sorunlarına karşı nasıl etkili olabileceği konusunda herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Sunulan bu araştırmanın amacı, güçlü antioksidan özelliklere sahip olan fukoidanın, diyabetik testis dokusu üzerine etkilerinin biyokimyasal ve histolojik olarak ortaya konması olarak planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma; Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 31.01.2014 tarih ve 2014.02.06 no'lu kararla onaylanmış, Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu tarafından TÜBİTAK-114S153 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

Deney Planı

Deneyde, Trakya Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Birimi'nde üretilmiş ve standart laboratuvar koşullarında (22±1°C, 12 saat aydınlık/karanlık siklusunda) tutulan, aynı biyolojik ve fizyolojik özelliklere sahip, genç erişkin 24 adet *Wistar albino* erkek sıçandan dört deney grubu (n=6) aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir;

- K grubu: Kontrol grubu; sadece sitrat tamponu (pH'sı 4,2 olan; 0,1M'lık) + %0,9'luk serum fizyolojik intraperitoneal (i.p.) olarak verilen grup,
- D grubu: Diyabet grubu; 40 mg/kg streptozotocin (STZ; Sigma Aldrich, Almanya; pH'sı 4,2 olan, 0,1M'lık sitrat tamponunda çözülerek) 5 ardışık gün i.p. verilen grup,
- EF grubu; 40 mg/kg STZ 5 ardışık gün i.p. + 50 mg/kg i.p. fukoidan (Sigma Aldrich, %0,9'luk serum fizyolojik içerisinde çözülerek, son STZ enjeksiyonundan hemen sonra başlanarak, 6 hafta süresince, günde bir kez) verilen grup,
- GF grubu; 40 mg/kg STZ 5 ardışık gün i.p. + 50 mg/kg i.p. fukoidan (son STZ enjeksiyonundan 15 gün sonra başlanarak, 6 hafta süresince, günde bir kez) verilen grup oluşturulmuştur.

Altı haftalık deneyin sonunda deneklerin, 50 mg/kg i.p ketamin (Ricterpharma, Viyana, Avusturya) + 10 mg/kg i.p xylazin (Rompun, İstanbul, Türkiye) anestezi altında; kardiyak ponksiyon ile kan örnekleri, sağ ve sol testis dokuları alınmıştır. Testisler histopatolojik ve immünohistokimyasal incelemeler için %10'luk formalin ile fikse edilip, rutin işlemlerden geçirilerek, parafin blokları hazırlanmıştır.

Histopatolojik İncelemeler

Işık mikroskopik incelemeler; parafin inklüzyonu yapılarak elde edilen bloklardan alınan 5 µm kalınlığındaki kesitlere, Hematoksilen-Eosin (H-E) boyası uygulanarak gerçekleştirilmiştir. H-E boyası için;

Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki Etkisi

kesitler parafinin giderilmesi için 30 dk boyunca toluol ile muamele edilmiştir. Parafinden uzaklaştırılan kesitler, sırasıyla azalan alkol serilerinden (%100, %96, %90, %70'lik) geçirilerek, suya indirilmiştir. 10 dk. boyunca Mayer's hematoksilen (Merck Millipore, Darmstadt, Almanya) boyası ile muamele edilmiştir. Daha sonra morartma işlemi için akan çeşme suyu altında 10 dk bekletilen kesitlere, 1 dk. Eosin (Merck Millipore) boyası uygulanmıştır. Dehidratasyon için sırasıyla yükselen derecelerdeki alkol serilerinden geçirildikten sonra, kesitler toluole alınmış ve entellan (Merck Millipore) ile daimi preparat haline getirilmiştir.

Tüm gruplara ait H-E boyası uygulanan preparatlar, Olympus BX-51 mikroskopunda incelenerek, farklı büyütmelelerde fotoğrafları çekilmiştir. Hazırladığımız H-E boyası uygulanan preparatların kullanımıyla, tüm deneklerin testis doku örneklerinde seminifer tübül çaplarının ölçümü; X200'lik büyütmede, oküler mikrometre kullanılarak, yuvarlak veya yuvarlağa yakın rastgele seçilmiş, her preparatta 10 tübülün enine kesiti alınarak gerçekleştirilmiştir.

İmmünohistokimya Protokolleri

Testis doku örneklerinde; proliferen hücre nükleer antijeni (PCNA), fosforile-c-Jun N-terminal kinaz (f-JNK), TGF- β 1, interlökin-1 β (IL-1 β), fosforile (f)-Akt ve insulin-benzeri peptid 3 (INSL3) antikörlerinin aktiviteleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir. 56°C'de bir gece bekletilmiş 5 μ m kalınlığındaki parafin kesitler, deparafinizasyon işleminden sonra azalan alkol serilerinden geçirilerek hidrate edilmiştir. Antijen geri kazanımı için sitrat tamponunda (10 mM; pH:6.0) kaynatılıp, fosfat tamponu (PBS) ile yıkamanın ardından, endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek için kesitler %3 H₂O₂ (metanol ile hazırlanmış) içerisinde 15 dakika bekletilmiştir. Spesifik olmayan bağlanmaları engellemek amacıyla, sekonder antikörün üretildiği türe uygun bloklama solüsyonunda (İnvitrogen, Kaliforniya, ABD) 10 dk. inkübe edilen kesitler, oda sıcaklığında, antikör dilüe etme solüsyonuyla (İnvitrogen) hazırlanan tavşan monoklonal PCNA antikoru (1/20.000 dilüsyonda, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, ABD), tavşan poliklonal INSL3 antikoru (1/500 dilüsyonda, Novus Biologicals) tavşan poliklonal f-JNK antikoru (1/100 dilüsyonda, Cell Signaling Technology), tavşan poliklonal TGF- β 1 antikoru (1/200 dilüsyonda, Novus Biologicals, Kolorado, ABD), tavşan poliklonal IL-1 β antikoru (1/200 dilüsyonda, Novus Biologicals) ve tavşan monoklonal f-Akt (1/100 dilüsyonda, Cell Signaling Technology) antikörlerinde +4 °C'de gece boyunca bekletilmişlerdir. Negatif kontroller, primer antikör yerine PBS ile muamele edilmiştir. Primer antikörün üretildiği türe karşı olan biyotinlenmiş sekonder antikorda (İnvitrogen) 10 dk. oda ısısında tutulmuşlar ve son olarak HRP-streptavidin (Invitro-

gen) ile 10 dk muamele edilmişlerdir. 3,3-diaminobenzidine (DAB; İnvitrogen) ile kromojenize edilen kesitlere, hematoksilen ile zıt boyama yapılmış ve entellanla kapatılmışlardır. Hazırlanan preparatlar, BX-51 Olympus marka araştırma mikroskopunda incelenerek, fotoğrafları çekilmiştir.

PCNA immunreaktivitesinin değerlendirilmesi için; her grupta 6 deneğe ait kesitlerde, 5 farklı sahada ve X400 büyütmede yer alan seminifer tübüllerde, ortalama 1000 hücredeki PCNA(+) hücreler sayılarak "proliferasyon indeksi" hesaplanmıştır¹⁹.

INSL3 immunreaktiviteyi ise 1 mm² interstisyel alandaki immunpozitif hücreler sayılarak değerlendirilmiştir²¹.

f-JNK, TGF- β 1, IL-1 β ve f-Akt immünoreaktivite yoğunluğu; ışık mikroskopunda X200 büyütmede her bir hayvana ait bir kesit üzerinde rastgele seçilen 5 alanda, histolojik skor (HSCORE) ile değerlendirilmiştir. Boyanmanın şiddeti; 0, boyanma yok; 1+, zayıf fakat tespit edilebilir boyanma; 2+, orta ya da belirgin boyanma; 3+, yoğun boyanma şeklinde skorlanmıştır. Her bir kesit için HSCORE değeri, her bir yoğunluk kategorisine ait boyanmış hücre yüzdesinin, yoğunluk ile çarpımı ile hesaplanmıştır (HSCORE = $\sum P_i (i+1)$, i; yoğunluk skoru, P_i; hücre yüzdesi)²⁰.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'nda hizmet alınmış ve SPSS 20.0 programı (Lisans no: 10240642) kullanılmış, değerler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak alınmıştır. P<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir. Tüm deney gruplarındaki deneklere ait immünohistokimyasal skor değerleri Mann-Whitney U testi uygulanarak değerlendirilmiştir.

Bulgular

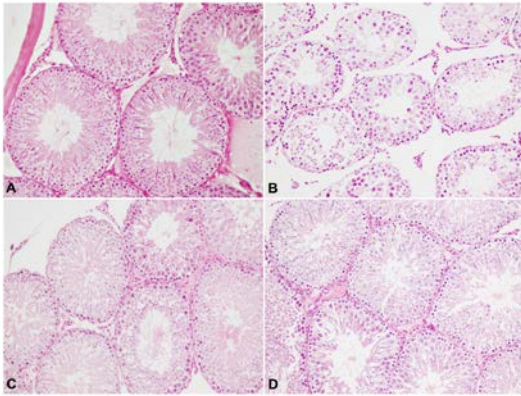
Işık Mikroskopik Bulgular

K grubuna ait H-E boyası ile boyanmış 5 μ m kalınlığındaki kesitler incelendiğinde, testis dış yüzeyinde bulunan tunica albuginea ve seminifer tübül duvarını döşeyen spermatogenik seri hücrelerinde organizasyon bütünlüğü gözlenmiştir (Şekil 1A). Seminifer tübül epitelinin bazal membranından itibaren, tübül lümenine doğru spermatogenik seri hücrelerinin spermatogonyum, spermatosit-I, spermatosit-II, erken ve geç spermatidlerin sırasıyla yer aldığı ve spermilerin tübül lümeninde bulunduğu izlenmiştir. Sertoli hücreleri normal konumlarında izlenmiştir. Seminifer tübüller arasındaki interstisyel sahada yer alan Leydig hücreleri, H-E boyanmış kesitlerde genellikle poligonol şekilleri, eozinofilik boyanmış sitoplazmaları ve kapillerler etraflarındaki yerleşimleriyle kolayca ayırt edilmiştir (Şekil 1a).

D grubuna ait H-E kesitlerinde; seminifer tübüllerin şekillerinde düzensizlik izlenmiştir. Bazal membrandan itibaren seminifer tübül lümenine doğru olan spermatogenik seri hücre organizasyonunda bozulmalar, hemen hemen tüm germinal seri hücrelerinde vakuolizasyonlar, seminifer epitel ile bazal membran arasında ayrışmaların bulunması dikkati çekmiştir. Ayrıca tübül lümenine yakın ya da lümeninde, henüz olgunlaşmasını tamamlayamadan dökülen germinal seri hücrelerinin varlığının yanı sıra; bazı tübüllerde spermatogenik seriye ait tüm hücrelerin bulunmadığı tespit edilmiştir. Sadece spermatogonyum, spermatosit-I ve Sertoli hücrelerinden oluşan seminifer tübüllerle birlikte, tüm seri hücrelerini bulunduran tübüller de gözlemlenmiştir (Şekil 1b).

EF grubuna ait testis kesitlerinde, tunica albuginea'da bütünlük, bazal membrandan tübül lümenine doğru sırası ile spermatogonyumlar, spermatosit I'ler, erken ve geç spermatidlerle, spermlerin yer aldığı tübüller daha çok izlenmektedir. Ancak bazı seminifer tübüllerde; az sayıda spermatid ve spermin gözlenebildiği ya da spermlerin hiç bulunmadığı da izlenmiştir. Germinal seri hücrelerinde sitoplazma kayıpları, vakuolizasyonlar ve ayrıca seminifer epitel ile bazal membranları arasında ayrılmaların bulunması dikkati çekmiştir (Şekil 1c).

GF grubu ışık mikroskopik bulgularında ise normal yapıda seminifer tübüller izlenmekle birlikte; tübüllerde spermatogenik seri hücrelerindeki vakuolizasyonlar ve Sertoli hücre bağlantılardaki zayıflamalar, özellikle D grubuna kıyasla bu grupta daha az izlenen dejeneratif bulgulardır. Ayrıca bazı tübüllerde spermatid ve spermlerin yokluğuyla birlikte, germinal epitel hücreleri ile bazal membranları arasındaki ayrılmalar da göze çarpmıştır (Şekil 1d).



Şekil 1.

HE boyanmış testis kesitleri. a: K grubu, b: D grubu, c: EF grubu, d: GF grubu, büyüme, X200.

İmmünohistokimyasal Bulgular

Proliferasyon indeksi bulguları

Tüm gruplara ait testis doku kesitlerinde, spermatogonyumlarda izlenen PCNA immünreaktivite (Şekil 2a-2d) değerlendirilerek saptanan hücre proliferas-

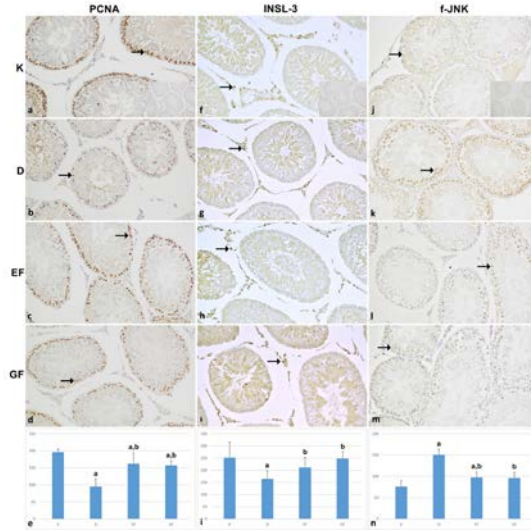
yon indekslerinde; kontrol grubu değerleri ile karşılaştırıldığında D, EF ve GF gruplarında tespit edilen azalma ($P < 0.05$; Şekil 2e); D grubu değerleriyle kıyaslandığında ise EF ve GF gruplarındaki artış dikkat çekicidir ($P < 0.05$; Şekil 2e). Proliferasyon indeksleri açısından EF ve GF grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($P = 0.583$; Şekil 2e).

INSL3 immünreaktivite bulguları

INSL3 immünreaktivite, interstisyel alanda bulunan Leydig hücre sitoplazmalarında izlenmiştir (Şekil 2f-2i). K grubuyla karşılaştırıldığında; D grubunda istatistiksel bir azalma tespit edilirken ($P = 0.028$; Şekil 2i), EF ve GF gruplarındaki azalmanın anlamlı olmadığı saptanmıştır (sırasıyla $P = 0.201$, $P = 0.754$; Şekil 2i). Fukoidan uygulanan EF ve GF gruplarında, D grubuna göre anlamlı bir artış gözlenmiştir (sırasıyla $P = 0.045$, $P = 0.016$; Şekil 2i).

f-JNK immünreaktivite bulguları

Tüm deney gruplarında f-JNK hücresel lokalizasyonu nükleerdir (Şekil 2j-2m). Diyabet indüksiyonuyla D grubu f-JNK immünreaktivitesi, K grubuna kıyasla anlamlı derecede artmışken ($P = 0.009$); EF ve GF gruplarında, D grubuna göre f-JNK ifadesinin istatistiksel anlamlılıkla azaldığı belirlenmiştir (sırasıyla $P = 0.006$, $P = 0.009$; Şekil 2n). f-JNK immünreaktivitesi açısından EF ve GF grupları kendi içlerinde karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($P = 0.927$; Şekil 2n).



Şekil 2.

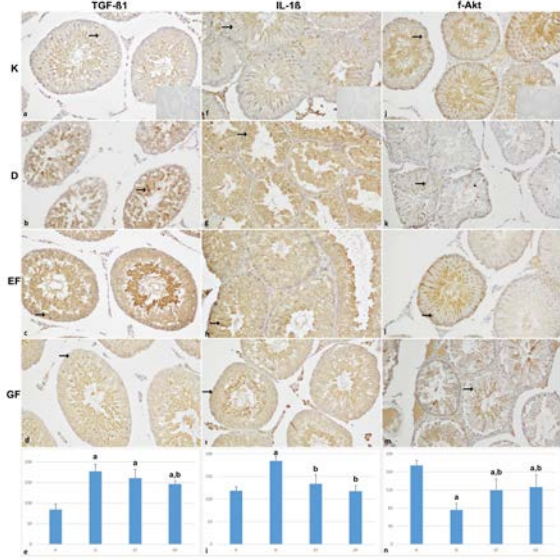
PCNA (a-d), INSL3 (f-i) ve f-JNK (j-m) immünohistokimya mikrografları ve grafikleri (sırasıyla; e, i ve n). a: K grubu ile karşılaştırıldığında, b: D grubu ile karşılaştırıldığında, ($P < 0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir), büyüme X200.

TGF-β1 immünreaktivite bulguları

TGF-β1 immünreaktivite; K grubuna göre D, EF ve GF gruplarında arttığı (sırasıyla $P = 0.009$, $P = 0.006$, $P = 0.008$; Şekil 3a-3e) gözlenmiştir. D grubu

Fukoidanın Diyabetik Siçan Testis Dokularındaki Etkisi

değerleriyle; GF grubu arasında ise istatistiksel bir azalma tespit edilmiştir ($P=0.011$; Şekil 3e). Ancak D ve EF grupları karşılaştırıldığında, TGF- $\beta 1$ immunreaktiviteyi açısından bir fark bulunmamıştır ($P=0.198$; Şekil 3e).



Şekil 3.

TGF- $\beta 1$ (a-d), IL 1 β (f-i) ve f-Akt (j-m) immünohistokimya mikrogramları ve grafikleri (sırasıyla; e, i ve n). a: K grubu ile karşılaştırıldığında, b: D grubu ile karşılaştırıldığında, ($P<0.05$, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir), büyüme X200.

IL-1 β immünreaktivite bulguları

K grubuyla karşılaştırıldığında, IL-1 β immünreaktivitesinin sadece D grubunda arttığı ($P=0.008$; Şekil 3i); diğer gruplarda ise istatistiksel anlamlı bir değişimin olmadığı tespit edilmiştir ($P>0.05$; Şekil 3i). D grubu değerleri, EF ve GF gruplarıyla karşılaştırıldığında ise anlamlı azalmalar gözlenmiştir ($P=0.007$, $P=0.008$; Şekil 3f-3i).

f-Akt immünreaktivite bulguları

Tüm grupların testis doku kesitlerinde f-Akt immünreaktivitesinin sitoplazmada olduğu belirgindir (Şekil 3j-3m). D grubu testis kesitlerinde f-Akt ifadesinin, K grubuna kıyasla azaldığı istatistiksel olarak belirlenmiştir ($P=0,009$; Şekil 3n). D grubu değerlerinin, EF ve GF gruplarıyla karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlılıkla arttığı gözlenmiştir ($P=0.022$, $P=0,009$; Şekil 3n). Fukoidanın uygulama zamanlarına bağlı olarak, f-Akt ifadelerinde değişim olmamıştır ($P=0.854$; Şekil 3n).

Tartışma ve Sonuç

Diyabet ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki; moleküler mekanizmalardaki etkileri sebebiyle daha fazla

araştırmaya ihtiyaç duyulan bir konudur. Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarının ilaçlarla tedavisi, ülkelere ağır bir ekonomik yük getirdiğinden; tedaviye yönelik son çalışmalarda, kan glukoz homeostazını düzenleyici özelliği olan ve antioksidan içeriği yüksek doğal ürünlere ilgi artmıştır²²⁻²⁴.

Diyabetik birey veya deneklerde artmış kan glukoz düzeylerinin, lipid peroksidasyonunu ve serbest radikal oluşumunu arttırdığı, antioksidan savunma sistemlerindeki yetersizliklerle birlikte, organizmalarda artan oksidatif stresin çeşitli komplikasyonlara yol açtığı ileri sürülmektedir²⁵⁻²⁷. Oksidatif stresin artmasıyla birlikte, diyabetik testis doku kesitlerinde histolojik olarak; spermatogenik seri hücrelerinde organizasyon bozukluğu, hücresel vakuolizasyonlar, gelişimini tamamlayamadan tübül lümenine dökülen hücreler, bazı tübüllerde çok nükleuslu dev hücreler ve tübül bazal membranlarında kalınlaşmalar izlenmiştir²⁸⁻³⁴. Diyabetik testis dokularında izlenen histopatolojik değişimlere fukoidan etkisini, farklı zamanlarda başlayarak tespit etmek istediğimiz bu çalışmada; GF grubuna nazaran, EF grubu yani diyabet indüksiyonuyla birlikte başlanan fukoidan uygulamasının, daha etkili olduğu gözlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, testis dokusunda diyabetin etkileri oluşuktan sonra fukoidanın; daha yüksek dozlarda ve/veya daha uzun zaman aralıklarında kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

Diyabetik testis dokularında hücre proliferasyonlarının azaldığı, daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir^{28,32,35,36}. K grubuna kıyasla, diyabetik tüm gruplarda hücre proliferasyon indekslerinin azalması, önceki çalışmalarla uyumlu bir bulgudur. Çalışmamızda saptanan, D grubuna göre EF ve GF gruplarındaki hücre proliferasyon artışları, fukoidanın etkinliğinin bir kanıtı olarak görülebilir. Diyabetik testis dokularında artan oksidatif stres, hücre organelleriyle birlikte DNA'ya da zarar vermektedir. Mitokondriden sitokrom C salınmasına, kaspazların aktivasyonuna ve tüm bunların sonucunda apoptozun indüksiyonuna neden olmaktadır^{37,38}. Diyabetin sebep olduğu testiküler disfonksiyon ile apoptozisin yakın ilişkili olduğu ve oksidatif stresin, apoptozisi indüklediği çalışmalarda bildirilmiştir^{32,39,40}.

JNK; c-jun fosforile eden, serin/theronin protein kinazdır⁴¹. İnflamatuvar sitokinler ve serbest yağ asitleriyle aktifleşir ve insülin etkinliğini bozar⁴². JNK'nın terapötik inhibisyonu; inflamatuvar kemik hastalıkları, artrit ve miyokardial inflamasyon gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklarda klinik yarar sağlamaktadır⁴¹. Diyabet gibi birçok hastalık sebebiyle oluşan doku hasarlarında artan oksidatif stres sonucunda, ROS aracılığıyla, JNK aktifleşir ve kaspazların aktivasyonu da apoptozis artar^{41,43-45}. Grubumuzun önceki çalışmalarında da, f-JNK ifadesinin diyabetik testis dokusunda arttığı ve JNK inhibitörü (SP600125) kullandığımızda ise f-JNK ifadesiyle birlikte, apoptozisin de azaldığı tespit edilmiştir^{33,46}.

Fukoidanın, JNK inhibitörü rolünü vurgulayan çalışmalarından^{22,47,48} yola çıkarak, diyabet indüksiyonundan hemen ya da 15 gün sonra, fukoidan uygulamaya başladığımız çalışmamızda; diyabet grubuna göre, antioksidan uygulanan gruplarda f-JNK ifadesinin istatistiksel bir anlamlılıkla azaldığı gözlenmiştir. Renal iskemi reperfüzyon modeli oluşturulan bir çalışmada, fukoidan uygulanmasıyla apoptozisin, MAPK sinyal yolunun inhibisyonu ile azaldığı ileri sürülmüştür⁴⁹. BV2 mikroglia hücre serisinde, lipopolisakkaridlerin neden olduğu proinflamatuvar mediyatörlerin üretimi üzerine fukoidan etkilerini araştıran bir çalışmada ise NF-κB ve JNK (MAPK) sinyal yollarının inhibe olduğu ve aynı zamanda da Akt'nin de aktivasyonu öne sürülmüştür⁴⁸.

Spermatogenez ve steroidogenezin de dahil olduğu pek çok mekanizmada rol oynayan proinflamatuvar sitokinler olan TGF-β1, IL-1β ve Akt'nin diyabetik testis dokusundaki ifadeleri, Roy ve ark. (2014)'lerinin çalışmalarında gösterilmiştir²³. TGF-β1 ve IL-1β ifadelerinde tespit edilen artışa karşın, Akt ifadesinin düşük olduğu ve bu etkilerin, diyabetik testis dokusunda artan ROS'un stimülasyonu ve sistemik immun fonksiyonlardaki yetersizliklerin birlikte etkisiyle meydana geldiği düşünülmektedir. Çalışmamızda diyabetik testis dokularında TGF-β1 ifadesinde saptanan artış, Salama ve ark. (2001)'lerinin çalışmalarıyla da uyumludur. Bu artışın; testis fonksiyonları, spermatogenez ve azalan serum testosteron düzeylerinin pozitif korelasyonuyla mümkün olabileceği bildirilmiştir⁵⁰. Hong ve ark. (2011), karaciğer dokusunda fibrozisin neden olduğu ROS'la birlikte artan TGF-β1 ifadesinin, fukoidan uygulamasıyla azaldığını vurgulamışlardır⁵¹. Yine aynı çalışmada, IL-1β düzeylerinin de azaldığı ileri sürülmüştür. Fukoidan uyguladığımız gruplarda; TGF-β1 ve IL-1β ifadelerindeki azalmayı, inflamasyon ve oksidatif stresin azalmasıyla izah edebiliriz.

Çalışmamızda f-Akt ifadesinin, diyabet grubu testis kesitlerinde, kontrol grubuna kıyasla azaldığı; ancak D grup değerlerine göre, fukoidan uygulanan gruplarda anlamlı artışların olduğu tespit edilmiştir. Roy ve ark. (2014)'lerinin çalışmalarında diyabetik testis dokusunda, ferulik asit gibi güçlü bir antioksidanın uygulanmasıyla Akt ifadelerinde izlenen artışlar, bizim bulgularımızla da örtüşmektedir. Antioksidan uygulanmasıyla Akt ifadelerinde izlenen bu artışın; farklı stres sinyalleriyle artan apoptozisten, hücreleri kurtarmak amacıyla ortaya çıktığı düşüncesindeyiz. Ancak Guo ve ark. (2016), tip 1 diyabet oluşturarak, insülin ve telmisartanın diyabetik testis dokusundaki etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, diyabetik grupta Akt ifadesinin arttığını, ancak insülin ve telmisartan uygulanan gruplarda azaldığını ileri sürmüşlerdir⁵². Akt ifadesinin; fukoidan uygulamalarıyla azaldığı, farklı doku, hücre serisi ve deneysel hastalık modellerinde de gösterilmiştir^{17,48,49}.

Leydig hücre fonksiyonunun bir göstergesi olan testosteron düzeylerinin yanı sıra, son yıllarda INSL3; yeni bir biyobelirteç olarak dikkat çekmektedir⁵³⁻⁵⁷. Çalışmamızda, immunohistokimyasal olarak değerlendirdiğimiz INSL3 ifadesinin, diyabetik testis dokusunda azaldığı tespit edilmiştir. Diyabetik bireylerde Leydig hücre disfonksiyonu sebebiyle, serum INSL3 seviyelerinin azaldığını gösteren çalışmalara rağmen⁵⁸⁻⁶⁰, tip 2 diyabetli hastalarda serum INSL3 düzeylerinin değişmediğini ve ayrıca testosteron düzeyleriyle, INSL3 değerleri arasında bir korelasyon olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır⁵⁴. Fukoidan uyguladığımız gruplarda tespit edilen INSL3 ifadesindeki artışların, bu gruplardaki histopatolojik hasarları iyileştirmeler de göz önüne alınarak, fukoidanın koruyucu etkileriyle açıklanabileceği kanısındayız.

Fukoidanın; moleküler düzeyde etkili olabilen güçlü bir antioksidan olduğunu gösteren araştırmalar, çalışmamızın başladığı günden bugüne kadar güncelliğini korumaktadır. Özellikle diyabetik testis dokusundaki etkinliklerini değerlendirdiğimiz bu çalışmada; spermatogenik seri hücre proliferasyonları, INSL3, JNK ve proinflamatuvar sitokinler olan TGF-β1, IL-1β ile Akt ifadelerinin değerlendirilmesiyle, literatüre önemli bir katkı sağlandığı kanısındayız.

Yurtdışında lisanslı olarak tüketici kullanımına sunulan fukoidanın, grubumuz ve diğer araştırmacılar tarafından yapılacak çalışmalarla da desteklenerek, diyabetik erkek infertilite tedavisinde ya da infertiliteden korunmak amacıyla kullanımlarının mümkün olabileceği görüşündeyiz.

Teşekkür

Çalışmamız, TÜBİTAK -114S153 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 31.01.2014

Karar No: 2014.02.06

Kaynaklar

1. International Diabetes Federation, Diabetes atlas 9th edition. <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/worldwide-toll-of-diabetes.html> (24.03.2020 tarihinde erişildi). 2019.
2. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(5):626-35.
3. Yigiturk G, Acara AC, Erbas O, Oltulu F, Yavasoglu NUK, Uysal A, et al. The antioxidant role of agomelatine and gallic acid on oxidative stress in STZ induced type I diabetic rat testes. *Biomed Pharmacother*. 2017;87:240-6.
4. Ersoy O, Kizilay G. Effects of fucoidan on diabetic rat testicular tissue. *Biotech Histochem*. 2018;93(4):277-85.

Fukoidanın Diyabetik Siçan Testis Dokularındaki Etkisi

- Oroojan AA, Ahangarpour A, Paknejad B, Zareian P, Hami Z, Abtahi SR. Effects of Myricitrin and Solid Lipid Nanoparticle-Containing Myricitrin on Reproductive System Disorders Induced by Diabetes in Male Mouse. *World J Mens Health*. 2019;doi: 10.5534/wjmh.190010.
- Song J, Gao X, Tang Z, Li H, Ruan Y, Liu Z, et al. Protective effect of Berberine on reproductive function and spermatogenesis in diabetic rats via inhibition of ROS/JAK2/NFkappaB pathway. *Andrology*. 2020;8(3):793-806.
- La Vignera S, Calogero AE, Condorelli R, Lanzafame F, Giammusso B, Vicari E. Andrological characterization of the patient with diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2009;34(1):1-9.
- Bener A, Al-Ansari AA, Zirir M, Al-Hamaq AO. Is male fertility associated with type 2 diabetes mellitus? *Int Urol Nephrol*. 2009;41(4):777-84.
- Shoorei H, Khaki A, Shokoohi M, Khaki AA, Alihemmati A, Moghimian M, et al. Evaluation of carvedilol on pituitary and sexual hormones and their receptors in the testicle of male diabetic rats. *Hum Exp Toxicol*. 2020;39(8):1019-30.
- Rezaei N, Mardanshahi T, Shafaroudi MM, Abedian S, Mohammadi H, Zare Z. Effects of L-Carnitine on the Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Testicular Tissue Oxidative Stress Levels in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *J Evid-Based Integr*. 2018;23:2515690X18796053.
- Shi GJ, Zheng J, Wu J, Qiao HQ, Chang Q, Niu Y, et al. Protective effects of Lycium barbarum polysaccharide on male sexual dysfunction and fertility impairments by activating hypothalamic-pituitary-gonadal axis in streptozotocin-induced type-1 diabetic male mice. *Endocr J*. 2017;64(9):907-22.
- Zhu X, Guo F, Tang H, Huang C, Xie G, Huang T, et al. Islet Transplantation Attenuating Testicular Injury in Type 1 Diabetic Rats Is Associated with Suppression of Oxidative Stress and Inflammation via Nrf-2/HO-1 and NF-kappaB Pathways. *J Diabetes Res*. 2019;2019:8712492.
- Wang Y, Xing M, Cao Q, Ji A, Liang H, Song S. Biological Activities of Fucoidan and the Factors Mediating Its Therapeutic Effects: A Review of Recent Studies. *Mar Drugs*. 2019;20:17(3):183.
- Luthuli S, Wu S, Cheng Y, Zheng X, Wu M, Tong H. Therapeutic Effects of Fucoidan: A Review on Recent Studies. *Mar Drugs*. 2019;21:17(9):487.
- Kim KJ, Yoon KY, Lee BY. Fucoidan regulate blood glucose homeostasis in C57BL/KSJ m+/+db and C57BL/KSJ db/db mice. *Fitoterapia*. 2012;83(6):1105-9.
- Chen J, Wang W, Zhang Q, Li F, Lei T, Luo D, et al. Low molecular weight fucoidan against renal ischemia-reperfusion injury via inhibition of the MAPK signaling pathway. *PLoS One*. 2013;8(2):e56224.
- Lee H, Kim JS, Kim E. Fucoidan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human lung cancer cell via PI3K-Akt-mTOR pathways. *PLoS One*. 2012;7(11):e50624.
- Kim TH, Lee EK, Lee MJ, Kim JH, Yang WS. Fucoidan inhibits activation and receptor binding of transforming growth factor-beta1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;432(1):163-8.
- Zhu H, Zhang Y, Hu X, Yi C, Zhong S, Wang Y, et al. The effects of high-dose qinggan huoxue recipe on acute liver failure induced by D-galactosamine in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:905715.
- Yuksel B, Kilic S, Lortlar N, Tasdemir N, Sertyel S, Bardakci Y, et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure during Intrauterine Period, Promotes Caspase Dependent and Independent DNA Fragmentation in Sertoli-Germ Cells. *ISRN Obstet Gynecol*. 2014;2014:170124.
- Minagawa I, Sagata D, Pitia AM, Kohriki H, Shibata M, Sasada H, et al. Dynamics of insulin-like factor 3 and its receptor expression in boar testes. *J Endocrinol*. 2014;220(3):247-61.
- Kim KJ, Yoon KY, Lee BY. Low molecular weight fucoidan from the sporophyll of *Undaria pinnatifida* suppresses inflammation by promoting the inhibition of mitogen-activated protein kinases and oxidative stress in RAW264.7 cells. *Fitoterapia*. 2012;83(8):1628-35.
- Roy S, Metya SK, Rahaman N, Sannigrahi S, Ahmed F. Ferulic acid in the treatment of post-diabetes testicular damage: relevance to the down regulation of apoptosis correlates with antioxidant status via modulation of TGF-beta1, IL-1beta and Akt signalling. *Cell Biochem Funct*. 2014;32(1):115-24.
- Lee MW, Kwon JE, Lee YJ, Jeong YJ, Kim I, Cho YM, et al. Prunus mume leaf extract lowers blood glucose level in diabetic mice. *Pharm Biol*. 2016;54(10):2135-40.
- Guneli E, Tugyan K, Ozturk H, Gumustekin M, Cilaker S, Uysal N. Effect of melatonin on testicular damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur Surg Res*. 2008;40(4):354-60.
- Singh R, Kaur N, Kishore L, Gupta GK. Management of diabetic complications: a chemical constituents based approach. *J Ethnopharmacol*. 2013;150(1):51-70.
- Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Gharbi N, Sakly M. Protective Effect of *Lavandula stoechas* and *Rosmarinus officinalis* essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. *J Med Food*. 2015;18(2):241-9.
- Altay B, Cetinkalp S, Doganavsargil B, Hekimgil M, Semerci B. Streptozotocin-induced diabetic effects on spermatogenesis with proliferative cell nuclear antigen immunostaining of adult rat testis. *Fertil Steril*. 2003;80 Suppl 2:828-31.
- Cai L, Chen S, Evans T, Deng DX, Mukherjee K, Chakrabarti S. Apoptotic germ-cell death and testicular damage in experimental diabetes: prevention by endothelin antagonism. *Urol Res*. 2000;28(5):342-7.
- Sadik NA, El-Seweidy MM, Shaker OG. The antiapoptotic effects of sulphurous mineral water and sodium hydrosulphide on diabetic rat testes. *Cell Physiol Biochem*. 2011;28(5):887-98.
- Amaral S, Moreno AJ, Santos MS, Seica R, Ramalho-Santos J. Effects of hyperglycemia on sperm and testicular cells of Goto-Kakizaki and streptozotocin-treated rat models for diabetes. *Theriogenology*. 2006;66(9):2056-67.
- Donmez YB, Kizilay G, Topcu-Tarladacalisir Y. MAPK immunoreactivity in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Acta Cir Bras*. 2014;29(10):644-50.
- Kizilay G, Bayram S, Ersoy O, Donmez Bozdemir Y. Jnk Inhibisyonunun Diyabetik Testis Dokusundaki Fas/FasL Sinyal Yolağına Etkileri. *Batı Karadeniz Tıp Dergisi* 2017;1 (3): 112-118.
- Öztürk F, Gül M, Ağkadir M, Yağmurca M. Deneysel Diyabetin Siçan Testislerinde Meydana Getirdiği Histolojik Değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2002;22(2):173-8.
- Jiang X, Bai Y, Zhang Z, Xin Y, Cai L. Protection by sulforaphane from type 1 diabetes-induced testicular apoptosis is associated with the up-regulation of Nrf2 expression and function. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014;279(2):198-210.
- Khamis T, Abdelalim AF, Abdallah SH, Saeed AA, Edress NM, Arisha AH. Early intervention with breast milk mesenchymal stem cells attenuates the development of diabetic-induced testicular dysfunction via hypothalamic Kisspeptin/KissIR-GnRH/GnIH system in male rats. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(1):165577.
- Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003;79(4):829-43.
- Shrilatha B, Muralidhara. Early oxidative stress in testis and epididymal sperm in streptozotocin-induced diabetic mice: its progression and genotoxic consequences. *Reprod Toxicol*. 2007;23(4):578-87.

39. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases apoptosis through JNK phosphorylation and Bax activation in rat testes. *J Vet Med Sci.* 2007;69(9):969-71.
40. Koh PO. Streptozotocin-induced diabetes increases the interaction of Bad/Bcl-XL and decreases the binding of pBad/14-3-3 in rat testis. *Life Sci.* 2007;81(13):1079-84.
41. Bennett BL, Sasaki DT, Murray BW, O'Leary EC, Sakata ST, Xu W, et al. SP600125, an anthrapyrazolone inhibitor of Jun N-terminal kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(24):13681-6.
42. Hu C, Su Q, Li F, Zhang G, Sun D, Han H, et al. Duodenal-jejunal bypass improves glucose homeostasis in association with decreased proinflammatory response and activation of JNK in the liver and adipose tissue in a T2DM rat model. *Obes Surg.* 2014;24(9):1453-62.
43. Bogoyevitch MA, Arthur PG. Inhibitors of c-Jun N-terminal kinases: JunK no more? *Biochim Biophys Acta.* 2008;1784(1):76-93.
44. Berdichevsky A, Guarente L, Bose A. Acute oxidative stress can reverse insulin resistance by inactivation of cytoplasmic JNK. *J Biol Chem.* 2010;285(28):21581-9.
45. Bennett BL, Satoh Y, Lewis AJ. JNK: a new therapeutic target for diabetes. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3(4):420-5.
46. Dönmez YB. Deneysel diyabet oluşturulmuş sıçanların testis dokularında JNK ve IL-6 ilişkisinin incelenmesi. (Doktora Tezi). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2015.
47. Hyun JH, Kim SC, Kang JI, Kim MK, Boo HJ, Kwon JM, et al. Apoptosis inducing activity of fucoidan in HCT-15 colon carcinoma cells. *Biol Pharm Bull.* 2009;32(10):1760-4.
48. Park HY, Han MH, Park C, Jin CY, Kim GY, Choi IW, et al. Anti-inflammatory effects of fucoidan through inhibition of NF-kappaB, MAPK and Akt activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglia cells. *Food Chem Toxicol.* 2011;49(8):1745-52.
49. Chen J, Cui W, Zhang Q, Jia Y, Sun Y, Weng L, et al. Low molecular weight fucoidan ameliorates diabetic nephropathy via inhibiting epithelial-mesenchymal transition and fibrotic processes. *Am J Transl Res.* 2015;7(9):1553-63.
50. Salama N, Tsuji M, Tamura M, Kagawa S. Transforming growth factor (beta1) in testes of aged and diabetic rats: correlation with testicular function. *Arch Androl.* 2001;47(3):217-26.
51. Hong SW, Jung KH, Lee HS, Zheng HM, Choi MJ, Lee C, et al. Suppression by fucoidan of liver fibrogenesis via the TGF-beta/Smad pathway in protecting against oxidative stress. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2011;75(5):833-40.
52. Guo Z, Yan X, Wang L, Wu J, Jing X, Liu J. Effect of Telmisartan or Insulin on the Expression of Adiponectin and its Receptors in the Testis of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Horm Metab Res.* 2016;48(6):404-12.
53. Shimeshan K, Binder S, Bohm D, Wolf S, Sancken U, Meinhardt A, et al. Directed overexpression of insulin in Leydig cells causes a progressive loss of germ cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;295(1-2):79-86.
54. Ermetici F, Donadio F, Iorio L, Malavazos AE, Dolci A, Peverelli E, et al. Peripheral insulin-like factor 3 concentrations are reduced in men with type 2 diabetes mellitus: effect of glycemic control and visceral adiposity on Leydig cell function. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(6):853-9.
55. Ivell R, Anand-Ivell R. Biological role and clinical significance of insulin-like peptide 3. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011;18(3):210-6.
56. Valeri C, Scheingart HF, Rey RA. The prepubertal testis: biomarkers and functions. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(3):224-33.
57. Overvad S, Bay K, Bojesen A, Gravholt CH. Low INSL3 in Klinefelter syndrome is related to osteocalcin, testosterone treatment and body composition, as well as measures of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Andrology.* 2014;2(3):421-7.
58. Burkhardt E, Adham IM, Hobohm U, Murphy D, Sander C, Engel W. A human cDNA coding for the Leydig insulin-like peptide (Ley I-L). *Hum Genet.* 1994;94(1):91-4.
59. Foresta C, Bettella A, Vinanzi C, Dabrilli P, Meriggiola MC, Garolla A, et al. A novel circulating hormone of testis origin in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):5952-8.
60. Bay K, Hartung S, Ivell R, Schumacher M, Jurgensen D, Jorgensen N, et al. Insulin-like factor 3 serum levels in 135 normal men and 85 men with testicular disorders: relationship to the luteinizing hormone-testosterone axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3410-8.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Anafilaksi Bilgi Düzeyleri

Şükrü ÇEKİÇ¹, Yakup CANİTEZ¹, Zuhâl KARALI¹, Berke Can KAVUKLU², İlker Gökâl GÜNEY², Nihat SAPAN¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Alerji Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa.

ÖZET

Anafilaksi ani gelişen ve hayatı tehdit edebilen bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Erken tanı ve adrenalinin erken uygulanması mortaliteyi azaltmaktadır. Bu çalışmada tıp eğitiminin son yılında bulunan öğrencilerin anafilaksi hakkındaki bilgi düzeylerinin ölçülmesi amaçlanmıştır. Anket formu; anafilaksi etiyojisi, tanısı, tedavisi ve korunma yöntemleri ile ilgili 14 sorudan oluşturuldu. Çevrimiçi anket formu tıp fakültesi son sınıfta bulunan 354 öğrenciye internet aracılığıyla gönderildi. Anket formu gönderilen öğrencilerin %44,9'u (n=159) çalışmaya katıldı. Öğrencilerin kız erkek oranı 1,4 (93/66) ve ortalama yaşları $24,8 \pm 1,5$ yıl (ortanca: 25 yıl, en az: 23, en çok: 33) idi. Öğrencilerin aldıkları toplam puanları yüz üzerinden skorlandığında ortalama skor $71,7 \pm 12,9$ 'du (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9). Kadın öğrencilerin ortanca skorları (ortanca: 78,6, en az: 35,7, en çok: 92,9), erkek öğrencilerden (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9) anlamlı olarak yüksekti (p=0,011). Adrenalin otoenjektör uygulamasıyla ilgili eğitim aldığını ifade eden öğrencilerin ortanca skorları (ortanca: 78,6, en az: 35,7, en çok: 92,9), almadıklarını ifade edenlerden (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9) anlamlı olarak yüksekti (p<0,001). Genel olarak bakıldığında çalışmamıza katılan öğrencilerin çoğunun; anafilaksi tanısı, risk faktörleri ve tedavisi hakkındaki bilgi düzeylerinin yeterli düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Mezuniyet sonrası anafilaksi eğitimlerinin tekrarlanması mevcut durumun daha iyi hale getirilmesine ve korunmasına katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Anafilaksi. Tıp fakültesi öğrencileri. Adrenalin.

Knowledge Levels of Final Year Medical School Students about Anaphylaxis

ABSTRACT

Anaphylaxis is an acute and life-threatening hypersensitivity reaction. Early diagnosis of anaphylaxis and administration of adrenaline reduces the risk of death. We aimed to measure the knowledge levels of students in the last year of medical education about the etiology, diagnosis, treatment, and prevention methods of anaphylaxis. The questionnaire form was composed of 14 questions about the etiology, diagnosis, treatment and prevention methods of anaphylaxis. An online questionnaire was sent to 354 students in the final year of medical faculty via the internet. 44.9% of the students (n=159) whose questionnaire was sent participated in the study. The female to male ratio of students was 1.4 (93/66) and the mean age was 24.8 ± 1.5 years (median 25 years, minimum: 23, maximum: 33). The mean score of participants was 71.7 ± 12.9 (median: 71.4, minimum: 35.7, maximum: 92.9). The median scores of female students (median: 78.6, minimum: 35.7, maximum: 92.9) was significantly higher than male students (median: 71.4, minimum: 35.7, maximum: 92.9) (p = 0.011). The median scores of the students who stated that they were trained in adrenaline auto-injector application (median: 78.6, minimum: 35.7, maximum: 92.9) were found significantly higher than those who were not trained (median: 71.4, minimum: 35.7, maximum: 92.9) (p <0.001). It was observed that the most of students in the final year of medical faculty who participated in our study have sufficient information about the diagnosis, risk factors, and treatment of anaphylaxis. Repeating anaphylaxis training after graduation will contribute to improving and maintaining the current situation.

Key Words: Anaphylaxis. Medical school students. Adrenaline.

Geliş Tarihi: 24. Temmuz.2020

Kabul Tarihi: 01. Ekim.2020

Dr. Nihat SAPAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Alerji Bilim Dalı

Tel: 0224 295 04 13

E-posta: nsapan@yahoo.com.

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Şükrü ÇEKİÇ: 0000-0002-9574-1842

Yakup CANİTEZ: 0000-0001-8929-679X

Zuhâl KARALI: 0000-0002-4568-0121

Berke Can KAVUKLU: 0000-0003-3117-1796

İlker Gökâl GÜNEY: 0000-0001-8024-9428

Nihat SAPAN: 0000-0002-7601-8392

Anafilaksi, ani gelişen ve hayatı tehdit eden bir tip 1 aşırı duyarlılık reaksiyonudur. İki binli yılların başında yaşam boyu anafilaksi prevalansının % 0.05-2 arasında değiştiği bildirilmiştir¹. Bununla birlikte sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda anafilaksi görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir². Anafilaksinin yılda her 170 çocuğun birinde meydana geldiği tahmin edilmektedir³. Çocuklarda anafilaksiye bağlı mortalite oranı erişkinlere göre daha düşüktür⁴. Türkiye'de çocuklarda yapılan çok merkezli bir araştırmada anafilaksiye bağlı ölüm sıklığı %0,4 olarak saptanmıştır⁵.

Anafilaksinin erken tanınması ve adrenalinin erken uygulanması ölüm riskini önemli ölçüde azaltmaktadır^{6,7}. Ancak, çeşitli çalışmalarda, sağlık çalışanlarının anafilaksi tanı ve tedavisiyle ilgili bilgi ve farkındalık düzeylerinin yeterli olmadığı gösterilmiştir⁸⁻¹⁰. Erken tanı ve tedavinin önemi nedeniyle anafilaksi, birinci basamak hekimleri dâhil tüm hekimlerce yeterli düzeyde bilinmelidir. Ülkemizde Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı'nın güncel raporunda; öğrencilerin anafilaksi konusunda acil durumu tanımlayarak ilk tedavisini yapabilecek, gerektiğinde uzmana yönlendirebilecek ve korunma önlemlerini uygulayabilecek düzeyde eğitilmeleri istenmektedir¹¹. Çeşitli basamaklarda görev yapan hekimlerin anafilaksi bilgi düzeyleri birçok çalışmada araştırılmıştır, ancak çalışma hayatına başlamak üzere olan tıp fakültesi öğrencilerinin anafilaksi bilgi düzeylerini araştıran az sayıda çalışma vardır.

Bu çalışmada amacımız yakın zamanda eğitimlerini tamamlayarak birinci basamak sağlık hizmetine başlayacak son sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin anafilaksi tanı ve tedavisiyle ilgili bilgi düzeylerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 2019-2020 yılı son sınıf öğrencileri alındı. Anket soruları; tarafımızca oluşturulan sorular ve daha önce Gupta ve ark. tarafından valide edilmiş sorulardan oluşturuldu¹². Anket formu Google doküman kullanılarak elektronik posta ve WhatsApp çevrimiçi uygulamaları ile öğrencilere gönderilerek, 30 dakika içinde yanıtlamaları istendi. Otuz Mayıs - 15 Haziran 2020 tarihleri arasında anket formlarını dolduran öğrencilerin sonuçları değerlendirmeye alındı.

Toplam skor 14 soruya verilen doğru yanıtlar üzerinden belirlendi. Her bir soru 7.14 puan (100/14) olarak kabul edildi. Toplam skoru 60'ın üzerinde olan öğrencilerin yeterli düzeyde bilgi sahibi oldukları kabul edildi.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13.05.2020 tarih ve 2020-8/4 nolu onay alındı.

İstatistik

Anket formlarından elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılıp SPSS 23.0 (Chicago, IL, USA) programı kullanılarak istatistiksel hesaplamaları yapıldı. Çalışmada betimleyici değerler ortalama \pm standart sapma ya da ortalama (en az-en çok) olarak verildi. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; ikili verilerde bağımsız örneklem için T testi ve Mann-Whitney U testi, niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi için $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Davet edilen 354 öğrenciden 159'u (%44,9) anket formlarını doldurarak çalışmaya katıldı. Çalışmaya katılan öğrencilerin kız erkek oranı 1,4 (93/66) ve ortalama yaşları $24,8 \pm 1,5$ yıl (ortalanca 25 yıl, en az:23 yıl, en çok:33 yıl) idi. Öğrencilerin %22'si (n=35) anafilaksi vakası ile karşılaştığını ve %27'si (n=43) kendilerinde herhangi bir alerjik hastalık olduğunu bildirdi. Öğrencilerin %33,3'ü (n=53) adrenalin otoenjektör uygulamasıyla ilgili eğitim aldığını ifade ederken, %66,7'si (n=106) almadıklarını ifade etmişlerdir.

En çok doğru yanıtlanan soru; farklı anafilaksi senaryolarından "Fıstık yeme sonrası dudaklarda ve göz kapağında şişme, hırıltı, kusma" seçeneğinin anafilaksi olduğu (n=159, %100), en az doğru yanıtlanan soru ise Türkiye'deki adrenalin otoenjektörünün isminin sorulduğu (n=27, %17) sorusuydu. Ankette sorulan soruların doğru yanıtlanma oranları Tablo I'de verilmiştir.

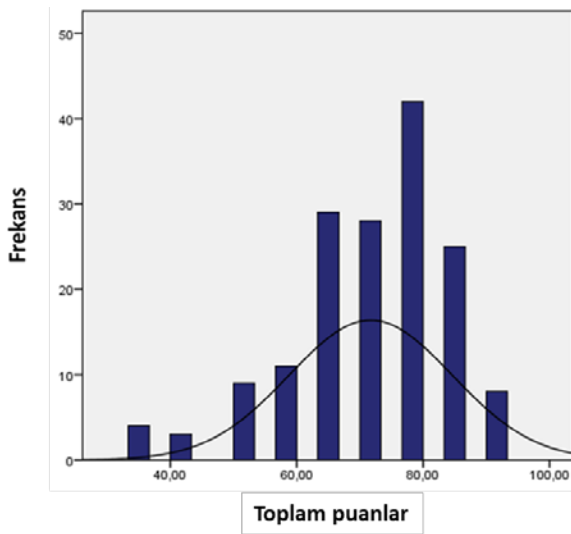
Tablo I. Anafilaksi bilgi düzeyini ölçmek için sorulan sorular ve doğru yanıt oranları

Sorular	Doğru yanıt n (%)
1. Aşağıdakilerden hangisi anafilaksi değildir?	115 (72,3)
a) Arı sokması sonrası 15. dakikada başlayan deride kızamıklık, kabarıklık, hırıltılı solunum	154 (96,9)
b) Penisilin alerjisi olduğu bilinen bir hastaya penisilin yapıldıktan sonra sistolik tansiyonun %30'dan fazla düşmesi	154 (96,9)
c) Fıstık yeme sonrası dudaklarda ve göz kapağında şişme, hırıltı, kusma	159 (100)
d) Yumurta alerjisi olduğu bilinen bir hastanın yumurta yedikten sonra şiddetli kusması ve cildinde kaşıntılı kabarıklıklar olması	125 (77,6)
e) Süt alerjisi olan bir hastanın evde süt pişerken buharından etkilenip hırıltısı olması	115 (72,3)
2. Çocuklarda en sık anafilaksi nedeni nedir? (Besinler)	128 (80,5)
3. Erişkinde en sık anafilaksi nedeni nedir? (İlaçlar)	103 (64,8)
4. Astım anafilaksi risk faktörüdür? (D)	127 (79,9)
5. IgE ilişkili süt alerjisi olan çocuklar süt içeren yoğurt, peynir yiyebilirler (Y)	142 (89,3)
6. Fatal seyreden besin alerjilerinde ergenler, çocuklardan daha büyük risk altındadır (D)	62 (39,0)
7. Süt alerjisi olan çocuklar, anne sütüyle geçen maddelerle anafilaksi geçirebilirler (D)	100 (62,9)
8. Anafilakside ilk ilaç olarak adrenalin uygulanır (D)	144 (90,5)
9. Anafilaksi geçirmiş bir çocuğa adrenalin otoenjektörü reçete ederim (D)	138 (86,8)
10. Anafilakside adrenalin tedavisi hangi yol ile uygulanmalıdır? (İntramüsküler)	128 (80,5)
11. Anafilaksi tedavisinde uygulanan adrenalin dozu nedir? (0,01mg/kg)	120 (75,5)
12. Türkiye'deki adrenalin otoenjektörünün ismi nedir? (Penepin®)	27 (17,0)
13. Vücut ağırlığı 33 kg olan bir çocukta tercih edilen otoenjektör adrenalin dozu nedir? (0,3mg)	135 (84,9)
14. Adrenalin otoenjektörünün nereye uygulanmasını önerirsiniz? (Uyluk dışı yan)	128 (80,5)

Anafilaksi Bilgi Düzeyi

Öğrencilerin %90,5'i (n=144) anafilaksi tedavisinde uygulanacak ilk ilaç olarak adrenalini tercih etmiştir. Bununla birlikte ilk ilaç olarak; 8 öğrenci (%5) intravenöz sıvı, 4 öğrenci (%2,5) antihistaminik ve 3 öğrenci (%1,8) metil prednizolon uygulamalarını seçmişlerdir.

Çalışmamızda tüm sorulara doğru yanıt veren öğrenci yoktu. Öğrencilerin aldıkları toplam puanları 100 üzerinden skorlandığında ortalama skor $71,7 \pm 12,9$ 'du (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9). On altı öğrencinin (%10,1) skoru 0-50 arasında, 68 öğrencinin (%42,7) 50-75 arasında ve 75 öğrencinin (%47) ise 75-100 arasındaydı. Öğrencilerin %83'ünün (n=132) skoru yeterli düzey kabul edilen 60'ın üzerindedi. Alınan puanların frekansları Şekil 1'de gösterilmiştir. Kadın öğrencilerin ortanca skorları (ortanca: 78,6, en az: 35,7, en çok: 92,9), erkek öğrencilerden (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,011$). Adrenalin otoenjektör uygulamasıyla ilgili eğitim aldığını ifade eden öğrencilerin ortanca skorları (ortanca: 78,6, en az: 35,7, en çok: 92,9), almadıklarını ifade edenlerden (ortanca: 71,4, en az: 35,7, en çok: 92,9) anlamlı olarak yüksekti ($p<0,001$). Daha önce anafilaksi olgusu ile karşılaşmış olanlar ve herhangi bir alerjik hastalığı olanların ortanca skorları ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 1.

Öğrencilerin toplam puanlarının histogram grafiği

Adrenalin otoenjektörü hakkında eğitim aldığını ifade eden öğrenciler; anafilaksi yaşayan bir çocuğa otoenjektör reçete etme (n=50, %94,3), adrenalin uygulama yolu (n=49, %92,5), adrenalin dozu (n=47, %88,7) ve Türkiye'deki adrenalin otoenjektörünün ismi (n=14, %26,4) sorularına eğitim almayanlardan (sırasıyla n=88, %83; n=79, %74,5; n=73, %68,9; n=13, %12,3) daha yüksek oranda doğru yanıt vermişlerdir. ($p=0,047$, $p=0,007$, $p=0,006$ ve $p=0,025$).

Tartışma ve Sonuç

Anafilaksi hızla tanınıp tedavi edilmediğinde ölüme veya ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır¹³. Bu nedenle tüm basamaklarda çalışan hekimlerin anafilaksiyi tanıma ve tedavi etmede yeterli düzeyde bilgi ve beceriye sahip olması gerekmektedir. Buna karşın yapılan birçok çalışmada hekimlerin anafilaksi bilgi düzeylerinin yeterli düzeyde olmadığı tespit edilmiştir^{8,14,15}. Çalışmamızda 100 puan üzerinden değerlendirildiğinde tıp fakültesi 6. Sınıf öğrencilerinin ortalama puanı 71,7 olarak bulunmuştur.

Anafilaksi tanı kriterleri birçok ulusal ve uluslararası kılavuzda birbirine benzer şekilde tanımlanmıştır¹⁶⁻¹⁸. Bu kriterler baz alınarak oluşturulan senaryolarla anafilaksi tanısı sorulduğunda doğru tanı %77,6-100 oranlarında konulmuştur. Çalışmamızda anafilaksinin doğru tanılandırılması oranı önceki birçok çalışmadan daha yüksek bulunmuştur¹⁹⁻²¹.

Adrenalinin hızla ve doğru uygulanması anafilaksi tedavisinin en önemli basamağını oluşturur¹⁶⁻¹⁸. Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda acil servislerde anafilaksi tanısı konulsa da adrenalin yapılma oranının düşük olduğu gösterilmiştir²². Hekimlerin ve tıp fakültesi öğrencilerinin değerlendirildiği birçok çalışmada adrenalin dozu ve uygulama yolunun doğru bilinme oranının yeterli düzeyde olmadığı saptanmıştır^{9,15,23-25}. Droste ve ark.¹⁰ tarafından İngiltere'de 161 hekim ile yapılan bir çalışmada adrenalin uygulama yolunun doğru bilinme oranı %31,1, doğru dozun bilinme oranı ise %15,5 olarak bildirilmiştir. Hindistan'da son sınıf tıp fakültesi öğrencileri ve hemşirelerin değerlendirildiği bir çalışmada adrenalin uygulama yolunun doğru bilinmesinin %56,9, uygulama dozunun doğru bilinmesinin %26,4 oranlarında bulunmuştur¹⁵. Gökmirza ve ark.²⁶ tarafından Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 4., 5. ve 6. sınıf öğrencileri ile yapılan çalışmada adrenalin uygulama yolu ve dozu ile ilgili sorunun %11 oranında doğru yanıtlandığı bildirilmiştir. Çalışmamızda ise adrenalin uygulama yolu ve dozu sırasıyla %80,5 ve %75,5 oranında doğru yanıtlanmıştır.

Çocuklarda anafilaksiye en sık besinler neden olurken erişkinlerde ilaçlar ve arı sokması ön plandadır^{27,28}. Çalışmamızda öğrencilerin %80,5'i çocuklarda en sık anafilaksi nedenini ve %64,8'i erişkinde en sık anafilaksi nedenini doğru yanıtlamışlardır.

Ölümcül anafilaksi ataklarının çoğu hastane dışında meydana geldiğinden anafilaksi riski altında olan hastalara adrenalin otoenjektörü reçete edilmesi ve kullanma yönteminin öğretilmesi son derece önemlidir^{29,30}. Ancak gelişmiş ülkelerde yapılan çeşitli çalışmalarda da hekimlerin anafilaksi riski taşıyan hastalarda adrenalin otoenjektörü yazma oranının düşük olduğu gösterilmiştir^{31,34}. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada anafilaksi nedeniyle başvuran hastaların sadece %63'üne adrenalin otoenjektö-

rü reçete edildiği gösterilmiştir³⁵. Ülkemizde farklı iki merkezde yapılan çalışmalarda bu oran %7,4 ve %8,1 olarak bildirilmiştir^{14,32}. Çalışmamızda ise öğrencilerin %86,8'i anafilaksi yaşayan çocuğa adrenalin otoenjektörü yazacaklarını belirtmişlerdir, bu oranın yüksek bulunması anafilaksi uzun dönem yönetiminde yüz güldürücüdür.

Penepin hâlihazırda ülkemizdeki tek adrenalin otoenjektörüdür. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda hekimlerin adrenalin oto-enjektörün ismini bilme oranı %20,3-28 olarak bulunmuştur^{8,26,36}. Çalışmamızda ise öğrencilerden yalnızca %17'si adrenalin oto-enjektörünün ticari ismini doğru bilmıştır. Gerek bizim çalışmamızın sonuçları gerekse önceki çalışmalar, hekimler arasında adrenalin otoenjektörü hakkındaki farkındalığın artırılması gerektiğini göstermektedir. Adrenalin otoenjektörü varlığından ve isminden haberdar olmanın reçete edilmesini kolaylaştıracağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda adrenalin otoenjektörü hakkında eğitim aldığını ifade eden öğrenciler; adrenalin otoenjektörü reçete etme, adrenalin uygulama yolu, adrenalin dozu ve Türkiye'deki adrenalin otoenjektörünün ismi sorularına eğitim almayanlardan daha yüksek oranda doğru yanıt vermişlerdir. Bu durum adrenalin otoenjektörü hakkındaki eğitiminin anafilaksi yönetiminde ve takibinde önemini ortaya koyan çalışmaları desteklemektedir^{26,37}.

Astım şiddetli ve ölümcül anafilaksi için risk faktörüdür^{38,39}. Çalışmamızda öğrencilerin %79,9'u astımın anafilaksi için risk faktörü olduğu sorusunu doğru yanıtlamıştır.

Daha yüksek risk alma kapasiteleri, ebeveyn ya da bakıcı denetimi azlığı ve daha düşük sorumluluk düşüncesi gibi nedenlerle ergenler fatal anafilaksi için daha yüksek risk altındadır⁴⁰. Çalışmamızda öğrencilerin %39'u ergenlerin fatal seyreden besin alerjilerinde çocuklardan daha yüksek riske sahip oldukları ile ilgili soruyu doğru yanıtlamışlardır. Bu oran daha önceki çalışmalarda; birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimler, aile hekimleri ve pediatristler tarafından verilen doğru yanıt oranlarıyla benzerdir^{13,14}.

Birinci basamak sağlık hizmeti veren hekimlerin değerlendirildiği bir çalışmada katılımcıların %37,5'i süte karşı alerjisi olan çocukların süt ürünlerini serbest bir şekilde tüketip tüketemeyecekleri ile ilgili soruya doğru yanıt vermişlerdir¹⁴. Çalışmamızda ise benzer soruyu öğrencilerin %89,3'ü doğru yanıtlamıştır. Bu durumun, besin alerjilerinin toplumda artan sıklıkları ile paralel olarak daha sık vurgulanması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Genel olarak bakıldığında çalışmamıza katılan son sınıf tıp fakültesi öğrencilerinin; anafilaksi tanısı, risk faktörleri ve tedavisi hakkındaki bilgi düzeylerinin yeterli seviyede olduğu gözlenmiştir. Bu sonucun; anafilaksinin görülme sıklığındaki artışla birlikte,

eğiticilerin anafilaksi tanı ve tedavisinin önemi konusunda daha vurgulayıcı olmaları ve öğrencilerin anafilaksi hakkındaki farkındalıklarının artmasıyla ilişkili olabileceğini düşünüyoruz. Mezuniyet sonrası anafilaksi eğitimlerinin tekrarlanması bu seviyenin korunmasını ve yükseltilmesini sağlayacaktır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 13.05.2020

Karar No: 2020-8/04

Kaynaklar

- Lieberman P, Camargo CA Jr, Bohlke K et al. Epidemiology of anaphylaxis: findings of the American College of Allergy, Asthma and Immunology Epidemiology of Anaphylaxis Working Group. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:596-602.
- Tejedor Alonso MA, Moro Moro M, Mugica Garcia MV et al. Incidence of anaphylaxis in the city of Alcorcon (Spain): A population-based study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:578-589
- de Silva IL, Mehr SS, Tey D et al. Paediatric anaphylaxis: a 5-year retrospective review. *Allergy* 2008;63:1071-1076
- Turner PJ, Gowland MH, Sharma V et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956
- Orhan F, Canitez Y, Bakirtas A et al. Anaphylaxis in Turkish children: a multi-centre, retrospective, case study. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1767-1776,
- Sheikh A, Shehata YA, Brown SG et al. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy* 2009; 64:204
- Simons FE. Emergency treatment of anaphylaxis. *BMJ* 2008; 336:1141
- Baccioglu A, Ucar EY. Level of knowledge about anaphylaxis among health care providers. *Tuberk Toraks* 2013;61:140-146.
- Jose R, Clesham GJ. Survey of the use of epinephrine (adrenaline) for anaphylaxis by junior hospital doctors. *Postgrad Med J* 2007;83:610-611.
- Droste J, Narayan N. Hospital doctors' knowledge of adrenaline (epinephrine) administration in anaphylaxis in adults is deficient. *Resuscitation* 2010;81:1057-1058.
- Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Ulusal Çekirdek Eğitim Programı 2020 <https://tip.uludag.edu.tr/sites/default/files/egitim-programlari/cep-2020.pdf>
- Gupta RS, Springston EE, Kim JS et al. Food allergy knowledge, attitudes, and beliefs of primary care physicians. *Pediatrics*. 2010 ;125(1):126-132.
- Drupad HS, Nagabushan H. Level of knowledge about anaphylaxis and its management among health care providers. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(7):412-415.
- Erkoçoğlu M, Civelek E, Azkur D, et al. Knowledge and attitudes of primary care physicians regarding food allergy and anaphylaxis in Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013;41:292-297.
- Haymore BR, Carr WW, Frank WT. Anaphylaxis and epinephrine prescribing patterns in a military hospital: underutilization of the intramuscular route. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:361-365.
- Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food

Anafilaksi Bilgi Düzeyi

- allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*.2014;69(8):1008–25.
17. Simons FE, Arduso LR, Bilò MB et al. World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J* 2011;4(2):13–37.
 18. Orhan F, Civelek E, Şahiner ÜM ve ark. Anafilaksi: Türk Ulusal Rehberi 2018. *Asthma Allergy Immunol* 2018;16:1–62.
 19. Özkars MY. Anafilaksiye Aile Hekimlerinin Gözünden Bakış. *JCP*2019;17:(1):34–44.
 20. Munblit D, Treneva M, Korsunskiy I et al. A national survey of Russian physicians' knowledge of diagnosis and management of food induced anaphylaxis. *BMJ Open* 2017; 7(7):e015901.
 21. Krugman SD, Chiaramonte DR, Matsui EC. Diagnosis and management of food-induced anaphylaxis: a national survey of pediatricians. *Pediatrics* 2006;118:554–560.
 22. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy* 2018;20;11:143–151.
 23. Bernstein DI, Wanner M, Borish L et al. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129–1113.
 24. Gompels LL, Bethune C, Johnston SL et al. Proposed use of adrenaline (epinephrine) in anaphylaxis and related conditions: a study of senior house officers starting accident and emergency posts. *Postgrad Med J* 2002;78:416–418.
 25. Thain S, Rubython J. Treatment of anaphylaxis in adults: results of a survey of doctors at Dunedin Hospital, New Zealand. *N Z Med J* 2007;120:1–8.
 26. Gokmirza P, Beken B, Celik V, Yazicioglu M, Sut N.Future doctors and anaphylaxis: What do they know? What should we do? *Annals of Medical Research* 2019;26(10):2340–2345.
 27. Grabenhenrich LB, Dolle S, Moneret-Vautrin A et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:1128–1137.
 28. Oropeza AR, Bindslev-Jensen C, Broesby-Olsen S et al. Patterns of anaphylaxis after diagnostic workup: A follow-up study of 226 patients with suspected anaphylaxis. *Allergy* 2017;72(12):1944–1952.
 29. Simons FER, Ebisawa M, Sánchez-Borges M et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8(1):32.
 30. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C et al. Anaphylaxis-a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(5):341–384.
 31. Sidhu N, Jones S, Perry T, et al. Evaluation of anaphylaxis management in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2016;32(8):508–513.
 32. Gelinçik A, Demirtürk M, Yılmaz E et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergy clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110(2):96–100.
 33. Campbell RL, Luke A, Weaver AL et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency departmentpatients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101(6):631–636.
 34. Prince BT, Mikhail I, Stukus DR. Underuse of epinephrine for the treatment of anaphylaxis: missed opportunities. *J Asthma Allergy*. 2018;11:143–151.
 35. Russell WS, Farrar JR, Nowak R et al. Evaluating the management of anaphylaxis in US emergency departments: Guidelines vs. practice. *World J Emerg Med* 2013;4(2):98–106.
 36. Cetinkaya F, Zübarioğlu AU, Göktaş S. Pediatricians' knowledge about recent advances in anaphylaxis treatment in Istanbul, Turkey. *Turk J Pediatr* 2009;51(1):19–21.
 37. Arga M, Bakirtas A, Turktas I et al. Do pediatricians and the pediatric residents know how to use adrenalin autoinjector? *Asthma Allergy Immunol* 2009;7:26–31.
 38. Calvani M, Cardinale F, Martelli A et al. Italian and members Members of the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology (SIAIP) Anaphylaxis' Study Group. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813–819.
 39. González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):1098–1104.e1.
 40. Marques ML, Gouveia J, Cunha I M et al. Anaphylaxis in pediatric age: an overview. *Nascer e Crescer - Birth And Growth Medical Journal* 2020;29(2):92–100.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirildiği Klinik Araştırma

Koray AYAR, Selime ERMURAT

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Bursa.

ÖZET

Biz bu çalışmada Löfgren sendromu ile takipli olan hastaların başlangıç eklem bulgularını ve seyrini, eklem bulgularına eşlik eden bulguları tespit etmeyi, kronik ve akut artrit ile seyreden olguların eklem ve laboratuvar bulguları ile kullandıkları ilaçları karşılaştırarak hangi değişkenlerin kronikleşmeyi etkilemiş olabileceğini araştırmayı amaçladık. Çalışmada 3071 hastanın dosyası retrospektif olarak incelenmiş olup 12 Löfgren sendromlu hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların başlangıç klinik ve laboratuvar bulguları hasta dosyalarından, başlangıç görüntüleme tetkikleri "PACS" sisteminden, kas iskelet sistemi bulguları da telefonla veya yüz yüze görüşülerek elde edilmiştir. Katılımcılar akut artrit (<6 hafta) ve kronik artrit (≥6 hafta) olarak 2 gruba ayrılarak eklem tutulum paternleri ve laboratuvar bulguları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Kullanılan ilaçların sıklığına göre eklem tutulum paternleri de incelenmiştir. Katılımcıların başlangıç klinik bulguları sıklık sırasına göre artrit (%58,3) eritema nodozum (%58,3), göğüs ağrısı (%16,6), bel ağrısı (%8,4), nefes darlığı (%8,4) ve öksürüktür (%8,4). Ayak bileği ödemi, akut artrit ve oligoartrit sıklıkları sırasıyla %75,0, %58,3 ve %75,0'dır. El bileği ve proksimal interfalangial eklemlerin tutulumlarının sıklıkları kronik artrit seyri olanlarda sırasıyla %40 ve %20 iken akut artrit seyri olanlarda sırasıyla %14,7 ve %0 oranında tespit edilmiştir. Sülfasalazin, hidroksiklorokin ve kolşisin kullananlarda kronik artrit seyri sırasıyla %20, %75 ve %100 oranındaydı. Löfgren sendromunda el bileği, proksimal interfalangial eklem ve dirsek tutulumu kronik artrit seyrinde daha sıktır, anjiyotensin dönüştürücü enzim akut artritte daha yüksek görülme eğilimindedir; bunun dışında hastalığın seyrinde ayırt ettirici olabilecek karakteristik klinik ve laboratuvar özellik yoktur. Sülfasalazin gibi potansi yüksek hastalığı modifiye edici ilaçlar hastalığın eklem bulgularının daha kısa sürede kontrol altına alınmasında etkili olabilirler.

Anahtar Kelimeler: Eritema nodozum. Löfgren sendromu. Sarkoidoz.

Clinical Research Evaluating Musculoskeletal Findings in Löfgren's Syndrome

ABSTRACT

In this study, we aimed to determine the initial joint findings in Löfgren's syndrome and investigate which variables might have affected chronicity in patients with the drugs they used. Charts of 3071 patients were analyzed retrospectively and 12 patients were included in the study. The initial clinical and laboratory findings of the patients were obtained from the patients charts, the initial imaging with Löfgren syndrome examinations were obtained from the PACS system, and the musculoskeletal system findings were obtained by telephone or face-to-face interview. Participants were divided into 2 groups as acute (<6 weeks) and chronic arthritis (6 weeks) and joint patterns and laboratory findings were compared between groups. Joint patterns were also analyzed according to the frequency of the drugs used. Initial clinical findings were arthritis (58.3%), the erythema nodosum (58.3%), chest pain (16.6%), low back pain (8.4%), shortness of breath (8.4%) and cough (8.4%). The frequencies of ankle edema, acute arthritis and oligoarthritis were 75.0%, 58.3% and 75.0%, respectively. While the frequency of and proximal interphalangeal joint involvement was 40% and 20% in chronic arthritis, it was 14.7% and 0%, respectively, in acute arthritis. The course of chronic arthritis in sulfasalazine, hydroxychloroquine and colchicine users was 20%, 75% and 100%, respectively. Wrist, proximal interphalangeal joint and elbow involvement are more common in chronic arthritis, angiotensin converting enzyme tends to be higher in acute arthritis; apart from this, there are no characteristic features that can be distinguished in the course of the disease. High potency disease-modifying drugs such as sulfasalazine may be effective in controlling joint symptoms of the disease in a shorter time.

Key Words: Erythema nodosum. Löfgren's syndrome. Sarcoidosis.

Geliş Tarihi: 26.Ağustos.2020
Kabul Tarihi: 01.Ekim.2020

Dr. Koray AYAR
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bölümü, Bursa.
Tel: 0532 561 84 50
E-posta: ayarkoray@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Koray AYAR: 0000-0002-8798-4828
Selime ERMURAT: 0000-0001-9945-8940

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, histopatolojik olarak non-kazeifiye granulomatoz lezyonlarla karakterli, multisistemik bir hastalıktır. Bilateral hiler lenfadenopati, eritema nodozum, akut poliartrit/poliartralji ve ateş birlikteliğiyle seyreden akut sarkoidoz tablosu "Löfgren sendromu" olarak bilinir ve sarkoidoz olgularının %5-10'luk bir kısmında görülen nadir bir klinik durumdur^{1,2}. Löfgren sendromunun tüm klinik bulgularının birlikte var olması sarkoidoz tanısı için %95 özgüllüğe sahip olduğundan biyopsi ile tanı konması gerek kalmaz³. Löfgren sendromunda şikayetlerin

hızlı bir başlangıç göstermesi ve kas-iskelet sistemi bulgularının ön planda olması nedeniyle bu hastaların ilk değerlendirilmesi genellikle romatoloji polikliniklerinde yapılmaktadır. Löfgren sendromunda tutulan eklem paterni ve eşlik eden diğer klinik bulgular ile ilgili sınırlı bilgi olsa da büyük oranda ayak bileği eklemi tutulumu ile birlikte diğer büyük eklem tutulumları da görülebilmektedir¹. Bu nedenle benzer eklem tutulumu olan diğer romatolojik hastalıklar ile ayırıcı tanısı bazen güç olabilmektedir. Bu durum nedeniyle Löfgren sendromundaki eklem tutulum paterni ve eşlik eden diğer kas-iskelet sistemi bulguları hakkında ayrıntılı bilgiye sahip olmak klinisyenler için önemli olmaktadır. Löfgren sendromunda kronikten ziyade akut eklem inflamasyonu görülmekte ve inflamasyon çoğunlukla kendini sınırlamaktadır, ancak bazı kişilerde kronik seyirde görülebilmektedir. Literatürde eklem semptomlarının süresi ile hastalığın hangi klinik ve laboratuvar bulgularının ilişkili olduğu, hangi tedavilerin kronikleşmeyi azalttığı ile ilgili de yeterince bilgi bulunmamaktadır.

Biz bu çalışmada kliniğimizde Löfgren sendromu ile takipli olan hastaların başlangıç eklem bulgularını ve seyrini, eklem bulgularına eşlik eden diğer spesifik klinik ve laboratuvar bulgularını tespit etmeyi; ayrıca kronik ve akut artrit ile seyreden olguların eklem bulgularını, laboratuvar bulgularını ve kullandıkları ilaçları karşılaştırarak hangi değişkenlerin kronikleşmeyi etkilemiş olabileceğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (04.03.2020 tarih ve 2011-KAEK-25 2020/03-18 nolu karar).

Çalışma Dizaynı ve Hasta Seçimi

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hastanemiz Romatoloji kliniğinde takipli olan hastaların dosyaları "sarkoidoz", "löfgren sendromu", "eritema nodozum" tanı kodları ile tarandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaş üstünde olmak, eritema nodozum, hiler lenfadenomegali (Lam), gezici poliartrit bulguları ile birlikte lenf nodu biyopsisinde non-kazeifiye granülomların tespit edilmiş olması veya biyopsi yapılmamış olan hastalarda eritema nodozum, Lam, gezici poliartrit ve ateş bulgularının hepsinin birden var olmasıdır. Çalışmanın dışlama kriterleri; tanı konudan sonra dosyadaki bilgilerden klinik takipleri hakkında yeterli bilgi alınamaması veya telefonla ulaşılamamasıdır.

Verilerin Toplanması

Hastaların dosyalarından hastaların demografik verileri ve laboratuvar tetkikleri incelendi, PACS sisteminde geriye dönük hastaların tanı anında çekilen arka-

ön akciğer röntgenleri ve Akciğer tomografi görüntüleri incelendi. Fotoğraf arşivinden tanı anında ve takiplerdeki cilt bulguları ile ilgili fotoğrafları olanlar tespit edildi. Hastalık başlangıç bulguları, eklem tutulum paternleri, eşlik eden klinik durumlar ve kas-iskelet sistemi bulgularının iyileşmesi ile ilgili bilgiler katılımcılar telefon ile aranarak veya yüz yüze poliklinikte görüşülerek elde edildi.

Alt Grupların Değerlendirilmesi

Eklem tutulumu 6 haftadan kısa süreler akut artrit, eklem tutulumu 6 haftadan uzun süreler kronik artrit grubuna dahil edildi. Akut ve kronik artritli hastalar yaş, cinsiyet, hastalık süresi, başlangıç laboratuvar bulguları, eklem tutulum paterni, hangi eklemlerin tutulduğu, semptom düzelme süreleri ve tedavi sürelerine göre kıyaslandı. Ayrıca hastalar kullandıkları ilaçlara göre akut ya da kronik seyirli olarak gruplandırıldı. Hangi ilacı kullananlarda akut veya kronik artrit görüldüğü araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizde SPSS paket programının 20. Sürümü kullanıldı. Betimleyici değerler yüzdelik, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri ile birlikte verildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı "Shapiro-Wilks" testiyle değerlendirildi. Normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında "Mann Whitney-U" testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Romatolojik hastalık tanısı ile kayıtlı 3071 hastanın dosyasının tanı kodları ile taranması sonucu 33 sarkoidoz hasta dosyasına ulaşıldı. Tüm kriterleri karşılayan toplam 12 Löfgren sendromlu hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 1'i hariç hepsine tanı amaçlı biyopsi yapıldığı, biyopsi sonuçlarında non-kazeifiye granülomatöz reaksiyon tespit edildiği ve sarkoidoz ile uyumlu olarak raporlandığı tespit edildi. Biyopsi yapılmış olan hastaların üçüne mediastinal eksizyonel biyopsi, 8'ine endobronşial ultrasonografi eşliğinde hiler lenf nodu biyopsisi yapılmıştı. Biyopsi yapılmadan tanı konmuş olan hastanın eritema nodozum, hiler Lam, gezici poliartrit ve ateş bulgularının hepsine sahip olduğu diğer 11 hastanın ise eritema nodozum, hiler Lam ve gezici poliartrit bulgularının hepsine sahip olduğu tespit edildi.

Olguların Başlangıç Verileri

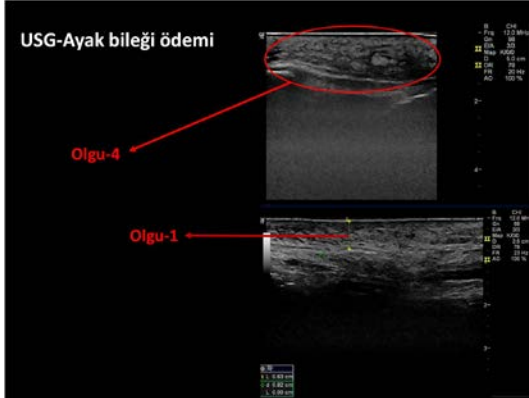
Çalışmaya dahil edilen katılımcıların demografik verileri, klinik ve laboratuvar bulguları ve aldıkları tedaviler Tablo-I'de gösterilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $42,42 \pm 9,6$ idi; 10'u (%83,3) kadın, 2'si (%16,6) erkekti.

Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulguları

Tablo I. Çalışmaya dahil edilen tüm Löfgren sendromlu hastaların demografik verileri, klinik, laboratuvar ve tedavi ile ilgili bulgularının özeti

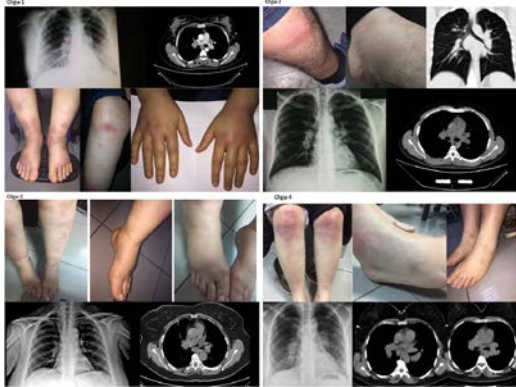
	VAKA 1	VAKA 2	VAKA 3	VAKA 4	VAKA 5	VAKA 6	VAKA 7	VAKA 8	VAKA 9	VAKA 10	VAKA 11	VAKA 12
Hastalık başlangıç yaşı	43	29	58	48	51	36	53	39	40	50	33	29
Cinsiyet	Kadın	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Erkek	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
Hastalık süresi, ay	16	2	26	25	24	4	27	36	39	13	17	144
Klinik bulgular												
İlk klinik semptom	En, Art	En, Art	En, art	En	En, art	En, bel ağrısı	En, Art, Ga, Nd	Ga	Öksürük	Art	Art	Art
Ateş	-	+	By	+	-	+	-	+	-	-	-	-
Ayak bileği ödemi	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-
Tutulmuş eklemler												
Ayak bileği												
Diz	+	+	-	+	-	-	-	+	-	-	-	+
El bileği	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
Mif	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Mkf	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Pif	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Arritinin seyri	Akut	Akut	Kronik	Akut	Kronik	Akut	Kronik	Kronik	Akut	Akut	Akut	Kronik
Eklemler tutulum paterni	Poliartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Poliartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Oligoartrit	Poliartrit
Laboratuvar												
Esh, mm/s	51	28	22	91	69	42	42	62	58	30	22	By
Crp, mg/dl	27,2	11,9	32,2	40,4	29	75	15,8	4,6	21	5	3	By
Kalsiyum	9,6	10	9,1	8,6	10,7	9,9	9,3	By	10,5	9,5	8,9	By
Ade, kU/l	23,9	20	By	27	28	64	17	By	50	75	By	By
Tedavi												
Kullanılan ilaçlar												
Nsaii	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hidroksiklorokin (Hk)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+
Kolşisin (Kol)	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	+
Steroid (Ks)	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+
Sulfasalazin (Ssz)	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Metotreksat (Mt)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Tedavi süresi	7ay	2ay	8ay	13ay	11ay	4ay	27 ay	23ay	4ay	1 ay	5 ay	24 ay
Güncel tedavi	-	Ssz	-	-	-	-	Nsaii, Hk, Ks	Hk, Ks	-	-	-	Ks, Nsaii, Kol
Sds, gün	24	7	60	20	180	30	200	90	15	14	42	180

Klinik bulgular: Olguların klinik bulguları değerlendirildiğinde en sık görülen başlangıç klinik bulguları değerlendirildiğinde %58,3 sıklığında eritema nodozum ve artrit olduğu, diğer başlangıç klinik bulgularının ise %16,6 sıklığında görülen göğüs ağrısı ve %8,3 sıklıklarında görülen bel ağrısı, nefes darlığı ve öksürük olduğu tespit edildi. Eşlik eden klinik bulgular değerlendirildiğinde olguların %75'inde ayak bileği ödemi ve %33,3'ünde ateş mevcuttu. Ayak bileği ödeminin ultrasonografi görüntüleri Şekil-1'de gösterilmiştir. Tutulan eklemler değerlendirildiğinde hastaların 7'sinde (%58,3) eklem tutulumunun akut, 5'inde ise kronik (%41,6) seyirli olduğu tespit edildi. Katılımcıların 9'unda (%75) artrit seyri oligoartrit, 3'ünde (%25) poliartrit şeklinde idi. Tutulan eklemler sıklık sırasına göre; ayak bileği (%100), diz (%41,6), el bileği (%25), metakarpofalangeal eklem (MKF) (%16,6), metatarsofalangeal eklem (MTF) (%16,6), proksimal interfalangeal eklem (PIF) (%8,3), kalça (%8,3) ve dirsek eklemi (%8,3) şeklinde idi. Katılımcılardan bazılarının hastalığın başlangıç döneminde ve takiplerdeki eklem ve cilt bulgularının ve başlangıç mediastinal Lenf nodlarının görüntüleri Şekil-2'de gösterilmiştir. Alt ekstremitelerde görülen eklem tutulum paterninin (artrit+ödem+eritema nodozum) aynısı üst ekstremitelerde tutulumu olanlarda da benzer şekildeydi (Şekil-3).



Şekil 1:

Ayak bileği ödeminin ultrasonografik görünümü



Şekil 2:

Hastalığın başlangıç döneminde ve takiplerdeki eklem tutulum paterninin (artrit+ödem+eritema nodozum) aynısı üst ekstremitelerde tutulumu olanlarda da benzer şekildeydi (Şekil-3).



Şekil 3:

Löfgren sendromlu bir olguda eşzamanlı olarak görülen alt ve üst ekstremitedeki patolojilerin (eritema nodozum, ödem, artrit) görüntüleri

Laboratuvar ve tedavi ile ilgili bulgular: Tanı esnasında bakılan eritrosit sedimentasyon hızı (Esh) düzeyi $46,9 \pm 21,8$ mm/saat, C-reaktif protein (Crp) düzeyi $26,2 \pm 20,7$ mg/dl, kalsiyum $9,6 \pm 0,67$ mg/dl, anjiyotensin dönüştürücü enzim (Ade) $38,1 \pm 21,9$ kU/l idi. Hastaların 9'unda (%75) ESH, 8'inde (%66) Crp, 5'inde (%41,6) kalsiyum, 3'ünde (%25) Ade düzeyi referans değerlerin üzerinde idi. Bir hasta haricindeki tüm hastalarda (%91,7) non-steroidal anti inflamatuvar ilaç (Nsaii) kullanılmıştı. Hastaların 4'ünde (%33,3) hidroklorokin (Hk), 3'ünde (%25) kolşisin, 8'inde (%66,6) kortikosteroid (Ks), 5'inde (%41,7) sulfasalazin (Ssz), 1'inde (%8,3) metotreksat (Mt) kullanılmıştı. Hastaların son takiplerinde 5'i (%41,6) halen tedavi almakta iken, 7'si (%58,3) ilaçsız takip edilmekteydi. Semptomların ortalama düzelleme süresi 37,5 gündü.

Akut ve Kronik Artrit Gruplarında Bulguların Karşılaştırılması

Eklem tutulum paternine göre sınıflandırılan hastaların demografik verileri, laboratuvar sonuçları ve eklem bulgularının karşılaştırılması Tablo-II'de gösterilmektedir. Akut artrit grubunda 7, kronik artrit grubunda 5 katılımcı mevcuttu. Akut ve kronik seyirli Löfgren sendromlu hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark saptanmadı. Hastalık süresi akut artrit grubunda 16,0 (2-29) ay iken, kronik artrit grubunda 27,0 (24-144) ay olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,048$) bulundu. Tanı anı Esh, Crp, kalsiyum ve Ade düzeylerini içeren laboratuvar verileri gruplar arasında farklı değildi. Hastalarda tutulan eklemler değerlendirildiğinde akut artrit ve kronik artrit grupları arasında eklem tutulum sıklıkları istatistiksel olarak farklı değildi, ancak kronik artrit grubunda 5 hastanın 1'inde (%20) Pif, yine 5 hastanın 1'inde (%20) dirsekte, 2'sinde (%40) el bileğinde artrit mevcutken, akut artrit grubunda hiçbir hastada PIF, dirsek tutulumu görülmedi ve sadece 1 hastada el bileği (%14,2) artrit tespit edildi.

Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulguları

Tedavide Kullanılan İlaça Göre Eklem Tutulum Paternlerinin Karşılaştırılması

Tedavide hangi ilacı kullandıklarına göre sınıflandırılan hastaların eklem tutulum paternlerinin karşılaştırılması Tablo-III'te özetlenmektedir. Katılımcıların 5 tanesinde Ssz kullanılmıştı, bunların 4 tanesinde (%80) akut artrit 1 tanesinde (%20) kronik artrit seyri tespit edildi (p=0,293). Hk katılımcıların 4'ünde kullanılmıştı ve bu 4 hastanın 3 tanesinde kronik artrit (%75) 1 tanesinde ise akut artrit seyri (%25) tespit edildi (p=0,222). Akut artrit seyirli hastaların hiçbirinde kolşisin kullanımı tespit edilmezken, kolşisin kullanımı olan 3 hastada kronik artrit seyri olduğu görüldü (p=0,045). Bunların dışında diğer ilaçların kullanım sıklıkları akut ve kronik seyirli artrit gruplarına birbirine yakın bulundu.

Tablo II. Artrit seyrine göre gruplandırılan Löfgren sendromlu hastaların demografik verilerinin, laboratuvar ve eklem bulgularının karşılaştırılması

	Akut artrit (n=7)	Kronik artrit (n=5)	p
Yaş, yıl, ortalama±sd	39,8±7,7	46±11,8	0,255
Kadın, n (%)	5 (71,4)	5 (100)	0,470
Hastalık süresi, ay, ortanca (min-maks)	16,0 (2-39)	27,0 (24-144)	0,048
Tanı anında lab, ortanca (min-maks)			
Esh, mm/saat	42,0 (22-91)	52,0 (21-69)	0,788
Crp, mg/dl	24,1 (5,0-75,0)	22,4 (4,6-32,2)	0,762
Ade, kU/l, ortalama±sd	43,3±23,1	22,5±7,7	0,108
Ateş, n (%)	3 (42,8)	1 (20)	0,853
Ayak bileği ödemi, n (%)	5 (71,4)	4 (80)	0,746
Eklem tutulumu, n (%)			
Ayak bileği	7 (100)	5 (100)	1,000
Tek taraflı	1 (14,3)	1 (14,3)	1,000
Çift taraflı	6 (85,7)	4 (80,0)	1,000
Diz	3 (42,9)	2 (40,0)	1,000
Mtf	1 (14,3)	1 (20,0)	1,000
El bileği	1 (14,7)	2 (40,0)	0,332
Pif	0 (0)	1 (20,0)	0,417
Mkf	1 (14,3)	1 (20,0)	1,000
Kalça	1 (14,3)	0 (0)	1,000
Dirsek	0 (0)	1 (20,0)	0,417
Oligoartrit/Poliartrit, n	6/1	3/2	0,523
Semptom düzelme süresi, gün	21,7±11,6	142,0±62,6	0,012
Tedavi süresi, ay, ortanca (min- maks)	4,0 (1-13)	23,0 (8-27)	0,010

sd: standart deviasyon, min: minimum, maks: maksimum, lab: laboratuvar, Esh: eritrosit sedimantasyon hızı, Crp: C-reaktif protein, Ade: anjiotensin dönüştürücü enzim, Mtf: metatarsofalangial eklem, Pif: proksimal interfalangial eklem, Mkf: metakarpofalangial eklem

Tablo III. Löfgren sendromlu hastaların kullandıkları ilaçlara göre eklem tutulumunun seyri

	Ssz (n=5)	Hk (n=4)	Mt (n=1)	Ks (n=8)	Kol (n=3)	Nsaii (n=11)
Etp (%)						
Akut artrit	4 (80,0)	1 (25,0)	0 (0)	4 (50)	0 (0)	7 (63,6)
Kronik artrit	1 (20,0)	3 (75,0)	1 (100)	4 (50)	3 (100)	4 (36,4)
P değeri	0,293	0,222	0,417	1,000	0,045	0,417

Etp: eklem tutulum paterni, Ssz: sülfasalazin, Hk: hidroksiklorokin, Mt: metotreksat, Ks: kortikosteroid, Kol: kolşisin, Nsaii: non-steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma kohortundaki hastaların kas-iskelet sistemi patolojileri değerlendirildiğinde hastalarda en çok görülen eklem patolojisinin bilateral ayak bileği artrit olduğu, hastaların büyük bir çoğunluğunda ayak bileği artritine ayak bileği ödeminin de eşlik ettiği, eklem tutulum paterninin de daha çok akut ve oligoartriküler olduğu ve hastaların büyük bir bölümünde başlangıç akut faz reaktanlarının yüksek olduğu görülmüştür. 6 haftadan kısa ve uzun süren eklem tutulumu olan hastalar karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da el bileği, dirsek ve Pif eklem tutulumlarının kronik artrit grubunda daha sık görüldüğü, Ade düzeylerinin yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da akut artrit grubunda daha yüksek olma eğiliminde olduğu, diğer başlangıç laboratuvar bulgularının ve eklem tutulum paternlerinin birbirine benzer olduğu görüldü. Kullanılan ilaçlara göre akut ve kronik eklem tutulum sıklıkları karşılaştırıldığında ise yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Ssz kullananlarda eklem bulgularının daha kısa, kolşisin ve Hk kullananlarda ise eklem bulgularının daha uzun sürme eğiliminde olduğu tespit edilmiştir. Literatürde Löfgren sendromunun eklem tutulum paterni ile ilgili sınırlı veri olsa da yapılan çalışmalarda verilere göre olgulardaki eklem tutulumu çoğunlukla oligoartriküler seyredir⁴. Hem akut hem kronik grupta en sık tutulan eklem ayak bileğidir (>%90) ve bunu sıklık sırasına göre diz, dirsek, el bileği gibi diğer büyük eklemlerin tutulumu takip eder, tutulum paterni ise sıklıkla simetrik⁵. İki aydan kısa süreli semptomu olan akut artrit hastalarının dahil edildiği prospektif bir kohort çalışmasında; 40 yaşından önce başlayan simetrik ayak bileği artrit sarkoid artrit tanısı için %85 sensitivite ve %99 spesifiteye sahiptir⁴. Ayak bileği artritine sıklıkla ayak bileği ödemi eşlik etmektedir. Eklem ultrasonografisinde tipik artrit bulgularından ziyade periartiküler yumuşak doku ödemi görülür^{6,2,7}. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların çoğu (%75) oligoartriküler ve simetrik (%83) seyretmiştir. Ayak bileği artrit sıklığı da diğer çalışmalarda olduğu gibidir ve çalışmamızda hastaların tamamında ayak bileği artrit izlenmiş olup %83,3'ünde bilateral ayak

bileği artriti saptanmıştır. Yine literatüre benzer şekilde hastaların %75'inde ayak bileği ödemi izlenmiştir. Çalışmamızda ayak bileğinden sonra en sık diz, el bileği, Mkf, Mtf, Pif, dirsek ve kalça eklemlerinde tutulum görülmüştür.

Aggarwal V. ve arkadaşlarının yaptığı ve 117 sarkoid artritinin dahil edildiği bir çalışmada omuz, el bileği, Mkf, Pif ve diz tutulumunun anlamlı olarak akut artrite göre kronik sarkoid artritinde daha sık olduğu gözlemlenmiştir⁵. Löfgren sendromu eklem bulguları sarkoidozun genel eklem bulguları ile paralel olabilir bu konunun aydınlatılması için Löfgren sendromlu ve kronik sarkoid artritli hastaların karşılaştırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. Löfgren sendromunda bazen romatoid artiti taklit edebilen izole küçük eklem tutulumu görülebilir^{8,9}. Nadiren sakroiliak eklem ve temporomandibuler eklem de etkilebilir¹⁰. Çalışmamızda kronik artritli hasta grubunda Pif ve dirsek tutulumu olan hastalar olmasına rağmen, akut artritli grupta hiç Pif ve dirsek tutulumu gözlemlenmemiştir. El bileği tutulumu ise kronik artritli hastaların %40'ında görülürken, akut artrit grubunun sadece %14,2'sinde gözlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmasa bile el bileği, dirsek ve Pif tutulumunun kronik hastalarda daha sık görüldüğü ve kronikleşmeyi ön görebileceği bizim çalışmamızda da desteklenmektedir. Löfgren sendromu, sarkoidoz hastalarının %5-10'unu oluşturur ve sıklıkla kendini sınırlar. Kronik artrit ise sarkoidoz hastalarının %1-2'sini oluşturur. Hastaların yaklaşık üçte birinde kronik artrite dönüşebilir, nadiren tekrarlayıcı da olabilir⁸. Çalışmamızda hastaların %58'i akut seyirli olup, %42'si kronik seyretmiştir; kronik seyirli hasta sıklığı diğer çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda daha fazla gözlenmiştir.

Löfgren sendromunda laboratuvar testleri tanı için gerekli ve spesifik değildir. Tetkiklerde lenfopeni, hiperkalsemi, Crp artışı, Ade'de yükselme, poliklonal hipergamaglobulinemi görülebilir. Bir çalışmada çok yüksek Ade düzeyleri kronik artrit ile ilişkilendirilmiştir¹¹⁻¹⁴. Fakat başka bir çalışmada Ade düzeylerinin akut ve kronik hastalarda farklı seyretmediği bildirilmiştir. Çalışmamızda da akut ve kronik seyirli hastalar arasında Ade düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ve diğer çalışmalardakinin aksine akut artritte daha yüksek olma eğiliminde olduğu görülmüştür.

Löfgren sendromu çoğunlukla 1-2 yıl içerisinde spontan geriler ve hastaların çoğunda 6 hafta içerisinde düzelme görülür^{1,15}. Çalışmamızda da hastaların çoğunda (%58) 6 hafta içerisinde düzelme görülmüş olup, akut seyirli hastalarda ortalama semptom düzelme süresi 3 hafta olarak belirlenmiştir. Löfgren sendromunda eklem tutulumu her ne kadar kendi kendini sınırlar özellikle olsa da vakaların 3'te bir gibi azımsanmayacak bir bölümünde bulgular uzayabilir ve hastalığı modifiye eden ilaçlar tedavide (Dmard) kullanılabilir⁸. Literatürde kronik artritte prednizolon,

kolşisin, Hk, Mt, Tnf inhibitörü gibi ilaçların kullanımından bahsedilmiş olsa da kullanılan ilaçlardan hangisinin kronikleşmeyi engellediğini araştıran bir klinik çalışma yoktur¹⁵⁻¹⁸. Çalışmamızda Ssz kullanan 5 hastanın 4'ünde semptomların 6 haftadan kısa sürdüğü, kolşisin kullanan 3 hastanın hepsinde, Hk kullanan 4 hastanın 3'ünde ise semptomların 6 haftadan daha uzun sürdüğü görüldü, bu nedenle Löfgren sendromunda Ssz'nin Hk ve kolşisine kıyasla eklem semptomlarını kontrol altına almada daha başarılı olabileceğini düşündürdü. Löfgren sendromu, alt ekstremitte büyük eklem tutulumu nedeniyle reaktif artrit ile sıklıkla karışır. Reaktif artrit ön tanısı ile tetkik edilen 189 hastanın dahil edildiği prospektif bir çalışmada, 17 hasta (%9) takiplerde akut sarkoid artrit tanısı almıştır. Çalışmamızda 5 hastaya başvuru esnasında ayırıcı tanıda reaktif artrit de düşünülmesi nedeniyle Ssz tedavisi başlanmıştır. Hastaların takiplerinde sarkoidoz tanısı aldığı ve Ssz alan hastaların %80'inin tedaviden fayda gördüğü, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, Ssz'nin eklem bulgularını kontrol etmede ve kronikleşmeyi engellemede etkili bir Dmard olduğu düşünülmüştür. Literatürde Löfgren sendromunda eklem bulgularının tedavisinde ya da akut-kronik sarkoid artrit tedavisinde Ssz etkisini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Sadece Löfgren sendromu ve ankilozan spondilit birlikteliği olan bir vakada Ssz kullanımından bahsedilmiştir¹⁹. Bu nedenle çalışmamız Löfgren sendromunun eklem tutulumunda Ssz'nin de etkili olabileceğini göstermesi açısından önemlidir. Çalışmamızda kronik vakaların çoğunda Hk ve kolşisin kullanıldığı ve bu ilaçların kronikleşmeyi engellemede etkisinin olmayabileceği görülmüştür. Kolşisin romatolojide daha çok periodik ateş sendromu ve kristal artropatiler gibi otoinflamatuvar hastalıklardaki inflamasyonu kontrol etmede kullanılan bir ilaçtır. Bu nedenle otoimmün bir hastalık olan sarkoidozda inflamasyonun kontrol altına alınmasında yeterince etkili olamayabilir. Hk de potansi düşük bir anti inflamatuvar ilaç olduğu için Ssz ya da diğer Dmard'lar kadar etkili bir tedavi seçeneği olmayabilir. Mt etkili bir Dmard olarak kullanılabilir bir ilaç olsa da çalışmamızda kullanan sadece 1 hasta olması sebebiyle kronikleşme üzerindeki etkisini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından biri retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların ilaçlarını düzenli kullanıp kullanmadıklarını ve semptomların tam olarak kaç günde düzeldiğini değerlendirmenin objektif olmayabileceğidir. Vaka sayısının az olması sebebiyle tutulan eklem paterninin akut ve kronik artrit seyirindeki farklılıklarını ve verilen tedavilerin kronikleşmeyi engellemedeki etkilerini değerlendirmenin zor olması çalışmanın diğer önemli bir kısıtlılığıdır. Aynı şekilde ilaçların bir hastalığıdaki etkisinin değerlendirilebilmesi için örneklem büyüklüğünün yeterli olması en önemli unsurlardandır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün ilaç etkisini değerlendirebil-

Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulguları

mek için çok yetersiz olması da çalışmanın önemli eksikliklerindedir. Her ne kadar klinik olarak hiçbir hastada romatoid artrit düşünülmemiş olsa da bu çalışmada özellikle klinik olarak üst ekstremitte artrit olan olguların romatoid artrit yönünden ayrıntılı bir değerlendirmeden geçirilmemiş olması çalışmanın eksikliklerindedir.

Biz bu çalışmada, sarkoidozun daha çok çift taraflı ayak bileği artritine eşlik eden ayak bileği ödemi ile seyrettiğini, semptomların kendi kendini sınırlama eğilimi olsa da semptomların uzayabileceğini, başlangıç laboratuvar bulgularının ve hastalığın eklem bulgularının süresini öngörebilecek herhangi ayırt edici laboratuvar veya klinik bulgusunun olmadığını, el bileği, Pif ve dirsek tutulumunun kronik artritte daha sık tutulabileceğini, kolşisin veya Hk kullananlarda semptomların 6 haftadan uzun sürebileceğini ve Ssz'nin bu noktada daha hızlı yanıt için iyi bir tedavi seçeneği olabileceğini gösterdik. Ancak bulgularımızın doğruluğunun sorgulanması için daha geniş katılım ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Löfgren sendromunda el bileği, proksimal interfalangeal eklem ve dirsek tutulumu kronik artrit seyrinde daha sıktır, anjiyotensin dönüştürücü enzim akut artritte daha yüksek görülme eğilimindedir; bunun dışında hastalığın seyrinde ayırt ettirici olabilecek karakteristik klinik ve laboratuvar özellik yoktur. Sülfasalazin gibi potansi yüksek hastalığı modifiye edici ilaçlar hastalığın eklem bulgularının daha kısa sürede kontrol altına alınmasında etkili olabilirler.

Teşekkür

Yazarlar olarak, Tufan Teker'e çalışma verilerinin toplanmasındaki yardımlarından ötürü teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 04.03.2020

Karar No: 2011-KAEK-25 2020/03-18

Kaynaklar

1. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Clinical Characteristics of Sarcoid Arthropathy: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68 (5):695-699. doi:10.1002/acr.22737.
2. Brown F, Modi P, Tanner LS. Lofgren Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Aug 8.
3. O'Regan A, Berman JS. Sarcoidosis. *Ann Intern Med* 156 (9) 2012:ITC5-1, ITC5-2, ITC5-3, ITC5-4, ITC5-5, ITC5-6, ITC5-7, ITC5-8, ITC5-9, ITC5-10, ITC15-11, ITC15-12, ITC15-13, ITC15-14, ITC15-15; quiz ITC15-16. doi:10.7326/0003-4819-156-9-201205010-01005.
4. Visser H, Vos K, Zanelli E, et al. Sarcoid arthritis: clinical characteristics, diagnostic aspects, and risk factors. *Ann Rheum Dis*.2002;61 (6):499-504. doi:10.1136/ard.61.6.499.
5. Arthritis in Sarcoidosis G, Agarwal V, Agrawal V, Aggarwal A, Aggarwal P, et al. Arthritis in sarcoidosis: A multicentric study from India. *Int J Rheum Dis*. 2018;21 (9):1728-1733. doi:10.1111/1756-185X.13349.
6. Kobak S. Sarcoidosis: a rheumatologist's perspective. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015;7 (5):196-205. doi: 10.1177/1759720X15591310.
7. Mana J, Gomez-Vaquero C, Montero A, Salazar A, et al. Lofgren's syndrome revisited: a study of 186 patients. *Am J Med* 1999;107 (3):240-245. doi:10.1016/s0002-9343(99)00223-5.
8. Johard U, Eklund A. Recurrent Lofgren's syndrome in three patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis*1993;10 (2):125-127.
9. Kaufman LD. Lofgren's syndrome (acute sarcoidosis) sine erythema nodosum mimicking acute rheumatoid arthritis. *N Y State J Med* 1990;90 (9):463-464.
10. Griep EN, van Spiegel PI, van Soesbergen RM. Sarcoidosis accompanied by pulmonary tuberculosis and complicated by sacroiliitis. *Arthritis Rheum* 1993;36 (5):716-721. doi:10.1002/art.1780360521.
11. Sequeira W, Stinar D. Serum angiotensin-converting enzyme levels in sarcoid arthritis. *Arch Intern Med* 1986;146 (1):125-127.
12. Sejdic A, Graudal N, Baslund B. Clinical and biochemical presentation of sarcoidosis with high and normal serum angiotensin-converting enzyme. *Scand J Rheumatol* 2018;47 (6):487-490. doi:10.1080/03009742.2017.1420818.
13. Romer FK. Clinical and biochemical aspects of sarcoidosis. With special reference to angiotensin-converting enzyme. *Acta Med Scand Suppl* 1984;690:3-96.
14. Muthuswamy PP, Lopez-Majano V, Ranginwala M, Trainor WD. Serum angiotensin-converting enzyme activity as an indicator of total body granuloma load and prognosis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1984;4 (2):142-148.
15. Zisman DA, Shorr AF, Lynch JP, 3rd. Sarcoidosis involving the musculoskeletal system. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23 (6):555-570. doi:10.1055/s-2002-36520.
16. Baughman RP, Lower EE. Steroid-sparing alternative treatments for sarcoidosis. *Clin Chest Med* 1997;18 (4):853-864. doi:10.1016/s0272-5231(05)70423-8.
17. Kaye O, Palazzo E, Grossin M, Bourgeois P, Kahn MF, Malaise MG. Low-dose methotrexate: an effective corticosteroid-sparing agent in the musculoskeletal manifestations of sarcoidosis. *Br J Rheumatol* 1995;34 (7):642-644. doi:10.1093/rheumatology/34.7.642.
18. Sweiss NJ, Welsch MJ, Curran JJ, Ellman MH. (2005) Tumor necrosis factor inhibition as a novel treatment for refractory sarcoidosis. *Arthritis Rheum*2005;53 (5):788-791. doi:10.1002/art.21468.
19. Kobak S, Sever F, Ince O, Orman M. The prevalence of sacroiliitis and spondyloarthritis in patients with sarcoidosis. *Int J Rheumatol* 2014;289454. doi:10.1155/2014/289454.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Abdominal Aort Anevrizmalarının Konvensiyonel ve Endovasküler Tamir Sonuçlarının Karşılaştırılması

Görkem ÇİTOĞLU¹, Enver DAYIOĞLU²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

² İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Bu çalışmada abdominal aort anevrizmalı (AAA) hastalarda, açık cerrahinin ve endovasküler anevrizma tamirinin (EVAR) erken dönem (ilk 30 gün) sonuçlarının, eşlik eden ek hastalıkların ve risk faktörlerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Merkezimizde Ocak 2002-Aralık 2014 tarihleri arasında non-rüptüre AAA (çap >5cm) sebebiyle, elektif olarak opere edilen 50 hasta incelendi. Hastalar iki gruba ayrıldı; EVAR grubu (n=31) ve açık cerrahi grubu (n=19). Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet), semptom (karın ağrısı), risk faktörleri (sigara, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus), anevrizma çapı, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi, kan transfüzyonu miktarı, komplikasyon ve mortalite oranları ile ilgili veriler incelendi. Hastaların cinsiyeti büyük oranda (%94) erkekti. EVAR grubunda kan transfüzyonu miktarı, hastanede ve yoğun bakımda yatış süresi daha düşük saptandı (p<0,05). Bu çalışmaya dayanarak şunu söyleyebiliriz ki; yüksek riskli hastalarda EVAR tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Abdominal aort anevrizması. Açık cerrahi. Endovasküler anevrizma tamiri.

Comparison on Outcomes in Conventional and Endovascular Repair of Abdominal Aortic Aneurysms

ABSTRACT

In this research, we aimed to compare retrospectively; early (first 30 days) outcomes, additional diseases and risk factors of the patients with abdominal aortic aneurysm (AAA), who underwent endovascular aneurysm repair (EVAR) or open surgical repair. From January 2002 through December 2014, we reviewed 50 patients with unruptured AAA (>5cm in diameter) who were electively treated at our center. Patients were divided into two groups; EVAR group (n=31) and open surgery group (n=19). Data about; demographic information (age, sex), symptom (abdominal pain), risk factors (smoking, hypertension, coronary artery disease, chronic kidney disease, diabetes mellitus), diameter of aneurysm, duration of intensive care unit and hospital stay, amount of blood transfusion, complication and mortality rates were analyzed. Sex of the patients were mostly (94%) male. EVAR group had lower ratios with respect to amount of blood transfusion, length of stay in intensive care unit and hospital (p<0,05). On the basis of this research we can say that; EVAR should be preferred for high risk patients.

Key Words: Abdominal aortic aneurysm. Endovascular aneurysm repair. Open surgery.

Abdominal aort anevrizması (AAA), infradiyafragmatik aortun herhangi bir segmentinin, normal yapısını kaybetmesiyle meydana gelen damar duvarında lokalize zayıflık ile karakterize olan, kişinin yaşına ve vücut yüzeyine göre olması gereken aortik transvers çapın en az 1,5 kat artmış olduğu, dilatasyon ile ken-

dini gösteren, geri dönüşümsüz, ilerleyici ve dejeneratif bir hastalıktır¹. Patofizyolojisinde aterosklerotik değişiklikler, media tabakasında elastin ve kollajen dejenerasyonu ve adventisial kalınlaşma rol oynar². AAA prevalansı 65 yaşındaki erkeklerde %1,34'tür³. AAA'da yıllık rüptür riski 5,5-5,9 cm aralığında %9,4 iken 6,0-6,9 cm aralığında %10,2 olup ≥ 7 cm de ise bu oran %32,5 saptanmıştır⁴. Radyolojik olarak direkt grafi, ultrasonografi (USG), abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve konvensiyonel anjiyografi ya da dijital substraksiyon anjiyografi tetkikleri ile anevrizma tespit edilebilir. BT altın standart olarak kabul görmüştür. Endovasküler anevrizma tamiri (EVAR) uygulanacak hastalarda işlem öncesi görüntüleme varyatif anatominin, anevrizma boynunun, greftin tutunma bölgelerinin, femoroiliak ve aksiller vasküler girişim yerlerinin değerlendirilmesinde gerekli olup hasta uygunluğu

Geliş Tarihi: 26.Şubat.2020
Kabul Tarihi: 07.Ekim.2020

Dr. Görkem ÇİTOĞLU
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0532 634 20 20
E-posta: gorkem06@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Görkem ÇİTOĞLU: 0000-0001-5316-9166
Enver DAYIOĞLU: 0000-0003-2675-0048

için birçok kriter belirlenmiştir⁵. Aortik anevrizma onarımının nihai hedefi, anevrizma kesesinin dolaşımdan tamamen dışlanması ve zayıflamış aort duvarı üzerindeki basıncın ortadan kaldırılarak, aortik rüptürün engellenmesidir. Abdominal aort çapının 55mm'den büyük olması, çapın 50-55mm aralığında olduğu hastalarda ise anevrizma çap artış oranının >1cm/yıl ya da hastanın semptomatik olması girişim için endikasyon oluşturmaktadır⁶. EVAR için genelde transfemoral yol kullanılır ve endovasküler greft, küçük bir insizyondan kılavuz tel yardımıyla anevrizma içerisine ilerletilerek, önce proksimalde sonra distalde sağlam bölgeye yerleştirilir. EVAR sonrası greft çevresindeki anevrizma kesesi içerisine kan akımının devam etmesiyle olan kaçaklara endoleak denir ve en sık karşılaşılan komplikasyondur⁷. EVAR sonrası hastaların 1/3'ünde görülür fakat bunların yaklaşık yarısı kendiliğinden kaybolur⁸. Endovasküler tedavinin kontrast madde nefrotoksitesisi, greftle ilgili mekanik sorunlar ve greftte tromboz gibi kendine özgü komplikasyonları bulunmaktadır. AAA'da açık cerrahi, laparotomiye takiben transabdominal ya da retroperitoneal yaklaşımla anevrizma kesesi açıldıktan sonra, greftin proksimalde ve distalde sağlam bölgeye anastomoz edilmesiyle yapılır. Kan kaybı, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresi bakımından retroperitoneal yaklaşım transabdominal yaklaşımdan üstün bulunmuştur⁹.

Bu çalışmada müdahale gereği doğan non-rüptüre infrarenal abdominal aort anevrizması bulunan hastalarda, açık cerrahinin ve endovasküler greft uygulamasının erken dönem (ilk 30 gün) sonuçlarının, morbidite ve mortalite oranlarının, eşlik eden ek hastalıkların ve risk faktörlerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böylelikle mevcut hasta profilinin tedavisinde, hangi yaklaşımın üstün olduğunu belirlemek, ayrıca hangi ek hastalıkların ve risk faktörlerinin sıklıkla hastalara eşlik ettiğini belirleyip, hastalığın nedenlerinin tespitine ve koruyucu hekimliğe katkıda bulunulmaya çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Araştırmamızda, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde 2002 Ocak - 2014 Aralık tarihleri arasında elektif olarak müdahale gereği doğan ve non-rüptüre 5cm'den büyük infrarenal AAA'sı bulunan, 50 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalar EVAR ve açık cerrahi uygulanan gruplar olmak üzere ikiye ayrılmıştır. 31 hastaya EVAR, 19 hastaya ise açık cerrahi uygulanmıştır. EVAR yapılan tüm hastalara kasık insizyonu yapılmış ve femoral arter yolu ile greft yerleştirilmiştir. Açık cerrahi yapılan tüm hastalara medyan laparotomiye takiben transabdominal metotla yaklaşıp anevrizma kesesi açıldıktan sonra greft interpozisyonu yapılmıştır. Erken dönemde (ilk 30 gün) hastaların demografik bilgileri, semptomatik

olması (karın ağrısı), risk faktörleri, anevrizma çapı, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri, kan transfüzyonu miktarı, komplikasyon ve mortalite oranları karşılaştırılmıştır. İncelenen demografik bilgiler yaş ve cinsiyet idi. İncelenen risk faktörleri; sigara kullanımı, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı) ve KBY (kronik böbrek yetmezliği) idi. İncelenen hastalarda gelişen komplikasyonlar; MI (miyokard infarktüsü), ABY (akut böbrek yetmezliği), pnömoni ve atrial fibrilasyon (AF) idi. Araştırmamızda bu sayılan hastalıklardan herhangi birinin operasyon sonrasında görülmesi, o hasta için komplikasyon müspet olarak kabul edilmiştir. Araştırmamız için ilgili etik kuruldan onay alındı.

İstatistiksel Analiz

Araştırmanın istatistiksel analizleri Statistical Package for the Social Sciences (Windows için SPSS, versiyon 22.0, Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle toplanan verilerin belirlenen sınırlar içinde olup olmadığı ve hatalar barındırıp barındırmadıkları kontrol edilmiştir. Daha sonra, kategorik değişkenlerin frekans ve yüzde dağılımları, sürekli değişkenlerin ise aritmetik ortalamaları ve standart sapma değerleri hesaplanmıştır. Son olarak gruplar arası farkların tespitine yönelik olarak, sürekli değişkenler için Mann-Whitney U testi yapılmış, kategorik (kesintili) değişkenler için ise Ki-kare testi yapılmıştır. Anlamlılık değeri 0,05'ten küçük ($p < 0,05$) bulunduğu, gruplar arasındaki farklılıklar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Demografik Veriler

Ortalama yaş, EVAR grubunda 71,8±8,3 yıl, açık cerrahi grubunda 67,8±8,7 yıl olup, toplamda ise 70,3±8,6 yıl olarak tespit edildi. Erkek hasta sayısı, EVAR grubunda 29 (%93,5), açık cerrahi grubunda 18 (%94,7), toplamda 47 (%94) olarak saptandı. Ortalama anevrizma çapı, EVAR grubunda 6,69±1,27 cm, açık cerrahi grubunda 7,26±1,84 cm, toplamda ise 6,9±1,5 cm olarak tespit edildi. EVAR grubundaki 25 (%80,6) hastanın, açık cerrahi grubundaki 13 (%68,4) hastanın, toplamda ise 38 (%76) hastanın işlem öncesi karın ağrısı mevcut idi.

EVAR ve açık cerrahi uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında demografik veriler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Risk Faktörleri

DM, EVAR grubunda 7 (%22,6), açık cerrahi grubunda 1 (%5,3), toplamda 8 (%16) hastada saptandı. HT, EVAR grubunda 19 (%61,3), açık cerrahi grubunda 8 (%42,1), toplamda 27 (%54) hastada tespit edildi.

Abdominal Aort Anevrizmalarının Tamir Sonuçları

Sigara kullanan hasta sayısı, EVAR grubunda 12 (% 38,7), açık cerrahi grubunda 7 (%36,8), toplamda 19 (%38) idi. KAH, EVAR grubunda 15 (% 48,4), açık cerrahi grubunda 7 (%36,8), toplamda 22 (%44) hastada mevcut idi. KBY, EVAR grubunda 5 (%16,1), açık cerrahi grubunda 1 (%5,3), toplamda 6 (%12) hastada mevcut idi.

EVAR ve açık cerrahi uygulanan hasta grupları karşılaştırıldığında risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$, Tablo I).

Tablo I. Demografik veriler ve risk faktörleri

	EVAR (n=31)	Açık cerrahi (n=19)	P değeri	Toplam (n=50)
Yaş	71,8±8,3	67,8±8,7	0,226	70,3±8,6
Erkek cinsiyet	29 (%93,5)	18 (%94,7)	0,864	47 (%94)
Anevrizma çapı (cm)	6,69±1,27	7,26±1,84	0,432	6,9±1,5
DM	7 (%22,6)	1 (%5,3)	0,105	8 (%16)
HT	19 (%61,3)	8 (%42,1)	0,186	27(%54)
Sigara kullanımı	12 (%38,7)	7 (%36,8)	0,895	19 (%38)
KAH	15 (%48,4)	7 (%36,8)	0,425	22 (%44)
KBY	5 (%16,1)	1 (%5,3)	0,251	6 (%12)
Karın ağrısı	25 (%80,6)	13(%68,4)	0,326	38 (%76)

DM: diabetes mellitus, HT: hipertansiyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBY: kronik böbrek yetmezliği.

Postoperatif Veriler

Hastanede yatış süresi, EVAR grubunda ortalama 13,1±6,1 gün, açık cerrahi grubunda ortalama 18,7±9 gün, toplamda ise ortalama 15,2±7,7 gün olarak saptandı. Yoğun bakımda kalış süresi, EVAR grubunda ortalama 1,9±2,6 gün, açık cerrahi grubunda ortalama 3,2±4,4 gün, toplamda ise ortalama 2,4±3,4 gün olarak tespit edildi. Operasyon sırasında ve postoperatif dönemde hasta için kullanılan kan transfüzyonu miktarı, EVAR grubunda ortalama 2,4±3,1 ünite, açık cerrahi grubunda ortalama 6,1±5,3 ünite, toplamda ise 3,7±4,4 ünite olarak saptandı. Postoperatif komplikasyonlar EVAR grubunda 3 (% 9,7) hastada, açık cerrahi grubunda 2 (% 10,5) hastada, toplamda ise 5 (%10) hastada saptandı. EVAR grubundaki toplam 3 hastanın birinde ABY, diğerinde AF, ötekisinde ise AF ve MI gelişen postoperatif komplikasyonlardı. Açık cerrahi grubunda 2 hastada pnömoni gelişti. Mortalite EVAR grubunda 2 (%6,4) hastada görüldü, açık cerrahi grubunda ise hiçbir hastada görülmemiş olup toplamda 2 (% 4) hastada saptanmış oldu.

EVAR ve açık cerrahi uygulanan gruplar karşılaştırıldığında, komplikasyon ve mortalite bakımından anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak, hastaların

hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri ile hastalara yapılan kan transfüzyonu miktarı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmış olup her üç parametre için de EVAR üstün bulunmuştur ($p<0,05$, Tablo II).

Tablo II. Postoperatif veriler

	EVAR (n=31)	Açık cerrahi (n=19)	P değeri	Toplam (n=50)
Hastanede ortalama yatış süresi (gün)	13,1±6,1	18,7±9	0,02*	15,2±7,7
Yoğun bakımda ortalama yatış süresi (gün)	1,9±2,6	3,2±4,4	0,002*	2,4±3,4
Kan transfüzyonu (ünite)	2,4±3,1	6,1±5,1	0,003*	3,7±4,4
Komplikasyon	3 (%9,7)	2 (%10,5)	0,923	5 (%10)
Mortalite	2 (%6,4)	0 (%0)	0,258	2 (%4)

*: $p<0,05$

Tartışma ve Sonuç

AAA prevalansı 55-60 yaş aralığından önce düşük olup bu dönemden sonra yaş ile birlikte artmaya başlar¹⁰. Bizim araştırmamızda hastaların ortalama yaşı 70,3±8,6 saptandı. Erkeklerde daha sıktır ve prevalans 65 yaşındaki kadınlarda %0,43 iken 75 yaşındaki erkeklerde %1,15 saptanmıştır¹¹. Bizim araştırmamızda 47 (%94) hasta erkek idi.

KAH ve HT AAA gelişimi için risk faktörüdür¹². Bizim araştırmamızda 27 (%54) hastada HT ve 22 (%44) hastada KAH mevcut idi. AAA için en güçlü bağımsız risk faktörü elastin yıkımına da neden olan sigaradır¹³. Araştırmamızda sigara kullanan hasta sayısı 19 (%38) idi. İlginç olarak DM'si bulunanlarda AAA gelişmesi riski, DM'si bulunmayanlara göre daha düşük saptanmıştır¹⁴. Araştırmamızda 8 (%16) hastada DM mevcut idi.

Hastalar farklı semptomlardan yakınabilir, asemptomatik olabilir ya da şok veya senkop ile başvurabilirler. AAA'sı olan hastalarda karın ağrısı, pulsatil kitle ve hipotansiyon hastaların %50'sinde bulunur. Bizim araştırmamızda 38 (%76) hastada karın ağrısı mevcut idi.

Fizik muayene ile; hastaların neredeyse yarısına tanı koyulabilmesine rağmen radyolojik olarak gösterilmiş AAA'sı bulunan hastaların 1/3'ünden fazlasının tespit edilemediği saptanmıştır¹⁵. AAA'ların saptanmasında USG ilk düşünülmesi gereken görüntüleme yöntemi olup yüksek özgüllük ve duyarlılık oranına sahiptir¹⁶. Mortalite oranının azaltılmasında en kolay ve ucuz yolun tarama olduğu kanıtlanmıştır ve anevrizma

taramasının rüptür insidansını azalttığı gösterilmiştir¹⁷. Rüptür insidansı anevrizma çapının artması ile yükselir ve yıllık rüptür oranı anevrizma çapı >5,5 cm olanlarda %5,3'tür¹⁸. Bizim araştırmamızda hastaların anevrizma çapı ortalama 6,9±1,5 cm idi.

AAA tamiri sonrası oluşan komplikasyonların geç fark edilmesi ve bunlara geç müdahalede bulunulması postoperatif mortalitenin ana nedenlerindedir¹⁹. Araştırmamızda EVAR grubunda toplamda 3 (%9,7) hastada komplikasyon gelişmiştir. Bu hastaların birinde AF ve MI, diğerinde ABY ve ötekisinde ise AF gelişmiştir. Açık cerrahi grubunda ise 2 (%10,5) hastada komplikasyon gelişmiş olup bu komplikasyon pnömonidir. Araştırmamızda EVAR ve açık cerrahi grubunun karşılaştırsak, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,923).

Operatif mortalite açık cerrahide %4,6 iken EVAR'da %1,2'dir²⁰. AAA tamirinden sonra ortalama sağkalım süresi ise 9 yıldır²¹. Bizim araştırmamızda açık cerrahi grubunda mortalite saptanmamıştır. EVAR grubunda ise 2 (%6,4) hasta ex olmuştur. Araştırmamızda mortalite açısından EVAR ve açık cerrahi grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,162). Ex olan hastaların bir tanesinde HT, periferik arter hastalığı, KAH, SVH (serebrovasküler hastalık) mevcuttu ve hasta sigara içicisiydi. Bu hastada operasyon sonrası AF saptanmış olup, takiben postoperatif 5.günde gelişen akut MI sonrası hastaya acil koroner anjiyografi yapılmış ve sol ön inen koroner artere stent implantasyonu gerçekleştirilmiştir. Fakat hasta postoperatif 11. gün kalp yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Ex olan diğer hastada ise HT, SVH, DM ve KAH mevcuttu, ayrıca hasta sigara içicisiydi. Bu hastada operasyon sonrası ABY gelişmiş ve hasta postoperatif 13. gün yine kardiyak nedenle kaybedilmiştir. KAH non-kardiyak cerrahi sonrası ilk 30 günde görülen ölümlerin %40'ından fazlasından sorumludur²². AAA tamiri sonrası 30 gün içinde kardiyak nedenlere bağlı ölüm ya da MI açısından açık cerrahide risk oranı ≥%5 olup bu oran EVAR'da ise %1-5 aralığında olduğundan kardiyak açıdan açık cerrahi yüksek riskli EVAR ise orta riskli girişim olarak sınıflandırılmıştır²³.

Literatürde, EVAR'ı ve açık cerrahiye karşılaştıran birçok araştırma mevcuttur, bunların başlıcalarına değinecek olursak:

DREAM²⁰: Araştırmada 345 hasta mevcuttur ve hasta takip süresi 30 gündür. Operasyon süresi, kan kaybı miktarı, kan transfüzyonu miktarı, yoğun bakımda kalış süresi, postoperatif mekanik ventilasyon süresi, hastanede kalış süresi ve komplikasyon oranı bakımından EVAR üstün saptanmıştır. Daha sonra araştırmamızın 12-15 yıllık sonuçları yayımlanmıştır ve tekrar girişim oranı EVAR sonrası %34,9 açık cerrahi sonrası ise %13,6 saptanmıştır²⁴. EVAR I²⁵: Araştırma 1082 hastayı kapsamakta olup 30 günlük sonuçlar sunulmuştur. Mortalite, hastanede kalış süresi ve operasyon süresi yönünden EVAR üstün bulunmuştur

fakat tekrar girişim oranı EVAR'da daha yüksek saptanmıştır. Sonrasında araştırmamızın 15 yıllık sonuçları yayımlanmıştır ve tekrar girişim oranı EVAR sonrasında yine daha yüksek bulunmuştur, ayrıca 8. yıldan sonra mortalite yönünden açık cerrahi üstün saptanmıştır²⁶. OVER²⁷: 881 hasta incelenmiştir ve hasta takip süresi 2 yılı bulmaktadır. Girişim sonrasındaki 30 günde mortalite, operasyon süresi, kan kaybı, kan transfüzyonu, mekanik ventilasyon süresi, kladikasyon, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresi açısından EVAR üstün bulunmuştur. Daha sonra araştırmamızın 9 yıla ulaşan sonuçları sunulmuştur; mortalite açısından EVAR'ın üstünlüğünü ancak ilk 3 yıl koruyabildiği, ayrıca EVAR sonrası anevrizma rüptürlerinin saptandığı açıklanmıştır²⁸. Sağkalım açısından beklenenin aksine; 70 yaşın altındaki hastalarda EVAR, 70 yaşın üzerindeki hastalarda ise açık cerrahi üstünlük sağlamıştır²⁸. ACE²⁹: Araştırmada 299 hasta analiz edilmiş olup hastalar 5 yıla varan süre ile takip edilmiştir. Erken dönemde operasyon süresi, mekanik ventilasyon süresi, kan transfüzyonu, hastanede kalış süresi açısından EVAR üstün bulunmuştur. Uzun dönemde ise tekrar girişim ve kladikasyon oranı EVAR'da daha yüksek saptanmıştır. Kesi yeri komplikasyonları açık cerrahide daha yüksek oranda bulunmuştur.

Bizim araştırmamızda EVAR; yoğun bakımda yatış süresi (p=0,002), hastanede yatış süresi (p=0,02) ve kan transfüzyonu miktarı (p=0,003) bakımından istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde üstün bulunmuştur. Değindiğimiz başlıca araştırmalar da sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Tüm bu araştırmalar ışığında şunu söyleyebiliriz ki; EVAR'ın ve açık cerrahinin erken dönem sonuçları karşılaştırıldığında, hastanede kalış süresini azaltması ve tedavinin morbiditesini ve mortalitesini düşürmesi nedeniyle EVAR üstündür. Fakat zamandan bağımsız olarak; tekrar girişim ve postoperatif rüptür riski açısından, açık cerrahi EVAR'dan daha iyi sonuçlar sağlamıştır. Erken dönemde EVAR'ın göreceli olarak daha düşük olan mortalite oranı, ilerleyen zamanlarda sürdürülemediği olup uzun dönemde açık cerrahi ve EVAR grubundaki hastaların mortalite oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca uygun olmayan anatomik özellikler varlığında yapılacak EVAR; başarısız sonuç, açık cerrahiye dönüş ve anevrizma rüptürü riskini artırır. EVAR sonrası tekrar girişim olasılığı dikkate alınarak, özellikle açık cerrahinin riskini artıracak yandaş faktörlerin ve hastalıkların eşlik ettiği yüksek riskli hastalarda, eğer anatomik kriterler uygunsa EVAR tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Kent KC. Clinical practice. Abdominal aortic aneurysms. N Engl J Med. 2014; 371(22): 2101-8.

Abdominal Aort Anevrizmalarının Tamir Sonuçları

- Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015; 13(9): 975-87.
- Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg.* 2016;103(9): 1125-31.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Ballard DJ, Jordan WD Jr, Blebea J, Littooy FN, Freischlag JA, Bandyk D, Rapp JH, Salam AA; Veterans Affairs Cooperative Study #417 Investigators. Rupture rate of large abdominal aortic aneurysms in patients refusing or unfit for elective repair. *JAMA.* 2002; 287(22): 2968-72.
- Chaikof EL, Blankensteijn JD, Harris PL, White GH, Zarins CK, Bernhard VM, Matsumura JS, May J, Veith FJ, Fillinger MF, Rutherford RB, Kent KC; Ad Hoc Committee for Standardized Reporting Practices in Vascular Surgery of The Society for Vascular Surgery/American Association for Vascular Surgery. Reporting standards for endovascular aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg.* 2002;35(5): 1048-60.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, Dick F, van Herwaarden J, Karkos C, Koelemay M, Kölbl T, Loftus I, Mani K, Melissano G, Powell J, Szeberin Z, Esvs Guidelines Committee, de Borst GJ, Chakfe N, Debus S, Hinchliffe R, Kakkos S, Koncar I, Kolh P, Lindholt JS, de Vega M, Vermassen F, Document Reviewers, Björck M, Cheng S, Dalman R, Davidovic L, Donas K, Earnshaw J, Eckstein HH, Golledge J, Haulon S, Mastracci T, Naylor R, Ricco JB, Verhagen H. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 57(1): 8-93.
- White GH, May J, Waugh RC, Chaufour X, Yu W. Type III and type IV endoleak: toward a complete definition of blood flow in the sac after endoluminal AAA repair. *J Endovasc Surg.* 1998;5(4): 305-9.
- Lal BK, Zhou W, Li Z, Kyriakides T, Matsumura J, Lederle FA, Freischlag J; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Predictors and outcomes of endoleaks in the Veterans Affairs Open Versus Endovascular Repair (OVER) Trial of Abdominal Aortic Aneurysms. *J Vasc Surg.* 2015; 62(6): 1394-404.
- Ma B, Wang YN, Chen KY, Zhang Y, Pan H, Yang K. Transperitoneal versus retroperitoneal approach for elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2: CD010373.
- Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, Aboyans V, Song Y, Harrell FE Jr, Forouzanfar MH, Naghavi M, Denenberg JO, McDermott MM, Criqui MH, Mensah GA, Ezzati M, Murray C. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart.* 2014; 9(1): 159-70.
- Thompson SG, Bown MJ, Glover MJ, Jones E, Masconi KL, Michaels JA, Powell JT, Ulug P, Sweeting MJ. Screening women aged 65 years or over for abdominal aortic aneurysm: a modelling study and health economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2018; 22(43): 1-142.
- Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old Swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation.* 2011; 124(10): 1118-23.
- Lederle F, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators.* *Arch Intern Med.* 2000; 160(10): 1425-30.
- Lederle FA. The strange relationship between diabetes and abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012; 43(3): 254-6.
- Karkos CD, Mukhopadhyay U, Papakostas I, Ghosh J, Thomson GJ, Hughes R. Abdominal aortic aneurysm: the role of clinical examination and opportunistic detection. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000; 19(3): 299-303.
- Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1999; 17(6): 472-5.
- Lindholt JS, Sogaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390(10109): 2256-2265.
- Parkinson F, Ferguson S, Lewis P, Williams IM, Twine CP; South East Wales Vascular Network. Rupture rates of untreated large abdominal aortic aneurysms in patients unfit for elective repair. *J Vasc Surg.* 2015; 61(6): 1606-12.
- Waits SA, Sheetz KH, Campbell DA, Ghaferi AA, Englesbe MJ, Eliason JL, Henke PK. Failure to rescue and mortality following repair of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2014; 59(4): 909-914.
- Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, Buskens E, Grobbee DE, Blankensteijn JD; Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med.* 2004; 351(16): 1607-18.
- Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation.* 2009; 120(3): 201-11.
- Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study Investigators, Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccari BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobrada M, Thomas S, Rodseth RN, Pearce RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S. Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2012; 307(21): 2295-304.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, Ford I, Gonzalez-Juanatey JR, Gorenek B, Heyndrickx GR, Høft A, Huber K, Jung B, Kjeldsen KP, Longrois D, Lüschner TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Sirnes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014; 35(35): 2383-431.
- Blankensteijn, de Bruin J, Grobbee R, Prinssen M, van Sambeek M, van Schaik TG, et al. Very long-term follow-up (12-15 Years) of the Dutch randomized endovascular aneurysm repair management (DREAM) trial. *J Vasc Surg.* 2016; 63(6): 1435.
- Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG, EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9437): 843-8.
- Patel R, Sweeting MJ, Powell JT, Greenhalgh RM, EVAR trial investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm in 15-years' follow-up of the UK endovascular

- aneurysm repair trial 1 (EVAR trial 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 388(10058): 2366-74.
27. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Padberg FT Jr, Matsumura JS, Kohler TR, Lin PH, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM, Peduzzi PN; Open Versus Endovascular Repair (OVER) Veterans Affairs Cooperative Study Group. Outcomes following endovascular vs open repair of abdominal aortic aneurysm: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302(14): 1535-42.
28. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg FT Jr, Kohler TR, Kougias P, Jean-Claude JM, Cikrit DF, Swanson KM; OVER Veterans Affairs Cooperative Study Group. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 2012; 367 (21): 1988-97.
29. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, Steinmetz E, Marzelle J; ACE trialists. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to moderate-risk patients. *J Vasc Surg*. 2011; 53(5): 1167-73.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Covid-19 Pandemisinin Hemşirelik Öğrencilerinin Beslenme ve Hijyen Alışkanlıklarına Etkisi

Eda ÜNAL¹, Aysel ÖZDEMİR², Cevriye YÜKSEL KAÇAN²

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Halk Sağlığı Hemşireliği Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, Covid-19 pandemisinin hemşirelik öğrencilerinin beslenme ve hijyen alışkanlıklarına etkisini belirlemektir. Araştırma kesitsel tipte olup 2019-2020 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileriyle internet yoluyla yürütüldü. Araştırmanın evrenini 155 öğrenci oluşturmakta olup örnekleme yapılmamış evrenin tümüne ulaşılmaya çalışılmış, araştırmaya katılmayı kabul eden 126 öğrenci örnekleme oluşturmuştur (%81). Öğrencilerin yaş ortalaması $21,52 \pm 1,47$ yıldır. Öğrencilerin % 68,3'ünün pandemi süresince kilo aldığı belirlendi. Covid-19 pandemisinde öğrencilerin günlük C vitamini, kurubaklagil, prebiyotik, probiyotik, zerdaçal, zencefil gibi baharat ve bitki tüketimi artarken, asitli/gazlı içecek, abur cubur gıda tüketimi ve ayaküstü beslenme alışkanlığının azaldığı saptandı ($p<0,05$). Covid-19 pandemisinde öğrencilerin (günlük sık kullanılan eşyaları, yüzeyleri çamaşır suyuyla temizleme; evi iki saatte bir havalandırma gibi) ev hijyen uygulamaları ile (bir metre sosyal mesafe koyma, tokalaşmama gibi) kişisel hijyen uygulamalarının arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Karantina gibi olumsuz görülen bir sürecin olumlu beslenme davranışı kazanmada etkili olduğu, diğer taraftan kilo artışına sebep olduğu bulundu. Hemşirelik öğrencilerinin çoğunluğunun kişisel hijyen uygulamaları pandemi öncesinde de yüksek olduğu pandemiye özgü kişisel hijyen uygulamalarına yüksek oranda uyum sağlandığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Covid-19. Beslenme. Hijyen. Öğrenci. Etki. Karantina. Hemşirelik.

Impact of the Covid-19 Pandemic on Feeding and Hygiene Habits of Nursing Students

ABSTRACT

The purpose of this study is to determine the impact of the Covid-19 pandemic on feeding and hygiene habits of nursing students. The research is a cross-sectional type and was conducted with the students of Bursa Uludağ University Faculty of Health Sciences online between 2019-2020. The universe of the study consists of 155 students, and it was attempted to reach the entire population without sampling, and 126 students (81%) agreed to participate in the study. Mean age of the students was 21.52 ± 1.47 years. It was determined that 68.3% of the students had gained weight during the pandemic process. In the covid-19 pandemic the students increased daily consumption of vitamin C, legume, prebiotics, probiotics and spices and vegetables such as turmeric, ginger; while they reduced consumption of acid/fizzy drinks, junk food and fast food ($p<0.05$). It was found that the students increased home hygiene applications (such as cleaning frequently used daily wares and surfaces with bleacher, airing the house every two hours and personal hygiene applications (such as keeping a social distance of one meter, avoiding hand-shake in the covid-19 pandemic ($p<0.05$). It was found that quarantine which is usually considered to be a negative process, was effective on earning positive feeding behaviors on one hand and caused weight gain on the other. It was determined that most nursing students had had higher personal hygiene applications even before the pandemic and they largely adapted to pandemic-related personal hygiene applications.

Key Words: Covid-19. Feeding. Hygiene. Student. Impact. Quarantine. Nursing.

Geliş Tarihi: 08.Eylül.2020
Kabul Tarihi: 22.Ekim.2020

Dok. Öğr. Eda ÜNAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü,
Hemşirelik Anabilim Dalı,
Bursa
Tel: 0530 349 01 35
E-posta: edaunal@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Eda ÜNAL: 0000-0002-9247-9594
Aysel ÖZDEMİR 0000-0002-0815-9505
Cevriye YÜKSEL KAÇAN: 0000-0002-1316-8617

Covid-19 tüm dünyayı etkisi altına alan, acil müdahale edilmesi gereken bir sağlık krizidir¹. Çin'in Wuhan kentinde Aralık ayında ilk defa görülmeye başlayan koronavirüs (Covid-19) kısa sürede Antarktika dışında tüm kıtalara yayılarak, birçok kişinin enfekte olmasına ve ölümüne neden oldu^{2,3}. Ülkemize girişi tam bilinmemekle birlikte ilk resmi koronavirüs vakaları Mart ayında bildirildi⁴.

Nisan 2020'de dünya çapında 3 milyondan fazla vaka ve 200000'den fazla ölüm bildirildi. Hızlı sosyal uzaklaşmanın, toplu ulaşımın, sokağa çıkmanın, enfekte bireylerin izole edildiği, temaslıların karantinaya

alındığı Kore Cumhuriyeti, Tayvan ve Vietnam dahil bir çok Asya ülkesinde önemli yayılım olmazken, Avrupa ülkelerinde ve ABD’de önemli yayılım oldu⁵. Mayıs ayında Covid-19’un bir milyon nüfusta insidansı Türkiye’de 1,514; iken Avrupa ülkelerinde 1,811; ABD’de 3,664’tür. Covid-19 mortalite oranı Türkiye’de %2,71, Avrupa ülkelerinde 6,57, ABD’de 5,77’dir. İyileşme oranları ise Türkiye’de 53,40, Avrupa ülkelerinde 45,94, ABD’de 15,50’dir⁶.

Covid-19 dünyada çocuk ve ergenleri daha az etkilerken 20 ile 70 yaş arasındaki insanları enfekte ve hasta etti⁵. Komplikasyon oranları büyük ölçüde yaşa ve komorbiditelere bağlı olarak değişti.

Covid-19’un insandan insana damlacık yoluyla bulaşması ve bu enfekte damlacıkların yüzeylerde asılı kalması, enfekte olmayan bireylerin bu yüzeylere temas ettikten sonra ellerini ağız, burun veya göz mukozasına taşıması yayılımı hızlandırdı. Ülkeler Covid-19 enfeksiyonunun yayılımı azaltabilecek henüz bir aşımın ve onaylanan bir ilacın bulunmaması nedeniyle enfeksiyon zincirini kırabilmek için karantina, izolasyon, hijyen, mesafe gibi geleneksel halk sağlığı önlemleri aldı⁷.

Ülkemizde de vakaların bildirildiği günden bu yana seyahat kısıtlamaları, toplu etkinliklerin iptali, işyerleri ve okulların kapatılması, karantina, halkın eğitimi, sosyal mesafeli kontrollü yaşam gibi önlemler uygulandı.

Covid-19’unun yayılmasının önlenmesi için halkın uyması gereken ana temaları içeren (hijyen, sosyal mesafe ve karantina) rehberler yayımlandı. Bu rehberlerde yer alan dikkat etmemiz gereken hijyen kuralları; öksürme/hapşırma, ağız/buruna dokunulduktan, kontamine yüzeylere temas edildikten sonra ellerin yıkanması, el dezenfektanı kullanılması, ellerin gün içinde sık sık en az 20 saniye boyunca mutlaka sabunlu su ile yıkanması veya dezenfektan ile temizlenmesi, mümkün olduğunca eller ile yüze, göze ve ağıza dokunulmaması, sosyal mesafedir. Ayrıca sık kullanılan yüzeyleri, tuvalet gibi ortak alanları günlük seyreltilmiş %0,5 sodyum hipoklorit ile dezenfekte edilmesi, kontamine olmuş giyecekleri ve çarşafı 60-90 °C’de çamaşır deterjanı ile yıkanması, maske hijyeni, dışarıdan eve getirilen paketli/paketsiz gıdaların da uygun temizlenmesi yer almaktadır. Covid-19 pandemisinin, toplumlarda hijyen ve temizlik konusundaki alışkanlıkları tümüyle etkileyeceği söylenmektedir⁸⁻¹⁰.

Virüsün yayılımını azaltmak için uygulanan karantina, toplumun yeme alışkanlıklarını etkileyerek, raf ömrü uzun işlenmiş gıdaların depolanmasına, evlerde depolanan bu gıdalar evleri obejenik hale dönüştürdü. İzole olma, eve kapanma, bilinmezliğin oluşturduğu stres bireylerin yemek yemelerini tetikleyerek obezite riskini arttıracak endişesi bildirildi^{11,12}. Covid-19 viral enfeksiyonu bağışıklığı düşük insanları daha kolay etkilemektedir¹². Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı yayınladığı rehberlerle korona virüsten kaynaklanan duyarlılığı ve uzun süreli komplikasyonları

azaltabilmek için yeterli ve dengeli beslenmeye özen gösterilmesi ve sağlıklı gıdaların tercih edilmesi önerilerinde bulundu¹³. Covid-19’a karşı beslenme önerileri immün sistemi güçlü tutabilecek günlük yeşil yapraklı sebze, lif bakımından zengin olan baklagil ve tahıl, C vitamini, meyve ve sebze tüketilmesi; doymamış yağların tercih edilmesi; haftada iki kez et, balık, kümes hayvan proteini tüketilmesi; en az 8-10 bardak su tüketilmesi; gazlı içecekler ve şekerlerden uzak durulması; düzenli egzersiz ve yeterli uyku, meditasyondur^{12,14}. Bunlara ek olarak sigara ve alkolden kaçınmak da tavsiye edilmektedir¹⁴.

Covid-19 pandemisinden korunmak için alınan karantina ve kontrollü sosyal hayat önlemleriyle toplumda yeni bir hayat düzeni şekillendi. Bu hayat düzeninden en çok toplumun hijyen ve beslenme uygulamaları etkilendi. Toplumun sağlığının şekillenmesinde önemli misyonları olan hemşirelerin aldıkları beslenme ve hijyen eğitimleri, edindikleri bilgi, beceri ve uygulamalarıyla pandemi sürecine daha kolay adapte olması beklenmektedir. Bu veriler doğrultusunda bu çalışmanın amacı, Covid-19 pandemisinin hemşirelik öğrencilerinin beslenme ve hijyen alışkanlıklarına etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmanın Tasarımı

Kesitsel tipteki bu çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi öğrencileri ile Şubat-Haziran 2020 tarihleri arasında internet ortamında gerçekleştirildi.

Örneklem

Araştırma evrenini 2019-2020 eğitim-öğretim yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesine kayıtlı 3. sınıf Halk Sağlığı Hemşireliği dersi alan tüm öğrenciler oluşturdu (n= 155). Araştırmacılar maksimum çalışma boyutuna ulaşmaya çalışırken örneklem büyüklüğü hesaplanmadı. Bu araştırmaya katılım gönüllüydü, derse devam etmeyen veya anket formlarındaki tüm soruları yanıtlamayan öğrenciler (29 öğrenci, % 19) araştırmaya dahil edilmedi ve araştırma 126 öğrenci ile yapıldı (% 81).

Veri Toplama Aracı

Veriler, araştırmacılar tarafından literatür taranarak 3 uzman görüşü alınarak oluşturulan; sosyo-demografik veri toplama formu (10 soru), Covid-19 pandemisi süresince beslenme alışkanlıkları anketi (19 soru), Covid-19 pandemisinin beslenme düzeninde yarattığı değişiklikler anketi (8 soru) ve Covid-19 pandemisi süresince hijyen uygulamaları anketi (20 soru) ile toplandı.

İstatistiksel Analiz

Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 23.0 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Win-

Covid-19 Pandemisinin Öğrencilere Etkisi

dows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde olarak belirtildi. Bağımlı yapıdaki kategorik verilerin karşılaştırılmasında McNemar testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

Araştırmanın Etik Yönü

Çalışmanın yapılabilmesi için Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan 01.07.2020 tarihli ve 2020-05/02 sayılı etik kurul izni, Sağlık Bilimleri Fakültesi Dekanlığı'ndan da 45226392-605/E.334 sayılı çalışma izni alındı.

Bulgular

Öğrencilerin yaş ortalaması $21,52 \pm 1,47$ yıl, % 84,1'i kadın ve %81,7'sinin ekonomik durumu orta düzeydedir. Öğrencilerin %73,8'i Marmara Bölgesinde, % 46,0'sı ilçe merkezinde %59,5'i apartmanda yaşamaktadır. Öğrencilerin %59,5'inin kendine ait odası ve % 66,7'sinin evinin ortak alanları sosyal mesafeyi koruyacak düzeydedir. Çalışmadaki öğrencilerin % 45,2'si kronik hastalığı sahip birey ile yaşamakta ve % 7,9'u sürekli ilaç kullanmaktadır. Çalışmanın sosyodemografik verileri Tablo I'de verildi.

Tablo I. Öğrencilerin Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Özellikler	n	%
Yaş	21,52 ± 1,47	
Cinsiyet		
Kadın	106	84,1
Erkek	20	15,9
Ekonomik Durum Algısı		
Orta	103	81,7
İyi	23	18,3
Yaşadığınız bölge		
Marmara Bölgesi	93	73,8
Diğer Bölgeler	33	26,2
Yaşanılan konutun yapısı		
Müstakil	51	40,5
Apartman	75	59,5
Ailece ikamet edilen yer		
İl merkezi	52	41,3
İlçe merkezi	58	46,0
Kasaba	3	2,4
Köy	13	10,3
Evde kendine ait oda varlığı		
Evet	75	59,5
Hayır	51	40,5
Evde ortak yaşam alanların sosyal mesafeye uygunluğu		
Evet	84	66,7
Hayır	42	33,3
Evde kronik hasta varlığı		
Evet	57	45,2
Hayır	69	54,8
Sürekli kullanılan ilaç varlığı		
Evet	10	7,9
Hayır	116	92,1
Toplam	126	100,0

Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde olarak belirtildi.

Covid-19 pandemisinde öğrencilerin günlük C vitamini ($p < 0,001$), kurubaklagil ($p < 0,001$), prebiyotik ($p = 0,004$), probiyotik ($p = 0,031$), zerdaçal, zencefil gibi baharat ve bitki tüketimi ($p = 0,015$) artarken, asitli/gazlı içecek ($p = 0,007$), abur cubur gıda tüketimi ($p = 0,045$) azaldı. Öğrencilerin ayaküstü beslenme alışkanlığında azalma saptandı ($p < 0,05$). Pandemi öncesinde öğrenciler alışveriş merkezlerini daha çok tercih ederken, pandemi sonrasında online alışveriş sitelerini daha çok tercih etti ($p < 0,05$). Çalışmanın Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrasında öğrencilerin beslenme alışkanlıklarının dağılımı ve analizi Tablo II'de verildi.

Tablo II. Covid-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrasında Öğrencilerin Beslenme Alışkanlıklarının Dağılımı

Beslenme Alışkanlıkları	Pandemi Öncesi n(%)	Pandemi Sonrası n(%)	p
3 ana öğünü atlamama			
Evet	50 (39,7)	51 (40,5)	1,000
Hayır	76 (60,3)	75 (59,5)	
3 ara öğünü atlamama			
Evet	16 (12,7)	22 (17,5)	0,180
Hayır	110 (87,3)	104 (82,5)	
Ayaküstü beslenme			
Evet	63 (50,0)	31 (24,6)	<0,001
Hayır	63 (50,0)	95 (75,4)	
Mevsiminde taze sebze/meyve tüketme			
Evet	109 (86,5)	116(92,1)	0,118
Hayır	17 (13,5)	10 (7,9)	
Haftada 2 kez balık tüketme			
Evet	7 (5,6)	14 (11,1)	0,092
Hayır	119 (94,4)	112(88,9)	
Günlük tüketilen besinler			
Bağıışıklık için zerdaçal, zencefil gibi baharat ve bitki tüketme			
Evet	43 (34,1)	56 (44,4)	0,015
Hayır	83 (65,9)	70 (55,6)	
C vitamini tüketme			
Evet	56 (44,4)	88 (69,8)	<0,001
Hayır	70 (55,6)	38 (30,2)	
Kuru baklagilleri tüketme			
Evet	43 (34,1)	60 (47,6)	<0,001
Hayır	83 (65,9)	66 (52,4)	
Günlük abur cubur (cips, bisküvi, çikolata, kraker vb.) gıda tüketme			
Evet	65 (51,6)	51 (40,5)	0,045
Hayır	61 (48,4)	75 (59,5)	
Günlük tatlı tüketme			
Evet	72 (57,1)	83 (65,9)	0,063
Hayır	54 (42,9)	43 (34,1)	
Karbonhidrat/hamur işi ağırlıklı gıda tüketme			
Evet	61 (48,4)	66 (52,4)	0,511
Hayır	65 (51,6)	60 (47,6)	
Günlük Prebiyotik* tüketme			
Evet	57 (45,2)	71 (56,3)	0,004
Hayır	69 (54,8)	55 (43,7)	
Günlük Probiyotik ** tüketme			
Evet	67 (53,2)	77 (61,1)	0,031
Hayır	59 (46,8)	49 (38,9)	

Tablo II. (Devamı)

Günlük 2/2,5lt su tüketme				
Evet	82 (65,1)	93 (73,8)	0,054	
Hayır	44 (34,9)	33 (26,2)		
Günlük asitli/gazlı içecek tüketme				
Evet	43 (34,1)	30 (23,8)	0,007	
Hayır	83 (65,9)	96 (76,2)		
Gıda alışverişi için en çok marketleri tercih etme				
Evet	102 (81,0)	96 (76,2)	0,327	
Hayır	24 (19,0)	30 (23,8)		
Gıda alışverişi için en çok pazar yerlerini tercih etme				
Evet	70 (55,6)	41 (32,5)	<0,001	
Hayır	56 (44,4)	85 (67,5)		
Gıda alışverişi için en çok online siteleri tercih etme				
Evet	9 (7,1)	18 (14,3)	0,022	
Hayır	117 (92,9)	108 (85,7)		

Öğrencilerin %86,5'inin evinde yemek hazırlama-pişirme işinden anneleri sorumludur. Pandemi döneminde öğrencilerin % 66,7'sinin evde yemek hazırlama-pişirme,%67,5'inin yemek hazırlama ve pişirmeye ayrılan süre, % 52,4'ünün yemek çeşidi artarken, %58,7'sinin eve yemek siparişi azaldı. Araştırmadaki öğrencilerin % 68,3'ünün kilo aldığı, %72,2'sinin evde ekmek yaptığı, %70,6'sı evde yemek yerken sosyal mesafeyi koruyamadı görüldü. Araştırmanın Covid-19 pandemisinin öğrencilerin beslenme düzeninde yarattığı değişikliklerin dağılımı Tablo III'de sunuldu.

Tablo III. Covid-19 Pandemisinin Öğrencilerin Beslenme Düzeninde Yarattığı Değişikliklerin Dağılımı

Covid-19 Pandemi Döneminde Yemek Alışkanlıklarındaki Değişiklik	n	%
Evde yemek hazırlama-pişirme işini yapan kişi		
Annem	109	86,5
Babam	1	0,8
Kendim	12	9,5
Kardeşim	2	1,6
Diğer	2	1,6
Evde yemek hazırlama-pişirme		
Arttı	84	66,7
Azaldı	2	1,6
Değişmedi	40	31,7
Yemek hazırlama-pişirmeye ayrılan süre		
Arttı	85	67,5
Azaldı	3	2,3
Değişmedi	38	30,2
Yemek çeşitlerinin sayısı		
Arttı	66	52,4
Azaldı	8	6,3
Değişmedi	52	41,3
Eve yemek siparişi		
Arttı	10	7,9
Azaldı	74	58,8
Değişmedi	42	33,3
Evde ekmek yapımı		
Evet	91	72,2
Hayır	35	27,8
Evde yemek yerken sosyal mesafeyi koruma		
Evet	37	29,4
Hayır	89	70,6
Kilo alımı		
Evet	86	68,3
Hayır	40	31,7
Toplam	126	100,0

Covid-19 pandemisinde öğrencilerin ev temizliğinde sulandırılmış çamaşır suyu kullanımı; günlük sık kullanılan eşyaları, yüzeyleri, kapı kollarını çamaşır suyu ile temizleme; tuvalet, banyo gibi yerleri günlük temizleme; evi iki saatte bir havalandırma sıklığının arttığı saptandı ($p<0,05$).

Öğrencilerin bir metre sosyal mesafe koyma; hastalık bulgusu olsun/olmasın yüz maskesi takma; dışarıdayken gözlere, burnuna ve ağza dokunmama; tokalaşmama oranlarının pandemi öncesine göre arttığı saptandı ($p<0,05$).

Öğrencilerin Covid-19 pandemisinde dışarıdan geldiğinde kıyafetlerini en az 60 derecede yıkama; eşya, poşet ve çantayı balkonda en az 3-4 saat bekletme; cep telefonunu alkol ve dezenfektanla temizleme, duş alma hijyen uygulama sıklığının arttığı bulundu ($p<0,05$).

Öğrencilerin kişisel hijyen uygulamalarından yemek sırasında mutfak eşyalarını (tabak, çatal, kaşık vb) paylaşmama; elleri sabun ve su ile en az 20 saniye yıkama; kontamine nesnelere dokunduğunda elleri yıkama, ellerin yıkanmadığı durumlarda bir kolonya veya dezenfektan solüsyon kullanma; havluyu tek kullanma uygulamaları pandemi öncesine oranla arttığı tespit edildi ($p<0,05$). Covid-19 pandemisi öncesi ve sonrasında öğrencilerin hijyen uygulamalarının dağılımı ve analizi Tablo IV'de verildi.

Tablo IV. Covid-19 Pandemisi Öncesi ve Sonrasında Öğrencilerin Hijyen Uygulamalarının Dağılımı

Hijyen Uygulamaları	Pandemi öncesi n(%)	Pandemi sonrası n(%)	p
Ev Hijyen Uygulamaları			
Ev temizliğinde sulandırılmış (100 ölçü suya /1 ölçü) çamaşır suyu kullanma			
Evet	91 (72,2)	112 (88,9)	<0,001
Hayır	35 (27,8)	14 (11,1)	
Evi iki saatte bir havalandırma			
Evet	77 (61,1)	113 (89,7)	<0,001
Hayır	49 (38,9)	13 (10,3)	
Günlük kullanılan eşyaları, yüzeyleri, kapı kollarını çamaşır suyuyla temizleme			
Evet	38 (30,2)	97 (77,0)	<0,001
Hayır	88 (69,8)	29 (23,0)	
Günlük tuvalet, banyo gibi yerleri temizleme			
Evet	75 (59,5)	106 (84,1)	<0,001
Hayır	51 (40,5)	20 (15,9)	
Kişisel Hijyen Uygulamaları			
Havluyu tek kullanma			
Evet	90 (71,4)	115 (91,3)	<0,001
Hayır	36 (28,6)	11 (8,7)	
Diğer insanlarla araya 1 metre mesafe koyma			
Evet	11 (8,7)	118 (93,7)	<0,001
Hayır	115 (91,3)	8 (6,3)	

Tablo IV. (Devamı)

Dışarıda iken gözlere, burna ve ağza dokunmama	22 (17,5)	119 (94,4)	<0,001
Evet	104 (82,5)	7 (5,6)	
Hayır			
Tokalaşmama			
Evet	3 (2,4)	121 (96,0)	<0,001
Hayır	123 (97,6)	5 (4,0)	
Dışarıdan gelince kıyafetleri çıkarıp en az 60 derecede yıkama			
Evet	15 (11,9)	98 (77,8)	<0,001
Hayır	111 (88,1)	28 (22,2)	
Dışarıdan gelince alınan eşya poşetlerini balkonda 3-4 saatte bekletme			
Evet	3 (2,4)	97 (77,0)	< 0,001
Hayır	123 (97,6)	29 (23,0)	
Dışarıdan gelince cep telefonunu alkol veya dezenfektanla temizleme			
Evet	15 (11,9)	110 (87,3)	<0,001
Hayır	111 (88,1)	16 (12,7)	
Dışarıdan gelince duş alma			
Evet	41 (32,5)	84 (66,7)	<0,001
Hayır	85 (67,5)	42 (33,3)	
Dışarıdan gelince eli, yüzü yıkama			
Evet	117 (92,9)	124 (98,4)	0,065
Hayır	9 (7,1)	2 (1,6)	
Öksürürken ve hapşırırken ağız kapatma			
Evet	119 (94,4)	124 (98,4)	0,063
Hayır	7 (5,6)	2 (1,6)	
Yemekte mutfak eşyalarını (tabak, çatal, kaşık vb) paylaşmaktan kaçınma			
Evet	104 (82,5)	120 (95,2)	<0,001
Hayır	22 (17,5)	6 (4,8)	
Elleri sabun ve su ile en az 20 saniye yıkama			
Evet	112 (88,9)	124 (98,4)	0,004
Hayır	14 (11,1)	2 (1,6)	
Öksürme, burnu ovalama veya hapşırma sonrası elleri hemen yıkama			
Evet	103 (81,7)	121 (96,0)	<0,001
Hayır	23 (18,3)	5 (4,0)	
Hastalık bulgusu olsun/olmasın, varlığında veya yokluğunda bağımsız olarak bir yüz maskesi takma			
Evet	8 (6,3)	115 (91,3)	<0,001
Hayır	118 (93,7)	11 (8,7)	
Kontamine nesnelere dokunduktan sonra elleri yıkama			
Evet	106 (84,1)	126 (100,0)	<0,001
Hayır	20 (15,9)	-	
Ellerin yıkanmadığı durumlarda muhakkak bir kolonya ve ya dezenfektan solüsyon kullanma			
Evet	61 (48,4)	123 (97,6)	<0,001
Hayır	65 (51,6)	3 (2,4)	

Tartışma ve Sonuç

Covid-19 pandemisinin hemşirelik öğrencilerinin beslenme ve hijyen alışkanlıklarına etkisini belirlemek için planlandı.

Bu çalışmada öğrencilerin yaş, cinsiyet gibi sosyo-demografik özelliklerinin beslenme ve hijyen alışkanlıklarını etkilemediği saptandı. Yapılan bir çalışmada cinsiyet, yaş, eğitim ve mesleki geçmiş, hastalık öyküsü, Covid-19'a gösterilen ilgi, bilgi beslenmeyle ilgili gıda tutum ve uygulamalarını etkilediği saptanmıştır¹⁵. Bu çalışmada öğrencilerin aynı yaş ve eğitim seviyesine sahip olmaları sonucu etkilemediği düşüncesindedir.

Öğrencilerin Beslenme Alışkanlıkları:

Viral enfeksiyonun etkisini sınırlamak halk sağlığını iyileştirmek için bağışıklık sistemini güçlendirici beslenme önerileri tavsiye edilmektedir¹⁶. Bu çalışmada öğrenciler Covid-19 sürecinde bağışıklıklarını güçlendirmek için günlük C vitamini, kurubaklagil, prebiyotik, probiyotik, zerdaçal, zencefil gibi baharat ve bitki tüketimini pandemi öncesine göre artırırken, asitli/gazlı içecek, abur cubur gibi sağlıksız besinleri azalttı. Bu çalışmaya benzer İtalya'da yapılan bir çalışmada Covid-19 esnasında katılımcıların ev yapımı tarifleri (tatlı, pizza ve ekme), tahıl, baklagilleri, beyaz et, taze balık ve sıcak içecekleri pandemi öncesine göre artırdığı; paketlenmiş hazır tatlı ve pişmiş ürünler ile alkol alımını azalttığı saptanmıştır. Çinli yetişkinlerin Covid-19 salgınıyla sebze, meyve ve su alımını artırarak, şekerli içecekleri ve atıştırmalıkları azaltarak diyet alışkanlıklarını değiştirdiği tespit edilmiştir¹⁵. Karantina gibi zorunlu yaşam değişikliklerine sebep olan bu olumsuz sürecin doğru beslenme alışkanlıkları kazanmada fırsat olabileceği düşüncesindeyiz. Literatürde karantinanın getirdiği ekonomik sebepler, gıda depolanması nedeniyle paketlenmiş uzun raf ömrüne sahip işlenmiş besinlere tercih edileceği bildirilmektedir¹⁴.

Bu çalışmada öğrencilerin karantina süresince evde daha çok yemek yaptığı, yemek yapmaya ayrılan zamanın ve çeşitinin ve evde ekme yapma oranının arttığı ve yarıdan fazlasının kilo aldığı bulundu. Bu çalışmaya benzer olarak İtalya'daki çalışmada karantina sürecinde katılımcıların yemek yapma isteğinin arttığı, yoğrularak yapılan ev yapımı tatlı, pizza, ekme tercih ettiği, iştahlarının arttığı ve neredeyse yaklaşık yarısının kilo aldığı belirlenmiştir¹¹. Karantinanın getirdiği zorunlu yaşam tarzı, sosyal izolasyonun getirdiği psikolojik etkiler, gıda depolama, obejenik ev ortamı, psikolojik yeme isteği, hareketsizlik kilo almaya neden olduğu düşünülmektedir. Bunu önleyebilmek için ekme gibi unlu mamüller yerine taze sebze ve meyveler, ev içerisinde hareket, uyumadan önce yemek

yememe gibi sağlıklı beslenme konusunda eğitim verilmesi önerilmektedir.

Bu çalışmada öğrenciler pandemi öncesinde alışveriş merkezlerini tercih ederken pandemi ile online alışverişe yöneldi. Sosyal izolasyon, karantina bireylerin tüm yaşam alanlarında etkili olduğu gibi alışveriş alışkanlıklarını da etkileyerek online hale dönüştürdüğü görülmektedir.

Öğrencilerin Hijyen Alışkanlıkları:

Aşılardan ve hijyen önlemleri akut solunum yolu dahil olmak üzere enfeksiyonların yayılmasını ve etkisini sınırlamaya yardımcı olan önemli halk sağlığı önlemleridir¹⁶. Bu pandemide toplumsal bulaşmanın önüne geçebilmek bulaş riskini azaltabilmek için toplumun uyması gereken sorumlulukları bulunmaktadır. Bunlar elleri sık sık yıkamak, yıkamanın mümkün olmadığı yerlerde dezenfektan kullanmak, kontamine olmuş bir ortamdan sonra yüz ve ağızla temastan kaçınmak, sosyal mesafe, kalabalık ortamlardan kaçınma, maske kullanma, ev temizliğinde sodyum hipoklorit ile seyreltilmiş içerikle temizleme, kontamine olmuş kıyafet, çarşaf 60-90⁰ C derecede yıkama sayılabilir⁸. Bu çalışmada öğrenciler ev hijyeni için pandemi öncesinde %72,2'si ev temizliğinde çamaşır suyu kullanırken pandemiyle bu oran %88,92'a; %61,1'i pandemi öncesinde evi iki saatte bir havalandırırken pandemiyle bu oran %89,7'ye; %59,5'i günlük tuvalet, banyo gibi yerleri temizlerken pandemiyle bu oran %84,1; %30,2'si günlük kullanılan eşyaları, kapı kollarını çamaşır suyuyla temizlerken pandemiyle bu oran %77'e çıktı. Japon halkının kişisel koruyucu önlemleri uygulama durumunu belirlemek amacıyla yapılan çalışmada rehberlerin standartlarında uygulayan % 6,5' iken biraz esnek uygulayanlar % 34,7'dir. El hijyenine %83,8'ü esnek standartlar da uygularken rehberlerin istediği standartları ancak %58,5'i uyguladığı tespit edilmiştir. Esnek standartlarda el yıkama sayısı günlük ortalama 6 kez bulunmuştur¹⁷. Bu çalışmada öğrencilerin kişisel hijyen uygulamalarından; havluyu tek kullanma pandemi öncesinde %71,4 iken pandemi sonrasında %91,3; yemekte mutfak eşyalarını paylaşma pandemi öncesinde %82,5 iken pandemi sonrasında %95,2; elleri sabun ve suyla en az 20 saniye yıkama pandemi öncesinde % 88,9 iken pandemi sonrasında %98,4; öksürme, burnu ovalama veya hapşırma sonrası elleri yıkama pandemi öncesinde %81,7 iken pandemi sonrasında %96; kontamine nesnelere dokunduktan sonra elleri yıkama pandemi öncesinde %84,1 iken pandemi sonrasında %100 bulundu. Kişisel hijyen uygulamalarının pandemi öncesinde yüksek olması hemşirelik eğitiminde önemli bir yere sahip hijyen uygulamalarını bilmelerinden kaynaklanmaktadır.

Bu çalışmada öğrencilerin kişisel hijyen uygulamalarından; sosyal mesafeye uyma pandemi öncesinde %8,7 iken pandemi sonrasında %93,7; dışarıdayken

gözlere, burna, ağıza dokunma pandemi öncesinde %17,5 iken pandemi sonrasında %94,4; tokalaşmama pandemi öncesinde %2,4 iken pandemi sonrasında %96; dışarıdan gelince eşya poşetlerini balkonda 3-4 saatte bekletme pandemi öncesinde %2,4 iken pandemi sonrasında %77; dışarıdan geldiğinde cep telefonunu alkol ve dezenfektanla temizleme pandemi öncesinde %11,9 iken pandemi sonrasında % 87,3; dışarıdan gelince duş alma pandemi öncesinde %32,5 iken pandemi sonrasında %66,7; hastalık bulgusu varlığında/yokluğunda yüz maskesi takma pandemisi öncesinde %6,3 iken pandemi sonrasında %91,3; ellerin yıkanmadığı durumlarda kolonya ve dezenfektan kullanma pandemi öncesinde %48,4 iken pandemi sonrasında %97,6 olduğu belirlendi. Pandemi dönemine özgü olan uygulanan kişisel hijyen uygulamalarına çoğunun uyduğu gözükmektedir.

Sınırlılıklar

Araştırmanın sadece tek bir üniversite öğrencilerini kapsamı, literatürde Covid-19'un beslenme ve hijyen ile ilişkisi ile yapılmış araştırmanın azlığı.

Sonuç

Karantina gibi olumsuz görülen bir sürecin olumlu beslenme davranışı kazanmada etkili olduğu, diğer taraftan kilo artışına sebep olduğu bulundu. Eğitimlerle olumlu beslenme davranışı kazanma desteklenmeli, obezite gelişme riski açısından sağlıklı beslenme ve ev ortamında yapılabilecek fiziksel aktivite desteği konusunda bilinçlendirilme önerilmektedir.

Hemşirelik öğrencilerinin çoğunluğunun kişisel hijyen uygulamaları pandemi öncesinde de yüksek olduğu pandemiye özgü kişisel hijyen uygulamalarına yüksek oranda uyum sağlandığı tespit edildi. Toplumun sağlığına yön verecek hemşirelik öğrencilerinin kişisel hijyen uygulamalarını %100 uygulamaları amaçlanarak girişimlerde bulunulması önerilmektedir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri

Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu.

Onay Tarihi: 01.07.2020

Karar No: 2020-05/02

Kaynaklar

1. Bavel JJ Van, Baicker K, Boggio PS, et al. COVID-19 pandemic response. Nat Hum Behav. 2020;4(May).
2. Basch CH, Hillyer GC, Meleo-Erwin ZC, Jaime C, Mohlman J, Basch CE. Preventive Behaviors Conveyed on YouTube to Mitigate Transmission of COVID-19: Cross-Sectional Study. JMIR public Heal Surveill. 2020;6(2):e18807.
3. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-jabir A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19. The COVID-19 resource centre is

Covid-19 Pandemisinin Öğrencilere Etkisi

- hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information . 2020;(January).
- Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Alp Meşe E. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):489-494.
 - Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzentbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. *Der Internist.* 2020:1-5.
 - Dağcıoğlu B F, Keskin A. Covid-19 Pandemisi Sürecinde Türkiye, Avrupa Ve Amerika Verilerinin Karşılaştırılması: Ke-sitsel Bir Çalışma Data Comparison Of Turkey, Europe, And USA During Covid-19 Process: A Cross-Sectional. 2020;2:360-369.
 - Adhikari SP, Meng S, Wu Y, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period : a scoping review. 2020:1-12.
 - Güner R, Hasanoğlu İ, Aktaş F. Covid-19: Prevention and control measures in community. *Turkish J Med Sci.* 2020;50(SI-1):571-577.
 - Darlenski R, Tsankov N. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-research that is available on the COVID-19 resource centre - including this COVID-19 pandemic and the skin: w. 2020;(January). 10.1016/j.clinidmatol.2020.03.012.
 - Fong MW, Gao H, Wong JY, et al. Nonpharmaceutical Measures for Pandemic Influenza in Nonhealthcare Settings — Social Distancing Measures. 2020;26(5).
 - Renzo D, Med JT, Renzo L Di, et al. Eating habits and lifestyle changes during COVID - 19 lockdown : an Italian survey. *J Transl Med.* 2020:1-15.
 - Aman F, Masood S. How Nutrition can help to fight against COVID-19 Pandemic. *Pakistan Journal of Medical Sciences.* 2020;36:121-123.
 - Butler MJ, Barrientos RM. Brain, Behavior, and Immunity The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain Behav Immun.* 2020;87(April):53-54.
 - Naja F, Hamadeh R. Nutrition amid the COVID-19 pandemic : a multi-level framework for action. *Eur J Clin Nutr.* 2020.
 - Luo J, Thomson CA, Hendryx M, et al. Accuracy of self-reported weight in the Women's Health Initiative. 2018;22(6):1019-1028.
 - Calder PC. Nutrition , immunity and COVID-19. 2020.
 - Machida M, Nakamura I, Saito R, Nakaya T. International Journal of Infectious Diseases Adoption of personal protective measures by ordinary citizens during the COVID-19 outbreak in Japan. *Int J Infect Dis.* 2020;94:139-144.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Laringeal Mask Airway Kullanımı ile İlgili Komplikasyonların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi*

İsa URAN¹, Selcan YEREBAKAN AKESAN², Elif MOĞOL², Hülya BİLGİN²,
Fatma Nur KAYA²

¹ Özel Medicana Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

'Laringeal maske airway' (LMA) uygulamasına bağlı faringolaringeal komplikasyonlar gelişebilmektedir. Çalışmamızda genel anestezi altında LMA kullanılan hastalarda, LMA uygulamasına bağlı komplikasyonları prospektif olarak incelemeyi amaçladık. Ekim 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında opere olacak ve LMA kullanılacak 'American Society of Anesthesiologists' skoru (ASA) I-III olan 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, operasyon süresi, operasyon öyküleri, intraoperatif hemodinamik parametreleri, oksijen saturasyonu, LMA'nın kaf basıncı, LMA'yı yerleştiren sağlık personelinin görevi ve deneyimi, deneme sayısı kaydedildi. LMA uygulamasına bağlı gelişen ventilasyon problemi, hıçkırma, hava yolu reaksiyonu gibi komplikasyonlar; mukoza hasarı, kanama gibi intraoperatif komplikasyonlar ve regürjitasyon, bronkolarengeal spazm, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gibi postoperatif komplikasyonlar ile LMA çıkartıldıktan sonra üzerindeki kan varlığı da not edildi. Komplikasyon olan ve olmayan grup arasında, yaş arttıkça komplikasyon görülme sıklığı artmış ($p=0.009$), ASA I hastalarda daha az komplikasyon görülmüştür ($p=0.001$). Bir yıldan az deneyimi olan sağlık personelinde, 4 yıldan fazla deneyimi olanlara göre daha fazla komplikasyon saptanmıştır ($p=0.003$). Doktorlar tarafından LMA yerleştirildiğinde daha fazla komplikasyon görülmüştür ($p=0.003$). Komplikasyonların çoğunluğu LMA yerleştirilirken meydana gelmiştir ($p=0.001$). Son bir hafta içerisinde genel anestezi altında entübe edilmiş ($p=0.002$) veya LMA yerleştirilmiş hastalarda ($p=0.024$) veya ekstübasyon sonrası LMA üzerinde kan görülürken komplikasyon oranı daha fazla bulunmuştur ($p=0.001$). Komplikasyonlar operasyon süresi 30-60 dk arasında olanlarda daha fazla ($p=0.04$), 15 dk.dan az olanlarda daha az görülmüştür ($p=0.01$). Sonuç olarak, 3 saatin altında uygun operasyonlarda ve deneyimli uygulayıcı eşliğinde hasta ve uygulayıcı lehine birçok avantaja sahip olduğumu bildiğimiz LMA kullanımına bağlı komplikasyonların; deneyimin artırılması ve girişim sayısının az tutulması ile en aza indirilebileceği kanısına vardık.

Anahtar Kelimeler: LMA. Komplikasyon. Genel anestezi.

Prospective Evaluation of Complications Related to the Use of Laryngeal Mask Airway

ABSTRACT

The use of 'laryngeal mask airway' (LMA) can lead to pharyngolaringeal complications. We aimed to prospectively analyze complications in patients who had LMA as an airway device under general anesthesia. American Society of Anesthesiologists score (ASA) I-III class patients, who were over 18 years and administered LMA between October 2015 and May 2016 were enrolled into the study. Patients' demographic characteristics, duration of operation, operation history, intraoperative hemodynamic parameters, oxygen saturation, cuff pressure of LMA, experience level and situation of healthcare personnel and the number of attempts were recorded. Additionally, we noted intraoperative complications and complications during insertion and removal of LMA and presence of blood stain on LMA after removal. The incidence of LMA-associated complications increased with age ($p=0.009$). The rate of complications was lower in ASA I class patients ($p=0.001$). The rate of complications was higher when LMA was placed by a physician ($p=0.003$). Complications was higher in unexperienced medical staff to over 4 years experienced ones ($p=0.010$). Majority of complications occurred while inserting LMA ($p=0.001$). Furthermore, the rate of complications was higher among the patients, who were intubated ($p=0.002$) or intervened with LMA ($p=0.024$) for general anesthesia in the last one week. We observed more complications in patients, whose LMA was bloody after removal ($p=0.001$). Additionally, the rate of complications was higher among patients whose operation duration was between 30-60 minutes ($p=0.04$), it was lower in patients who were under operation for less than ≤ 15 minutes ($p=0.01$). As a result, complications related to LMA use, which we know to have many advantages in favor of the patient and the practitioner in appropriate operations under 3 hours and in the company of experienced practitioners; we concluded that it can be minimized by increasing the experience and keeping the number of initiatives low.

Key Words: LMA. Complications. General Anesthesia.

Geliş Tarihi: 28.Mayıs.2020
Kabul Tarihi: 02.Kasım.2020

* TARK-2016 Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 50. Ulusal Kongresi'nde (26-30 Ekim 2016, İstanbul) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Selcan YEREBAKAN AKESAN
Bursa Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı, Bursa.
Tel: 0532 397 17 16
E-posta:
selcanyerebakan@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

İsa URAN: 0000-0003-2262-9654
Selcan YEREBAKAN AKESAN: 0000-0002-9518-541X
Elif MOĞOL: 0000-0003-3214-7528
Hülya BİLGİN: 0000-0001-6639-5533
Fatma Nur KAYA: 0000-0002-2655-9844

Genel anestezi ve resüsitasyonda hava yolu yönetimi, anestezi pratiğinin temel konuları arasındadır. Havayolu sağlanması için kullanılan supraglottik havayolu araçlarından larengeal maske airway (LMA); etkinlik, güvenilirlik bakımından en popüler olanlarından biri olmasına karşın¹, boğaz ağrısı, disfaji, kanama, sinir hasarı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir².

Çalışmamızda, genel anestezi sırasında LMA kullanılan hastalarda olası komplikasyonları incelemeyi ve bu komplikasyonların kullanılan LMA modeli, LMA'nın kaf basıncı, LMA kullanım süresi, uygulayıcı tecrübesi, hemodinamik parametreler, hastaya ve operasyona ait özellikler ile olan ilişkilerini prospektif olarak araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Ameliyathanesinde 2015-17/8 numaralı etik kurul onayı ile hastalardan yazılı onam alındıktan sonra prospektif, randomize olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya Ekim 2015-Mayıs 2016 tarihleri arasında genel anestezi altında LMA kullanılarak opere olan ve Amerikan Anestezistler Derneği'nin (ASA - American Society of Anesthesiologists) risk sınıflaması I-III grubuna giren, 18 yaş ve üzeri 1025 hasta dahil edildi. Acil ve 3 saatin üzerinde süren cerrahi girişimler, zor havayolu düşünülen olgular, son 2 hafta içinde boğaz ağrısı olan ve üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olanlar, kullanılan malzemeye karşı alerjisi olanlar ile araştırmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bütün hastaların yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, vücut kitle indeksi (VKİ), ASA ve Mallampati skorları kaydedildi. Hastaların 1 hafta içindeki operasyon hikayesi sorgulandı. Operasyon odasına alınan hastalara elektrokardiyogram, noninvaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörizasyonu uygulandı. Damar yolu açıldı ve %0,09 NaCl infüzyonu 100 ml/saat hızında başlandı. Kalp atım hızı (KAH), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB), ortalama kan basınçları (OKB) ve SpO₂ ölçümleri preoperatif dönemde ve peroperatif dönemde 30 dakikada bir kaydedildi. Soluk sonu CO₂ değerleri intraoperatif 30 dakikada bir ölçüldü. Yerleştirilen LMA modeli ve boyutu, operasyon türü ve süresi kaydedildi.

Anestezi indüksiyonunda midazolam (Dormicum®, Roche, İsviçre) 0,3 mg/kg, propofol (Propofol®, Fresenius Kabi, Almanya) 2,5 mg/kg, fentanil sitrat (Fentanyl Sitrat®, Abbott laboratuvarları, İtalya) 2µg/kg, %2 lidokain (Aritmal, Biosel, ABD) 1-1,5 mg/kg intravenöz (IV) yolla verildi. Operasyon uzunluğuna ve şekline göre rokuronyum (Esmem-

ron®, Merck Sharp Dohme, Avustralya) IV olarak uygulandı. Anestezi indüksiyonu sırasında olgular %100 oksijen ile preoksijenize edildi ve ağırlığına uygun boyutta, operasyon için uygun model LMA (fleksible veya proseal) su bazlı lidokain jel (Cathejell, Taymed sağlık ürünleri, İstanbul) ile kayganlaştırıldıktan sonra yerleştirildi. LMA kafaları uygun hacimle hava ile şişirildi. Uygun şekilde tespit edildikten sonra anestezi devresine bağlandı.

Hastanın ventilasyonu inspeksiyon, oskültasyon ve kapnograf ile doğrulandı. Mekanik ventilasyon, volüm kontrollü ventilasyon modunda 6-8 ml/kg tidal volüm, 12/dk solunum frekansı olacak şekilde ayarlandı. Mekanik ventilasyona geçildikten sonra Ppeak (tepe inspiratuvar basınç) ve Pmean (ortalama hava yolu basıncı) değerleri kayıt edildi. Anestezi idamesinde hastalar O₂+hava karışımı ve 1 minimum alveolar konsantrasyon (MAK) olacak şekilde sevofluran ya da desfluran ile ventile edildi. LMA'yı yerleştiren sağlık personelinin görevi (Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD anestezi doktoru ve anestezi teknikeri), deneyimi (yıl olarak) ve kaçınıcı denemede yerleştirildiği kayıt edildi.

LMA kaf basınçları LMA yerleştirildikten hemen sonra ve her 30 dakikada bir Rüşch Endotest (Rüşch, Duluth, Georgia, ABD) aleti ile ölçüldü ve kaydedildi. Kaf basıncı için üst sınır 60 mmHg olarak belirlendi. Bunun üzerindeki ölçümler elde edildiğinde kaf basıncı normal sınırlar içine düşürülmesi planlandı. Cerrahi işlem sona erdiğinde hastanın koruyucu refleksleri geri döndükten, komutları yerine getirebildikten ve tidal volüm 6 ml/kg olacak şekilde yeterli spontan solunum sağlandıktan sonra LMA çıkartılarak hasta postoperatif derlenme ünitesine alındı.

Hastada LMA takılması sırasında, intraoperatif dönemde veya ekstübasyon sırasında meydana gelen; havayolu reaksiyonu, yerleştirilememe, ventile edilememe, mukoza hasarı, kanama, regürjitasyon, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve çene çıkması gibi komplikasyonlar kaydedildi. Ekstübasyon sonrasında LMA üzerinde kan olup olmadığı belirlendi. Hastaların postoperatif bakım ünitesinde Aldrete skoru 9-10 olduğunda kliniklerine gönderildi. Hastalar postoperatif 2. ve 8. saatlerde yatakbaşı viziti ile ve taburculuktan 1 hafta sonra da telefonla iletişim kurularak LMA ile ilişkili olabilecek; boğaz ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü, ağız içinde kanama, dudakta ve yanakta travma gibi şikayetleri sorgulandı. Eğer komplikasyon (havayolu reaksiyonu, yerleştirilememe, ventile edilememe, mukoza hasarı, kanama, regürjitasyon, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, yutma güçlüğü ve çene çıkması gibi) geliştirse gerekli müdahaleler ve uygulanan tedaviler komplikasyonlara ait sorunlar tamamen iyileşene kadar izlendi ve kaydedildi.

LMA Komplasyonlarının Prospektif Değerlendirilmesi

İstatiksel Yöntem

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı "Kolmogorov-Smirnov" test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde "Mann-Whitney-U" test kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t test ve "Wilcoxon" test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer testi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya 1025 hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, VKİ, ASA skorları ve Mallampati skorları Tablo I'de sunuldu.

Tablo I. Hastaların demografik verileri, ASA sınıfları ve Mallampati testi skorlarının dağılımı

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s./n-%
Yaş (yıl)	18 - 85	47	47 ± 16
Cinsiyet	Kadın	529	51,6%
	Erkek	496	48,4%
Ağırlık (kg)	40 - 133	74	75,0 ± 15,6
Boy (cm)	143 - 190	166	167,0 ± 8,8
Vücut Kitle İndeksi (m ² /kg)	14 - 46	26	26,8 ± 5,1
ASA skoru	I	649	63,3%
	II	358	34,9%
	III	18	1,8%
Mallampati skoru	I	689	67,2%
	II	257	25,1%
	III	61	6,0%
	IV	18	1,8%

LMA: Larengeal maske

ASA: American Society of Anesthesiologists

Kullanılan LMA modelleri ve boyutlarının dağılımı ile kaçınıcı denemede yerleştirildiği ve yerleştiren sağlık personelinin görevi (anestezi doktoru, anestezi teknikeri) Tablo II'de sunuldu.

Tablo II. Larengeal maske modeli ve boyutu, larengeal maske yerleştiren sağlık personelinin görevi ve deneme sayısı

	n	%	
LMA Modeli			
Flüksible	417	40,7%	
Proseal	608	59,3%	
LMA Boyutu			
2,5	1	0,1%	
3	555	54,1%	
4	468	45,7%	
5	1	0,1%	
Deneyen Sağlık Personelinin Görevi			
SP görevi (1.deneme)	Doktor	262	31,8%
	Tekniker	763	92,5%
SP görevi (2.deneme)	Doktor	70	61,9%
	Tekniker	43	38,1%
SP görevi (3.deneme)	Doktor	4	80,0%
	Tekniker	1	20,0%

SP: Sağlık personeli

LMA: Larengeal maske

Tablo III'te hastalarda gelişen komplikasyonların dağılımı gösterildi. 904 hastada komplikasyon görüldü.

mezken 121 hastada komplikasyon görüldü. Komplasyonların çoğunluğu yerleştirme sırasında meydana geldi (p=0.001).

Tablo III. Gelişen komplikasyonların dağılımı

	n	Toplam %	Komplikasyon %
Yerleştirirken gelişen komplikasyonlar			
Havayolu reaksiyonu	7	0,7%	3,4%
Yerleştirilemedi	63	6,1%	30,6%
Ventilasyon problemi	42	4,1%	20,4%
Inspiratuar wheezing	1	0,1%	0,5%
Rotasyon	9	0,9%	4,4%
LMA'ya bağlı sorun	6	0,6%	2,9%
Hıçkırma	2	0,2%	1,0%
ETT'e geçildi	5	0,5%	2,4%
Toplam	135	13,2%	65,5%*
Intraoperatif komplikasyonlar			
Mukoza hasarı	16	1,6%	7,77%
Kanama	20	2,0%	9,71%
Ventile edilemedi	2	0,2%	0,97%
ETT'e geçildi	1	0,1%	0,49%
Toplam	39	3,8%	19%
Postoperatif komplikasyon			
Regürjasyon	4	0,4%	1,9%
Mukoza hasarı	5	0,5%	2,4%
Boğaz kuruluğu ve yanma hissi	9	0,9%	4,4%
Ses kısıklığı	9	0,9%	4,4%
Yutma güçlüğü	2	0,2%	1,0%
Bronko-larengeal spazm	2	0,2%	1,0%
Çene çıkması	1	0,1%	0,5%
Toplam	32	3,1%	15,5%
Genel Toplam	206	20,1%	100,0%
Ekstübasyon sonrasında LMA üzerinde kan	Yok	957	93%
	Var	68	6,6%

* p=0,001, Yerleştirirken gelişen komplikasyonlar, intraoperatif ve postoperatif komplikasyonlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık

LMA: Larengeal maske

ETT: Endotrakeal tüp

Komplikasyonların, hastaların opere oldukları cerrahi bölümlere göre dağılımı Tablo IV'de sunuldu.

Tablo IV. Cerrahi bölümlere göre komplikasyonların dağılımı

Cerrahi Bölüm	Komplikasyon-Yok		Komplikasyon-Var	
	n	%	n	%
Cerrahi Bölüm				
Genel Cerrahi	298	29,1%	37	3,6%
Üroloji	283	27,6%	36	3,5%
Kadın ve Doğum	135	13,2%	14	9,4%
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi	76	7,4%	15	1,5%
Ortopedi ve Travmatoloji	54	5,3%	7	0,7%
Göz	46	4,5%	5	0,5%
Kalp ve Damar Cerrahisi	9	0,9%	5	0,5%
Nöroşirüji	2	0,2%	2	0,2%
Kulak Burun ve Boğaz	1	0,1%	0	0,0%

Komplikasyon olan grupta hastaların yaşlarının, komplikasyon olmayan gruptaki hastaların yaşlarından anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p=0.009). Komplasyon olan ve olmayan grup arasında hastaların cinsiyet dağılımı, ağırlıkları, boyları ve VKİ değerleri anlamlı farklılık göstermedi. ASA I olan hastalarda anlamlı olarak daha az komplikasyon görüldüğü saptandı (p=0.001). Komplasyon olan ve olmayan grupta Mallampati skorları anlamlı bir farklılık göstermedi. Operasyon süreleri açısından 15 dakikadan kısa süren operasyonlarda komplikasyon daha az olarak görüldü (p=0.001). 30 - 60 dakika arasında süren ameliyatlarda komplikasyon oranı anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.04) (Tablo V).

Tablo V. Komplikasyon olan ve olmayan gruplardaki demografik özellikler

		Komplikasyon-Yok		Komplikasyon-Var		p
		Ort. ss. s./n-%	Medyan	Ort. ss. s./n-%	Medyan	
Yaş		46,4 ± 15,5	46,0	50,5 ± 17,7	53,0	0.009
Cinsiyet	Kadın	471	89,0%	58	10,96%	0.389
	Erkek	433	87,3%	63	12,7%	
Ağırlık (kg)		75,6 ± 17,5	75,0	76,0 ± 19,5	74,0	0.827
Boy (cm)		166,2 ± 24,7	165,0	166,7 ± 11,9	165,0	0.727
Vücut Kitle İndeksi (m ² /kg)		27,7 ± 15,0	26,0	27,0 ± 6,5	26,0	0.757
ASA skoru	I	589	90,8%	60	9,2%	0.001
	II	301	84,1%	57	15,9%	
	III	14	77,8%	4	22,2%	
Mallampati skoru	I	621	90,1%	68	9,9%	0.068
	II	221	86,0%	36	14,0%	
	III	47	77,0%	14	23,0%	
	IV	15	83,3%	3	16,7%	
Operasyon süresi (dakika)	0-15	77	97,47%	2	2,53%	0.010
	16-30	244	89,71%	28	10,29%	
	31-60	359	85,89%	59	14,11%	0.040
	61-90	128	87,67%	18	12,33%	
	91-120	91	86,67%	14	13,33%	0.200
	121-180	5	100%	0	0,00%	

LMA: Larengeal maske

ASA: American Society of Anesthesiologists

Altmış beş hastanın son bir hafta içinde operasyon öyküsü mevcuttu. 63 hasta genel anestezi alırken 2 hasta rejyonal anestezi ile opere olmuştu. Komplikasyon olan grupta son bir hafta içinde operasyon öyküsü oranı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0.001). Komplikasyon olan grupta son bir hafta içinde genel anestezi alma oranı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p= 0.001). Komplikasyon olan grupta son bir hafta içinde entübasyon hikayesi oranı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p= 0.002). Komplikasyon olan grupta son bir hafta içinde LMA yerleştirme hikayesi oranı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p= 0.024) (Tablo VI).

Tablo VI. Son bir hafta içerisindeki operasyon, genel anestezi alma, larengeal maske takılma ve entübasyon hikayeleri

		Komplikasyon Yok		Komplikasyon Var		p
		n	%	n	%	
Son Bir Hafta İçerisinde						
Operasyon Öyküsü	Var	48	73,8%	17	26,2%	0.001
	Yok	856	89,2%	104	10,8%	
Genel Anestezi	Var	46	73,0%	17	27,0%	0.001
	Yok	858	89,2%	104	10,8%	
Entübasyon	Var	21	70,0%	9	30,0%	0.002
	Yok	883	88,7%	112	11,3%	
LMA uygulaması	Var	25	75,8%	8	24,2%	0.610
	Yok	879	88,6%	113	11,4%	

Komplikasyon olan grupta LMA yerleştirilmesi sırasındaki deneme sayısı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0.001). LMA yerleştiren sağlık personelinin doktor olduğu grupta komplikasyon görülme oranı anlamlı olarak daha yüksek görüldü (p=0.003). Dört yılın üzerinde deneyimi olanlarla karşılaştırıldığında, 1 yılın altında deneyimi olan sağlık personelinde, daha fazla komplikasyon oluştuğu görüldü (p=0.003). Komplikasyon olan ve olmayan grupta ikinci ve üçüncü denemeyi yapanların deneyim süresi anlamlı farklılık göstermedi (p=0.123). Komplikasyon olan ve olmayan grupta LMA model ve boyut dağılımı

anlamlı farklılık göstermedi (p=0.809) (p=0.952). Komplikasyon olan grupta ektübasyon sonrasında LMA üzerinde kan bulunma oranı komplikasyon olmayan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti (p= 0.001) (Tablo VII).

Tablo VII. Komplikasyonların larengeal maske modeli ve deneyime göre dağılımı

		Komplikasyon Yok		Komplikasyon Var		p
		n	%	n	%	
Kaçını denemeye yerleştirildi	I	872	95,2%	44	4,8%	0.001
	II	29	27,9%	75	72,1%	
	III	3	60,0%	2	40,0%	
Deneyim (yıl)	1 Yıl	68	76,40%	21	23,60%	0.680
	1-2 Yıl	107	86,29%	17	13,71%	
	2-3 Yıl	48	84,21%	9	15,79%	
	3-4 Yıl	111	86,05%	18	13,95%	
	4 Yıl Üstü	570	91,05%	56	8,95%	
LMA Modeli	Fleksible	369	88,5%	48	11,5%	0.809
	Proseal	535	88,0%	73	12,0%	
LMA Boyutu	3	491	88,47%	64	11,53%	0.952
	4	412	88,03%	56	11,97%	
Sağlık personelinin görevi (Deneme)	Doktor	217	83,1%	44	16,9%	0.003
	Tekniker	687	89,9%	77	10,1%	
Ektübasyon sonrasında LMA üzerinde kan var mı	Yok	880	92,0%	77	8,0%	0.001
	Var	24	35,3%	44	64,7%	

LMA: Larengeal maske

Komplikasyon olan ve olmayan gruplar arasında intraoperatif 0., 30., 60., 90. ve 120. dakikalarda kaf basıncı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı (p>0.05). Hiçbir hastada kaf basıncı ölçümleri maksimum değer olan 60 mmHg'nın üzerinde saptanmadı.

Komplikasyon olan ve olmayan grupta tidal volum, solunum sayısı, Pmean, Ppik değeri anlamlı farklılık göstermedi (p > 0.05). Komplikasyon olan ve olmayan grupta 0., 30., 60., 90. ve 120. Dakikalarda kalp atım hızları, SAB, DAB, Spo2 değerleri ve EtCO₂ değerleri benzer bulundu (p > 0.05).

Komplikasyon gelişen 121 hasta kliniklerinde ve taburcu edildikten sonra telefonla iletişim kurularak izlendi. Çene çıkığı gelişen hastaya plastik rekonstrüktif cerrahi tarafından müdahale edildi. Postoperatif çene eklemi elle yerine oturduldu. Boğaz kuruluşu ve yanma hissi, ses kısıklığı, yutma güçlüğü gelişen hastaların şikayetleri hastalar taburcu olmadan önce düzeldi. Bronko-larengeal spazm ve regürjitasyon gelişen hastaların şikayetleri kliniklere taburcu olmadan önce tedavi edildi ve klinik izlemlerde sorunla karşılaşmadı. Mukoza hasarı görülen hastalar telefonla sorgulama yapıldığında ilk hafta içinde şikayetlerinin kaybolduğunu bildirdiler. Telefonla izlemlerde tüm hastalarda ilk haftadan sonra hiçbir şikayetlerinin olmadığı bilgisine ulaşıldı.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızda, LMA kullanımına bağlı komplikasyon olan ve olmayan grup arasında, yaş arttıkça komplikasyon görülme sıklığı artmış (p=0.009), ASA I hastalarda daha az komplikasyon görülmüştür (p=0.001). Bir yıldan az deneyimi olan sağlık personelinde, 4 yıldan fazla deneyimi olanlara göre daha fazla komp-

LMA Komplikasyonlarının Prospektif Değerlendirilmesi

likasyon saptanmıştır (p=0.003). Doktorlar tarafından LMA yerleştirildiğinde daha fazla komplikasyon görülmüştür (p=0.003). Komplikasyonların çoğunluğu LMA yerleştirilirken meydana gelmiştir (p=0.001). Son bir hafta içerisinde genel anestezi altında entübe edilmiş (p=0.002) veya LMA yerleştirilmiş hastalarda (p=0.024) veya ekstübasyon sonrası LMA üzerinde kan görülenlerde komplikasyon oranı daha fazla bulunmuştur (p=0.001). Komplikasyonlar operasyon süresi 30-60 dk arasında olanlarda daha fazla (p=0.04), 15 dk.dan az olanlarda daha az görülmüştür (p=0.01).

Çalışmamızda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen olgular arasında cinsiyet dağılımı, ağırlık, boy ve VKİ değerleri açısından farklılık görülmezken yaş ortalaması komplikasyon meydana gelen hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Taheri ve ark.'nın yaptığı, LMA yerleştirilen 2000 hastanın gözlemlendiği çalışmada, artan yaş ile birlikte LMA'ya bağlı komplikasyonların da arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda cinsiyet ve LMA'ya bağlı komplikasyonlar arasında bir ilişki saptanmamıştır².

Çalışmamızda ASA I 60 (%9,2) hastada, ASA II (%15,9) 57 hastada ve ASA III 4 (%22) hastada komplikasyon gelişmiştir. ASA I grubunda komplikasyon daha az görülmüştür. Vergheze ve ark.'nın³ yaptıkları bir çalışmada ASA skoru ile komplikasyon sıklığı arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Çalışmamıza katılan 1025 olgunun 65'nin son bir hafta içinde operasyon öyküsü mevcuttu. Bu olgularda komplikasyon görülme oranı son bir hafta içinde opere olmayanlara göre daha fazlaydı. Entübasyon uygulananlar ile LMA yerleştirilenler arasında karşılaştırma yaptığımızda komplikasyon gelişmesi açısından fark olmadığını gördük. Literatürde LMA'ya bağlı komplikasyonlar ile yakın geçmişte genel anestezi öyküsü arasındaki bağlantıyı inceleyen veriye rastlamadık. Ancak elde ettiğimiz bu bulgu son bir hafta içinde havayolu gereci kullanılarak genel anestezi uygulamasının LMA yerleşimine bağlı komplikasyon olasılığını arttırdığını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda 15 dakikadan kısa süren operasyonlarda daha az, 30-60 dakika süren operasyonlarda ise daha çok komplikasyon geliştiği, 60 dakikadan uzun süren operasyonlarda ise komplikasyonların görülme oranında fark olmadığı sonucunu elde ettik. Çalışmamızda yer alan operasyonların büyük kısmı (%40,7) 30-60 dakika süre aralığında yer almaktadır. Az bir farklılıkla bu grupta komplikasyonların daha çok görülmüş olma nedeni bu dağılımdan kaynaklanıyor olabilir. Taheri ve ark.'nın² retrospektif olarak 7 yıllık bir süre içindeki kulak operasyonu geçiren 2000 hastada yaptığı çalışmada LMA uygulamalarını takiben; 4 saati geçen vakalarda öksürük, boğaz ağrısı ve bulantı ve kusma komplikasyonlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. LMA uygulama süresinin kısa olması-

nın komplikasyon görülme oranını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda 417 hastaya fleksible LMA, 608 hastaya proseal LMA kullanılmıştır. Komplikasyon gelişimi açısından her iki LMA arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Souvik ve ark.'nın⁴ sundukları meta-analizde sinir-kas ileti blokeri ajan uygulanmayan hastalarda supreme LMA'nın proseal LMA'ya göre daha kolay yerleştirildiği ancak komplikasyon açısından bakıldığında LMA tipleri arasında fark olmadığı vurgulanmıştır. Goldmann ve ark.⁵ LMA takılan 2114 yetişkin hastada yaptıkları prospektif çalışmada proseal LMA'nın pulmoner aspirasyon riski açısından daha avantajlı olduğunu ve proseal LMA kullanımına bağlı komplikasyonların az görüldüğünü belirtmişlerdir.

Çalışmamızda komplikasyon gelişimi ile LMA boyutu arasında ilişki kurulmamıştır. Proseal LMA takılan 152 kadın hasta üzerinde Kim ve ark.'nın⁶ yaptığı çalışmada kadınlarda 3 numaralı LMA'nın daha az mukoza hasarına ve komplikasyona neden olduğu ve LMA yerleştirirken hemodinamik değişikliklerin daha az meydana geldiği bildirilmiştir. Dört numaralı proseal LMA'nın zor yerleştirilmesine ve daha fazla travmaya neden olmasına rağmen daha iyi ventilasyon sağladığını göstermişlerdir. Kihara ve Brimacombe⁷'nin 90 olguda yaptığı bir çalışmada kadınlar için 4 numaralı ve erkekler için 5 numaralı proseal LMA kullanımı önerilmiştir. Önerilen boyutta kullanılan LMA'ların daha az mukozal hasara ve daha az kaçağa neden olduğu gösterilmiştir. Mukozal hasarın erkeklerde 4 veya 5 numara LMA'larla; kadınlarda ise 3 veya 4 numaralı LMA'larla aynı olduğu belirtilmiştir.

Hastaların intraoperatif sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp atım hızı ve periferik oksijen saturasyon takiplerinde komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kong ve ark.⁸ LMA takılan femur başı cerrahisi geçiren ileri yaştaki 50 hasta ile yaptıkları çalışmada LMA kullanımının daha az hemodinamik değişikliğe ve faringeal komplikasyona neden olduğunu göstermiştir. Kulak operasyonu geçirecek LMA yerleştirilen 2000 hasta ile yapılan çalışmada hemodinamik instabilitenin 40-60 yaş arasındaki olgularda daha fazla görüldüğü belirtilmiştir². Ancak bu çalışmaların hiçbirinde hemodinamik değişkenlik ile LMA'ya bağlı komplikasyonların görülme sıklığı arasındaki bağlantı araştırılmamıştır.

Çalışmamızda komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında kaf basınçları arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır. Yurtlu ve ark.⁹ kısa süreli cerrahi girişim uygulanacak hastalarda LMA kaf basınçlarını incelemiştir. Yapılan aralıklı ölçümlerde üç grupta da LMA kaf basınçlarının normal değerinin (>60mmHg) üstünde olduğu görülmüştür. Gruplar arasında deneyim ve kaf basıncı yüksekliği arasında herhangi bir ilişki bulunamıştır. Yapılan başka çalış-

malarda ise kaf basıncının yetişkinlerde 60 mmHg, pediatrik hasta grubunda ise 40 mmHg altında tutulmasının faringeal yan etkileri azalttığı görülmüştür¹⁰. Çalışmamızda da kaf basıncı 30 dakika aralıklarla izlenerek 60 mm Hg altında tutulmuştur.

Çalışmamızda literatüre göre farklı olarak ilk deneme-deki yerleştirilme başarısı farklılık göstermektedir. Çalışmamızda LMA yerleştirilmesi esnasında deneme sayısının artmasıyla komplikasyon görülme oranının da arttığı açıkça ortaya konmuştur. Cook ve Gibson¹¹ da 2007 yılında yayınladıkları çalışmalarında LMA yerleştirilmesi sırasında birden fazla deneme yapılan olgularda daha fazla komplikasyonla karşılaşıldığını ifade etmektedirler.

Çalışmamızda LMA yerleştirilmesine bağlı komplikasyon oranı LMA'nın anestezi doktoru tarafından yerleştirdiği olgularda daha yüksektir. Bu sonuç doktor grubunun büyük kısmının birinci yıl araştırma görevlisi olması ve tecrübesinin daha az olması ile açıklanabilir. Zaten LMA'ya bağlı komplikasyonlar bir yıl ve altında tecrübesi olan grupta dört yıl üzerinde tecrübesi olan sağlık personeli ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Goldmann ve ark.⁵ proseal LMA yerleştirilen 2114 olgunun izlendiği çalışmada yerleşim hatalarını tecrübeye bağlamış ve 100'ün altında klasik LMA yerleştirme tecrübesi olan anestezi araştırma görevlilerinde başarısızlık oranını %5,5, 10'un altında proseal LMA yerleştirme tecrübesi olan anestezi araştırma görevlilerinde başarısızlık oranını %5,4 olarak bulmuştur.

Çalışmamızda, en sık meydana gelen komplikasyon (%65) LMA yerleştirilme problemi. LMA'nın doğru yerleştirilememesi nedeniyle 6 hastada entübasyon gereksinimi olmuştur. Cook ve ark.'nın tek anestezi uzmanı tarafından yerleştirilen 1000 LMA'ı incelediği çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde komplikasyonların çoğu yerleştirme esnasında görülmüştür¹¹. Cook ve ark.'nın çalışmasında hastaların % 2,7'sinde ventilasyon problemi yaşanırken %1,7'sinde LMA'nın tekrar yerleştirilmesi gerekmiştir.

Çalışmamızda LMA yerleştirilirken %0,63 hastada havayolu reaksiyonu gelişmiştir. Benzer şekilde Brimacombe ve ark.'nın¹² LMA yerleştirilen 1500 hastayı inceledikleri çalışmada LMA yerleştirme esnasında %1,5 hastada havayolu reaksiyonu geliştiği görülmüştür.

Çalışmamızda 2 hastada hıçkırık görülmüştür. Brimacombe ve ark.¹³ hipofarenksin LMA tarafından gerilmesine bağlı olarak daha fazla hıçkırığa neden olduğunu belirtirken regürjitasyon açısından anlamlı bir artış olmadığını göstermişlerdir. Çalışmamızda 2 hastada regürjitasyon olmuştur. Pulmoner aspirasyona ait bulgular görülmemiştir.

Çalışmamızda %2,5 oranında mukoza hasarı tespit edilmiştir. Anlamlı olmasa da proseal LMA ile mukoza hasarı daha az meydana gelmiştir. Bu durumun

Proseal LMA'nın yerleştirme kolaylığından kaynaklandığı düşünülmüştür. Cook ve Gibson¹¹ da proseal LMA'nın tecrübeli kişilerce yerleştirilmesi durumunda mukoza hasarını azaltacağını belirtmişlerdir. Bu da proseal LMA'daki kaf hacminin yüksek olması ile basıncın mukozaya daha iyi dağıtılmasına bağlanmıştır. Ancak farklı olarak Brimacombe ve ark.'nın¹³ 384 hastada proseal LMA ile klasik LMA'yı karşılaştırdıkları çalışmada proseal LMA'nın dil, dudak ve diş hasarına yol açma olasılığının çok az bir farkla yüksek olduğu bulunmuştur.

Küçük laringofarengal hasarlar hastalarda boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü olarak yansımaktadır. Çalışmamızda %0,8 hastada postoperatif boğaz ağrısı, % 0,8 hastada ses kısıklığı ve % 0,2 hastada yutma güçlüğü görülmüştür. Seet ve ark.'nın (14) LMA yerleştirilen 105 hastayı gözlemledikleri çalışmada postoperatif 1. saatte boğaz ağrısı (%27,8), yutma güçlüğü (%21,9) ve ses kısıklığı (%31,9) olarak bildirilmiştir. Kuppasamy ve ark.¹⁵ LMA yerleştirilen 60 hastada yaptıkları çalışmada %2,5 hastada boğaz ağrısı, %1,6 hastada yutma güçlüğü görmüşlerdir. LMA yerleştirirken yardımcı gereçlerin kullanılması postoperatif boğaz ağrısı sıklığını azaltmaktadır^{16,17}. Kaf basıncının monitorizasyonunun yapılması ve basıncın 60 mmHg altında tutulmasının boğaz ağrısı sıklığını azalttığı görülmüştür¹⁰. Çalışmamızda boğaz ağrısının ve ses kısıklığının az görülmesini kaf basıncının 60 mmHg altında tutulmasına bağlamaktayız.

LMA kullanımına bağlı meydana gelen sinir hasarı en nadir görülen komplikasyondur. En sık lingual, hipoglossal sinir ve rekürren laringeal sinirde hasar meydana gelir. Çalışmalarda LMA boyutunun yanlış seçilmesi, intraoperatif LMA'nın pozisyonunun değişmesi, N₂O kullanılması, VKİ yüksek olması, cerrahi sürenin 2 saatten uzun sürmesi ve kaf basıncının yüksek olması sinir hasarını artıracak risk faktörlerindedir^{18,19}. Yüksek kaf basıncına bağlı oluşabilecek basılar hipoglossal ve lingual sinir hasarına bağlı dilde ve farenkste hissizlik gelişebilmektedir¹⁹. Bizim çalışmamızda sinir hasarına ilişkin bulgu görülmemiştir. Bunu operasyonların büyük kısmının 2 saatin altında olmasına ve kaf basınç monitorizasyonu yapmamıza bağlamaktayız.

Çalışmamızda, LMA üzerinde kan saptanan hastalarda komplikasyon gelişme ihtimali daha yüksek bulunmuştur. 68 hastada ekstübasyon sonrasında LMA üzerinde kan görülmüştür ve bu olgularda komplikasyonlar daha fazla meydana gelmiştir. LMA üzerinde kan görülen olgularda komplikasyon oranı fazla olmasına karşın, Brimacombe ve ark.'nın¹³ çalışmasına benzer şekilde kullanılan LMA modelleri arasında bu açıdan fark bulunmamıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmamızda LMA yerleştirilmesi sonrasında fiberoptik bronkoskop ile görüntüleme yapılamadı ve araçların hipofarinkste-

LMA Komplikeasyonlarının Prospektif Değerlendirilmesi

ki pozisyonları değerlendirilemedi. Araştırmamızda ikinci veya üçüncü kez LMA yerleştirilmesi ile başarılı ventilasyon sağlanamayan altı olguda alternatif havayolu yöntemine geçildi. Fiberoptik görüntüleme yapılabilsydi LMA yerleştirilememesi veya ventilasyon sağlanamaması durumlarında olası nedenlerin aydınlatılması söz konusu olabilirdi. Çalışmamızda proseal ve fleksible olmak üzere iki tür LMA kullanılmıştır. Diğer LMA'ların kullanılmasıyla sonuçlar daha farklı bulunabilirdi. Hastaların daha önceki operasyon öykülerinde havayoluna bağlı minör komplikasyon öyküsü bilinmiyordu. Hastaların sigara öykülerini sorgulanmadı. Sigara içenlerde havayolu reaksiyonlarının daha sık görüldüğü bilinmektedir²⁴.

Sonuç olarak; 3 saatin altında uygun operasyonlarda ve deneyimli uygulayıcı eşliğinde hasta ve uygulayıcı lehine birçok avantaja sahip olduğunu bildiğimiz LMA kullanımına bağlı komplikasyonların; deneyimin artırılması ve girişim sayısının az tutulması ile en aza indirilebileceği kanısına vardık.

Kaynaklar

1. Geoffrey B. Rushman, N. J. H. Davies, Jeremy N. Cashman, John Alfred. Havayolu kontrolü. Lee Davies NJH. Cashman JN (eds.). Lee's synopsis of anaesthesia. Özkoçak Turan I. Çeviri editörü. 13. baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008.201-229.
2. Taheri A, Hajimohamadi F, Soltanghorae H, Moin A. Complications of Using Laryngeal Mask Airway During Anesthesia in Patients Undergoing Major Ear Surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital*; 2009;29(3):151-5
3. Vergheze C, Brimacombe JR. Survey of laryngeal mask airway usage in 11910 patients: safety and efficacy for conventional and nonconventional usage. *Anesth Analg* 1996;82:129-33
4. Souvik M, Puneet K, Kumar B. Comparison of laryngeal mask airway Supreme and laryngeal mask airway Pro-Seal for controlled ventilation during general anaesthesia in adult patients: systematic review with meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:266-73.
5. Goldmann K, Hechtfisher C, Malik A, et al. Use of ProSeal laryngeal mask airway in 2114 adult patients: a prospective study. *Anesth Analg* 2008;107:1856-61.
6. Kim M, Hwang J, Kim E. Comparison of the size 3 and size 4 ProSeal laryngeal mask airway in anesthetized, non-paralyzed women: a randomized controlled trial. *J Anesth* 2014;29:256-262
7. Kihara S, Brimacombe JR. Sex-based ProSeal laryngeal mask airway size selection: a randomized crossover study of anesthetized, paralyzed male and female adult patients. *Anesth Analg* 2003;97:280-4
8. Kong M, Li B, Tian Y. Laryngeal mask airway without muscle relaxant in femoral head replacement in elderly patients. *Exp Ther Med* 2006;11:65-68
9. Yurtlu BS, Hanci V, Köksal B, et al. Impact of the practising anesthesiologist team member on the laryngeal mask cuff pressures and adverse event rate. *Braz J Anesthesiol* 2015;65:455-46
10. Von Ungern-Sternberg BS, Erb TO, Chambers NA, et al. Laryngeal mask airways – to inflate or to deflate after insertion? *Paediatr Anaesth* 2009;19:837-43
11. Cook TM, Gibbison B. Analysis of 1000 consecutive uses of the ProSeal laryngeal mask airway by one anaesthetist at a district general hospital. *Br J Anaesth* 2007; 99:436-9
12. Brimacombe JR. Analysis of 1500 laryngeal mask uses by one anaesthetist in adults undergoing outline anaesthesia. *Anaesthesia* 1996;51: 76-80
13. Brimacombe JR, Keller C, Fullekrug B, et al. A Multicenter Study Comparing the ProSeal and Classic Laryngeal Mask Airway in Anesthetized, Nonparalyzed Patients. *Anesthesiology* 2002;96.2:289-295
14. Seet E, Rajeev S, Firoz T, et al. Safety and efficacy of laryngeal mask airway Supreme versus laryngeal mask airway ProSeal: a randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:602-607
15. Kuppasamy A, Azhar N. Comparison of bougie-guided insertion of ProSeal laryngeal mask airway with digital technique in adults. *Indian J Anaesth* 2010;54:35-9
16. Hwang J, Park H, Lim Y, et al. Comparison of two insertion techniques of ProSeal™ Laryngeal Mask Airway. *Anesthesiology* 2009;110:905-7
17. Venkatesan T, Wijk V, Elhalawani I, et al. Lingual nerve neuropraxia following use of the Laryngeal Mask Airway Supreme. *J Clin Anaesth* 2014;26.1:65-68
18. Foley, E, Shanahan E, Phelon D, et al. Transient isolated lingual nerve neuropraxia associated with general anaesthesia and laryngeal mask use: two case reports and a review of the literature. *Ir J Med Sci* 2010;179.2:297-300
19. Cook TM, Sellar C, Gupta K, et al. Non-conventional uses of the Aintree Intubating catheter in management of the difficult airway: fourteen reports. *Anaesthesia* 2007;62:169-74

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Yağ Grefti ve Trombositten Zengin Fibrinin Doku Onarımı Üzerine Kombine Etkisi*

Mehmet KÖSE^{1#}, Senem Esin YAVAŞ², Semiha ERSOY³, Ramazan KAHVECİ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstruktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Temporomandibular eklem (TME), memeli çenesinin hareketleri için gerekli olan sinoviyal bir eklemdir, vücutta en sık kullanılan eklemlerden biridir. Yaşlı hastalarda primer olarak görülebilen, bazı patolojik durumlarda (travma ve internal derangement) sekonder olarak gelişen osteoartrit TME'de en sık görülen artrit tipidir. TME patolojilerinin, kıkırdak dokunun histolojik yapısı gereği iyileşme potansiyeli düşük olduğu için, klinik tedavileri sınırlıdır. Bu çalışmada farklı hücelere dönüşme potansiyeli olan yağ doku kaynaklı kök hücrelerin, birçok büyüme faktörü barındıran Trombositten Zengin Fibrin (PRF) ile uyarılarak, hasar oluşturulan TME kıkırdağı üzerindeki kombine etkilerinin araştırılması amaçlandı. Çalışmada tavşanların her iki TME eklem disk laterallerinde 3 mm'lik defektler oluşturuldu. Sağ tarafa ense-sırt bölgesinden alınan yağ grefti ve tavşanın kendi kanından hazırlanan PRF yerleştirildi, sol tarafı sham grubu olarak planlanıp başka işlem yapılmadan kapatıldı. 8 hafta sonunda eklem kondil ve diskleri çıkarıldı, Hematoksilen&Eozin (H&E) ve Safranin O-Fast Green metodları ile boyanarak incelendi. Her iki grup için eklem yüzey yapısı, kondrosit yoğunluğu, hücre kümelenmesi ve Safranin O-Fast Green boyanma kaybı histopatolojik olarak derecelendirildi. Değerlendirilen parametreler arasında anlamlı fark saptanmadığı için, deneysel TME defekt modelinin onarımında yağ grefti ve PRF kombinasyonu etkili bulunmadı.

Anahtar Kelimeler: Temporomandibular Eklem. Yağ Grefti. Trombositten Zengin Fibrin.

Combined Effect of Fat Graft and Platelet-Rich Fibrin on Tissue Recovery in Temporomandibular Joint Defects

ABSTRACT

Temporomandibular joint (TMJ), is a synovial joint necessary for the movements of mammal chin and one of the most frequently utilized joints of the body. Osteoarthritis that is formed primarily on elder patients or secondarily on some pathological cases (trauma and internal derangement) is the most common type of arthritis of TMJ. Recovery potential of TMJ pathologies is low due to the histological structure of the cartilage tissue and therefore, clinical treatment of these pathologies is limited. In this study, the effects of fat tissue-derived stem cells that have the ability to differentiate into different cells and is stimulated with Platelet-Rich Fibrin (PRF) that contains many growth factors on artificially damaged TMJ is investigated. In this study, 3 mm defects were created on the lateral sides of both TMJ discs of the rabbits. Fat grafts obtained from the neck-dorsal region and PRF prepared from the rabbits' own blood were placed on the right side and the left side of each rabbit is planned as the sham group and closed without further treatment. After eight weeks, joint condyles and discs were removed, stained with Haematoxylen&Eosin (H&E) and Safranin O/Fast Green and histologically examined. Joint surface structures, chondrocyte densities, cell aggregations and losses of Safranin O/Fast Green staining of both of the groups were scored histopathologically. There was no significant difference between investigated parameters and thus, fat graft and PRF combination wasn't concluded to be effective on experimental TMJ defect model recovery.

Key Words: Temporomandibular Joint. Fat Graft. Platelet-Rich Fibrin.

Geliş Tarihi: 22.Eylül.2020
Kabul Tarihi:03.Kasım.2020

Dr. Semiha ERSOY
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 40 63
E-posta: semihaersoy@uludag.edu.tr

* X. Ulusal & Uluslararası Veteriner Patoloji Kongresi'nde (27-31 Ekim 2020, Burdur, Online) Sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Güncel Adres: Dr. Mehmet KÖSE Serbest Hekim olarak çalışmaktadır.

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Mehmet KÖSE: 0000-0003-2148-2355
Senem Esin YAVAŞ: 0000-0002-6949-1210
Semiha ERSOY: 0000-0002-6419-0304
Ramazan KAHVECİ: 0000-0002-3746-6280

Temporomandibular eklem (TME), mandibular kondili temporal eklem yüzeyine bağlayan sinoviyal eklemdir. İnsan vücudunda en sık kullanılan eklemlerden biridir. Bu eklem kondiler kırıkdağı, ekleme yüklenerek mekanik hasardan koruyan yoğun kollajen lifleri ve hücre dışı proteoglikanları içeren avasküler, sıkıştırılabilir bir dokudur. Kollajen lifleri esas olarak tip I ve tip II kollajenden oluşur ve kayma gerilimine direnç sağlayacak şekilde hizalanmıştır¹. Bu eklemi en sık etkileyen patolojik durumlar; travmalar, inflamatuvar ve dejeneratif hastalıklardır. Eklem diskinin yer değiştirmesi (internal derangement), geçirilen cerrahi işlemler, osteoartrit, inflamatuvar hastalıklar farklı mekanizmalarla disk ve eklem yüzeylerinde hasara neden olmaktadır².

Temporomandibular eklem osteoartriti (TME OA) farklı patolojilere sekonder veya yaşlanma nedeniyle eklem kırıkdağı ve etraf dokuların hasarlanması ile oluşan yaygın dejeneratif bir hastalıktır¹. Osteoartritte artiküler kırıkdağı erozyonları ve fibrilasyonlarının yanı sıra artiküler kondrositlerin kümelenmesi gözlenir³. TME OA'nde tipik olarak eklem kırıkdağı yüzeylerinde ilk fibrilasyon vardır, ancak sonunda kırıkdağı doku tamamen kaybolur. Açığa çıkan kemik incelik ve sinoviyal sıvı, mikro delikler yoluyla kemik iliğine girebilir. Bu durum, kondiler şeklin kademeli olarak değiştiği kavitasyon ve erozyona neden olabilir⁴.

TME OA patogenezi ve altta yatan moleküler mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. TME OA için güncel tedaviler kırıkdağı ve subkondral kemiğin yıkımını önlemeyi, eklem ağrısını hafifletmeyi ve TME işlevini geri kazanmayı amaçlamaktadır. Klinikte fiziksel tedaviler, oklüzal ateller, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), şiddetli semptomları olan hastalara cerrahi müdahale uygulanmaktadır. Ancak tüm bu tedaviler hastalığın ilerleyişini kısmen durdursa da disk hasarından kaynaklanan fonksiyonel bozulmayı tümüyle geri kazandıramamaktadır¹.

Hüresel tedavi yöntemlerinin yaygınlaşması ve kolay elde edilebilmeleri, yüksek farklılaşma potansiyelleri nedeniyle kök hücrelerin bir alt popülasyonu olan mezenkimal kök hücreler, doku rejenerasyonu alanında araştırılan ve çalışılan hücreler haline gelmiştir. Mezenkimal kök hücreler; iskelet kası, yağ dokusu, plasenta, kemik, süt dişleri gibi çeşitli dokularda tanımlanmıştır¹. Yağ doku kaynaklı kök hücrelerin, kolay elde edilebilmeleri, kemik iliğindeki mezenkimal kök hücrelere kıyasla daha yüksek oranda bulunmaları ve belirgin olarak daha hızlı çoğalabilmeleri gibi kendilerine özgü avantajları vardır⁵. Yağ dokusunda bulunan kök hücrelerin insülin benzeri büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, TGF beta1 büyüme faktörü, vasküler endotelial büyüme faktörü salgıladığı bilinmektedir. Ancak bu faktörlerin yağ grefti uygulamalarında gözlenen anti-inflamatuvar, anti-

apoptotik, damarlanmayı artırıcı ve fibrozisi azaltıcı etkilerinin moleküler mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır⁶.

Chuoukroun ve arkadaşları tarafından geliştirilen trombosit zengin fibrin (PRF), antikoagülansız cam tüp kullanılarak kanın santrifüjü ile hazırlanan fibrin açısından zengin otolog bir jeldir⁷. Çeşitli büyüme faktörlerini yüksek seviyelerde içeren ikinci nesil bir trombosit konsantresidir. Büyüme faktörlerini kademeli olarak serbest bırakır ve aktivitesini 2 haftadan fazla korur. PRF ayrıca hücre proliferasyonu ve farklılaşması için bir iskele görevi gören fibrin çerçevedir⁸. Bir köpek modelinde, PRF uygulanmış eklem kırıkdağı hasarının PRF uygulanmayanlara göre daha iyi rejenerasyon gösterdiği bildirilmiştir⁹. Hasarlı TME kırıkdağı onarımında BMP2'nin (Bone Morphogenetic Protein)¹⁰ ve FGF2 (Fibroblast Growth Factor)'nin¹¹ de onarıcı etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Biz de bu çalışmamızda yağ grefti içerisindeki kök hücrelerin PRF ile etkileştiklerinde, hasarlı TME kırıkdağı üzerindeki kombine etkilerini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem

Deney Hayvanları

Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 11.07.2018 tarihli, 2018-09/01 no'lu kararı ile uygun bulunmuştur. Çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme, Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilen ağırlıkları 2500-2750 gr arasında olan 10 adet yetişkin Yeni Zelanda Beyazı ırkı erkek ve dişi tavşan kullanıldı. Tavşanlara 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık sağlanan standart laboratuvar koşullarında, ad libitum standart tavşan yemi ve su sağlanarak bakıldı.

Eklem Dejenerasyon Modeli

Tüm deneklerde anestezi için 4mg/kg Ketamine (Ketalar, Pfizer) ve 20 mg/kg Xylazine %2 (Basilazin, baVET İlaç ve San. Ve Tic. A. Ş.) intramusküler uygulandı. Tavşan lateral kantus posteriorundan dış kulak yoluna çizilen horizontal bir çizgi üzerinden yaklaşık 2 cm'lik insizyon yapıldı. Yumuşak doku disseksiyonunun ardından süperior eklem boşluğuna ulaşarak disk retrakte edildi. 3 mm'lik "punch" biyopsi aletiyle diskin lateralinde bir defekt oluşturularak eklem dejenerasyon modeli oluşturuldu.

Yağ Grefti ve PRF Eldesi

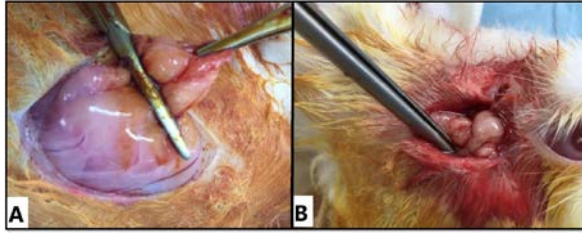
Mazzetti ve ark.'nın çalışmasındaki gibi¹², deneklerin ense-sırt bileşke bölgesinde yapılan yaklaşık 2 cm'lik insizyonla ulaşılan yağ dokusundan 1x1 cm'lik yağ greftleri elde edildi (Şekil 1a). Aurikuler venden cam

TME Bozukluklarında Yağ Grefti ve PRF

tüpe alınan 10 ml kan ile uygun santrifüj yöntemi kullanılarak⁷ PRF elde edildi.

Çalışma Grupları

Çalışmada 10 denek kullanıldı. 9 deneğin her iki TME diskinde ve kondil eklem yüzeyinde hasar oluşturuldu. 1 denek sağlam yapıyı incelemek üzere seçildi (kontrol grubu). Sağ eklem boşluğuna sırttan elde edilen yağ grefti, PRF ile karıştırılarak uygulandı (deney grubu) (Şekil 1b). Sol eklem başka işlem uygulanmadı (sham grubu). Kesiler 4.0 prolen sütür ile dikildi. 8 haftalık bekleme sürecinin ardından 10 denek dekapitasyon yöntemi ile sakrifiye edildi. 1 deneğin eklemde enfeksiyon olduğundan, doku elde edilemedi.



Şekil 1.

Deneklerden yağ dokusu greftinin elde edilmesi (A), Sağ eklem boşluğuna yağ grefti ve PRF karışımının uygulanması (B).

Histopatolojik İnceleme

9 denekten elde edilen toplam 18 kondil, ışık mikroskopunda incelenmek üzere %10'luk formalin ile fikse edildi. Ardından dekalsifikasyon işlemi için nötral EDTA solüsyonu uygulandı. Dokulardan kalsiyum uzaklaştırıldıktan sonra doku takibi işlemine geçildi.

8 denekten çıkarılan sağ (deney grubu) ve sol (sham grubu) kondil-disk dokularına ait parafin bloklardan 5 µm kalınlığında alınan seri kesitler, 1 gece boyunca 60°C'lik etüvde bekletildi ve ksilen ile deparafinize edildikten sonra boyamalar uygulandı. Hematoksilin-Eozin boyamalarında kondilin histolojik yapısı, kondrosit yoğunluğu ve kondrosit kümelenmeleri incelendi. Safranin O-Fast Green boyamalarında ise ilave olarak özellikle kırırdağ doku matrisi komponentlerinden olan kollajen lifler ve matrisi proteoglikanları değerlendirildi. Hiçbir işlem yapılmayan 1 denekten alınan dokular ise, sağlam kondil-disk dokularını görmek ve diğer gruplar ile karşılaştırma yapmak amacıyla kontrol olarak kullanıldı.

Kriterlere ve değerlendirmelere ait preparatlardan Olympus BX50 fotomikroskop ile görüntüler elde edildi.

Histopatolojik Skorlama

Çalışmamızdaki osteoartritik değişiklikleri doğrulamak için, bir histolojik skorlama sistemi (OARSI) seçildi¹³ (Tablo I). Genel yapı, kondrosit yoğunluğu,

hücrel kümelenme, Safranin O-Fast Green boyanma kaybı parametreleri iki araştırmacı tarafından kör bir şekilde puanlandı.

Tablo I. OARSI skorlaması

Parametreler
Yapı skorlaması
0 = normal
1 = yüzey düzensizlikleri
2 = yüzeyin % 50'sinden azında, yarıklar
3 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, yarıklar
4 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kırırdağın 1/3'ünde aşınma
5 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırırdağın 1/3'ünde aşınma
6 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kırırdağın 2/3'ünde aşınma
7 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırırdağın 2/3'ünde aşınma
8 = yüzeyin % 50'sinden azında, hiyalin kırırdağda tam derin aşınma
9 = yüzeyin % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırırdağda tam derin aşınma
10 = yüzeyin %50'sinden azında, subkondral kemiğin kalsifiye kırırdağında ve hiyalin kırırdağda tam derin aşınma
11 = yüzeyin %50'si ve fazlasında, subkondral kemiğin kalsifiye kırırdağında ve hiyalin kırırdağda tam derin aşınma
Kondrosit yoğunluğu skorlaması
0 = hücrelerde azalma yok
1 = hücrelerde fokal azalma
2 = hücrelerde multifokal azalma
3 = hücrelerde konfluent multifokal azalma
4 = Hücrelerde diffüz azalma
Kondrositlerde kümelenme skorlaması
0 = normal
1 = kümelenme < 4
2 = 4 ≤ kümelenme < 8
3 = 8 ≤ kümelenme
Safranin O - Fast Green boyanma kaybı
0 = eklem kırırdağı boyunca üniform boyanma
1 = kondil boyunun % 50'sinden azında, hiyalin kırırdağ yüzeyinde boyanma kaybı
2 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırırdağ yüzeyinde boyanma kaybı
3 = kondil boyunun % 50'sinden azında, hiyalin kırırdağın üst 2/3'ünde boyanma kaybı
4 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, hiyalin kırırdağın üst 2/3'ünde boyanma kaybı
5 = kondil boyunun % 50'sinden azında, tüm hiyalin kırırdağda boyanma kaybı
6 = kondil boyunun % 50'si ve fazlasında, tüm hiyalin kırırdağda boyanma kaybı

İstatistiksel Analiz

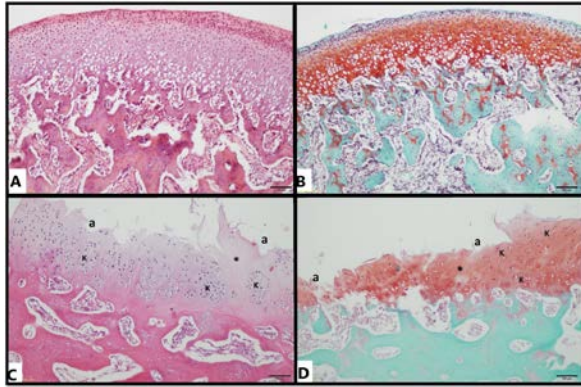
Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile test edilmiş, normal dağılıma sahip özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Independent Sample Test, normal dağılmayan özelliklerin 2 bağımsız grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistik olarak sayısal değişkenler için ortalama ± standart sapma, İstatistiksel analizler için SPSS Windows version 22.0 paket programı kullanılmış ve P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Hematoksilen-Eozin ve Safranin O-Fast Green ile boyanmış kontrol deneye ait sağlam kondil histolojisi ve boyanma özellikleri Şekil 2a ve b'de görülmektedir. Deney ve sham gruplarına ait boyanmış kondil kesitlerinde ise; çeşitli derecelerde olmak üzere (Tablo II) yüzey düzensizlikleri ve fissürler, kondrosit kümelerinin oluşumu, hücrelerde fokal azalma, boyanmada azalma gibi osteoartrit klasik histopatolojik özellikleri Şekil 2c ve d'de izlenmektedir. Deney ve sham gruplarına ait skorlamaların istatistiksel değerlendirme sonuçları Tablo III'te verilmiştir.

Tablo II. Histopatolojik skorlama değerleri

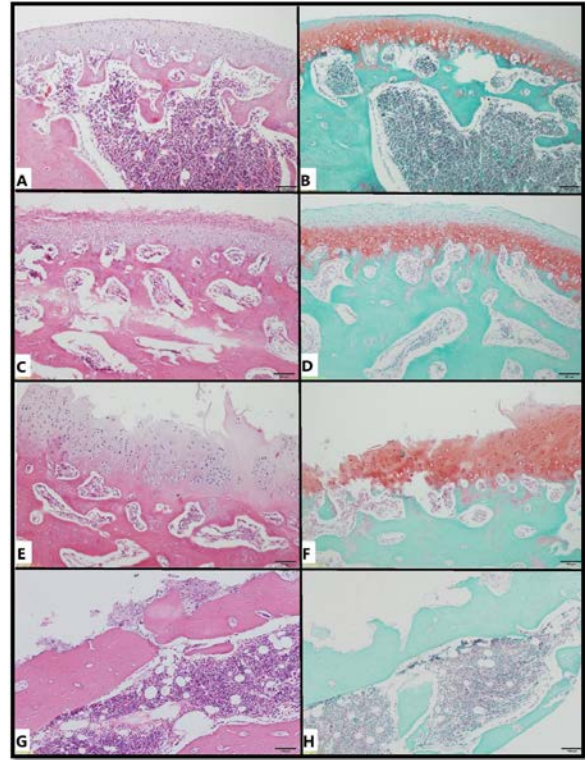
Kondil Değerlendirmesi	Yapı	Kondrosit yoğunluğu	Kümeleme	Boyanma kaybı
Kontrol	Sol/Sağ	0/0	0/0	0/0
1	Sol/Sağ	6/4	1/2	4/4
2	Sol/Sağ	7/9	2/4	4/5
3	Sol/Sağ	9/10	4/4	6/6
4	Sol/Sağ	7/4	3/1	5/3
5	Sol/Sağ	7/6	2/2	4/3
6	Sol/Sağ	5/11	1/4	4/6
7	Sol/Sağ	11/11	4/4	6/6
8	Sol/Sağ	1/6	1/3	3/3



Şekil 2.

Sağlam kondil histolojisi (A-B), TME osteoartrit histopatolojisi (C-D); yüzey düzensizlikleri, fissürler ve aşınma (a), kondrosit kümeleri (K), hücrelerde fokal azalma (*). H&E (A,C), Safranin O-Fast Green (B,D).

0 ile 11 arasında skorlanan kondillerdeki yapısal değişiklikler; yüzeyel aşınmadan tam derin erozyona kadar değişen derecelerde izlendi (Şekil 3a-h). Ancak deney ve sham grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo III) (Şekil 7a).



Şekil 3.

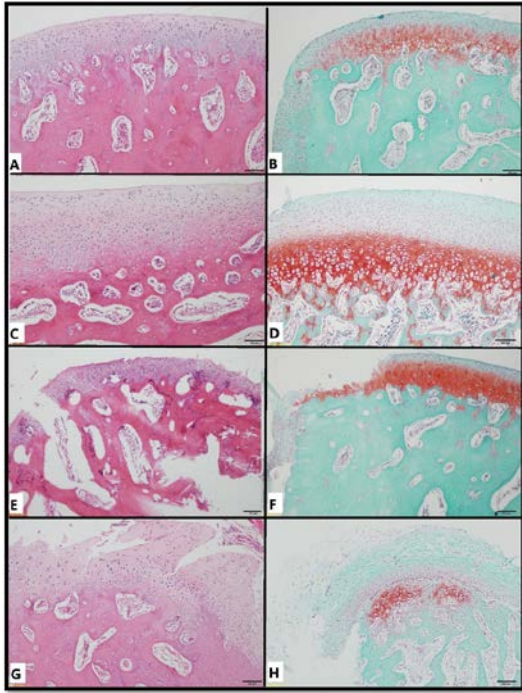
Yapısal değişiklik; Skor 1 (A-B), Skor 4 (C-D), Skor 7 (E-F), Skor 11 (G-H). H&E (A,C,E,G), Safranin O-Fast Green (B,D,F,H).

Tablo III. Histopatolojik skorlamaların ortalama, medyan ve P değerleri

	Deney (n=8)		Sham (n=8)		P
	Ort±SS.	Medyan	Ort±SS.	Medyan	
YAPI *Independent Sample Test	6,62±2,92	7	7,62±2,97	7,5	0,509*
KONDROSİT YOĞUNLUĞUNDA AZALMA *Mann Whitney U Test	2,28±1,28	2	3±1,19	3,5	0,228*
KONDROSİT KÜMELEMESİ *Mann Whitney U Test	1,75±1,77	1,5	2±1,19	2,5	0,655*
BOYANMA KAYBI *Mann Whitney U Test	7,62±1,05	7,5	6,62±1,03	7	0,913*

Kondrosit yoğunluğu/kaybı, 0 ile 4 arasında skorlandırıldı. Kondrosit kaybının olduğu alanlar, asellüler bölgeler olarak izlendi (Şekil 4a-h). Gruplar (deney ile sham) arasında bu kriter için hesaplanan fark ($p>0.05$) (Tablo III), istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 7b).

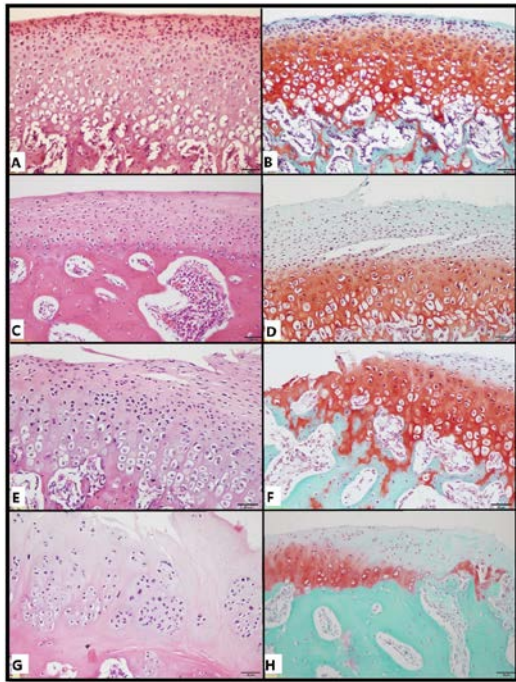
TME Bozukluklarında Yağ Grefti ve PRF



Şekil 4.

Kondrosit yoğunluğunda azalma; Skor 1 (A-B), Skor 2 (C-D), Skor 3 (E-F), Skor 4 (G-H). H&E (A,C,E,G), Safranin O-Fast Green (B,D,F,H).

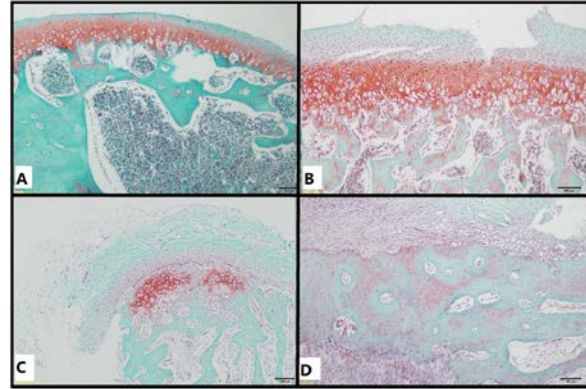
0 ile 3 arasında skorlandırılan kondrosit hücre kümelenmesi Şekil 5a-h'de izlenmektedir. Bu parametre yönünden deney ve sham grupları arasında belirlenen fark ($p>0.05$), istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo III) (Şekil 7c).



Şekil 5.

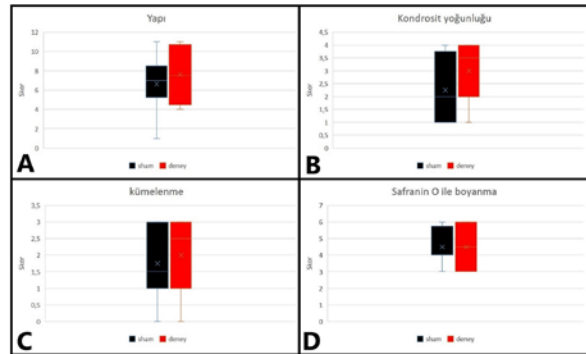
Kümelenme; Skor 0 (A-B), Skor 1 (C-D), Skor 2 (E-F), Skor 3 (G-H). H&E (A,C,E,G), Safranin O-Fast Green (B,D,F,H).

Yapısal/hücreyel değişikliklere ek olarak, kırık doku matrisi komponentlerinden olan kollajen lifler ve matrisi proteoglikanları Safranin O-Fast Green boyaması ile değerlendirildi. Kontrol deneye ait sağlam kondil örneğinde Safranin O boyamasının homojen olarak dağıldığı gözlemlendi (Şekil 1b). 0 ile 6 arasında skorlanan deney ve sham gruplarında ise kondilin üst 1/3-2/3'ünde değişen bir boyanma kaybı belirlendi (Şekil 6a-d). Her iki grup arasında Safranin O-Fast Green boyamaları ile kırık dokusundaki boyanma kaybında izlenen fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo III) (Şekil 7d).



Şekil 6.

Boyanma kaybı; Skor 3 (A), Skor 4 (B), Skor 5 (C), Skor 6 (D). Safranin O-Fast Green.



Şekil 7.

Deney ve sham gruplarının skor değerlendirilmesi ve ortalama değerleri grafiği. Yapısal değişiklikler (A), kondrosit yoğunluğunda azalma (B), kümelenme (C), boyanma kaybı (D).

Bazı deneklerde kondiler kırık doku matrisindeki şiddetli osteoartritrik yapısal değişiklikler; subkondral kemiğe kadar derin erozyon ve yaygın hücre kaybı şeklinde (Skor 11) gözlenmiştir (Şekil 3g,h). Kırık doku erozyonu sebebiyle proteoglikan içeriğinin kaybı, Safranin O boyanmasına tam silinme olarak yansımıştır (Şekil 3h).

Tartışma ve Sonuç

OA gelişimi hakkında yaygın olarak kabul edilen teori, uygulanan kuvvetlerin eklem yüzeyinin potansiyelini

aşması sonucu bozulmaya yol açmasıdır. Mandibula-
nın postero-superior yer değiştirmesi kalıcı aşırı yük-
lenmeyle, TME'in yük potansiyelini aşabilir ve disk
deformitesinde progresif bir artışa yol açabilir⁴. Disk
patolojilerinin osteoartrit nedeni mi yoksa sonucu
mu olduğu ise net değildir, etiyolojik faktörlerin ikisi-
ne birden neden olduğu düşünülmektedir¹⁴. Bir çalış-
mada, disk patolojilerinden kaynaklanan TME osteo-
artritinin hayvan modeli tasarlanmış, patolojik diskin
eklem yumuşak dokusunda heterotrofik kemikleşmeye
ve kondilde deformeğe neden olduğu gösterilmiştir².

Çalışmamızda da, disk patolojilerinden kaynaklanan
eklem dejenerasyon modeli uygulandı. Histopatolojik
olarak değerlendirilen kondillerde yüzey yapısında
bozulmalar, kondrosit kümelenmesi, kondrosit yoğun-
luğu ve Safranin O-Fast Green ile boyanma kaybı
olarak izlenen değişikliklere bağlı olarak, dejeneras-
yon modelinin başarılı bir şekilde oluşturulduğu düşü-
nüldü.

Kalay ve ark.'nın çalışmasında¹⁵, yağ grefti uygulanan
eklemlerde makroskopik olarak daha iyi iyileşme
belirtileri gözlemlense de, mikroskopik bulgularla yapılan
değerlendirmede bu veriler anlamlılığa ulaşmamıştır.
Bir başka çalışmada ise; insan yağ dokusu kaynaklı
kök hücrelerin ekstrasellüler vezikülleri (hASC-
EV)'nin kıkırdak dejenerasyondan etkili bir şekilde
koruduğu ve OA progresyonunu zayıflattığı gösteril-
miştir¹⁶.

Kütük ve ark.¹⁷ nin yaptığı çalışmada; PRP'nin eklem
yüzeyleri üzerine etkisi araştırılmış, istatistiksel olarak
anamlı bir sonuca ulaşılmasa da, mikroskopik görün-
tülerde PRP'nin kıkırdak iyileşmesi üzerine pozitif
etkisinin görüldüğü bildirilmiştir. Klasik PRP üreti-
minde kanın pıhtılaşmasını engellemek için kullanılan
ajanlar yara iyileşmesini olumsuz etkilediğinden,
çalışmamızda ikinci nesil trombosit konsantresi PRF
tercih edilmiştir. Ayrıca PRF, PRP'ye göre daha yük-
sek miktarlarda TGF-1 salgılar, büyüme faktörlerini
daha uzun süre serbest bırakır ve daha güçlü bir hücre
göçü indüksiyonuna sahiptir¹⁸. Bir köpek modelinde,
PRF uygulanan eklem kıkırdak kusurlarının, PRF'siz
olanlara göre daha iyi rejenerasyon gösterdiği bildi-
rilmiştir⁹.

Tavşanlar genellikle kıkırdak rejenerasyonunu değer-
lendirme çalışmalarında kullanılmakla birlikte, 3
mm'lik defektlerin kendiliğinden iyileşme gösterdiği
bildirilmiştir¹⁹. Çalışmamızda olumlu rejeneratif etki
saptanmaması; bildirilen bu spontan iyileşme nedeni-
yle olabileceği gibi, TME'in tavşanlarda beslenme
amaçlı gün boyu aktif olması ve hareket nedeniyle
çevreden yeterli vaskülarizasyonun sağlanamaması
nedeniyle de olabilir.

Maruyama ve ark.⁸, tavşan tibiasında oluşturulan de-
fekte PRF ve PRP'nin rejenerasyona etkisini karşılaştı-
rmış ve PRF'yi anlamlı olarak etkili bulmuşlardır ve
benzeri hareketsiz yapılarıdaki çalışma sonuçlarının
daha iyi olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca kemik iliği

kaynaklı kök hücrelere kıyasla, yağ dokusu kaynaklı
kök hücrelerin PRP uyarımına karşı daha düşük bir
tepkiye sahip oldukları, in vitro ve in vivo kondrojenik
farklılaşmada etkilerinin daha sınırlı olduğu bildiril-
miştir²⁰. Bu iki çalışma bulguları da çalışmamızın
sonuçlarını destekler niteliktedir.

Barındırdığı kendine has morfolojik özellikleri nede-
niyle, benzer kıkırdak dokulardan alınan otoplastlar
TME diskinin yerini tutamamaktadır. Yaşam için son
derece önemli ve bir o kadar da aktif kullanımı olan
TME'in dejenerasyonlarında onarımın sağlanabilmesi
hem klinik uygulamada hastaların iyileştirilmesinde,
hem de rejeneratif tıp alanında yeni uygulamaların
hayata geçirilmesi açısından son derece önem taşı-
maktadır. Sonuç olarak; TME hasarlarında kök hücre-
lerden zengin yağ dokusu greftlerinin PRF gibi kök
hücreleri aktive ettiği düşünülen kombinasyonlar ile,
hasarlı eklem ve bunlara ev sahipliği yapan bölge
arasında hareketsizliğin ve dolaylı olarak vaskülariz-
asyonun da korunduğu çalışmalar ile iyileşmenin
daha iyi sağlanabileceği düşünüldü.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri
Yerel Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 11.07.2018

Karar No: 2018 – 09/01

Teşekkür

Histolojik kesitlerin preparasyonuna katkıları için
Biyolog Ayşe AKBAŞ'a teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Cui D, Li H, Xu X, et al. Mesenchymal stem cells for cartilage regeneration of TMJ Osteoarthritis. *Stem Cells Int* 2017; Article ID 5979741, 11.
2. Embree MC, Iwaoka GM, Kong D, et al. Soft tissue ossification and condylar cartilage degeneration following TMJ disc perforation in a rabbit pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:629-39.
3. Huang H, Shank G, Ma L, Tallents RH, Kyrkanides S. Nerve growth factor induced after temporomandibular joint inflammation decelerates chondrocyte differentiation. *Oral Dis* 2013;19:604-10.
4. Imai H, Sakamoto I, Yoda T, Yamashita Y. A model for internal derangement and osteoarthritis of the temporomandibular joint with experimental traction of the mandibular ramus in rabbit. *Oral Dis* 2001;7:185-91.
5. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell based therapies. *Tissue Eng* 2001;7:211-28.
6. Gimble JM, Katz AJ, Bunnell BA. Adipose derived stem cells for regenerative medicine. *Circ Res* 2007;100:1249-60.
7. Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. The opportunity in perio-implantology: the PRF [in French]. *Implantodontie* 2001; 42:55-62.
8. Maruyama M, Satake H, Suzuki T, et al. Comparison of the effects of osteochondral autograft transplantation with platelet rich-plasma or platelet-rich fibrin on osteochondral defects in a rabbit model. *Am J Sports Med* 2017; 45:3280-8.

TME Bozukluklarında Yağ Grefti ve PRF

9. Kazemi D, Fakhrou A, Dizaji VM, Alishahi MK. Effect of autologous platelet rich fibrin on the healing of experimental articular cartilage defects of the knee in an animal model. *Bio-med Res Int* 2014;2014:486436.
10. Suzuki T, Bessho K, Fujimura K, et al. Regeneration of defects in the articular cartilage in rabbit temporomandibular joints by bone morphogenetic protein-2. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002;40:201-6.
11. Takafuji H, Suzuki T, Okubo Y, Fujimura K, Bessho K. Regeneration of articular cartilage defects in the temporomandibular joint of rabbits by fibroblast growth factor-2: a pilot study. *Int J Oral and Maxillofacial Surg* 2007;36:934-7.
12. Mazzetti MPV, Oliveira IS, Miranda-Ferreira R, et al. Qualitative and quantitative analysis of rabbit's fat mesenchymal stem cells. *Acta Cir Bras* 2010;25(1):24-7.
13. Laverty S, Girard CA, Williams JM, Hunziker EB, Pritzker KPH. The OARSI histopathology initiative-recommendations for histological assessments of osteoarthritis in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:53-65.
14. Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular joint disorders: A review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28(6):393-414.
15. Kalay A, Kahveci R, Kahveci Z, Halk KZ. Temporomandibular Eklem Disk Bozukluklarında Yağ Greftinin Etkisi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2018;44(3):159-66.
16. Woo CH, Kim HK, Jung GY, et al. Small extracellular vesicles from human adipose-derived stem cells attenuate cartilage degeneration. *J Extracell Vesicles* 2020;9(1): 1735249.
17. Kütük N, Baş B, Soylu E, et al. Effect of platelet-rich plasma on fibrocartilage, cartilage, and bone repair in temporomandibular joint. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:277-84.
18. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nestic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(5):1635-43.
19. Lietman SA, Miyamoto S, Brown PR, Inoue N, Reddi AH. The temporal sequence of spontaneous repair of osteochondral defects in the knees of rabbits is dependent on the geometry of the defect. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(4):600-6.
20. Xie X, Wang Y, Zhao C, et al. Comparative evaluation of MSCs from bone marrow and adipose tissue seeded in PRP-derived scaffold for cartilage regeneration. *Biomaterials* 2012;33:7008-18.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İntramedüller Çivi Uygulaması Sonrası Kırık Kaynama Problemi Olan Tibia Kırığı Vakalarında Uygulanan Farklı Dinamizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması*

Ömer Kays ÜNAL, Mirza Zafer DAĞTAŞ

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Çalışmamızda intramedüller çivi (İMÇ) uygulanan tibia kırığı vakalarında dinamik kilitleme ve kaynama gecikmesi nedeniyle ikincil dinamizasyon uygulanan vakaları kaynama süreleri yönünden karşılaştırmak amaçlanmıştır. Mayıs 2002 ile Eylül 2019 tarihleri arasında tibia kırığı nedeniyle İMÇ kullanılarak kapalı redüksiyon internal fiksasyon uygulanan 95 hasta çalışmaya alındı. Hastalar dinamizasyon tekniklerine göre 3 gruba ayrıldı. Birinci grup dinamik kilitleme yapılan hastalar, ikinci grup dinamizasyon amacıyla sadece statik vida çıkarılan hastalar, 3. grup dinamizasyon amacıyla dinamik ve statik tüm vidalar çıkarılan hastalardı. Gruplar; demografik bilgiler, sigara kullanımı, kırık tipi ve kaynama süresi açısından karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın 61'i erkek, 34'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 35 (19 – 63) idi. Hastaların ortalama takip süresi 21,3 (12 – 30) hafta idi. Grup 2'de kaynama süresinin diğer gruplara göre daha uzun olduğu görüldü. Tüm hastalar ve ayrı ayrı gruplar arasında yaş ve cinsiyet ile kırık kaynama süresi arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Tüm gruplar için sigara kullanan hastalarda kırık kaynama süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (p<0.05). Kırık tipine göre kırık kaynama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar, 12. haftadan tam kaynama gerçekleşene kadar geçen süreler açısından incelendiğinde grup 2'de istatistiksel olarak grup 3'ten daha uzun bir kaynama süresi olduğu saptandı (p<0.05). Çalışmamızın sonucunda; İMÇ uygulanan ve kaynama problemi olan vakalarda en etkili dinamizasyonun, kırık hattına uzak olan noktadan tüm vidaların çıkarılarak çivinin aksiyel yönde hareketine izin vererek sağlandığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Tibia kırıkları; Kırık sabitlemesi. İntramedüller; Kırıklar. Kaynamamış; Kırık iyileşmesi.

Comparison of Different Dynamization Techniques Applied in Cases of Tibial Fractures with Fracture Healing Problem after Intramedullary Nail Operation.

ABSTRACT

Our aim is to compare dynamic locking and secondary dynamization technics which were applied for fracture healing problems after intramedullary nail (IMN) operation for tibia fracture. Ninety-five patients who were operated with IMN for tibia fracture between May 2002 - September 2019 were included. Patients divided into three groups. Group 1 was dynamic locked, group 2 was static screws removed patients for dynamization and group 3 was all screws removed patients for dynamizations. Groups were compared according to demographics, smoking, fracture type and fracture union time. Sixty-one patients were male and 34 were female. Mean age of the patients was 35 (19-63). Mean follow-up was 21,3 (12 – 30) weeks. According to comparative analysis between group 1 and 2 and group 2 and 3 showed that fracture union time was longer in group 2 than others. There was no any statically significant relation between age, sex, fracture type and fracture union time (p>0.05). For all groups, fracture union time was longer in smoking patients than other patients (p<0.05). Analysis of groups according to interval between 12th week and fracture union time showed that group 2 had longer fracture union time than group 3(p<0.05). As a result of this study, removal of the all locking screws of IMN at the side far from fracture is most effective dynamization method for fracture healing problems after IMN operations.

Key Words: Tibial fractures; Fracture fixation. İntramedullary; Fractures. Ununited; Fracture healing.

Geliş Tarihi: 23.Eylül.2020
Kabul Tarihi:09.Kasım.2020

* Uluslararası 2. Türk Dünyası Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde (11-15 Eylül 2019, Almati – Kazakistan) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Ömer Kays ÜNAL
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Bağlarbaşı mah. Feyzullah cad. Maltepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi No:39
Maltepe – İstanbul
Tel: +90(216) 444 06 26
E-posta: omerkays@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Ömer Kays ÜNAL: 0000-0002-9445-1552
Mirza Zafer DAĞTAŞ: 0000-0001-6861-6555

Günümüzde, intramedüller çivileme (İMÇ) yöntemi uzun kemik kırıklarında artık standart bir tedavi yöntemi olmuştur. İMÇ uygulanan vakalarda rapor edilmiş olan kaynama oranı %90 seviyelerindedir^{1,2}. Ancak bazı vakalarda kaynama sürecindeki gecikmeye bağlı olarak geç kaynama ve hatta kaynamama görülebilmektedir. Yetersiz tespit, kırık hattındaki kanlanma problemleri ve enfeksiyon, kaynama problemlerinin etiolojisinde başlıca sebeplerdir³. Dinamizasyon, çivi değişimi, kemik greftleri ile birlikte kompresyon plaklama, distraksiyon osteogenezisi ve vaskülarize fibula transferi bu tip vakalarda kaynamanın uyarılması ve hızlanması için kullanılan yöntemlerdir^{3,4}. Son dönemde kaynama gecikmesi olan vakalarda trombozitten zengin plazmanın da etkili olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur⁵. Tanımlanan bu yöntemler içerisinde en basit ve düşük maliyetli olan yöntem dinamizasyondur. Dinamizasyon, kırık iyileşme sürecinde hızlanma sağlamak için sıklıkla başvurulan bir metottur. Genel tanım olarak dinamizasyon, çivi ile tübüler kemik arasında kemiğin aksiyel eksenine paralel şekilde minimal teleskopik hareket sağlanarak kırık hattında kemik dokuların birbirine temasının artması, kırık hattında kompresyon oluşması ve bu şekilde kırık kaynamasının uyarılması işlemidir^{6,7}.

Dinamizasyon, dinamik kilitleme şeklinde ilk operasyonda kırık hattına uzak olan deliklerden sadece dinamik delik kilitlenerek veya ikincil dinamizasyon olarak proksimal ve distalden statik kilitlenen çivinin ikinci bir operasyon ile kırık hattına uzak olan noktadan statik vidaların çıkarılması şeklinde ikiye ayrılmaktadır⁸. Dinamik kilitleme ile operasyon sonrası hızlı bir şekilde dinamizasyonun başladığı ve kaynama sürecinin hızlandığı ön görülmektedir. İkincil dinamizasyonda ise ilk operasyonda statik kilitlenen çivinin kaynama gecikmesi nedeniyle ikinci bir operasyon ile kırık hattına uzak olan taraftan statik vidaların çıkarılarak dinamizasyonun sağlanmasını amaçlanır^{8,9}. Bu işlem genellikle İMÇ uygulandıktan 2-3 ay sonra kırık kaynamasında gecikme gözlemlendiğinde uygulanmaktadır^{7,10,11}. Dinamizasyon sonrası başarılı kaynama oranı ile ilgili birçok çalışma olup başarı oranları oldukça değişiklik göstermekte ve %19-%82 olarak belirtilmektedir^{6,12}.

Dinamizasyon; kırık hattına en uzak statik vidaların çıkarılması olarak tanımlanırken aynı seansta dinamik vidanın çıkarılması ile ilgili net bir veri mevcut değildi. Dinamik kilitleme veya dinamizasyon amacıyla sadece statik vidaların çıkarıldığı dinamik vidanın bırakıldığı vakalar için, teorik olarak çivi üzerindeki dinamik delik içerisinden gönderilen vida rotasyonel stabiliteyi sağlarken aksiyel harekete izin verdiği kabul edilmektedir. Bazı merkezlerde dinamizasyon dinamik kilitleme olarak ilk operasyondan itibaren yapılırken kimi merkezlerde ikincil dinamizasyon olarak yapılmaktadır. Ancak dinamik kilitleme yapılan vakalar, dinamizasyon amacıyla kırık hattına uzak olan uçta sadece statik vidaların çıkarıldığı vakalar ve tüm vidaların

çıkarıldığı vakalar arasında hangi yöntemin kırık kaynamasını hızlandırması açısından daha başarılı olduğuna dair net bir veri yoktur.

Bu çalışmada amacımız, İMÇ uygulanan tibia kırığı vakalarında dinamizasyon amacıyla ilk operasyonda dinamik kilitleme yapılan, ikincil dinamizasyon amacıyla sadece statik vidaların çıkarıldığı dinamik vidanın bırakıldığı vakalar ile ikincil dinamizasyon amacıyla statik ve dinamik vidaların beraber çıkarıldığı vakaları kırık kaynama süreleri açısından karşılaştırmaktır. Çalışmamızın hipotezleri; 1) Dinamik kilitleme uygulanan vakalarda dinamizasyon yeterli değildir, 2) Dinamizasyon amacıyla sadece statik kilitleme vidalarını çıkarmak, dinamik kilitleme vidasını bırakmak, istenen dinamizasyon için yeterli olmayıp kaynama suresini uzatabilmektedir, 3) Dinamizasyon amacıyla kırık hattına uzak olan uçtaki tüm vidaların çıkarılması kaynama açısından en iyi sonucu verir.

Gereç ve Yöntem

Dinamizasyon tekniklerinin karşılaştırması amaçlanan retrospektif kohort çalışmamızda Mayıs 2002 ile Eylül 2019 tarihleri arasında tibia kırığı nedeniyle İMÇ kullanılarak kapalı redüksiyon internal fiksasyon uygulanan 256 hastasının verileri incelendi. Dahil olma ve hariç tutulma kriterlerine uyan 95 hasta çalışmaya alındı. Dahil olma kriterleri; 18-65 yaş arası olmak, tibia kırığı nedeniyle İMÇ kullanılarak opere edilmiş olmak, dinamik kilitleme uygulanmış olmak, kaynamama veya geç kaynama nedeniyle ikincil dinamizasyon uygulanmış olmak idi. Hariç tutulma kriterleri; kırık kaynamasını etkileyecek sistemik hastalığı olmak, tibia kırığının açık kırık olması, tibia diyafiz kırığı dışında aynı taraf fibula diyafiz kırığı hariç ek kırıkları olmak, operasyon bölgesinden kaynama gecikmesi veya kaynamama gibi patolojiler dışında herhangi bir sebepten dolayı yeniden operasyon geçirmiş olmak, kaynama gecikmesi veya kaynamama durumunda dinamizasyon dışındaki kırık kaynamasını hızlandıran yöntemlerin kullanılmış olması, enfeksiyon, derin ven trombozu gibi kırık bölgesini etkileyen komplikasyonlar geçirmiş olmak idi.

Cerrahi Teknik ve Takip;

Genel, spinal ya da epidural anestezi altında gerekli arıtım ve örtümü takiben diz 90° fleksiyon pozisyonunda iken, patellar tendon orta hattından olacak şekilde patella alt uçtan başlayıp tuberositas tibia da sonlanacak şekilde, yaklaşık 5 cm'lik bir insizyon uygulandı. Cilt ve cilt altı geçildikten sonra patellar tendon'a ulaşıldı ve uzunlamasına ortadan ikiye ayrıldı. İMÇ'nin ilk giriş noktasını belirlemek için skopi eşliğinde koronal düzlemde tibial krestin 3 mm medial ile sagittal düzlemde tibia eklem yüzü ve tibia anterior metafiz birleşim noktasının keşişim noktası belir-

Dinamizasyon Sonuçlarının Karşılaştırması

lendi. Awl yardımı ile diz hiperfleksiyonda posterior korteks korunarak çivi giriş yeri intramedüller yönelimli olacak şekilde hazırlandı. Skopi eşliğinde kırık hattında redüksiyon sağlanarak proksimal çivi giriş deliğinden gönderilen kılavuz teli medüller kanal boyunca gönderilerek kırık hattı geçildi. Kılavuz teli üzerinden en küçük oyucu ile başlanarak ve 0.5 mm arttırılarak ölçülen medulla çapına uygun olana kadar medulla oyma işlemi yapıldı. Oyma işleminden sonra uygun boy çivi, çivi tutucu yardımı ile proksimal delikten geçirilerek kılavuz teli boyunca gönderildi. Çivi yerleştirildikten sonra skopi yardımı ile çivi üst ucunun proksimal giriş deliğine tam yerleştiği, kırık hattında tam redüksiyonun sağlandığı, kırık hattında gap olmadığı ve distal uçta çivi alt ucu ile ayak bileği arasındaki mesafe kontrol edildi. Distal kilit vidaları medialden laterale veya anteriordan posteriora, tibia anatomik aksına dik pozisyonda, uygun kilit deliklerinden skopi eşliğinde serbest olarak yerleştirildi. Rotasyon ve redüksiyon kontrolü skopi eşliğinde yapıldıktan sonra kırık hattında gap olan vakalarda proksimalden retrograd çakma tekniği ile kırık hattına kompresyon uygulandı. Proksimal çivi giriş yerinde çivinin proksimal ucunun patellar tendonu irrite edecek şekilde çıkmadığı lateral skopi görüntüsü ile teyit edildikten sonra proksimal kilitleme çiviye bağlı tutucu üzerinden yapıldı. Çivinin proksimal ve distalden kilitlenmesi, kırığın yeri ve stabilitesine bağlı olarak kırık hattına uzak olan noktada bazı hastalara dinamik kilitleme şeklinde uygulanırken bazı hastalara statik, bazı hastalara da statik ve dinamik kilitleme kombine şekilde uygulandı. Çivinin tepe vidası uygun boyda uygulandı. Son skopi kontrolü yapıldıktan sonra insizyonlar irriga edilerek cilt altı ve cilt anatomisine uygun olarak sütüre edildi, pansuman yapıldı ve operasyon sona erdirildi.

Operasyon sonrası poliklinik kontrollerinde kırık kaynama takipleri radyolojik görüntülemelere göre vakaların RUST (The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures) skoru hesaplanarak yapıldı. RUST skorlama yöntemi kırık hattındaki tüm kortekslerdeki kallus dokusu ve kırık hattının görünürlüğü baz alınarak uygulanmaktadır. Kırığın radyoloji görüntüleri RUST skorlama yöntemi kullanılarak 4 (belirgin kaynama yok) – 12 (belirgin kaynama mevcut) arasında puanlanır (13) (Tablo I).

Tablo I. RUST değerlendirme kriterleri ve puanlama

Her korteks için puan*	Radyolojik kriterler	
	Kallus	Kırık hattı
1	Yok	Belirgin
2	Var	Belirgin
3	Var	Belirgin değil

RUST: The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures

* Herbir korteks için (anterior, posterior, medial ve lateral) ayrı ayrı puanlama yapılır. Puanların toplamına göre RUST skoru 4 (belirgin kaynama yok) ve 12 (belirgin kaynama var) arasında belirlenir.

Tüm vakaların kırık kaynama süreci bu skorlama yöntemi kullanılarak yapıldı. Takiplerde çekilen grafilerin değerlendirilmesinde RUST skorlamasında 12 puan alan vakalar tam kaynamış olarak değerlendirildi ve kaynama süresi(hafta) ilk operasyon tarihi ile 12 puan verilen grafinin çekildiği tarih aralığı olarak değerlendirildi.

Ameliyat sonrası 12. haftanın sonunda RUST skoru 12'nin altında olan hastalar kaynama gecikmesi olarak değerlendirilerek dinamizasyon operasyonu planlandı. Dinamizasyon operasyonu planlanan hastalar genel, spinal ya da epidural anestezi altında gerekli artırım ve örtümü takiben skopi eşliğinde kırık hattına uzak olan tarafta kilit vidası çıkarma işlemi uygulandı. İlk operasyonda statik veya dinamik kilitleme yapılan hastalarda vidalar tamamen çıkarılırken ilk operasyonda statik ve dinamik kombine kilitleme uygulanan hastalarda statik vidalar çıkarılıp dinamik vidalar bırakıldı (Şekil 1).



Şekil 1.

İlk ameliyatta dinamik kilitleme uygulanan hastanın anteroposterior (A) ve lateral (B), 12. hafta ikincil dinamizasyon sonrası (C) ve 16. haftada tam kaynama sonrası (D) grafileri.

Dahil edilme ve hariç tutulma kriterlerine uyan hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grup; ilk operasyonda dinamik kilitleme yapılan hastalar, 2. grup; ilk operasyondan

sonra kaynama problemi olması nedeniyle ikinci bir operasyon ile statik vidaların çıkarılıp dinamik vidanın bırakıldığı vakalar, 3. grup; ilk operasyonda sadece statik kilitleme veya dinamik kilitleme yapılan ve takiplerde kaynama problemi olması nedeniyle ikinci bir operasyon ile tüm vidaların çıkarıldığı vakalardı.

Gruplar; demografik bilgiler, sigara kullanımı ve kırık tipi ile kaynama süresi arasındaki ilişki açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm gruplar ilk operasyon ile tam kaynamanın gerçekleştiği zaman arasında geçen süre açısından incelendi. Tüm gruplar 12. hafta RUST skorları açısından karşılaştırıldı. Grup 2 ve grup 3, 12. hafta ile tam kaynama gerçekleştiği zaman arasındaki süre ve RUST skor farkı açısından da ayrıca karşılaştırıldı.

Etik kurul onayı:

Çalışmamız Helsinki Bildirgesi prensiplerine uygun olarak planlanmış ve Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 08/05/2020 tarihinde onaylanmıştır. (Sayı:2020/900/22).

İstatistiksel analiz:

Verilerin analizi için SPSS 25.0 programı kullanıldı. Demografik veriler için frekans analizi uygulandı. Karşılaştırmalı analizlerde parametrik veriler karşılandığında ki-kare testi, student t-test ve ANOVA, karşılanmadığında non-parametrik karşılıkları olan Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis analiz yöntemi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 95 hastanın 61'i erkek, 34'ü kadındır. Hastaların yaş ortalaması 35 (19-63) dir. Hastalardan 61'i (13 kadın – 48 erkek) aktif sigara içicisidir. Hastaların ortalama takip süresi 21,3 (12 – 30) haftadır. Dinamizasyon tekniklerine göre yapılan gruplamada 29 hasta grup 1'de, 35 hasta grup 2'de, 31 hasta grup 3'de yer almaktadır. Hastaların gruplara göre demografik bilgileri ve ortalama kırık kaynama süreleri tablo olarak verilmiştir (Tablo II).

Tablo II. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik bilgileri

Demografik bilgiler	Gruplar			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
Yaş ortalaması (min. – maks.)	35 (19-63)	36 (21-60)	35,5 (21-62)	35 (19-63)
Cinsiyet (K/E) (n)	16 / 26	14 / 21	4 / 14	34 / 61
Sigara kullanımı (+ / -) (n)	26 / 16	22 / 13	13 / 5	61 / 34
Kırık kaynama süresi (ort.) (min.- maks.)	13,6 (6-22)	19,6 (15-25)	16,1 (14-19)	17 (6-25)

K: Kadın, E: Erkek, min.: minimum, maks.: maksimum, ort.: ortalama

AO/OTA (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Orthopaedic Trauma Association) sınıflamasına göre 20 hasta 42-A1, 34 hasta 42-A2, 9 hasta 42-A3, 26 hasta 42-B1, 6 hasta 42-B2 grubunda yer almaktadır (Tablo III)¹⁴

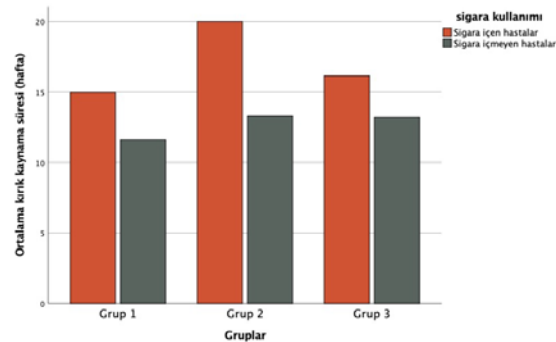
Tablo III. Kırık tipinin gruplara göre dağılımı

AO/OTA Sınıflaması (n)	Gruplar			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
42-A1	8	9	3	20
42-A2	15	13	6	34
42-A3	4	4	1	9
42-B1	11	8	7	26
42-B2	4	1	1	6

AO/OTA: Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen / Orthopaedic Trauma Association

Gruplar kırık kaynama süreleri açısından karşılaştırıldığında ortalama kırık kaynama süreleri grup 1 için 13,6 hafta (6-22 hafta), grup 2 için 19,6 hafta (15-25 hafta), grup 3 için 16,1 hafta (14-19 hafta) olarak saptandı. Grup 1 – grup 2 arasında ve grup 2 – grup 3 arasında kaynama süreleri açısından anlamlı fark saptandı ve her iki analizde grup 2'de kaynama süresinin diğer gruplara göre daha uzun olduğu görüldü ($p < 0,05$). Grup 1 ve 3 arasında grup 1 lehine fark olmasına rağmen bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bir fark değildi ($p > 0,05$).

Kaynama süresi ile yaş ve cinsiyet ilişkisine bakıldığında 40 – 60 yaş grubunda kaynama süresinin en uzun olduğu ve her iki cinsiyet için ortalama kaynama süresinin 16,4 hafta olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar ve ayrı ayrı gruplar arasında yaş ve cinsiyet ile kırık kaynama süresi arasında anlamlı istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Sigara kullanımı ile kırık kaynama süresi ilişkisi incelendiğinde, tüm gruplar için sigara kullanımının iki kat fazla olduğu ve buna paralel olarak sigara kullanan hastalarda kırık kaynama süresinin kullanmayan hastalara oranla %35 daha uzun olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$) (Şekil 2). Kırık tipine göre kırık kaynama süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).



Şekil 2.

Gruplar arasındaki sigara kullanımı ve ortalama kırık kaynama süresi ilişkisi.

Dinamizasyon Sonuçlarının Karşılaştırması

12. haftada ölçülen RUST skorları, 12. hafta ile tam kaynama gerçekleşene kadar geçen süre ve 12. haftada ve tam kaynama gerçekleştiği zaman ölçülen RUST skorları arasındaki fark tablo olarak verilmiştir (Tablo IV). Gruplar, 12. haftadan tam kaynama gerçekleşene kadar geçen süreler açısından incelendiğinde grup 2'de istatistiksel olarak grup 3'ten daha uzun bir kaynama süresi olduğu saptandı ($p < 0.05$). Grup 2 ve grup 3 arasında 12. hafta RUST skor ile kaynamanın gerçekleştiği zamanki RUST skoru arasındaki fark değerlendirildiğinde, grup 3'te RUST skor farkının daha fazla olduğu görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo IV. 12. hafta sonundaki kırık kaynama parametrelerinin gruplara göre dağılımı

Kaynama parametreleri (ort.) (min - maks.)	Gruplar			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Toplam
12. hafta RUST skorları	9,9 (5-12)	7,4 (4-10)	6 (4-10)	8,3 (4-12)
12. hafta - tam kaynama arasındaki süre	2,6 (0-10)	7,6 (3-13)	4,1 (2-7)	4,5 (0-13)
12. hafta - tam kaynama arası RUST skor farkı	2 (0-7)	4,4 (2-8)	5,9 (2-8)	3,6 (0-8)

RUST: The Radiographic Union Scale in Tibial Fractures(15), min.: minimum, maks.: maksimum, ort.: ortalama

Tartışma ve Sonuç

Literatürde dinamizasyonun uygulama şekli açısından birçok metot tanımlanmış olup birbirlerine olan üstünlükleri açısından net bir veri mevcut değildir. Genel olarak kırık hattına uzak olan noktadaki statik vidaların çıkarılması olarak tanımlanan dinamizasyon uygulamasını incelediğimiz çalışmamızda dinamik kilitleme, ikincil dinamizasyon amacıyla sadece statik vidaların çıkarılıp dinamik vidanın çıkarılmadığı ve tüm vidaların çıkarıldığı vakaların kaynama sürelerini ve bu sürelere etki eden faktörler açısından karşılaştırdık. Çalışma sonuçlarına göre ikincil dinamizasyon amacıyla kırık hattına uzak olan taraftan tüm vidaların çıkarılması kaynamanın uyarılması açısından en hızlı ve etkin yöntem olduğu saptandı. Ayrıca sigara kullanımının çivi dinamizasyon tekniğinden bağımsız olarak kırık kaynamasını negatif yönde etkilediği belirlendi.

Tibia kırıkları kaynama problemleri açısından diğer bölgelerin kırıklarına göre daha yatkın olup literatürde kapalı kırıklar için %5-%17, açık kırıklar için %40'lara varan oranlarda bildirilmektedir^{15,16}. Tibia kırığı sonrası geç kaynama veya kaynamama gibi durumlarda birçok tedavi yöntemi tanımlanmıştır. Dinamizasyon, greftleme, çivi değişimi, kompresyon plağı, eksternal fiksator uygulama bu tür uygulamalardan en sık kullanılanlardır. Her vaka için tedavi algoritması değişebilse de bu yöntemler arasında dü-

şük komplikasyon oranı, düşük maliyet ve yüksek başarı oranına sahip olan dinamizasyon sıklıkla uygulanan bir yöntemdir¹⁷.

Dinamizasyon, tanım olarak kırık hattında kırık uçlarının kemiğin aksiyel hattı boyunca hareketine izin vererek kaynamanın uyarılması olarak tanımlanmaktadır¹⁸. Dinamizasyon, en sık kırık hattına uzak olan noktadan statik vidaların çıkarılması şeklinde uygulanmaktadır. Bu uygulama sırasında dinamik vida çıkarılmamaktadır. Dinamik delikte bırakılan vida rotasyonel stabiliteyi sağlarken aksiyel harekete izin verir. Ancak dinamik vidanın dinamik delik içerisindeki konumu dinamizasyon miktarını etkilemektedir. Dinamik delikte kırık hattına yakın yerleştirilen vida kırık hattında kompresyona izin vermezken uzak yerleştirilen vidanın en fazla dinamizasyon etkisine sahip olduğu belirtilmektedir^{19,20}. Bu konu ile ilgili literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Dinamizasyon, dinamik kilitleme şeklinde, ilk operasyonda kırık hattına uzak olan noktada sadece dinamik kilitleme deliğinden kilitlenerek de uygulanabilmektedir⁹. Farklı dinamizasyon tekniklerini karşılaştırdığımız çalışmamızda dinamizasyonun kaynama problemi olan olgularda kaynamayı hızlandırma konusunda pozitif etkiye sahip olduğunu ancak dinamik kilitleme ve statik vida çıkarılıp dinamik vida bırakılarak yapılan dinamizasyonun etkinliğinin düşük olduğunu gördük.

İkincil dinamizasyon ve dinamik kilitleme ile ilgili literatürde birçok çalışma olup farklı etkinlik oranları bildirilmektedir. Khalid ve ark. yaptıkları çalışmada, İMÇ uygulaması sırasında dinamik ve statik kilitleme yapılan femur diyafiz kırığı vakaları karşılaştırılmıştır. Operasyon sonrası kırık hattında 3 mm'den fazla boşluk olan vakalarda dinamik kilitlemenin avantajlı olduğu ve statik kilitlenen vakalara göre daha hızlı bir kırık kaynaması olduğu belirtilmiştir²¹. Doksan hastanın incelendiği bir diğer çalışmada, dinamik kilitleme uygulanan vakalarda 16 haftada %100 kaynama oranı saptandığı bildirilmektedir⁹. İkincil dinamizasyon ile ilgili Perumal ve ark. yaptıkları çalışmada ikincil dinamizasyon yapılan vakalarda kaynama oranı %81,5 olarak verilirken ortalama kaynama süresinin 6 ay olduğu belirtilmektedir²². Yaptığımız çalışmada, kaynama problemi olan vakalarda dinamizasyon uygulamamızın sonucunda tüm hastalarda kaynama gözlenmiş ancak dinamizasyon tekniğine göre kaynama sürelerinde farklılıklar saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda kaynama süresi yaklaşık 4,5 ay sürdüğü gözlenmiştir.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, dinamizasyon amacıyla statik vidaların çıkarıldığı ve dinamik vidanın bırakıldığı vakalarda kaynama süresi hem dinamik kilitleme uygulanan vakalardan hem de ikinci operasyon ile tüm vidaların çıkarıldığı vakalardan daha uzun olmuştur. Dinamik kilitleme ve tüm vidalar çıkarılarak dinamizasyon uygulanan vakalar arasında kaynama süresi açısından dinamik kilitleme yapılan vakalar

lehine fark saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. İkincil dinamikasyon uygulanan gruplar kendi aralarında incelendiğinde, ikinci operasyon sonrası tüm vidaların çıkarıldığı grupta yine daha kısa sürede kaynamanın gerçekleştiği görülmektedir. Ayrıca 12. haftadaki kaynama miktarları değerlendirildiğinde tüm vidaların çıkarıldığı gruptaki kaynama miktarının daha az olduğu görüldü. Bu durum tüm vidaların çıkarılmasının kaynamanın hızlandırılması açısından en etkili yöntem olduğunu göstermektedir.

Pearson ve ark. yaptıkları meta-analiz sonucunda sigara kullanımının kaynama süresini 27,7 gün uzattığı ve kaynamama riskini 2,2 kat artırdığı saptanmıştır²³. Çalışma sonuçlarımız literatür ile uyumlu olup, sigara kullanan hastalarda kaynama süresinin kullanmayanlara oranla üçte bir oranında daha uzun olduğu görülmüştür. Ayrıca Clark ve ark. yaptıkları ve yaş'a bağlı fizyolojik değişikliklerin kırık kaynaması üzerine etkilerinin incelendiği çalışmada yaş ile birlikte kırık kaynama sürecinin negatif etkilendiği belirtilmektedir²⁴. Çalışmamızın sonuçlarına göre yaş ve cinsiyet ile kaynama süreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmanın güçlü yanları, kırık kaynama kriterinin standardize edilmiş olması ve kaynamanın değerlendirilmesi açısından oluşabilecek subjektif yorum farkının minimumda tutulmasıdır. Bir diğer özellik olarak dinamikasyon amacıyla statik vidaların çıkarıldığı ancak dinamik vidaların bırakıldığı dinamikasyon tekniğinin ayrı bir grup olarak diğer dinamikasyon teknikleri ile karşılaştırılmış olmasıdır. Böylece literatürde kaynama sürecine olan etkisi net olarak değerlendirilmemiş olan dinamik vidanın bırakılması işleminin kaynama miktarına ve süresine olan etkisi karşılaştırılabilir olarak incelenmiştir.

Çalışmanın en önemli kısıtlılığı 3 gruba da ikincil dinamikasyonun yapılmamış olması ve bu nedenden ötürü her üç grup için şartların eşit olmamasıdır. Bir diğer kısıtlılık da dinamikasyon operasyonlarının en önemli komplikasyonu olan ameliyat sonrası kısıtlılık ile ilgili hasta kayıtlarında yeterli veri olmaması nedeniyle bu açıdan hastaların değerlendirilememiş olmasıdır.

Çalışmamızın sonucunda; kırık tespiti için İMÇ uygulanan ve kaynama problemi olan vakalarda en etkili dinamikasyon metodunun, kırık hattına uzak olan noktadan statik ve dinamik tüm vidaların çıkarılarak çivinin aksiyel yönde hareketine izin vermek olduğu görülmüştür. Bu sonucun desteklenmesi için daha büyük örneklemeler üzerinde yürütülecek randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Bu çalışma herhangi bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmemiş veya bağışta bulunulmamıştır. Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ender Uğutmen'e çalışmanın analizinde ve yorumlanmasında verdiği destek için teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Maltepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu

Onay Tarihi: 08/05/2020

Karar No: 2020/900/22

Kaynaklar

1. Winquist RA, Hansen ST, Clawson DK. Closed intramedullary nailing of femoral fractures. A report of five hundred and twenty cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83(12):1912.
2. Wolinsky PR, McCarty E, Shyr Y, Johnson K. Reamed intramedullary nailing of the femur: 551 cases. *J Trauma.* 1999;46(3):392-9.
3. Gelalis ID, Politis AN, Arnaoutoglou CM, Korompilias AV, Pakos EE, Vekris MD, et al. Diagnostic and treatment modalities in nonunions of the femoral shaft. A review. *Injury.* 2012;43(7):980-8.
4. Lai D, Chen CM, Chiu FY, Chang MC, Chen TH. Reconstruction of juxta-articular huge defects of distal femur with vascularized fibular bone graft and Ilizarov's distraction osteogenesis. *J Trauma.* 2007;62(1):166-73.
5. Aksekili Mae, Işık Ç, Çay N, Gürsoy S, Şimşek Me, Bozkurt M. Uzun Kemiklerin Diafizel Kırıklarının Gecikmiş Kaynamasında Platelet-Rich Plasma Uygulanmasının Etkileri. *Bozok Tıp Dergisi.* 2016;6(1):1-6.
6. Wu CC, Shih CH. Effect of dynamization of a static interlocking nail on fracture healing. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie Can J Surg.* 1993;36(4):302-6.
7. Kempf I, Grosse A, Beck G. Closed locked intramedullary nailing. Its application to comminuted fractures of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Jun;67(5):709-20.
8. Sankara rao P, Kiran kumar P, Choppara S, Deshpande S, Shankara rao Mch Orthopaedics Professor DM. Dynamization For Delayed & Non-Union Fractures Of Femur Shaft. *Int. j. orthop. traumatol. surg. sci.* 2017;3(2)614-616
9. Badami RN, Purohit S, Resident S. Dynamically locked intramedullary interlocking nail for fracture shaft of tibia: An effective surgical protocol with minimal complications. *Indian J Orthop.* 2018;4(1):41-43
10. Klemm K, Schellmann WD. Dynamic and static locking of the intramedullary nail. *Monatsschr Unfallheilkd Versicher Ver-sorg Verkehrsmed.* 1972 Dec;75(12):568-75.
11. Brumback RJ. The rationales of interlocking nailing of the femur, tibia, and humerus: An overview. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Mar;(324):292-320.
12. Dagrenat D, Moncade N, Cordey J, Rahn BA, Kempf I, Perren SM. Effects of the dynamization of static bolt nailing. In vivo experimentation. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1988;74 Suppl 2:100-4.
13. Kooistra BW, Dijkman BG, Busse JW, Sprague S, Schemitsch EH, Bhandari M. The radiographic union scale in tibial fractu-

Dinamizasyon Sonuçlarının Karşılaştırması

- res: Reliability and validity. *J Orthop Trauma*. 2010 Mar;24 Suppl 1:S81-6.
14. Müller ME, Koch P, Nazarian S, Schatzker J. The Classification of Diaphyseal Fractures. In: Müller EM (eds.) *The Comprehensive Classification of Fractures of Long Bones*. Berlin Heidelberg: Springer; 1990. 12-13
 15. Hak DJ. Management of aseptic tibial nonunion. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011 Sep;19(9):563-73.
 16. Litrenta J, Tornetta P, Vallier H, Firoozabadi R, Leighton R, Egol K, et al. Dynamizations and Exchanges: Success Rates and Indications. *J Orthop Trauma*. 2015 Dec;29(12):569-73.
 17. Vaughn J, Gotha H, Cohen E, Fantry AJ, Feller RJ, van Meter J, et al. Nail dynamization for delayed union and nonunion in femur and tibia fractures. *Orthopedics*. 2016 Nov 1;39(6):1117-1123.
 18. Omerovic D, Lazovic F, Hadzimehmedagic A. Static or dynamic intramedullary nailing of femur and tibia. *Med Arch*. 2015 Apr;69(2):110-3.
 19. Wu CC, Shih CH. A small effect of weight bearing in promoting fracture healing. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1992;112(1):28-32.
 20. Taglang G. The Operative Technique for the Latest Generation Gamma Nail (the Gamma3). In: Leung KS. et al. (eds) *Practice of Intramedullary Locked Nails*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2006 133-137
 21. Khalid M, Hashmi I, Rafi S, Shah MI. Dynamization Versus Static Antegrade Intramedullary Interlocking Nail In Femoral Shaft Fractures. *J Surg. Pak. Int*. 2015; 20 (3): 76-81
 22. Perumal R, Shankar V, Basha R, Jayaramaraju D, Rajasekaran S. Is nail dynamization beneficial after twelve weeks – An analysis of 37 cases. *J Clin Orthop Trauma*. 2018 Oct-Dec;9(4):322-326.
 23. Pearson RG, Clement RGE, Edwards KL, Scammell BE. Do smokers have greater risk of delayed and non-union after fracture, osteotomy and arthrodesis? A systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Nov 14;6(11):1-10.
 24. Clark D, Nakamura M, Miclau T, Marcucio R. Effects of Aging on Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec; 15(6): 601–608.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Alt ve Üst Ekstremitte Damar Yaralanmaları: On İki Yıllık Deneyimimiz

Atıf YOLGÖSTEREN, Mustafa YALÇIN, İrem İris KAN, Mustafa TOK,
Işık ŞENKAYA SİĞNAK, Murat BİÇER

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Ekstremitte damar yaralanması nedeniyle merkezimize başvuran hastaları değerlendirme protokollerimizi, tedavi yöntemlerimizi ve sonuçlarımızı literatür eşliğinde retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık. Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde periferik damar yaralanması nedeniyle ameliyat edilen hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, yaralanma ile ameliyata alınma arasında geçen süre, preoperatif değerlendirme bilgileri, yaralanan damar segmentleri, yaralanma mekanizmaları, damar onarım teknikleri, postoperatif erken dönem ve 30. günde ki kontrol bilgileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya 102 hasta dahil edildi (%9.8'i kadın, %90.2'si erkek; yaş ortalaması 28.9). Hastaların 28'si ateşli silah yaralanması (%27.4), 37'si delici-kesici alet yaralanması (%36.3), 37'si künt yaralanmaydı (%36.3). Hastaların iskemi süreleri 1-8 saati. Seksen dört hastaya otojen greft ile (vena safena magna) baypas (%82.4), 7 hastaya PTFE sentetik ringli damar grefti ile baypas (%6.8), 10 hastaya uç-uca anastomoz, 1 hastaya da safen ven greftiyle patch-plast yapıldı (%1). Yirmi iki hastaya fasyatomi açıldı (%21.5). Beş hastaya amputasyon uygulandı (%4.9). İki hasta ex oldu (%1.9). Ekstremitte damar yaralanmalı hastaları değerlendirme ve tedavi protokollerimiz ile cerrahi sonuçlarımız literatürdekilerle benzerlik göstermektedir Periferik damar yaralanmalarında mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için multidisipliner yaklaşımın, hızlı tanı ve tedavinin en önemli faktörler olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca preoperatif görüntüleme gereken hastalarda ilk tercihin BT anjiyografi olması gerektiğini, damar onarımında mümkün olan tüm hastalarda otojen greft kullanılmasının en doğru yaklaşım olduğunu ve uzun süreli iskemilerde amputasyon oranlarını düşürmek için fasyatomi yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Damar yaralanması. Amputasyon. Fasyatomi.

Lower and Upper Extremity Vascular Injuries: Our 12-Year Experience

ABSTRACT

We aimed to retrospectively evaluate our evaluation protocols, treatment methods and results of patients admitted to our center with limb vascular injury in the light of the literature. Age and gender information of patients who were operated for peripheral vascular injury between January 2007 and December 2019 in Uludağ University Faculty of Medicine Cardiovascular Surgery Clinic, time between injury and operation, preoperative evaluation information, injured vessel segments, injury mechanisms, vessel repair techniques, early postoperative period, and control data on the 30th day were retrospectively analyzed. 102 patients were included in the study (9.8% female, 90.2% male; mean age 28.9). Twenty-eight of the patients were gunshot wounds injury (27.4%), 37 were sharp object injurie (36.3%), 37 were blunt injuries (36.3%). The ischemia times of the patients were 1-8 hours. Eighty-four patients underwent bypass with autogenous graft (vena saphena magna) (82.4%), 7 patients with PTFE synthetic ringed vein graft (6.8%), 10 patients underwent end-to-end anastomosis, 1 patient was performed patch-plasty with saphenous vein graft (%). one). Fasciotomy was performed in 22 patients (21.5%). Amputation was performed in five patients (4.9%). Two patients died (1.9%). Our evaluation and treatment protocols for patients with extremity vascular injury and our surgical results are similar to those in the literature. We think that multidisciplinary approach, rapid diagnosis and treatment are the most important factors in reducing mortality and morbidity rates in peripheral vascular injuries. In addition, we think that CT angiography should be the first choice in patients who require preoperative imaging, that the use of autogenous grafts is the most appropriate approach in all possible patients in vascular repair, and fasciotomy should be performed to reduce amputation rates in long-term ischemia.

Key Words: Vascular injury. Amputation. Fasciotomy.

Geliş Tarihi: 23.Ekim.2020
Kabul Tarihi:09.Kasım.2020

Dr. Atıf YOLGÖSTEREN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0505 310 33 33
E-posta: atif@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Atıf YOLGÖSTEREN: 0000-0002-4467-3915
Mustafa YALÇIN: 0000-0003-0134-3163
İrem İris KAN: 0000-0002-1600-9531
Mustafa TOK: 0000-0001-9656-537X
Işık ŞENKAYA SİĞNAK: 0000-0001-8813-4481
Murat BİÇER: 0000-0002-9011-2609

Damar yaralanmaları travma hastalarında mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli etkidir¹. Ekstremitelerde daha sık görülmektedir ve erkeklerde görülme oranı kadınlara göre daha yüksektir. Ekstremitelerde yaralanmalarının %50-60'nın femoral veya popliteal arterde, %30'nun brakial arterde ve %10-20'sinin diğer damarlarda görüldüğü belirtilmektedir². Oluş mekanizmalarına göre bu yaralanmalar penetran (ateşli silah ile veya delici-kesici alet ile) veya künt mekanizmalarla olmaktadır. Penetran yaralanmalar daha sık görülmektedir ve daha iyi prognoza sahiptir. Künt yaralanmalar daha az görülmeyle birlikte yüksek mortalite ve amputasyon oranları ile ilişkilidir³.

Ekstremitelerde damar yaralanmalarında iyi prognoz için en önemli faktör yaralanma anından tedavi başlayana kadarki zamanda hızlı ve doğru kararlarla sürecin yönetilmesidir. Geçmişte ekstremitelerde damar yaralanmalarında ekstremitede kaybı %30-70 iken günümüzde resüsitasyon protokollerinde, tanı koyma tekniklerinde, cerrahi tekniklerde ve postoperatif yönetimdeki gelişmeler sayesinde bu oranlar penetran yaralanmalarda %0.5-4'e, künt yaralanmalarda %6-20'ye kadar düşmüştür⁴. Tüm bunlara rağmen ekstremitelerde travmalarında prognozu belirleyen en önemli etken hala damar yaralanmalarıdır.

Biz çalışmamızda damar yaralanması nedeniyle merkezimize başvuran hastaları değerlendirme protokollerimizi, tedavi yöntemlerimizi ve sonuçlarımızı literatür eşliğinde retrospektif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde periferik (alt ve üst ekstremitelerde) damar yaralanması nedeniyle ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (tarih: 12 Şubat 2019; karar no: 2019-3/21). Hastaların yaş ve cinsiyet bilgileri, yaralanma ile ameliyata alınma arasında geçen süre, preoperatif değerlendirme bilgileri, yaralanan damar segmentleri, postoperatif erken dönemde ve 30. günde ki kontrol bilgileri incelendi. Yaralanma mekanizması, damarın yaralanma şekli ve damar onarım teknikleri sınıflandırıldı:

1. Yaralanma mekanizması: Ateşli silah, delici-kesici ve künt
2. Damarın yaralanma şekli: Transeksiyon, laserasyon ve intimal hasar
3. Damar onarım tekniği: Otojen ven grefti, polytetrafluoroethylene (PTFE) sentetik damar grefti, uçuca anastomoz ve patch-plasti

Operasyon sırasında kaybedilen hastalar ile 30. gün kontrol bilgileri olmayan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bulgular

Çalışmaya 102 hasta dahil edildi. Hastaların 10'u kadın (%9.8), 92'si erkekti (%90.2) ve yaş ortalaması 28.9 idi (1-74 yaş). Hastaların büyük çoğunluğu 18-40 yaş erkekti. Yaralanma ile ameliyata alınma arasında geçen süre 1-8 saatti.

Hastaların 28'si ateşli silah yaralanması (%27.4), 37'si delici-kesici alet yaralanması (%36.3), 37'si künt yaralanmaydı (%36.3). Hastaların 56'sında (%55) alt ekstremitelerde yaralanması, 46'sında (%45) üst ekstremitelerde yaralanması vardı. Yirmi sekiz hastada (%27.5) eş zamanlı ven yaralanması vardı. Alt ve üst ekstremitelerde yaralanan derin venler ameliyattaki bulgularla değerlendirilerek yaralanma şekline göre uygun tekniklerle onarıldı. Üst ekstremitelerde ve alt ekstremitelerde yaralanan yüzeysel venler bağlandı. Yaralanan damar lokalizasyonları Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I. Yaralanan damar lokalizasyonları

Yaralanan Damar	Arter		Arter+Ven		Total	
	n	%	n	%	n	%
Alt ekstremitelerde	38	37,3	18	17,6	56	55
CFA	2	2,0	1	1,0	3	2,9
PFA	0	0,0	1	1,0	1	1
SFA	12	11,8	11	10,8	23	22,5
PA	14	13,7	5	4,9	19	18,6
ATA ve/veya ATP	4	3,9	0	0,0	4	3,9
SFA ve ATA	1	1,0	0	0,0	1	1
CFA+ATA	2	2,0	0	0,0	2	2
CFA+PFA	2	2,0	0	0,0	2	2
CFA+PA	1	1,0	0	0,0	1	1
Üst ekstremitelerde	36	35,3	10	9,8	46	45
Aksiller arter	3	2,9	4	3,9	7	6,9
Brakiyal arter	32	31,4	5	4,9	37	36,3
Brakiyal ve radyal arter	1	1,0	1	1,0	2	2
Toplam	74		28		102	

CFA: Common femoral arter; PFA: Profunda femoral arter; SFA: Süperfişiyal femoral arter; PA: Popliteal arter; ATA: Arteria tibialis anterior; ATP: Arteria tibialis posterior

Güçlü bulgulara sahip (distal nabız yokluğu, ilerleyen veya pulsatil hematoma, üfürüm veya trill, aktif kanama, distal kritik iskemi bulguları) tüm hastalar ek tetkik yapılmadan acil ameliyata alındı. Hemodinamisi bozuk ve hemoglobini düşük hastalarda turnike veya kompresyonla kanama kontrol altına alınıp hemodinamisinin düzelmesi ve hemoglobinin yükselmesi sağlandıktan sonra yaralanma bölgesi explore edildi. Zayıf bulgulara sahip (kontralateral ekstremitelere göre azalmış nabız, büyük non-pulsatil hematoma, nörolojik defisit, olay yerinde büyük kanama, yüksek riskli ortopedik travma) hastalara fizik muayeneye ek

Periferik Damar Yaralanmaları

olarak bilgisayarlı tomografik (BT) anjiyografi yapıldı. Kontrast alması kontrendike olan az sayıda hastaya doppler ultrasonografi (USG) yapıldı. BT anjiyografi veya doppler USG ile tanı konulduktan sonra hastalar ameliyata alındı. Tüm hastalara preoperatif ve postoperatif antibiyotik profilaksisi yapıldı.

Damar onarımı öncesi tüm hastalara 100 Ü/kg intravenöz standart heparin yapıldı. Tüm hastalarda Fogarty katater ile damarın proksimaline ve distaline trombektomi yapıldı. Damarın yaralanma şekline ve operasyon bulgularına göre onarım tekniğine karar verildi. Buna göre; 84 hastaya otojen greft ile (vena safena magna) baypas/interpozisyon (%82.4), 7 hastaya PTFE sentetik ringli damar grefti ile baypas/interpozisyon (%6.8), 10 hastaya uç-uca anastomoz (%9.8), 1 hastaya da safen ven greftiyle patch-plasti yapıldı (%1). Tüm hastalara postoperatif erken dönemde oral asetil salisilik asit ile subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin, uzun dönemde ise oral asetil salisilik asit verildi. Yaralanma mekanizması ve damarın yaralanma şekline göre damar onarım teknikleri Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II. Yaralanma şekli ve yaralanma mekanizmasına göre damar onarım teknikleri

		Otojen greft ile bypass		PTFE sentetik greft ile bypass		Uç-uca anastomoz		Patch plasty	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Yaralanma şekli	Transeksiyon	62	60,8	3	2,9	5	4,9	0	0,0
	Laserasyon	15	14,7	4	3,9	5	4,9	1	1,0
	İntimal hasar	7	6,9	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Toplam	84	82,4	7	6,8	10	9,8	1	1,0
Yaralanma mekanizması	Ateşli silah	25	24,5	3	2,9	0	0,0	0	0,0
	Delici-Kesici	24	23,5	2	2,0	10	9,8	1	1,0
	Künt	35	34,3	2	2,0	0	0,0	0	0,0
	Toplam	84	82,4	7	6,8	10	9,8	1	1,0

PTFE: Polytetrafluoroethylene

Ateşli silahla yaralanan 5 hastaya (%4.9), delici-kecisici aletle yaralanan 4 hastaya (%3.9) ve künt yaralanması olan 13 hastaya (%12.7) kompartman sendromu nedeniyle fasyotomi açıldı (toplam 22 hasta, %21.5). Otuz bir hastaya (%30.3) sinir yaralanması nedeniyle sinir onarımı yapıldı. Yaygın kas nekrozu ve enfeksiyon nedeniyle künt travması olan 3 hastada diz altı bacak, 2 hastada kol amputasyonu yapıldı (%4.9). Postoperatif takipte 1 hasta enfeksiyona bağlı sepsis nedeniyle, 1 hasta da akut böbrek yetmezliği nedeniyle ex oldu (%1.9).

Alt ekstremitte yaralanması olan hastaların postoperatif 30.günde yapılan kontrollerinde ateşli silahla yaralanan 2 hastada, delici-kesici aletle yaralanan 1 hastada ve künt yaralanması olan 2 hastada 700-1000 metrede başlayan kladikasyon şikayeti vardı (%4.9). Bu hastala-

ra yapılan dijital subtraksiyon anjiyografide (DSA) kollateraller yoluyla bacak distal akımı iyi olduğu ve iskemi bulguları olmadığı için medikal tedavi ile takip edilmesine karar verildi. Üst ekstremitte yaralanması olan hastaların 30.gündeki kontrollerinde vasküler açıdan sorun görülmedi.

Tartışma ve Sonuç

Damar yaralanmaları tüm travma hastalarının %1-3'ünde görülmesine rağmen bu hastaların kötü prognozundan sorumlu en önemli etkidir. Ayrıca tüm damar yaralanmalarının %30-70'inden ekstremitte damarları sorumludur^{1,5}. Bu bölgelerdeki yaralanmalar ekstremitte dışındaki damar yaralanmalarına kıyasla daha düşük mortalite oranlarına sahipken yüksek morbidite ile ilişkilidirler⁶. Ekstremitte damar yaralanmaları genç erkeklerde daha sık görülmektedir^{2,7}. Bizim hastalarımızın çoğunluğunu da genç erkekler oluşturmaktaydı.

Bu tür yaralanmalarda ilk hedef hastanın hayatını kurtarmak, ikinci hedef ise ekstremitteyi kurtarmaktır. Hastayla ilk karşılaşan sağlık ekibinin ilk müdahalesinden damar onarımı sonrası takip sürecine kadarki tüm evreler bağımsız olarak bu hastaların prognozunu belirlemektedir. Kompresyon veya turnikeyle kanamayı engelleyip hemodinamiyi düzeltmeye yönelik girişimler sonrası hızlı bir şekilde tedavi aşamasına geçilmesi ekstremitenin kurtarılması için hayati öneme sahiptir. Turnike kullanımı bazı araştırmacılar tarafından tartışılmasına rağmen yakın zamanda yapılan birçok çalışma turnike kullanımını destekleyen sonuçlar göstermektedir. Inaba K. ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hemodinamiyi bozan ekstremitte kanamalarında damar onarımına kadar geçen sürede 2 saate kadar turnike kullanımının ekstremitte kaybına yol açmadığını belirtmişlerdir⁷. Savaş sırasında ekstremitte damar yaralanması olan 455 askerle yapılan bir savaş cerrahisi çalışmasında turnike kullanımının amputasyon ve mortaliteyi etkilemediği, kabul edilebilir oranda sinir hasarına yol açtığı bildirilmiştir⁸. Biz acil serviste gördüğümüz aktif kanamalı tüm hastalarda cerrahi eksplorasyona kadar geçen sürede kompresyon veya turnikeyle kanamayı kontrol altına aldık. Eksplorasyon sırasında kontrol edilmesi zaman alacak bir kanama olması ihtimaline karşı replasman tedavisi ile hemodinami ve hemoglobin seviyesi optimum düzeye geldikten sonra ameliyata başladık.

Araştırmacıların birçoğu periferik damar yaralanmalarında hızlı ve doğru karar verebilmek için hastaları 'güçlü bulgulara sahip' ve 'zayıf bulgulara sahip' şeklinde muayene bulgularına göre sınıflandırmaktadırlar. Buna göre güçlü bulguları olan hastaların acil ameliyata alınması gerektiği, zayıf bulgulara sahip hastalarda ise gerektiğinde ek tetkiklerle damar yaralanmasının doğrulanması gerektiği önerilmekte-

dir^{1,10,11}. Biz ekstremitte damar yaralanması olan tüm hastalarımızı bu protokole göre değerlendirerek tedavimizi belirledik. Bununla birlikte travma hastalarının yalnızca %10'nun güçlü bulgulara sahip olması ve damar yaralanmalı bazı hastaların asemptomatik olması nedeniyle tüm travma hastalarının damar yaralanması açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz¹².

Ekstremitte damar yaralanmalarının %60-70'i penetran (ateşli silah veya delici-kesici alet ile) mekanizmalarla meydana gelmektedir^{1,2,13}. Bizim hastalarımızın da yaklaşık %65'inde penetran yaralanma mevcuttu. Penetran yaralanmalarda klinik bulgular tanı koymak için genellikle yeterli olmaktadır. Künt damar yaralanmaları ise nadir görülmeyle birlikte daha kötü prognozla seyretmektedir. Künt travmaların genellikle multitravmayla birlikte olması, tanı konulmada gecikme olması, eşlik eden sinir yaralanması ve uzun damar segmentini etkilemesi kötü prognozun sebepleri arasında sayılabilir^{10,14}. Bu nedenle özellikle klinik bulgu vermeyen künt travma hastalarında görüntüleme yöntemleri önem kazanmaktadır. Literatürdeki bazı çalışmalarda zayıf bulguları olan hastalarda anlebrakial indeks'in (ABI) ≥ 0.9 olmasının damar yaralanmasını ekarte etmek için yeterli olduğu belirtilmektedir^{15,16}. Fakat olası bir periferik arter hastalığı veya medial kalsinozis gibi durumlarda ABI'nin güvenilirliği azalmaktadır. Bu nedenle biz klinik bulgularla tanı koyamadığımız hastalarda ilk olarak BT anjiyografiyi tercih ettik. Son yıllarda bu konuyla ilgili çalışmalar da bu tür hastalarda BT anjiyografinin standart kullanıma girdiğini rapor etmektedir^{17,18}.

Literatürde ki çalışmalar damar çevresinin %25'inden fazlasında yaralanma olduğunda (laserasyon varlığında bile) distal emboli riskinin yüksek olduğunu, bu nedenle bu durumlarda onarım öncesinde mutlaka embolektomi/tombektomi yapılması gerektiğini göstermektedir^{19,20}. Biz hastalarımızın hepsinde Fogarty katater ile yaralanan damarın proksimal ve distaline trombektomi yaptıktan sonra damar onarımını yaptık. Periferik damar yaralanmalarında onarım tekniği ameliyat sırasındaki bulgulara göre karar verilmesi gereken bir konudur. Bazı araştırmacılar 2 cm'den küçük defektlerde uç-uca anastomozu önerirlerken, bazıları ise 2 cm'den küçük defektlerde bile uç-uca anastomozun damarda gerginliğe yol açabileceğini, otojen greftle baypas/interpozisyon yapılması gerektiğini savunmaktadırlar²¹. Uç-uca anastomoz yapılamayacak yaralanmalarda otojen greft (sıklıkla vena safena magna) ile baypas/interpozisyon birçok cerrah tarafından kabul görmüş standart bir yaklaşımdır. Otojen greftlerin açık kalma sürelerinin uzun olması ve enfeksiyona dirençli olması bu yaklaşımın temel sebepleridir^{16,19,21}. Kullanıma uygun otojen greft bulunamadığında, safen ven grefti ile ilgili çap uyumsuzluğu olduğunda veya ameliyat süresinin uzatılmaması gereken hastalarda PTFE sentetik ringli greftler 2. en sık tercih edilen

greftlerdir. Özellikle esnek yapılı PTFE greftlerin enfeksiyona dirençlerinin iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur²². Biz hastalarımızın %82.4'ünde damar onarımını safen ven greft baypas/interpozisyon ile yaptık. Damar onarım tekniklerinde ki oranlarımız literatürdeki oranlarla benzerdir.

Damar onarımının geciktiği hastalarda onarım sonrası reperfüzyon hasarına bağlı kompartman sendromu sık karşılaşılan bir tablodur. Bu hastalarda fasyatomi açılması ekstremitenin kurtarılması için en önemli müdahaledir. Hatta bazı araştırmacılar 6 saatten uzun iskemi süresinde profilaktik olarak fasyatomi açılmasını önermektedirler^{11,23}. Fasyatominin gerektiği hastalar genellikle künt yaralanması olan ve damar onarımının geciktiği hastalardır. Biz 22 hastamıza (%21.5) fasyatomi açtık. Bunların 13 tanesi künt yaralanması olan hastalardı. Altı hastamıza iskemi süresi 6-8 saat olduğu için profilaktik olarak fasyatomi açtık.

Ekstremitte damar yaralanmalarının en korkulan sonuçlarından birisi ekstremitte kayıbdır. Tedavinin gecikmesi, künt travma, popliteal arter yaralanması ve eşlik eden ven ve sinir yaralanması amputasyon riskini arttıran faktörlerdir^{23,24}. Jason D. ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada künt popliteal arter yaralanmasının ve PTFE greft kullanımının amputasyon riskini anlamlı şekilde arttırdığını belirtmektedirler²⁵. Postoperatif dönemde yaygın kas nekrozu ve şiddetli enfeksiyon gelişen 5 hastamıza amputasyon yapılmak zorunda kalındı. Bunlardan 3'ü künt popliteal yaralanması olan, 2'si künt aksiller-brakial arter yaralanması olan hastalardı.

Sonuç olarak, alt ve üst ekstremitte damar yaralanması olan hastaları değerlendirme ve tedavi protokollerimiz ile sonuçlarımız literatürdekilerle benzerlik göstermektedir. Bu tür hastalarda mortalite ve morbidite oranlarını azaltmak için multidisipliner yaklaşımın, hızlı tanı ve tedavinin en önemli faktörler olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca preoperatif görüntüleme gereken hastalarda ilk tercihin BT anjiyografi olması gerektiğini, damar onarımında mümkün olan tüm hastalarda otojen greft kullanılmasının en doğru yaklaşım olduğunu ve uzun süreli iskemilerde amputasyon oranlarını düşürmek için fasyatomi yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 12.02.2019

Karar No: 2019 - 3/21

Kaynaklar

1. Feliciano DV, Moore FA, Moore EE, et al. Evaluation and management of peripheral vascular injury. Part 1. Western trauma association/critical decisions in trauma. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 2011;70(6):1551-6.

Periferik Damar Yaralanmaları

- Frykberg ER, Schinco MA. Peripheral vascular injury. In: Feliciano DV, Mattox KL, Moore EE, eds. *Trauma*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2008:941–971.
- Baker AC, Clouse WD. Upper extremity and junctional zone injuries. *Rich's Vascular Trauma*. 2016. p. 149–167
- Mullenix PS, Steele SR, Andersen CA, et al. Limb salvage and outcomes among patients with traumatic popliteal vascular injury: an analysis of the National Trauma Data Bank. *J Vasc Surg* 2006;44(1):94–100.
- Dorlac WC, DeBakey ME, Holcomb JB, et al. Mortality from isolated civilian penetrating extremity injury. *J Trauma* 2005;59(1):217–22.
- Tan TW, Joglar FL, Hamburg NM, et al. Limb outcome and mortality in lower and upper extremity arterial injury: a comparison using the National Trauma Data Bank. *Vasc Endovascular Surg* 2011;45(7):592–7.
- DuBose JJ, Savage SA, Fabian TC, et al. AAST PROOVIT Study Group. The American Association for the Surgery of Trauma PROspective Observational Vascular Injury Treatment (PROOVIT) registry: multicenter data on modern vascular injury diagnosis, management, and outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015 Feb;78(2):215–22
- Inaba K, Siboni S, Resnick S, et al. Tourniquet use for civilian extremity trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;79(2):232–7.
- Kauvar DS, Miller D, Walters TJ. Tourniquet use is not associated with limb loss following military lower extremity arterial trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018;85(3):495–9.
- Callcut RA, Mell MW. Modern advances in vascular trauma. *Surg Clin North Am*. 2013;93(4):941–61.
- Asensio JA, Kuncir EJ, Garcia-Nunez LM, et al. Femoral vessel injuries: analysis of factors predictive of outcomes. *J Am Coll Surg* 2006;203(4):512–20.
- Sekharan J, Dennis JW, Veldenz HC, et al. Continued experience with physical examination alone for evaluation and management of penetrating zone 2 neck injuries: Results of 145 cases. *J Vasc Surg*. 2000;32(3):483–9.
- Slama R, Villaume F. Penetrating Vascular Injury: Diagnosis and Management Updates. *Emerg Med Clin North Am*. 2017 Nov;35(4):789–801
- Baker WE, Wassermann J. Unsuspected vascular trauma: blunt arterial injuries. *Emerg Med Clin North Am*. 2004 Nov;22(4):1081–98.
- Sadjadi J, Cureton EL, Dozier KC, Kwan RO, Victorino GP. Expedited treatment of lower extremity gunshot wounds. *J Am Coll Surg*. 2009; 209:740–745
- Harkin DW, Dunlop DM. Vascular trauma. *Surg (United Kingdom) [Internet]*. 2018;36(6):306–13
- Colip CG, Gorantla V, LeBedis CA, et al. Extremity CTA for penetrating trauma: 10-year experience using a 64-detector row CT scanner. *Emerg Radiol* 2017; 223: 24
- Patterson BO, Holt PJ, Cleanthis M, et al. London Vascular Injuries Working Group. Imaging vascular trauma. *Br J Surg*. 2012 Apr;99(4):494–505
- Ivatury RR, Anand R, Ordonez C. Penetrating extremity trauma. *World J Surg* 2015;39(6):1389–96.
- Feliciano DV, Moore EE, West MA, et al. Western Trauma Association critical decisions in trauma: evaluation and management of peripheral vascular injury, part II. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Sep;75(3):391–7.
- Teixeira PGR, DuBose J. Surgical Management of Vascular Trauma. *Surg Clin North Am*. 2017 Oct;97(5):1133–1155.
- Back MR. Local complications: graft infections. In: Cronenwett J, Johnston KW, editors. *Rutherford's vascular surgery*. 8th edition. Atlanta (GA): Elsevier Press; 2014. p. 654–72.
- Callcut RA, Acher CW, Hoch J, et al. Impact of intraoperative arteriography on limb salvage for traumatic popliteal artery injury. *J Trauma* 2009;67(2):252–7
- Scalea TM, DuBose J, Moore EE et al (2012) Western Trauma Association critical decisions in trauma: management of the mangled extremity. *J Trauma Acute Care Surg* 72(1):86–93
- Sciarretta JD, Macedo FIB, Otero CA, et al. Management of traumatic popliteal vascular injuries in a level I trauma center: A 6-year experience. *Int J Surg*. 2015;18:136–41

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

Muhammed Fatih SAĞIROĞLU¹, Murat ÇALAPKULU², Macit GÜLTEN³

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniği, Ankara.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması mortalite ve morbidite oranı oldukça yüksek olan acil bir durumdur. Bu çalışmamızda hastanemize üst GİS kanaması ile başvuran hastaların demografik özellikleri, klinik bulguları, başvuru şikayetleri, hemodinamik bulguları, komorbid hastalıkları, ilaç kullanım öyküleri, endoskopik bulguları, eritrosit süpsansiyon (ES) replasman sayıları, yatış günleri ile ilgili güncel veri elde etmek ve literatürle karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışma Ocak 2012-Aralık 2017 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümüne başvuran endoskopi yapılan ve üst GİS kanama tanısı konulan 300 hasta üzerinde retrospektif olarak yapıldı. Hastaların dosyaları hastane arşivinden tarandı. Hastaların yaş ortalaması 61,80±17,18 olarak saptandı. Hastaların %63'ü erkek %37'si kadındı. Hastaların en sık başvuru nedeni %37 ile melena olarak saptandı. Hastaların %84,3'üne eşlik eden komorbid bir hastalık vardı. En sık komorbid hastalık %42,7 ile hipertansiyondur. Hastaların %51,3'ü kanamaya yatkınlık yaratan bir ve daha fazla ilaç kullanmaktaydı, bu ilaçlardan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ) ve asetil salisilik asit (ASA) kullanımı belirgin şekilde fazla olduğu saptandı. Hastaların %43,4'ünde peptik ülser (%24,7'sinde duodenal ülser; %18,7'sinde mide ülseri), %28'inde gastroözofagial varis kanaması, %9'unda gastrit (eritematöz/eroziv), %7,7'sinde özofajit/özofagus ülseri, %5,7'sinde malign ülser-kitle saptandı. Duodenal ülser erkeklerde daha sık saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda üst GİS kanamasının en sık nedeni olarak peptik ülser kanaması saptandı. Özellikle ileri yaş, erkek cinsiyet, ASA ve NSAİİ kullanımı üst GİS kanamasında artmış bir risk faktörü olarak saptandı.

Anahtar Kelimeler: Üst gastrointestinal sistem kanaması. Etiyoloji. Peptik ülser. Endoskopi. Varis kanaması.

Retrospective Evaluation of Acute Upper Gastrointestinal System Bleeding Patients Admitted to Gastroenterology Clinic

ABSTRACT

Upper gastrointestinal system (GIS) bleeding is an emergency with a high mortality and morbidity rate. In this study, it was aimed to obtain current data on demographic features, clinical findings, application complaints, hemodynamic findings, comorbid diseases, drug use histories, endoscopic findings, ES replacement numbers, hospitalization days of patients admitted to our hospital with upper GIS bleeding. This study was performed retrospectively on 300 patients who were admitted to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Gastroenterology Department between January 2012 and December 2017 and diagnosed with upper GIS bleeding. Patients' files were scanned from the hospital archive. The mean age of the patients was 61.80 (± 17.18). 63% of the patients were male, and 37% were female. The most common reason for admission was melena, with 37%. There was a comorbid disease accompanying 84.3% of the patients. The most common comorbid disease was hypertension, with 42.7%. 51.3% of the patients were using one or more drugs that were prone to bleeding, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and acetylsalicylic acid (ASA) were found to be significantly higher. Peptic ulcer in 43.4% of patients (duodenal ulcer in 24.7%; gastric ulcer in 18.7%), gastroesophageal varicose veins bleeding in 28%, gastritis (erythematous / erosive) in 9%, Esophagitis / esophageal ulcer in 7.7% and 5.7% had malignant ulcer-mass. Duodenal ulcer was most common in men. As a result, acute upper GIS bleeding is one of the most important emergency application reasons, and it can be fatal if not intervened in time despite the technological developments. In our study, peptic ulcer bleeding was found to be the most common cause of upper GIS bleeding. Especially, advanced age, male gender, ASA, and NSAID use were detected as an increased risk factor in upper GI bleeding.

Key Words: Upper gastrointestinal system bleeding. Etiology. Peptic ulcer. Endoscopy. Varicose veins bleeding.

Geliş Tarihi: 05.Haziran.2020
Kabul Tarihi: 10.Kasım.2020

Dr. Muhammed Fatih SAĞIROĞLU
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
Ankara.
Tel: 0 312 203 68 68 / 2729
E-posta: dr.mfsagiroglu@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Muhammed Fatih SAĞIROĞLU: 0000-0002-3253-6112
Murat ÇALAPKULU: 0000-0002-7445-2275
Macit GÜLTEN: 0000-0002-4186-0731

Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanamaları; üst özofagus sfinkterinden treitz ligamentine kadar olan lümen içine kanamaları ifade etmektedir. Üst GİS kanama insidansı 100.000'de 103-172 vaka/yıl ve mortalite oranları %2-10 arasında değişmektedir. Akut üst GİS kanaması erkeklerde kadınlardan daha sık görülmekte ve prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir¹.

Üst GİS kanamalarının büyük çoğunluğunu varis dışı kanamalar oluşturmaktadır. Üst GİS kanama nedenleri sırasıyla peptik ülser, gastroözofagial varis kanamaları, özofajit, gastrit, üst GİS malignitesi, Mallory-Weiss sendromu olarak sayılabilir. Üst GİS kanama tanısı ile takip edilen bazı hastalarda ise kanama odağı, gelişen teknolojik görüntülemelere rağmen saptanamaz². Peptik ülser hastalığının en sık saptanan risk faktörleri Helicobacter Pylori (HP) enfeksiyonu ve ilaç kullanımıdır. Kanamaya yol açan ilaçlar arasında nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ), asetil salisilik asit (ASA), diğer antiagregan ilaçlar, oral antikoagulanlar ve steroidler bulunur³.

Üst GİS kanamasında kullanılan spesifik tedaviler medikal, endoskopik, anjiyografik ve cerrahi tedavi olarak sayılabilir. Medikal tedavi seçenekleri arasında ise H2 reseptör blokerleri (H2RB), proton pompa inhibitörleri (PPI), vazopressin analogları, somatostatın ve analogları bulunur. Varis kanamalarında tedavi, medikal ve endoskopik (band ligasyon, skleroterapi) tedavi uygulamalarının bir kombinasyonundan oluşur^{4,5}.

Bu çalışmada hastanemize başvuran üst GİS kanamalı hastaların demografik verilerini, başvuru şikayetlerini, komorbid durumlarını, kanamaya eğilim yaratan ilaç kullanımlarını, başvuru anındaki vital değerlerini, endoskopik tanımlarını, ES replasman sayılarını, yatış günlerini ve mortalite oranlarını saptamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza fakültemiz Etik Kurulu'nun 20 Şubat 2018 tarih ve 2018-4/26 nolu etik kurul kararı ile başlanmıştır. Çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalında retrospektif olarak yapılmış olup, çalışmamıza Ocak 2012- Aralık 2017 yılları arasında özefagogastroduodenoskopi (ÖGD) ile üst GİS kanaması olduğu doğrulanan, 18 yaş ve üzeri olan hastalar dahil edildi. ÖGD yapılmayanlar veya yapılan ÖGD sonucu kanama odağı üst GİS kaynaklı olmayanlar, travmalı hastalar, gebeler ve verileri eksik olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterleri tam olarak sağlayan toplam 300 olgu çalışmaya alındı. Araştırma kapsamına alınan hastaların dosyaları arşivden tarandı. Dosyalar incelenerek hastaların cinsiyeti, yaşı, başvuru şikayeti, ek hastalık varlığı, kanamaya yakınlık yaratan ilaç kullanım öyküsü (NSAİİ, aspirin, steroid, antikoagulan,

klopidogrel gibi), önceden geçirilmiş GİS kanama öyküsü, başvuru anındaki vital bulguları (arteriyel tansiyon, nabız), başvuru anındaki serum hemoglobin ve hematokrit değerleri, ÖGD yapılma zamanı (ilk 24 saat içerisinde veya ilk 24 saatten sonra), endoskopik bulguları, yapılan transfüzyon sayısı, hastanede yatış süresi, taburculuk durumu ve mortalite oranları incelendi.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler için üniversitemiz network ağından ulaşılabilen SPSS for Windows, versiyon 23 (IBM Corporation, New York, United States) uygulama-istatistiksel analiz programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Betimleyici değerler olarak sürekli değişkenler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama (+/- standart sapma) ya da median (min-max), kategorik değişkenler içinse sayı (n) ve yüzde (%) değeri verildi.

Bulgular

Bu çalışmaya üst GİS kanama tanısıyla merkezimize başvuran ve tedavi edilen toplam 300 hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik verileri Tablo-I'de özetlenmiştir. Olguların %63'ü (n:189) erkek ve %37'si (n:111) kadındır. Hastaların ortalama yaşı 61,80±17,18 iken erkek olguların ortalama yaşı 59,11±16,43, kadın olguların ortalama yaşı 65,82±17,69 bulundu.

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde, en sık başvuru nedeni olarak melena saptandı. Hastaların %37'sinin (n:111) melena, %29'unun (n:87) hematemez ve melena, %28,7'sinin (n:86) hematamez, %3,3'ünün (n:10) hematokezya, %2'sinin (n:6) ise sadece baş dönmesi şikayeti ile hastaneye başvurduğu saptandı.

Hastalar kanama riskini arttıran ilaç kullanımları açısından değerlendirildiğinde ise toplam 300 hastadan %23,3'ünün (n:70) ASA, %22,3'ünün (n:67) NSAİİ, %10'unun (n:30) antikoagulan, %7,3'ünün (n:22) klopidogrel, %1'inin (n:3) steroid kullandığı saptandı.

Komorbid hastalıklar yönünden değerlendirildiğinde sırasıyla hastaların %42,7'sinde (n:128) hipertansiyon, %26'sında (n:78) karaciğer hastalığı, %23,7'sinde (n:71) kardiyak hastalık, %22,7'sinde (n:68) diyabet, %17,7'sinde (n:53) malignite, %9'unda (n:27) nörolojik hastalık, %6'sında (n:18) renal hastalık, %4,7'sinde (n:14) hematolojik hastalık, %4'ünde (n:12) solunum yolu hastalığı, %3,7'sinde (n:11) romatolojik hastalık ve %2,3'ünde (n:7) tiroid hastalığı saptandı.

Üst Gastrointestinal Sistem Kanaması

Tablo I. Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaların demografik ve klinik verileri

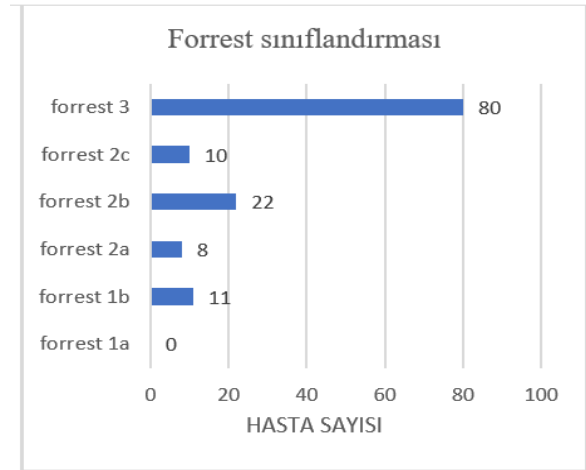
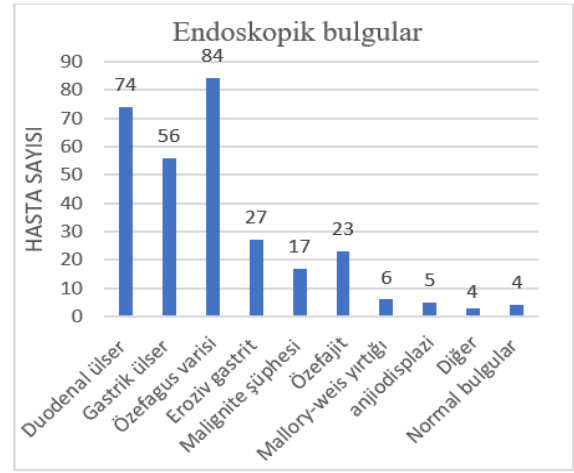
Değişkenler	Sayı
Toplam vaka	300
Erkek (%)	189 (%63)
Kadın (%)	111 (%37)
Yaş ortalaması	61,80 ±17,18
Erkek	59,11 ±16,43
Kadın	65,82 ±17,69
Yaş Grupları	
18-59	114 (%38)
60-79	138 (%46)
≥80	48 (%16)
Vital Bulgular ve Hemogram	
Nabız (dk)	88±17,7
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	110±23,0
Diastolik Kan Basıncı (mmHg)	65,5±12,3
Hemoglobin (gr/dl)	9,4±2,5
Hematokrit (%)	28,5±7,4
Başvuru Şikâyeti	
Melena	111 (%37)
Hematemez+Melena	87 (%29)
Hematemez	86 (%28,7)
Hematokezya	10 (%3,3)
Baş Dönmesi, Bayılma Hissi	6 (%2)
Ek Hastalık	
Hipertansiyon	128 (%42,7)
Karaciğer hastalık	78 (%26)
Kardiyak hastalık	71 (%23,7)
Dişabet	68 (%22,7)
Malignite	53 (%17,7)
İlaç Kullanımı	
ASA	70 (%23,3)
NSAİİ	67 (%22,3)
Antikoagulan	30 (%10)
Klopidogrel	22 (%7,3)
Steroid	3 (%1)

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar; ASA: Asetil salisilik asit

Olguların endoskopi yapılma zamanları değerlendirildiğinde %68,3'üne (n:205) ilk 24 saatte, %31,7'sine (n:95) 24 saat geçtikten sonra endoskopi yapıldığı saptandı. Hastaların %35,7'sinde (n:107) daha önce tanısı konulmuş bir GİS kanama öyküsü mevcut iken, %64,3'ünde (n:193) herhangi bir GİS kanama öyküsü bulunmamaktaydı.

Hastaların başvuru anındaki vital değerleri değerlendirildiğinde sistolik tansiyon ortalama değeri 110±23,0 mmHg, diastolik tansiyon ortalama değeri 65,5±12,3 mmHg, ortalama nabız sayısı 88±17,7/dk olarak saptandı. Hastaların %27,3'ünde (n: 82) taşikardi, %9,3'ünde (n:28) hipotansiyon, %6,3'ünde (n:19) şok tablosu saptandı. Hastaların %18,3'ünde (n:55) ise normal vital bulgular saptandı. Hemoglobin (Hgb) ve hematokrit (Htc) değerleri incelendiğinde ortalama değerler sırasıyla 9,4±2,5 gr/dl ve %28,5±7,4 olarak saptandı.

Hastaların endoskopik bulguları Şekil-1'de verildi. Hastalar endoskopik bulgular açısından değerlendirildiğinde %43,4'ünde (n:130) peptik ülser (%24,7'sinde duodenal ülser; %18,7'sinde mide ülseri), %28'inde (n:84) gastroözofajial varis, %9'unda (n:27) gastrit, %7,7'sinde (n:23) özofajit/özofagus ülseri, %5,7'sinde (n:17) malign ülser ya da kitile, %2'sinde (n:6) Mallory-Weis yırtığı, %1,7'sinde (n:5) anjiodisplazi, %1,3'ünde (n:4) ise diğer endoskopik bulgular (divertikül, vs.) saptandı. Peptik ülseri saptanan 131 olgunun Forrest Sınıflaması değerlendirildiğinde olguların %8,3'ü (n:11) evre 1B; %6,1'i (n:8) evre 2A; %16,7'si (n:22) evre 2B; %7,6'sı (n:10) evre 2C ve %61'i (n:80) evre 3 olarak saptandı.



Şekil 1:

Üst gastrointestinal sistem kanaması olan hastaların endoskopik bulguları

Hastaların 82,3'üne (n:247) eritrosit süspansiyon (ES) transfüzyonu yapıldığı saptandı. Medyan ES transfüzyon sayısı 2 ünite (min:0, max:14) olarak bulundu. Hastaların %72,3'üne (n:217) 1-5 ünite; %10'una (n:30) 6 ve daha fazla ES replasmanı yapıldığı saptandı.

Hastaların medyan yatış süresi 4 gün (min:0, max:42) olarak bulundu. Hastaların %29,3'ü (n:88) 1-5 gün arasında, %22,7'si (n:68) 6-10 gün arasında, %14,7'si (n:44) 10 günden fazla süre hastanede yatırılarak tedavi edildiği saptandı. Olguların %95'i (n: 285) şifa ile taburcu olurken, %5'i (n:15) vefat etmiştir.

Tartışma ve Sonuç

Üst GİS kanama en sık acile başvuru şikayetlerinden biridir. Bu hastaların uygun bir şekilde tedavisi morbidite ve mortaliteyi en aza indirmek için gereklidir. Üst GİS kanama tedavisinde teknolojik gelişmelere bağlı olarak son yıllarda daha etkin tedaviler uygulanmaktadır. Bu nedenle etyopatogeneze rol oynayan faktörlerin iyi tanımlanması tedavi seçiminde önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmanın amacı kliniğimize üst GİS kanama şikâyeti ile başvuran hastaların demografik ve klinik özelliklerini değerlendirmektir.

Son yapılan çalışmalar incelendiğinde üst GİS kanama ile başvuran hastaların ortalama yaşı 50-70 yaş arasında olmakla birlikte ileri yaşta daha sık görülmektedir⁶⁻⁸. 2018 yılında Amerika'da yapılan retrospektif bir çalışmada hastaların %58'inin yaşı 65 yaşın üzerinde ve %55'i erkek olarak saptanmıştır⁹. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları literatürdeki çalışmalarla uyumlu saptandı. Yapılan çalışmalarda üst GİS kanaması olan hastaların en sık başvuru şikâyeti olarak melena saptanmıştır^{6,10}. Çalışmamızda da en sık hastaneye başvuru nedeni melena iken ikinci sıklıkla başvuru nedeni melena ile birlikte olan hematamezdi.

NSAİİ, ASA, steroid ve oral antikoagulan gibi ilaçların kullanımı üst GİS kanaması etiolojisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. İleri yaş ile birlikte ASA, NSAİİ ve buna benzer ilaçların verildiği hastalıkların sıklığının artması, üst GİS kanama sıklığını arttıran en önemli etkenlerin başında gelmektedir^{11,12}. Çalışmamızda hastaların yarısından fazlası sayılan ilaçlardan kullanılmaktaydı. Üst GİS kanaması ile ilgili yapılan çalışmalar değerlendirildiği zaman kanamaya eğilim yaratan ilaç kullanımı bizim çalışmamızdakine benzer oranda bulunmuştur^{2,6}.

Üst GİS kanaması olan hastalarda başvuru anındaki laboratuvar testleri değerlendirildiğinde anemiye sık rastlanılmaktadır. Son yapılan çalışmalarda üst GİS kanaması ile başvuran hastaların ortalama hemoglobin değeri 10 g/dl'nin altında bulunmuştur^{13,14}. Çalışmamızdaki hastaların başvuru hemoglobin değeri literatürdeki yayınlara benzer şekilde 10 g/dl'nin altında bulunmuştur. Önceki çalışmalara bakıldığında ise yurt dışında üst GİS kanaması nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastaların %33-53'üne transfüzyon yapıldığı; Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise %75 oranında transfüzyon gereksinimi olduğu görülmüştür^{2,13,14}. Çalışmamızda hastaların %82,3'üne ES transfüzyonu

yapılmıştır. Transfüzyon oranlarımızın yüksek olmasının sebebinin, hastanemizin üçüncü basamak bir sevk hastanesi olması ve gelen vakaların komorbid durumlarının fazlalığı ve klinik durumlarının daha ciddi olması ile ilişkili olduğu düşünüldü.

ÖGD, üst GİS kanamasında en etkili tanı ve tedavi yöntemlerinin başında gelmektedir. Literatüre bakıldığında üst GİS kanamasının en sık nedeninin peptik ülser olduğu görülmektedir^{8,9,15,16}. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde üst GİS kanamasının en sık nedeni peptik ülser olarak saptanırken, malignite ve varis kanamasının literatürde görüldüğünden daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır. Bu durum üçüncü basamak sevk hastanesi olmamız nedeniyle tarafımıza yönlendirilen vakaların daha komplike olması ile açıklanabilir. ÖGD, üst GİS kanamalarında lezyonları bulmak ve tanımlamak için yüksek bir duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Ek olarak, bir kanama lezyonu belirlendikten sonra, terapötik endoskopi akut hemostaz sağlayabilir ve çoğu hastada tekrarlayan kanamayı önleyebilir. Akut üst GİS kanaması olan çoğu hasta için erken endoskopi (24 saat içinde) önerilmekle birlikte, erken endoskopinin mortalite ve morbidite üzerine etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır^{17,18}. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastaların %68,3 (n:205)'üne ilk 24 saatte endoskopi yapılmıştır.

Üst GİS kanama tanısıyla hastaneye yatırılan vakaların klinik durumunun şiddeti, ek hastalık varlığı, uygulanan tedaviler, ülkelerin sağlık sistemleri gibi nedenler yatış sürelerini etkileyebilmektedir. Son yapılan çalışmalarda hastaların hastanedeki yatış süreleri ortalama 4-6 gün olmakla birlikte hastaların eşlik eden komorbid durumlarına bağlı olarak farklılıklar göstermektedir^{6,19}. Çalışmamızda ortalama yatış süresi 5,3 gün saptanmış olup literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Akut üst GİS kanaması en sık görülen mortalite ve morbidite nedenlerinden olup son yıllarda geliştirilen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen mortalite oranı % 2-10 civarında seyreden acil bir tıbbi durumdur¹⁷. Çalışmamızdaki hastaların mortalite oranı %5 (n:15)'dir.

Sonuç olarak, üst GİS kanamaları teknolojik gelişmelere rağmen mortalitesi yüksek acil bir durumdur. Bu çalışmada peptik ülser, üst GİS kanamalarının en sık sebebi olarak bulundu. İleri yaş, NSAİİ ve ASA kullanımı üst GİS kanama gelişiminde önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır. Özellikle ileri yaş ve ek hastalık nedeniyle NSAİİ ve ASA kullanan riskli hastalarda GİS kanama açısından dikkatli olunmalı ve gerekli durumlarda gastroprotetktif tedavi verilmelidir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 20.02.2018

Karar No: 2018 – 04/26

Kaynaklar

1. Tham J, Stanley A. Clinical utility of pre-endoscopy risk scores in upper gastrointestinal bleeding. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(12):1161–7.
2. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011;60(10):1327–35.
3. Dutta AK, Chacko A, Balekuduru A, Sahu MK, Gangadharan SK. Time trends in epidemiology of peptic ulcer disease in India over two decades. *Indian J Gastroenterol* 2012;31(3):111–5.
4. Cappell MS, Friedel D. Initial management of acute upper gastrointestinal bleeding: from initial evaluation up to gastrointestinal endoscopy. *Med Clin North Am* 2008;92(3):491–509, xi.
5. Barkun AN, Almadi M, Kuipers EJ, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Annals of Internal Medicine* 2019;171(11):805–22.
6. Okutur SK, Alkim C, Bes C, et al. Akut üst gastrointestinal sistem kanamaları: 230 olgunun analizi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6(1):30–6.
7. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc* 2016;83(6):1151–60.
8. Zaltman C, Souza HSP de, Castro MEC, Sobral M de FS, Dias PCP, Lemos V. Upper gastrointestinal bleeding in a Brazilian hospital: a retrospective study of endoscopic records. *Arq Gastroenterol* 2002;39(2):74–80.
9. Wuerth BA, Rockey DC. Changing Epidemiology of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in the Last Decade: A Nationwide Analysis. *Dig Dis Sci* 2018;63(5):1286–93.
10. Boonpongmanee S, Fleischer DE, Pezzullo JC, et al. The frequency of peptic ulcer as a cause of upper-GI bleeding is exaggerated. *Gastrointest Endosc* 2004;59(7):788–94.
11. Gralnek IM, Dumonceau J-M, Kuipers EJ, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47(10):a1–46.
12. Gürel S, İmadoğlu O. Varis ve Malignite Dışı Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalarının Değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Dergisi* 2004;30(2):87–91.
13. Restellini S, Kherad O, Jairath V, Martel M, Barkun AN. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37(3):316–22.
14. Gencay M, Mavis O, Ozgur R, Ozsiginan ZT, Arici G. Analysis of 148 Cases with Upper Gastrointestinal Bleeding. *Okmeydani Medical Journal* 2011;27(3):130–7.
15. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ [Internet]* 2017 [cited 2020 May 1];356. Available from: <https://www.bmj.com/content/356/bmj.i6432>
16. Wang C-H, Chen Y-W, Young Y-R, Yang C-J, Chen I-C. A prospective comparison of 3 scoring systems in upper gastrointestinal bleeding. *Am J Emerg Med* 2013;31(5):775–8.
17. Sarin N, Monga N, Adams PC. Time to endoscopy and outcomes in upper gastrointestinal bleeding. *Can J Gastroenterol* 2009;23(7):489–93.
18. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2020;382(14):1299–308.
19. Kim JJ, Sheibani S, Park S, Buxbaum J, Laine L. Causes of bleeding and outcomes in patients hospitalized with upper gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2014;48(2):113–8.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Jinekolojik Kanserlerde Yeni Nesil DNA Dizi Analizi ile Saptanan Mutasyon Profilleri: Tek Merkez Vaka Serisi Sonuçlarımız

Hacı Öztürk ŞAHİN¹, Kübra ÖZKAN KARACAER¹, Burcu ALBUZ², Fatma SILAN²

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çanakkale.

² Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Çanakkale.

ÖZET

Amacımız, yaş ve aile hikayesinden bağımsız olarak merkezimizde over (OC) ve endometriyum kanseri (EC) tanısı ile cerrahisi ve ardından genetik mutasyon analizi uygulanan hastalarımızın mutasyon sıklığını ve sekanslarını araştırmaktır. Son yıllarda önleyici stratejilerin gelişimi dışında tedavi seçeneklerindeki fırsatlar ve genetik çalışmaların artışı herediter kanserlere ilgiyi arttırmıştır. En sık görülen herediter jinekolojik kanserler; herediter meme over kanseri (HBOC) ve Lynch Sendromu (LS) dur. Hastalığın düşük prevalansı, test pahalılığı ve etik sebepler popülasyon bazlı taramayı kullanışsız hale getirmektedir. Birimimizde 01.04.2018-01.10.2019 tarihleri arasında genetik araştırması yapılan 37 EC ve 15 OC tanısı almış hastamız çalışmaya dahil edilmiştir. BRCA1/2 ve LS genlerini de içeren (MLH1, MSH2, MSH6, PMS 2) 25 genden oluşan geniş ailevi panel testi uygulanmıştır. Ailevi gen paneli testi yapılan 27 EC hastamızda, 1 MLH1 ve 1 ATM geninde patolojik mutasyon saptandı (%3.7 LS,%3.7 non LS). 11 hastada önemi belirsiz varyant mutasyon (VUS) görüldü (%40.7). BRCA mutasyon araştırması yapılan 20 EC'li hastamızda patolojik mutasyon saptanmadı. BRCA mutasyonu araştırılan 14 OC'lu hastamızda 3 patolojik varyant tanıya edildi ve hepsi BRCA1 genindeydi (HBOC %21,4). Ailevi kanser paneli değerlendirilen 4 OC'lu hastada 1 MSH6 ve 1 ATM geninde patolojik mutasyonlar izlendi. Over ve endometriyum kanserlerinde ailevi geniş mutasyon verilerinin çoğalması ve literatürde paylaşımı VUS oranlarını azaltacak, BRCA ve LS dışındaki genlerin jinekolojik kanserlerdeki rolünü ortaya çıkartacak ve yeni tarama algoritmalarını oluşturacaktır.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler, Heredite, Genetik analiz.

Mutation Profiles Detected by New Generation DNA Sequence Analysis in Gynecological Cancers, Single Centre Case Series Results

ABSTRACT

Our objective is to investigate the mutation frequency and sequences of our patients, who underwent surgery with a diagnosis of ovarian (OC) and endometrial cancer (EC) and subsequently underwent genetic mutation analysis, regardless of age and family history. In recent years, apart from the development of preventive strategies, opportunities in treatment options and increase in genetic studies have increased the interest in hereditary cancers. The most common hereditary gynecological cancers are hereditary breast ovarian cancer (HBOC) and Lynch Syndrome (LS). The low prevalence of the disease, cost of testing, and ethical reasons make population-based screening impractical. 37 patients diagnosed with endometrial cancer and 15 patients diagnosed with ovarian cancer were included in the study, and their genetic research was conducted in our department between 01.04.2018 and 01.10.2019. A large familial panel test consisting of 25 genes including BRCA1/2 and LS genes (MLH1, MSH2, MSH6, PMS 2) was performed. Pathological mutation was found in 1 MLH1 and 1 ATM genes in 27 patients with endometrial cancer who underwent familial gene panel test (3.7% LS, 3.7% non LS). Eleven patients had a variant mutation of uncertain significance (VUS) (40.7%). No pathological mutation was found in our 20 patients with endometrial cancer who were investigated for BRCA mutation. In our 14 patients with ovarian cancer whose BRCA mutation was investigated, 3 pathological variants were identified, and all of them were in BRCA1 gene (HBOC 21.4%). Pathological mutations in 1 MSH6 and 1 ATM genes were observed in 4 patients with ovarian cancer whose familial cancer panel was evaluated. The proliferation of comprehensive familial mutation data in ovarian and endometrial cancers and their sharing in the literature will reduce VUS rates, reveal the role of genes other than BRCA and LS in gynecological cancers, and create new screening algorithms.

Key Words: Gynecologic cancers, Hereditary, Genetic counseling

Geliş Tarihi: 04.Mayıs.2020

Kabul Tarihi: 11.Kasım.2020

Dr. Hacı Öztürk ŞAHİN
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Çanakkale.
Tel: 0505 520 25 55
E-posta: ozturksahin@comu.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Hacı Öztürk ŞAHİN: 0000-0002-7915-8235
Kübra ÖZKAN KARACAER: 0000-0003-3714-8749
Burcu ALBUZ: 0000-0002-9874-0781
Fatma SILAN: 0000-0001-7191-2240

Hereditör kanserler tüm kanserlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturur¹. En sık görülen hereditör jinekolojik kanserler; Hereditör Meme ve Over Kanseri (HBOC) ve Lynch Sendromu (LS)'dur.

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir ve her yıl %6 yeni tanı almaktadır². LS hereditör uterin kanserlerin büyük kısmını oluştururken hereditör over kanserlerinin de 2.en sık nedenidir³.

LS; MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM genlerinde mismatch repair(MMR) genlerinde germline mutasyon ile karakterizedir. MMR protein kaybına bağlı DNA onarım kapasitesi defekti mevcuttur ve bu fenomen mikrosatellit instabilitesi olarak ifade olur^{4,5}. Tümör süpresör genlerindeki mutasyonlar güvenilir genomik replikasyona sebep olarak karsinogenez riskini artırır. LS, otozomal dominant geçişli olup bu kişilerde kolorektal, gastrik, ince barsak, genitoüriner trakt, pankreas kanserleri ayrıca sebaceöz adenom ve glioblastom multiforme riski de artmıştır^{6,7}.

Endometriyum kanseri tanısı alan hastalarda LS sıklığı %2-3'dür ve bu kolon kanseri ile benzerdir^{8,9}. 50 yaş altındaki endometriyum kanserlerinin ise %5-9'u LS'a bağlıdır¹⁰⁻¹². Bu sendroma bağlı EC' un ortalama görülme yaşı 46-54 dür⁸. Sendromdaki her bir gen mutasyonu farklı kanser risk profili ve insidansına sahiptir.

LS 'da hayat boyu kümülatif endometriyum kanseri gelişme riski %50'nin üzerinde iken over kanseri riski %4-24 dür¹³. Retrospektif veriler endometriyal kanserin hastaların %50'sinden fazlasında birincil kanser olduğu ve kolon kanserinden ortalama 11 yıl önce tanı aldığını ortaya koymuştur¹⁴.

LS testi, direkt germline DNA testi yada tümöral dokudan immüno histokimyasal (IHC) olarak mismatch repair protein kaybının gösterilmesi ile yapılabilir. IHC analiz ile 4 MMR protein kaybı değerlendirilmesi daha ucuz ve kolay bir tarama yöntemidir. Bu proteinlerin mevcudiyeti LS'nu dışlar ancak klinik şüphe veya aile anamnezi olması halinde hasta germline genetik testine ifade edilebilir.

BRCA 1/2 genleri kodladıkları proteinlerle DNA kırıklarının tamirinde rol alırlar ve genomik stabilite-den sorumlu tümör süpresör genlerdir¹⁵. BRCA1 ve 2 mutasyonları hereditör over kanserlerinin %75'inden fazlasını oluşturur ve yine otozomal dominant geçiş gösterir¹⁶. Meme ve over kanseri için riski çok arttırmakla birlikte melanoma, pankreas ve uterin kanser riskini de arttırmaktadır¹⁷⁻¹⁹. BRCA mutasyon taşıyıcılığı ülkelere ve etnik gruplara göre ciddi farklılıklar gösterir ve tüm over kanserlerinin %10'undan sorumludur²⁰⁻²³. BRCA 1 mutasyon taşıyıcılığında hayat boyu over kanser gelişme riski %39-46 iken bu oran BRCA 2 de %11-27'dir²⁴⁻²⁶. Ayrıca BRCA mutasyon taşıyıcı bireylerde özellikle seröz histolojik tipte olmak üzere endometriyum kanseri riskinin arttığını gösteren bir çok veri ortaya konmuştur²⁷⁻²⁹.

Peki hangi over ve endometriyum kanserli hastalara ailevi genetik mutasyon araştırması yapılmalı? Lynch sendromu öngörüsü için oluşturulan Amsterdam 2 kriterlerinin yüksek spesifiteye sahip olmasına rağmen düşük sensitivitede kalması üzerine sırasıyla %82 ve %77 sensitivite ve spesifite oranlarına sahip revize Bethesda kriterleri geliştirilmiştir ve parametrelerden birini bile içermesi genetik test endikasyonu için yeterli kabul edilmiştir³⁰. NCCN (National Cancer Comprehensive Network) rehberleri ise 50 yaş altı endometriyum kanseri tanısı almış tüm hastaların LS açısından değerlendirilmelerini önermiştir³¹. Ancak biliyoruz ki 50 yaş altında tanı alan endometriyum kanserlerinin sadece %11'inde LS saptanmaktadır³².

Over karsinomu için 2010 yılında Trainer yayınladığı sistemik review de erken başlangıçlı, yüksek gradeli seröz tümör histolojisinin ve etnik kökenin BRCA mutasyon taşıyıcılık testi için klinik prediktör olduğunu belirtmiş de³³, 2014 de NCCN(National Cancer Comprehensive Network) ve SGO(Society of Gynecology Oncology) gibi profesyonel dernekler tüm non müsinöz epitelyal over, tuba ve periton kanserlerinde genetik test önermiştir^{30,31,34,35}. Önerilen BRCA1 ve 2 yanında panel test(RAD51C, RAD51D, BRİP1, PALB2, BARD1 ve MMR) dir³⁶.

Ülkelere ve etnik gruplara göre mutasyon sıklığı farklılıklar gösterebilir. Her ülke mutasyon sıklığı, genetik sekans farklılıklarının tespiti ve taşıyıcıların klinik ve epidemiyolojik özelliklerine göre kendi tarama algoritmalarını oluşturabilir.

Hereditör jinekolojik kanser testleri, kişiye özgü prognoz içermeleri, potansiyel senkron kanserlerin risk değerlendirmesi, önleyici cerrahilerin gündeme gelmesi ve potansiyel immünoterapi seçenekleri gibi hedefe yönelik tedavilerdeki güncel gelişmeler nedeniyle önem kazanmaktadır^{37,38}. Hereditör kanser panellerinin gelişimi ve test maliyetlerinin düşürülmesi bu konuda hızlı ilerlemelere neden olacaktır. Ülkemizde bu konuda yapılmış çalışmalar maalesef çok kısıtlıdır. Biz de merkezimizdeki sonuçları paylaşmak istedik.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif çalışmamız için Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulundan 11.12.2019 karar tarihi ve 2019-20-07 karar no'lu etik kurul onayı alınmıştır. Fakültemiz jinekolojik onkoloji birimimizde 01.04.2018 - 01.10 2019 tarihleri arasında opere ettiğimiz ve kalıcı patoloji sonucu endometriyum veya over kanseri tanısı almış olup Tıbbi Genetik Anabilim dalımızda hereditör mutasyon genetik analizi yapılan hastalar çalışmaya alınmıştır. Non epitelyal tümörler ve neoadjuvan kemoterapi almış hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Postoperatif erken dönemde BRCA1, 2 ve Lynch sendromu gen analizini

Jinekolojik Kanserlerde Mutasyon Profilleri

de içeren 25 genden oluşan ailesel kanser paneli testi uygulanmıştır.

Aile hikayesi, tümöral dokunun patolojik inceleme-sindeki IHC analizler yada mikrosatellit instabilitesi (MSI) testi değerlendirilmeye alınmamıştır.

Genetik Analiz

Invitrogen Pure Link® Genomik DNA Mini Kiti kullanılarak, EDTA tüplerine her hasta için en az 2 ml alınan periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

Çalışmamız IonTorrent S5 platformunda (Thermo Fischer Scientific, ABD) gerçekleştirilmiş ve ticari olarak tasarlanmış iki NGS (Next Generation Sequencing) paneli kullanıldı.

İlk NGS paneli 2 gen (BRCA1 ve BRCA2) içerirken, ikinci NGS paneli 25 gen içermektedir (APC, BMP1A, CDK4, CDKN2A, EPCAM, MLH1, MSH2, MUTYH, PMS2, RAD50, RAD51D, SMAD4, NBN, BARD1, CDH1, MRE11A, ATM, PTEN, STK11, RAD51C, PALB2, BRIP1, MSH6, CHEK2, TP53). Tüm ekson ve intron sekanslarının sonuçları NGR veri çıkışı için Ion Reporter 5.6 ve Parseq-VariFindTM yazılımı şeklinde iki farklı iş akışı ile analiz edildi. Tüm varyantlar IGV yazılımı ile kontrol edildi.

Tespit edilen varyantların patojenisitesi, mevcut literatürdeki veriler ve uluslararası veri tabanlarındaki bilgiler (ClinVar, Varsome, The Human Gene Mutation Database (HGMD®), ARUP-BRCA Mutation Database, LOVD - Leiden Open Variation Database, etc) ayrıca in-silico tahmin algoritmaları (DANN, FATHMM-MKL, Human SplicingFinder, MutationAssessor, MutationTaster, Provean, SIFT, etc.) kullanılarak değerlendirildi.

Varyantları Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji (ACMG) Kılavuzlarına göre 5 kategoride; patojenik, olası patojenik, belirsiz anlamlı, iyi huylu ve muhtemel iyi huylu incelendi³⁹.

Bulgular

Toplam 37 endometriyum ve 15 over kanseri hastamıza genetik analiz yapıldı. Endometriyum malign neoplazi tanısı alan hastalarımızın yaş ortalaması 60.5'di. Ailesel gen paneli yapılan 27 endometriyum kanserli hastamızın 2'sinde patolojik varyant mutasyon saptanmışken (%7.4), 11'inde önemi belirsiz varyant (VUS) (%40.7) tespit edildi. Patolojik mutasyon varyantı bulunan 2 hastanın yaşı 57 ve 68'di ve mutasyonlar MLH1 ve ATM genindeydi (%3.7 LS, %3.7 non-lynch gen mutasyonu). BRCA mutasyon testi uygulanan 20 endometriyum kanserli olgumuzda ise patojenik mutasyon saptanmadı, 1 vakada VUS görüldü.

Over kanseri tanısı ile genetik analizi değerlendirilen 15 hastamızın yaş ortalaması 61.3'dü. BRCA mutasyon araştırması yapılan 14 hastamızın 3'ünde patolojik varyant mutasyon saptanırken (%21.4), 1 hastada VUS belirlendi. 3 patolojik varyant da BRCA1 genindeydi ve hastalarımızın yaş ortalaması 60.8'di. Ailevi kanser paneli sadece 4 OC'li hastamızda çalışıldı ve 2'si patojenik mutasyon, 2'si VUS olarak saptandı. Patolojik mutasyonlar MSH6 ve ATM genindeydi.

Endometriyum ve over karsinomlarında saptadığımız patolojik ve VUS varyantların hepsi heterozigottu (Tablo I-II).

Tartışma ve Sonuç

Kanser genetiğindeki gelişmeler, jinekolojik onkoloji hastalarının genetik danışma gereksinimini arttırmış, takip ve tedavi seçeneklerine önem ve farklılık kazandırmıştır.

Genetik mutasyonların düşük insidansda görülmesi, test maliyetlerinin yüksekliği, önerilen genetik testlerinin kompleks olması ve bilimsel veriler ışığında hızla değişmesi hangi testi? kime? kararını etkileyebilmektedir.

Tablo I. Patolojik Mutasyonlar

Yaş	Tümör Lokasyonu	Histoloji	Gen	Varyasyon	Amino asit değişikliği	Zigosite	Rs numarası	Varyant etki
68	Endometriyum	Endometroid	MLH 1	c.299G>A	p.Arg100Gln	heterozigot	rs63750266	missense
57	Endometriyum	Endometroid	ATM NM	c.8873_8874 delTT	p.Phe2958Ter	heterozigot	rs864622669	nonsense
43	Over	Transizyonel hücreli tm.	MSH6	c.1531A>G	p.Arg511Gly	heterozigot	rs773303940	missense
76	Over	Endometroid	ATM	c.4909+1G>A	Splice site	heterozigot	rs756987454	unknown
59	Over	Seröz	BRCA1 NM	c.181T>G	p.Cys61Gly	heterozigot	rs28897672	missense
77	Over	Seröz	BRCA1 NM	c.2959A>T	p.Lys987Ter	heterozigot	rs878854941	nonsense
49	Over	Seröz	BRCA1 NM	c.181T>G	p.Cys61Gly	heterozigot	rs28897672	missense

Tablo II. VUS (Önemi belirsiz varyant) Mutasyon Sonuçlarımız

Yaş	Tümör Lokasyonu	Identifiye edilen Varyant	Değerlendirme
68	Endometriyum	NBN c.1912_1913delTCinsGT p.Ser638Val rs199657566 missense heterozigot	VUS
64	Endometriyum	ATM c.6860G>C p.Gly2287Ala rs1800061 missense heterozigot	VUS
53	Endometriyum	ATM c.2119T>C p.Ser707Pro rs4986761 missense heterozigot	VUS
55	Endometriyum	ATM NM_000051.3 c.4473C>T p.Phe1491 rs4988008 synonymous heterozigot	VUS
62	Endometriyum	PALB2 NM_024675.39 c.2993G>A p.Gly998Glu rs45551636 missense heterozig. STK11 NM_000455.4 c.1062C>G p.Phe354Leu rs59912467 missense heterozig.	VUS
46	Endometriyum	STK11 c.1225C>T p.Arg409Trp rs368466538 missense heterozigot	VUS
79	Endometriyum	MRE11 c.529G>A p.Ala177Thr rs142996063 missense heterozigot	VUS
54	Endometriyum	ATM c.5558A>T p.Asp1853Val rs1801673 missense heterozigot	VUS
62	Endometriyum	MSH2 NM_000251.2 c.1787A>G p.Asn596Ser rs4125288 missense heterozigot	VUS
39	Endometriyum	ATM c.1810C>T p.Pro604Ser rs2227922 missense heterozigot	VUS
42	Endometriyum	BRIP1 NM_032043.2 c.1141-9A>G intronik heterozigot	VUS
44	Endometriyum	BRCA1:exonic:NM_007300.3 c.5056G>A p.Val1686Met rs80357169 missense heterozigot	VUS
77	Over	ATM c.1010G>A p.Arg337His rs202160435 missense heterozigot	VUS
89	Over	BRCA2 c.5590G>A p.Asp1864Asn rs397507791 missense heterozigot	VUS
76	Over	APC c.4395T>A p.Ser1465Arg rs1057519845 missense heterozigot ATM c.5558A>T p.Asp1853Val rs1801673 missense heterozigot PMS2 c.2174+3G>C intronik unknown heterozigot	VUS

BRCA1, 2 ve LS genetik testleri 1990'lı yıllarda aile hikayesi mevcut vakalarda ilk uygulamaya geçilen testlerdir. Ancak maalesef sadece aile hikayesi varlığı, tespit edilen mutasyon taşıyıcılarının az bir kısmını yakalamamızı sağlamaktadır. Eccles DM, sistemik derlemesinde OC tanısı almış BRCA mutasyon taşıyan bireylerde aile hikayesi, 60 yaşın altında ve seröz histolojide bulunma oranlarını sırasıyla %56.3, %71.4 ve %73.2 olarak vermiştir⁴⁰. NCCN, ASGO (American society of clinical oncology) ve SGO tüm non müsinöz ve non borderline over, tuba ve periton karsinomlarında yaş ve aile hikayesinden bağımsız olarak BRCA1/2 ve ailesel panel testinin (RAD51C, RAD51D, BRIP1, PALB2, BARD1 ve MMR proteinleri) yapılmasını önermektedir^{30,31,34-36}. Ancak çoğu ileri merkezlerde bile over kanserinde uygulanan genetik test oranı %20-30'larda kalmaktadır⁴¹.

BRCA mutasyon insidansı ülkelere ve etnisiteye göre farklılık gösterir. Aile hikayesinden bağımsız olarak kümülatif BRCA1/2 mutasyon insidansı Brezilya'da %19⁴², İngilterede %16⁴³, Suudi Arabistan'da %29.2⁴⁴ dir ve görüldüğü gibi yüksek oranlardadır. Çin' de ise bu oran BRCA1 için %17.1, BRCA2 için %5.3 olarak verilmiştir⁴⁵. Ülkemizde sadece OC'lu hastaları içeren nadir yapılmış bir çalışmada aile hikayesi dikkate alınmayan 87 hastada 6'sı BRCA1, 7'si BRCA2 mutasyon taşıyıcılığı olmak üzere kümülatif mutasyon oranı %14,9(13/87) olarak verilmiştir⁴⁶. Bizim çalışmamız da ise over kanserinde patolojik BRCA mutasyon oranımız %21.4 idi.

BRCA mutasyon taşıyıcılarında artmış uterin kanser riski halen tartışma konusu olmakla beraber Laitman, özellikle seröz histolojik subtipde uterin kanser riski-

nin 3.9 kat arttığını belirtmiştir⁴⁷. 4456 BRCA1 /2 mutasyon taşıyıcı kişide yapılan kohort çalışmada yıllık endometriyal kanser riskinin genel popülasyondan yüksek olduğu ve bu riskin Tamoksifen kullanımında çok daha fazla arttığı belirtilmiştir⁴⁸. Bu tartışma RRSO (risk azaltıcı salpingooferektomi) önerilen sağlıklı mutasyon taşıyıcılarında operasyona histerektominin eklenmesi açısından önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda BRCA1/2 mutasyon testi yapılan 20 endometriyum kanseri hastamızda patolojik mutasyon saptamadık. Mutasyon sonuçları hastaların sadece ailevi risk değerlendirmesini değil prognoz ve olası tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından da önemlidir. Biliyoruz ki BRCA mutasyon hücreleri platin bazlı tedaviye çok daha sensitiftir ve poly (ADP-ribosom) polimeraz (PARP) inhibitörleri ile umut verici sonuçlar elde edilmiştir⁴⁹⁻⁵³.

Tüm endometriyum karsinomlarının %6'sı genetik geçişlidir ve bu vakaların çoğunu LS oluşturur⁵⁴⁻⁵⁶. Her bir gen mutasyonu farklı kanser risk profili ve insidansına sahiptir. Endometriyum kanser riski MLH1 ve MSH2 mutasyonlarında en yüksekken, PMS2'de en düşüktür⁵⁷.

LS sıklığını araştıran çalışmalardan, Lu ve ark. 50 yaş altı 100 endometriyum kanseri vakasında 1 MLH1, 7 MSH2 ve 1 MSH6 olmak üzere 9 germline mutasyon saptamış ve hastaların ortalama yaşını 41,6 olarak belirtmiştir¹¹. Hampel ve ark. yaş ve aile hikayesinden bağımsız olarak 543 endometriyum kanserinde 10 mutasyon saptamış (1 MLH 1, 3 MSH2, 6 MSH6) ve LS sıklığını %1.8 verirken ortalama görülme yaşını 54,6 olarak sunmuştur⁸. Berends ve ark. 50 yaş altı 57 endometriyum kanseri vakasında 5 adet patolojik

Jinekolojik Kanselerde Mutasyon Profilleri

mutasyon (1 MLH1, 3 MSH2, 1 MSH6) saptamış ve oranı %8.8 olarak bulmuştur¹⁰. Ülkemizden Taha ve ark. yine yaş ve aile hikayesinden bağımsız olarak 79 endometriyum kanserinde 4 mutasyon tespit etmiştir (4/79, %5)⁵⁸. Biz de 27 vakamızda 1 MLH1 ve 1 ATM geninde patolojik mutasyon saptadık (7.4%) ve LS sıklığımız %3.7 idi.

Hereditör over kanserlerinin %15'ini Lynch sendromu bağlantılı overyen kanserler oluşturur. Bunların daha çok endometroid veya clear cell histolojisinde olabileceği belirtilmişse de^{59,60} çalışmamızdaki LS taraması yapılan 4 over kanserli hastadan 1 tanesi MSH6 mutasyonuna bağlı idi ve transizyonel hücreli tümör histolojisindeydi.

LS 'da bulunan mikrosatellit instabilitesinin immüno-terapi etkinliği, bu testlerin klinik pratikle entegrasyonunu arttırmış ve tedavi kararındaki etki gücü nedeniyle daha da önemli hale getirmiştir³⁸.

Bizim bu konuda yapılan çalışmalardan üstünlüğümüz over ve endometriyum kanserlerinde non-lynch ailesel gen panelini de değerlendirmiş olmamızdır. Hereditör jinekolojik kanser ailevi panel testleri, önemli aile hikayesi bulunup BRCA1, 2 ve Lynch sendromu gen sonuçları negatif bulunmuş vakalarda kullanışlı olabilir. Aynı zamanda panel testleri over kanseri riskini arttıran ve risk azaltıcı cerrahiden potansiyel fayda görebilecek mutasyonlarda önem kazanabilir. RAD51C, RAD51D ve BRIP1 gen mutasyon taşıyıcılığında %10 'a varan over kanser riski vardır⁶¹⁻⁶³ ve bu hastalarda 45-50 yaş aralığında RRSO öne-

rilmektedir^{6,14,64-66} (Tablo III). Non BRCA hereditör over kanseri genlerinin gerçek mutasyon penetransı az bilirse de, NCCN rehberleri ve Avrupa uzmanlar grubu BRCA ve Lynch gen testlerine RAD51C, RAD51D ve BRIP1 ide dahil etmiştir^{64,67}.

Panel testlerin en önemli dezavantajlarından biri VUS sonuçlarının artmasıdır. Biliyoruz ki çoğu VUS yüksek kanser riski ile birliktelik göstermez. ENİGMA (The evidence based network for the interpretation of germline mutant alleles) konsorsiyumu 6000'den fazla farklı VUS tanımlamıştır⁶⁸. BRCA mutasyon raporlarında %20'ye varan VUS oranları mevcuttur ancak iyi tanımlanmış etnik gruplarda bu oran <%5'dir^{69,70}. VUS klinisyen için tanısal bir muamma olduğu gibi hastalar için de kafa karıştırıcı bir durumdur. Bu hastaların deneyimli bir genetikçi tarafında değerlendirilmesi önem kazanmıştır. Ülkeler arası bilgi paylaşımının artması ile majör oranda VUS'lar reklasifiye edilerek benign kabul edilmiş ve BRCA1/2 için VUS oranı 2002'den 2013'e %12.8 den %2.1'e kadar düşmüştür⁷¹. Frey ve ark. multigen panel testinde VUS oranını %46 olarak vermiş ve en sık saptanan VUS'ları sıklık sırasına göre BRCA2, ATM ve MLH1 genlerinde olarak sıralamıştır⁷². Bizde 2 tanesi çoğul olmak üzere 15 adet VUS vakamızda en sık ATM genini tespit ettik(5/15).

Toplumdaki meme kanserlerinin %2-7'sinden ATM geni sorumludur⁷³. ATM gen mutasyonlarında DNA stabilite bozukluğu mevcut olup Ataksi Telanjiektasia (AT) fenotipi otozomal resesif geçişlidir; homozigot

Tablo III. Hereditör Jinekolojik Malignitelerde Güncel Durum ve Risk Azaltıcı Strateji

Genetik sendrom	Gen	Jinekolojik kanser	Kanser riski (%)	Risk stratejisi
HBOC	BRCA1	Over	39-46	RRSO (35-40 y)
HBOC	BRCA2	Over	10-27	RRSO (40-45 y)
Lynch	MLH1	Over Uterus	4-24 25-60	RRSO
Lynch	MSH2/ EPCAM	Over Uterus	4-24 25-60	RRSO
Lynch	MSH6	Over Uterus	1-11 16-26	RRSO
Lynch	PMS2	Over Uterus	6 15	RRSO
HOC	BRIP1	Over	10-15	RRSO düşünülür (45-50 y)
HOC	RAD51C	Over	10-15	RRSO düşünülür (45-50 y)
HOC	RAD51D	Over	10-15	RRSO düşünülür (45-50 y)
Peutz-Jeghers	STK11	Over(SCTAT) Uterus Serviks	18-21 9 10	Öneri yok
Cowden	PTEN	Uterus	19-28	Histerektomi düşünülür(Çocuk istemi tamamlandığında)
Li-Fraumeni	TP53	Over Uterus	Artar Artar	Öneri yok
PPAP	POLD1	Uterus	Artar	Öneri yok

HBOC:Hereditör meme-over karsinomu, HOC: Hereditör over karsinomu, PPAP: Polimeraz düzeltme kusuru ile oluşan polipozis (Polymerase proofreading-associated polyposis), SCTAT: Sex-cord tubuler tümör (sex cord tumor with annular tubules), RRSO: Risk azaltıcı salpingoofektomi

AT bireylerde lösemi, lenfoma, meme kanseri risk artışı gözlenmiştir⁷⁴. ATM gen mutasyonları için heterozigot bireylerde meme kanseri riskinin popülasyondan 4 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Meme kanserinde saptanan ATM varyantlarının çoğu missens olup kanser gelişmeyen AT hastalarında ise missens mutasyonlar %10'un altında saptanmaktadır. Bizim vakalarımızda EC'de saptanan ATM mutasyonu nonsense, OC'de ise splice site mutasyonu şeklindedir.

Over kanserli olgumuzda saptadığımız splice site ATM mutasyonu rs756987454 mutasyonu olup ClinVar veri tabanında⁷⁵ net bir şekilde patojenik olarak bildirilmiştir ve bu olgunun histopatolojik tipi endometrioid olarak değerlendirilmiştir. Southey ve ark. 14542 over kanseri ve 23491 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ATM geni ile over kanseri arasında bir ilişki gösterilmemiş olsa da⁷⁶ bu çalışmada sadece tek bir mutasyonun (ATM c.7271T>G) analiz edilmesi büyük bir kısıtlılık olup, over kanserinde ATM mutasyonlarının rolünün araştırılması gerekmektedir.

EC' li olgularımızda çok sayıda BRIP1, PALB2 gibi BRCA ilişkili genlerde mutasyonlar saptanması dikkat çekici olup, bu durum daha önce endometriyum kanserli olgularda bu genlerin yeterince analiz edilmemesine bağlı olabilir. EC'li 5 olgumuzda da ATM genindeki VUS'lar missens varyant olarak saptanmış olup kanser gelişimindeki rolü hakkında da yine over kanserinde olduğu gibi fonksiyonel çalışmalara ve daha büyük serilere ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızdaki en önemli limitasyon vaka sayımızın azlığıdır, üstünlüğü ise seçilmiş mutasyonlar dışında tüm genin dizi analizinin yapıldığı yeni nesil dizilemenin kullanılması ve sonuçlarda sadece patojenik olduğu zaten bilinen mutasyonların değil, VUS'ların da bildirilmesi ve tartışılmasıdır. Bu konuda ülkemizde yapılan çalışma sayısı maalesef çok azdır ve bizde orta ölçekli nüfusa sahip ilimizdeki verileri paylaşmak istedik. Farklı coğrafi bölgelerdeki merkezlerin mutasyon sıklık ve sekanslarının paylaşımı ileride yeni tarama, takip ve tedavi algoritmalarının oluşmasına zemin hazırlayabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 11.17.2019

Karar No: 2019-20-07

Kaynaklar

- Harper P. Practical Genetic Counselling. Sixth Edition. London: Hodder Arnold; 2004.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.
- M.S. Daniels. Genetic testing by cancer site: uterus. Cancer J 2012;18:338-342.
- Lamberti C, Kruse R, Ruelfs C, et al. Microsatellite instability- a useful diagnostic tool to select patients at high risk for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study in different groups of patients with colorectal cancer. Gut 1999;44:839-843.
- Resnick KE, Hampel H, Fishel R, Cohn DE. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2009;114:128-134.
- Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Version 1.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2016;14(8):1010-30.
- Tiwari AK, Roy HK, Lynch HT. Lynch syndrome in the 21st century: clinical perspectives. QJM 2016 Mar;109(3):151-8.
- Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al. Screening for Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) among endometrial cancer patients. Cancer Res 2006;66(15):7810-7.
- H.Hampel, W.L. Frankel, E. Martin ,et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). N Engl J Med.,2005;352:1851-56.
- M.J. Berends, Y. Wu, R.H. Sijmons, et al.Toward new strategies to select young endometrial cancer patients for mismatch repair gene mutation analysis. J Clin Oncol 2003;21:4364-70.
- K.H. Lu, J.O. Schorge, K.J. Rodabaugh, et al. Prospective determination of prevalence of lynch syndrome in young women with endometrial cancer. J Clin Oncol 2007;25:5158-64.
- V. Pinol, A. Castells, M. Andreu, et al.Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. JAMA 2005;293:1986-94.
- Pål Møller, Toni Seppälä, Inge Bernstein, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. Gut 2017;66:464-472.
- K.H. Lu, M. Dinh, W. Kohlmann, et al. Gynecologic cancer as a "sentinel cancer" for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome. Obstet Gynecol 2005;105:569-74.
- Cousineau I, Abaji C, Belmaaza A. BRCA1 regulates RAD51 function in response to DNA damage and suppresses spontaneous sister chromatid replication slippage: implications for sister chromatid cohesion, genome stability, and carcinogenesis. Cancer Res 2005;65(24):11384-91.
- T. Walsh, S. Casadei, M.K. Lee, et al., Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. Proc Natl Acad Sci 2011;108:18032-37.
- Z.K. Stadler, E. Salo-Mullen, S.M. Patil, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer. Cancer 2012;118: 493-99.
- J.Mersch, M.A. Jackson, M. Park, et al.Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. Cancer 2015;121:269-75.
- C.A. Shu, M.C. Pike, A.R. Jotwani, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. JAMA Oncol 2016;2: 1434-40.
- Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, et al. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. Clin Cancer Res 2004;10(7):2473-81.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al.Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. Am J Hum Genet 2001;68(3):700-10.
- Ferla R, Calo V, Cascio S, et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. Ann Oncol 2007;18:93-8.

Jinekolojik Kanserlerde Mutasyon Profilleri

23. Shanmughapriya S, Nachiappan V, Natarajaseenivasan K. BRCA1 and BRCA2 mutations in the ovarian cancer population across race and ethnicity: special reference to Asia. *Oncology* 2013;84(4):226–32.
24. D.Ford, D.F.Easton, M.Stratton, et al.Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.
25. A.Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, et al.Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117-30.
26. King MC, Marks JH, Mandell JB; New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-6.
27. Biron-Shental T, Drucker L, Altaras M, Bernheim J, Fishman A. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:1097–100.
28. Lavie O, Ben-Arie A, Segev Y, et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1531–4.
29. Goshen R, Chu W, Elit L, et al. Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? *Gynecologic oncology* 2000;79:477–81.
30. J.M. Lancaster, C.B. Powell, L.M. Chen, D.L. Richardson. SGO Clinical Practice Committee Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015;136 (1):3-7.
31. Hampel H, Bennett RL, Buchanan A, Pearlman R, Wiesner GL; Guideline Development Group, American College of Medical Genetics and Genomics Professional Practice and Guidelines Committee and National Society of Genetic Counselors Practice Guidelines Committee. A practice guideline from the American College of Medical Genetics and Genomics and the National Society of Genetic Counselors: referral indications for cancer predisposition assessment. *Genet Med* 2015;17:70–87.
32. Myriad Genetic Laboratories.Mutation prevalence table for HNPCC. [Retrieved October 2005]; Available at:myriadtests.com/provider/mutprevhnpcc.htm.
33. Trainer AH, Meiser B, Watts K, et al. Moving toward personalized medicine: Treatment-focused genetic testing of women newly diagnosed with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;5:704–16.
34. M.B. Daly, R. Pilarski, J.E. Axilbund,et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Version 2. *J Natl. Compr Cancer Netw* 2016;14(2):153-62.
35. K.H. Lu, M.E. Wood, M. Daniels, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: collection and use of a cancer family history for oncology providers. *J Clin Oncol* 2014;32(8):833-40.
36. K.P. Pennington, E.M. Swisher Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):347-353.
37. B.Kaufman, R. Shapira-Frommer, R.K. Schmutzler, et al.Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015;33(3): 244-50.
38. Dung T. Le, Jennifer N. Uram, Hao Wang, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.
39. Richards S., Aziz N., Bale S.,et al. Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015;17(5):405-23.
40. Eccles DM, Balmaña J, Clune J, et al. Selecting Patients with Ovarian Cancer for Germline BRCA Mutation Testing: Findings from Guidelines and a Systematic Literature Review. *Adv Ther* 2016;33(2):129-50.
41. Bell, D., Berchuck, A., Birrer, M, et al. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609–15.
42. Maistro S, Teixeira N, Encinas G, et al. Germline mutations in BRCA1 and BRCA2 in epithelial ovarian cancer patients in Brazil. *BMC Cancer* 2016;16(1):934.
43. George A, Riddell D, Seal S, et al. Implementing rapid, robust, cost-effective, patient-centred, routine genetic testing in ovarian cancer patients. *Sci Rep* 2016;6:29506.
44. Alhuqail AJ, Alzahrani A, Almubarak H, et al.High prevalence of deleterious BRCA1 and BRCA2 germline mutations in arab breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168(3):695-702.
45. Li A, Xie R, Zhi Q, et al. BRCA germline mutations in an unselected nationwide cohort of Chinese patients with ovarian cancer and healthy controls. *Gynecol Oncol* 2018;151(1):145-152.
46. Yazıcı H, Kılıç S, Akdeniz D, et al. Frequency of Rearrangements Versus Small Indels Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Turkish Patients with High Risk Breast and Ovarian Cancer. *Eur J Breast Health* 2018;14(2):93-99.
47. Laitman Y, Michaelson-Cohen R, Levi E, et al. Israeli Consortium of Hereditary Breast Cancer. Uterine cancer in Jewish Israeli BRCA1/2 mutation carriers. *Cancer* 2019;125(5):698-703.
48. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol* 2013;130:127–31.
49. Tan David SP, Rothermundt C, Thomas K, et al. “BRCAness” syndrome in ovarian cancer: a case–control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 2008;26(34):5530–6.
50. Quinn JE, James CR, Stewart GE, et al. BRCA1 mRNA expression levels predict for overall survival in ovarian cancer after chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2007;13(24):7413–20.
51. Cuppone F, Bria E, Carlini P, et al. Taxanes as primary chemotherapy for early breast cancer: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2008;113(2):238–46.
52. Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(2):367–74.
53. Lee J, Lederemann JA, Kohn EC. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol* 2014;25(1):32–40.
54. C.H.M. Leenen, M.G.F. van Lier, H.C. van Doorn, et al.Prospective evaluation of molecular screening for Lynch syndrome in patients with endometrial cancer ≤70 years. *Gynecol Oncol* 2012;125:414-20.
55. F.J. Backes, D.E. Cohn Lynch syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:199-214.
56. M.-H. Tan, J.L. Mester, J. Ngeow, et al. Cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res* 2012;18:400-7.
57. E. Barrow, J. Hill, D.G. Evans Cancer risk in Lynch syndrome. *Fam Cancer* 2013;12:229-40.
58. Özdemir TR, Alan M, Sancı M, Koç A. Targeted Next-Generation Sequencing of MLH1, MSH2, and MSH6 Genes in Patients with Endometrial Carcinoma under 50 Years of Age. *Balkan Med J* 2019;36(1):37-42.

59. M.H. Chui, C.B. Gilks, K. Cooper, B.A. Clarke. Identifying Lynch syndrome in patients with ovarian carcinoma: the significance of tumor subtype. *Adv Anat Pathol* 2013;20:378-86.
60. M.H. Chui, P. Ryan, J. Radigan, et al. The histomorphology of Lynch syndrome-associated ovarian carcinomas: toward a subtype-specific screening strategy. *Am J Surg* 2014;38:1173-81.
61. C.Loveday, C. Turnbull, E. Ruark, et al. Germline RAD51C mutations confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat net* 2012;44:475-76.
62. C. Loveday, C. Turnbull, E. Ramsay, et al. Germline mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43:879-82.
63. H.T. Lynch, M.J. Casey, C.L. Snyder, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*, 2009;3:97-137.
64. Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15(1):9-20.
65. C. Palles, J.-B. Cazier, K.M. Howarth, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet* 2013;45:136-44.
66. T.J. McGarrity, H.E. Kulin, R.J. Zaino. Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:596-604.
67. Hans F A Vasen, Ignacio Blanco, Katja Aktan-Collan, et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts(the Mallorca group). *Gut* 2013;62(6): 812-23.
68. Nielsen SM, Eccles DM, Romero IL, Al-Mulla F, et al. Genetic Testing and Clinical Management Practices for Variants in Non-BRCA1/2 Breast (and Breast/Ovarian)Cancer Susceptibility Genes: An International Survey by the Evidence-BasedNetwork for the Interpretation of Germline Mutant Alleles (ENIGMA) ClinicalWorking Group. *JCO Precis Oncol* 2018;2:10.1200/PO.
69. Kurian AW. BRCA1 and BRCA2 mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22(1):72-8.
70. Eccles DM, Mitchell G, Monteiro AN, et al. ENIGMA Clinical Working Group. BRCA1 and BRCA2 genetic testing-pitfalls and recommendations for managing variants of uncertain clinical significance. *Ann Oncol* 2015;10:2057-65.
71. J.M. Egginton, K.R. Bowles, K. Moyes, et al. A comprehensive laboratory-based program for classification of variants of uncertain significance in hereditary cancer genes. *Clin Genet* 2014;86:229-37.
72. Frey MK, Kim SH, Bassett RY, et al. Rescreening for genetic mutations using multi-gene panel testing in patients who previously underwent non-informative genetic screening. *Gynecol Oncol* 2015;139(2):211-5.
73. Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility. *Oncogene* 2006;25(43):5906-11.
74. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA,(eds). *Gene Reviews*.University of Washington ,Seattle: 2016.
75. ClinVar aggregates information about genomic variation and its relationship to human health. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
76. Southey MC, Goldgar DE, Winqvist R, et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS. *J Med Genet* 2016;53(12):800-811.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptör Alt Birimlerinin Sentezi: İmmünohistokimyasal Çalışma

Zehra MİNBAŞ, Özhan EYİĞÖR

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Oksitosin nöronları, gebe dışı doğumu başlatan ve sürdüren, ayrıca meme bezlerinden süt enjeksiyonunu sağlayan nöroendokrin mekanizmanın en önemli kısmını oluştururlar. Hipotalamik supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) çekirdeklerde yerleşik olan bu nöronların regülasyonunda merkezi sinir sisteminde yer alan glutamaterjik sistemin önemli rolü olduğu bilinmektedir. Glutamat etkisini hücre membranları üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanıp onları aktive ederek gösterir. Bu reseptörlerin üç ayrı alt grubundan biri olan kainat reseptörlerine ait alt birim proteinlerinin oksitosin nöronlarıncı sentezlendiğine dair bilgi henüz raporlanmamıştır. Bu çalışmada, oksitosin nöronlarında kainat reseptör alt birimlerinin (GluK1, GluK2, GluK3, GluK5) eksprese edilip edilmediğinin belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla dışı sıçan hipotalamusunda oksitosin ve reseptör ko-lokalizasyonunun belirlenmesinde ikili immünofloresan işaretleme tekniği kullanıldı. Bu boyamaların sonucunda, SON ve PVN'deki oksitosin nöronlarının sayıca çok büyük bir kısmının aynı zamanda GluK5 proteini sentezledikleri belirlendi. Her iki çekirdekte yer alan tüm oksitosin nöronlarının yaklaşık yarısının GluK2 sentezlendiği görüldü. Preparatların incelenmesi sonucunda oksitosin nöronlarında GluK1 ve GluK3 proteinlerinin ekspresyonu izlenmedi. Sonuç olarak çalışmamızda oksitosin nöronlarının fonksiyonel reseptör kanalı oluşturabilecek kainat reseptör alt birimleri eksprese ettiklerinin belirlenmesi, endojen glutamatın oksitosin nöronları üzerindeki etkilerini bu reseptörlere bağlanarak gerçekleştirilebileceğini düşündürmektedir. Oksitosin nöronlarında kainat reseptör alt birimlerinin ekspresyonunun gösterilmesi bu konudaki literatüre önemli katkılar sağlayacağı ön görülmüştür. Gelecekte yapılacak olan fizyolojik ve farmakolojik çalışmalarla veya transgenik hayvanlardan elde edilebilecek bulgulara çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar eklendiğinde, kainat reseptörlerinin oksitosin sentez ve salgılama mekanizmasındaki rolü açıklığa kavuşacaktır.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin. Glutamat. Kainat reseptörleri. GluK2. GluK5. İmmünohistokimya.

Synthesis of Kainate Receptor Subunits in Oxytocin Neurons: An Immunohistochemical Study

ABSTRACT

Oxytocin neurons are the most important part of the neuroendocrine mechanism which starts and maintains the parturition as well as the milk ejection. These neurons are localized in the hypothalamic supraoptic (SON) and paraventricular (PVN) nuclei and glutamatergic system plays an important role in the regulation of these neurons in the central nervous system. Glutamate exerts its effects by binding and activating its receptors on the plasma membrane. There is a lack of knowledge in the literature on the synthesis of kainate receptors, as one of the glutamatergic subfamilies, by oxytocin neurons. In this study the aim is to determine if the kainate receptor subunits (GluK1, GluK2, GluK3, GluK5) were expressed in oxytocin neurons. For this purpose, double immunofluorescence labeling technique was employed in order to assess the co-localization of oxytocin with respective receptor in the female rat hypothalamus. The results of this staining showed that almost the vast majority of oxytocin neurons were immuno-reactive for GluK5 protein in both SON and PVN. It was determined that almost half of the oxytocin neurons in both of the nuclei synthesize GluK2. Analyses of the preparations revealed no expression of GluK1 and GluK3 proteins in the oxytocin neurons. As a result, the determination of the oxytocin neurons can synthesize kainate receptor subunits which can form functional kainate receptor channels suggests that the endogenous glutamate can exert its effects on oxytocin neurons by binding these receptors. We anticipate that showing the oxytocin neurons express kainate receptor subunits would be an important addition to the literature. The future physiological and/or pharmacological studies as well as the possible findings from the transgenic animals would enlighten the role of kainate receptors in the regulation of oxytocin synthesis and/or releasing mechanism.

Key Words: Oxytocin. Glutamate. Kainate receptors. GluK2. GluK5. Immunohistochemistry.

Geliş Tarihi: 09.Kasım.2020
Kabul Tarihi: 03.Aralık.2020

Dr. Özhan EYİĞÖR
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 40 65
E-posta: oeyigor@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Zehra MİNBAŞ: 0000-0001-5757-8450
Özhan EYİĞÖR: 0000-0003-3463-7483

Oksitosin nöronları, gebe dışı doğumu başlatan, sürdüren^{1,2} ve meme bezlerinden süt ejeksiyonunu sağlayan³ nöroendokrin mekanizmanın en önemli bölümünü oluşturur. Somaları hipotalamusta paraventriküler ve supraoptik çekirdeklerde yerleşik olan bu nöronların aksonları nörohipofizde sonlanır ve oksitosin burada hipofizer dolaşım sistemine salgılanır^{4,5}. Oksitosin nöronlarının regülasyonunda periferden gelen uyarıcı sinyaller kadar merkezi sinir sisteminde

bulunan bazı nörotransmitter sistemlerin de önemli rolü olduğu bilinmektedir⁶. Noradrenerjik⁷, histaminergik⁸ ve glutamaterjik⁹⁻¹³ ve gama aminobütirik asit (GABA) içeren sistemler¹⁴, oksitosin salgılayan magnosellüler nöronların regülasyonunda yer alan önemli sistemlerdir. Glutamaterjik sistemin, hipotalamus-hipofiz-gonadal, hipotalamus-hipofiz-adrenal ve hipotalamo-nörohipofizer sistemler gibi farklı nöroendokrin döngülerin çalışmasında eksitasyon yapıcı çok önemli roller aldığı, son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{12,15,16}.

Glutamat etkisini hücre membranları üzerinde bulunan reseptörlerine bağlanıp onları aktive ederek gösterir. Glutamat reseptörleri iki grupta toplanmıştır. Metabotropik glutamat reseptörleri yedi transmembran parçası olan G-proteine bağlı reseptörlerden oluşurken, iyonotropik reseptörler iyonlara özgül reseptör kanalları oluştururlar^{6,17}. İyonotropik glutamat reseptörleri farmakolojik özelliklerine göre üç alt ailede toplanmıştır⁶. N-metil D-aspartat (NMDA, GluN1-3) reseptörleri genel olarak, alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-izoksazol-propionik asit (AMPA, GluA1-4) ve kainat reseptörlerinden (GluK1-5) ayrı olarak değerlendirilmektedir ve bu nedenle AMPA ve kainat reseptörleri "non-NMDA" reseptörleri olarak da bilinmektedir¹⁸.

Elektron mikroskopik çalışmalarda¹⁹ oksitosin nöronları üzerinde glutamat içeren sinapsların varlığını gösterilmesi, glutamaterjik sistemin oksitosin sentezi ve salgılanmasında rol aldığı düşündürmektedir. Bunlara ek olarak elektrofizyolojik ve histolojik metotların kullanıldığı çalışmalarda glutamat²⁰ ve glutamat reseptör agonistlerinin magnosellüler oksitosin nöronlarını uyurabildiği²¹ ve depolarize edebildiği²²; farmakolojik çalışmalarda verilen spesifik agonistin oksitosin salınımını arttırdığı belirlenmiştir^{23,24}. Glutamat reseptör tipine özgül antagonistlerin kullanımı ise glutamatın etkilerini bloke edebilmektedir^{21,25-28}. Söz konusu bu çalışmaların çoğu glutamat reseptörlerinin üç alt grubundan özellikle NMDA ve AMPA reseptör etkileri üzerine yoğunlaşmışsa da üçüncü grup olan kainat reseptörlerinin de bu mekanizma içinde yer aldığı belirlenmiştir^{26,29,30}. Histolojik çalışmalarda AMPA³¹ ve NMDA³² reseptörlerinin bazı alt birimlerinin oksitosin nöronlarınca sentezlendiği gösterilmiştir. Kainat reseptör alt birimlerinin oksitosin nöronlarında eksprese edildiğini gösteren bir çalışma literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada oksitosin nöronlarında eksprese edilen kainat reseptör alt birimlerinin immünohistokimyasal metotlarla belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma, Üniversitemiz Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi'nin 19.04.2005/1 sayılı kararı ile etik yönden uygun bulunarak yapıldı. Çalışmada, erişkin (60-

90 günlük) Sprague Dawley cinsi dişi sıçanlar kullanıldı. Sıçanların bulunduğu ortam ısısı 20-24°C'de sabit tutulup, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık (07.00-19.00 arası aydınlık) döngüsü uygulandı ve hayvanlar ad libitum olarak su ve yemle beslendi. Denekler derin eter anestezisi altında, 0,13 M fosfat tamponu (pH 7,4) ile hazırlanan %2 paraformaldehit ile perfüzyon fiksasyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. Perfüzyon fiksasyon öncesi deneklerin göğüs kafesi açıldı ve kalp apeksinden uygulanan kateter aorta içine yerleştirilerek sabitlendi. Solüsyonlar damar içine uygun basınca ayarlanan perfüzyon pompası ile verildi. Fiksasyon öncesi deneğin dolaşım sistemi fizyolojik tuzlu su ile temizlendi (50 ml). Denek başına 400 ml fiksatif solüsyonu kullanıldı. Fiksasyon işlemi sonrasında deneklerin kraniumları açılarak beyinler çıkarıldı. Çıkarılan beyinlere aynı fiksatif içerisinde gece boyu post-fiksasyon uygulandı. Ertesi gün beyinlerden vibratom ile 50 µm'lik koronal kesitler alındı. Hipotalamusun rostro-kaudal ekseninin tamamını içerecek şekilde alınan kesitler, 5 seri halinde tampon solüsyon içerisinde toplandı. Tampon solüsyonunda yıkanarak fiksatiften arındırılan kesitler antifriz madde içerisinde -20°C'de saklandı.

Oksitosin nöronlarında kainat reseptör alt birimleri ikili immünofloresan yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla kesitler -20°C'den oda sıcaklığına çıkartıldı ve antifriz maddenin oda sıcaklığına düşmesi bekledi. Takiben kesitler antifriz maddeden arındırılmak üzere tampon ile yıkandı. Çalışmanın tüm aşamalarında tampon madde olarak 0,05 M Tris-HCl solüsyonu (pH 7,6) kullanıldı. İmmünohistokimyasal süreçlerden önce kesitlere antijenin yeniden kazanılması işlemi uygulandı. Bu işlemde kesitler 50 mM trisodyum sitrat tamponu (pH 6) içerisinde mikrodalga fırında 600 W'da 90 saniye ışınladı (son sıcaklık 80-83°C). Kesitler daha sonra aynı solüsyonda 40-43°C'ye soğuyuncaya kadar bekletildi. Tampon solüsyonda yıkanan kesitlere spesifik olmayan bağlanmayı azaltmak için bloklama tamponu uygulandı. Bu solüsyon, Tris-HCl tamponu içerisinde bloklayıcı ajan olarak %10 normal at serumu, bakteri oluşumunu engellemek amacıyla %0,1 sodyum azid ve yüzey gerilimini azaltıp antikorların hücre içine geçişini kolaylaştırmak için %0,2 Triton-X 100 içerecek şekilde hazırlandı. Tüm ikincil antikorların eşekte üretilmiş olması göz önünde bulundurularak bloklayıcı ajan olarak normal at serumunu seçildi. Çalışmada kullanılan tüm birincil ve ikincil antikorlar bloklama tamponu içerisinde sulandırılarak uygulandı. Bloklama işlemini birincil antikor inkübasyonu takip etti. Bu aşamada kobay anti-oksitosin antikor ile kainat reseptör alt birimlerinden birine ait antikor içeren karışımda inkübasyon uygulandı. Çalışmalarda kullanılan birincil antikorlarla ilgili detaylı bilgi Tablo I'de verilmiştir. Birincil antikor inkübasyonunu takiben tamponda yıkanan kesitler floresan işaretli birincil antikorun üretildiği türe uygun ikincil antikor solüsyonuna alındı. Çalışmalarımızda Jackson Immunoresearch Laboratuvarları'ndan (West Grove,

Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptörleri

PA) elde edilen ikincil antikorlar kullanıldı. Kullandığımız tüm antikorlar eşekte üretilmiştir. Bu antikorlar çoklu işaretleme çalışmaları için uygun antikorlardır. Antikorlar üretici firma tarafından afinite pürifikasyonu ile özgülleştirilmiş, türler arası reaksiyon açısından incelenmiş ve bu reaksiyonlar minimal düzeyde bulunmuştur. Floresan işaretlemelerde oksitosin için fluorescein (FITC), reseptör alt üniteleri için Teksas kırmızısı ile işaretli ikincil antikorlar kullanıldı. GluK3 incelemeleri için, konfokal mikroskopta daha güçlü sinyal elde etmek amacıyla biyotin işaretli ikincil antikor inkübasyonunu takiben, Cy5 florokromu ile işaretli streptoavidin kompleksi tercih edildi. Bu aşamadan sonra kesitler tamponda yıkanarak lamlara alındı ve karanlık ortamda kurutuldu. Hazırlanan preparatlar mikroskopik incelemeden hemen önce kapama materyali (ProLong AntiFade, Molecular Probes, Eugene, CA) ile kapatıldı.

Tablo I. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri

Birincil Antikorlar	Dilüsyon	Marka	Katalog numarası Lot Numarası
Kobay anti-oksitosin (IgG)	1:2000	Peninsula Labs.	GHC 8152 Lot No: 031089
Keçi anti-GluK1 (IgG)	1:1.000	Santa Cruz Biotechnology	N-19 Lot No: D240
Keçi anti-GluK2 (IgG)	1:100	Santa Cruz Biotechnology	C-18 Lot No: A289
Keçi anti-GluK3 (IgG)	1:1000	Santa Cruz Biotechnology	N-18 Lot No: H180
Tavşan anti-GluK5 (IgG)	1:6000	Jenens ve Eyiğör tarafından ürettilmiştir	Antikor referans numarası: R52-4

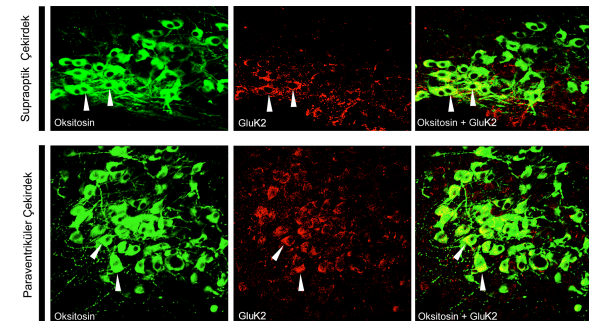
Çalışma kapsamında yapılan işaretlemeler sonucu hazırlanan preparatlarda koronal beyin kesitleri Swanson'un sıçan beyin atlasının koordinatlarına göre incelendi³³. İncelenen kesitler, oksitosin nöronlarının sıçan beyinde yerleşimi göz önünde tutularak SON için bregma -0,5 ile bregma -1,33 ve PVN için bregma -1,08 ile bregma -1,78 koordinatları arasından seçildi. Çalışma kapsamında gerçekleştirilen ikili işaretlemelere ait preparatlar Kentucky Üniversitesi Anatomi ve Nörobiyoloji Departmanı Görüntü Analiz Ünitesi'nde kurulu bulunan lazer taramalı konfokal mikroskobu kullanılarak incelendi. İncelemelerde, işaretleyici florokroma uygun dalga boyunda lazer kaynakları kullanıldı. Tüm lazer taramaları ardaşık tarama olarak gerçekleştirildi. Bu yöntemle lazerlerin her biri tek başına açılarak, aynı anda kullanıldığında doğabilecek florokromlar arası spesifik olmayan sinyal geçişimleri problemi ortadan kaldırılmış oldu. İncelenen alanlar dijital resimler olarak kaydedildi.

Preparatların incelenmesi, her denek için, yukarıda belirtilen koordinatlar arasında yer alan, birbirine eşit uzaklıktaki beş kesitte yapıldı. Oksitosin nöronlarında glutamat reseptör alt birimlerinin ekspresyonunun belirlendiği ikili floresan işaretli kesitlerden elde edilen resimler bilgisayar ortamında grid kullanılarak değerlendirildi. Bu aşamada iki araştırmacı tarafından incelenen kesitlerde yarı-kantitatif bir analiz gerçek-

leştirildi. İncelenen preparatta oksitosin nöronlarının büyük çoğunluğu ilgili reseptörle ko-lokalle olduğu belirlenmişse “+++” skoru kullanıldı. Buna karşılık eğer bir kısım oksitosin nöronu reseptör proteinini eksprese ederken, diğer bir kısım nöronda reseptör immünoreaktivitesi görülmemişse, “++” skoru kullanıldı. Çok az sayıda ikili işaretlenme belirlendiyse skorlama “+” şeklinde gerçekleştirildi.

Bulgular

Supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerde yer alan oksitosin nöronları incelendiğinde, bu nöronlarda GluK1 reseptörüne ait ekspresyon sinyali görülmedi. Yapılan ikili işaretlemeler GluK2 kainat reseptör alt birim proteininin oksitosin nöronlarına sentezlendiğini ortaya çıkardı. Gerçekleştirilen yarı-kantitatif inceleme sonucunda SON'de ve PVN'de yer alan tüm oksitosin nöronlarının yaklaşık yarısının GluK2 proteinini eksprese ettiği belirlendi (Şekil 1). İkili işaretleme görülen bu nöronların SON ya da PVN'de belirli bir yerleşim motifi göstermediği, çekirdeklerin rostrokaudal eksenini boyunca dağınık olarak yer aldıkları gözlemlendi. Oksitosin ile yapılan ikili boyamalarda, GluK3 immünreaksiyonunun artırılması amacıyla sadece lazer taramalı konfokal mikroskopta eksitasyonu belirlenebilen Cy5 fluorokromu kullanıldı. Birincil antikor, biyontinlenmiş ikincil antikor ile bağlandıktan sonra, kesitler biyotine çok yüksek afinitesi olan streptoavidinle konjuge edilmiş Cy5 ile inkübe edildiğinde, GluK3 sinyalinin biraz daha arttığı görüldü. Ancak preparatlar incelendiğinde PVN ve SON'de yer alan oksitosin nöronlarında GluK3 sinyali görülmedi. Oksitosin ve GluK5 reseptör proteinleri için yapılan ikili immünohistokimyasal boyama sonucunda hem SON hem de PVN'de yer alan oksitosin nöronlarının sayıca çok büyük bir kısmının aynı zamanda GluK5 proteinini sentezledikleri belirlendi (Şekil 2). Sunulan çalışmada gerçekleştirilen yarı-kantitatif analizler Tablo II'de özetlenmiştir.



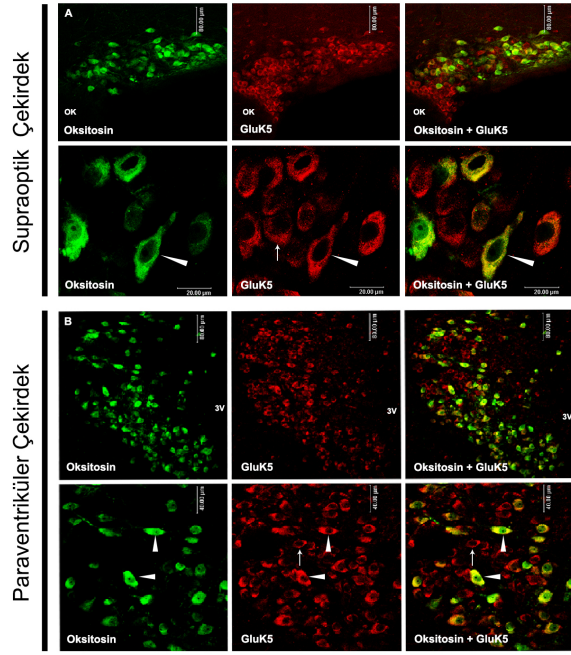
Şekil 1:

SON'de ve PVN'de oksitosin ve kainat reseptör alt ünitesi GluK2 proteinini içeren nöronlarının konfokal lazer taramalı mikroskop ile elde edilen fotomikrografları. ►, GluK2 proteinini eksprese eden oksitosin nöronlarını göstermektedir.

Tablo II. Kainat reseptör alt birimlerinin oksitosin nöronlarında ekspresyonu.

Reseptör Alt birimi	Supraoptik Çekirdek	Paraventriküler Çekirdek
GluK1	-	-
GluK2	++	++
GluK3	-	-
GluK5	+++	+++

“-”: İkili işaretlenen nöron yok. “+”: Çok az sayıda ikili işaretlenen nöron mevcut. “++”: Nöronların yarıya yakın ikili işaretli, “+++”: Çok sayıda ikili işaretlenen nöron mevcut.

**Şekil 2:**

SON'de ve PVN'de oksitosin ve kainat reseptör alt ünitesi GluK5 proteini eksprese eden nöronlarının konfokal lazer taramalı mikroskop ile elde edilen fotomikrografları. ►, GluK5 proteini eksprese eden oksitosin nöronlarını, →, sadece GluK5 immünopozitif nöronları göstermektedir.

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın bulguları, oksitosin nöronlarının sıçan hipotalamusunda iki ana çekirdekte (SON ve PVN) yerleşik olduğunu gösterdi. Bu sonuçların, literatürde yapılmış olan çalışmaların^{5,34} bulgularına paralellik gösterdiği saptandı. İkili işaretlemelerin incelenmesinden önce hipotalamusta kainat reseptör alt birim proteinlerinin varlıkları ve dağılımları açısından preparatlar incelendiğinde, GluK1'in sınırlı bir dağılım gösterdiği, GluK2 ve GluK5'in ise hipotalamik alanlar ve çekirdeklere yaygın olarak eksprese edildiği görüldü. Çalışmamızda GluK1-pozitif hücrelerin, GluK1

mRNA dağılım paterninin belirlendiği çalışmaların bulgularıyla^{35,36} benzer bir hipotalamik yerleşim gösterdikleri izlendi. Oksitosin nöronları açısından değerlendirildiğinde ise, yaptığımız ikili işaretleme çalışmaları sonucunda SON'de GluK1 immünreaktif hücrelerin bulunmaması ve PVN'de çok küçük bir grup oluşturan GluK1-pozitif hücrelerin oksitosin-negatif olması nedeniyle bu alt birimin oksitosin nöronlarında sentezlenmediği düşünüldü. GluK2 ve GluK5 alt birim proteinlerinin hipotalamusta yerleşik hücre gruplarındaki dağılım paterninin, literatürde yer alan raporları desteklediği belirlendi³⁷. Bu dağılım mRNA ekspresyonu ile de aynı doğrultuda olduğu görüldü^{35,36,38}. Çalışmamızda oksitosin sentez ve salgılanmasından sorumlu olan nöronların bulunduğu supraoptik ve paraventriküler çekirdeklere, yoğun GluK2 ve GluK5 protein ekspresyonu belirlenmiştir ve bu bulgu Petralia ve ark'nın raporlarını desteklemektedir³⁷. GluK2 ve GluK5 proteinlerinin SON ve PVN nöronlarının çoğunda eksprese olduğu ve yaptığımız ikili işaretleme sonucunda çok sayıda oksitosin nöronunun bu alt birimleri eksprese ettiği görüldü. GluK3 immünreaktivitesinin GluK3 mRNA ekspresyonu görülmemesi^{35,38} SON ve PVN'de belirlenmesi beklenilmeyen bir sonuçtur. Bu farklılığın, çalışmalarda in situ hibridizasyon ve immünohistokimya gibi iki farklı yöntemin kullanılmış olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ancak bulgular kısmında da belirtildiği gibi GluK3 ekspresyonuna SON ve PVN'de yer alan oksitosin nöronlarında rastlanmadı.

Glutamat reseptör alt birim proteinlerinin oksitosin nöronlarında belirlenmesi amacıyla yapılan immünohistokimyasal çalışmalar göreceli olarak azdır. Curras-Collazo ve arkadaşları³², oksitosin nöronlarının NMDA reseptör alt birimi olan GluN2B proteinini eksprese ettiklerini göstermişlerdir. Literatürde AMPA/kainat reseptörlerinin oksitosin nöronlarında ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak araştırıldığı çalışma sayısı da çok azdır. Primatlarda yapılan bir çalışmada AMPA reseptör alt birimlerinden GluA3'ün oksitosin nöronlarında eksprese edildiği hem ışık hem de elektron mikroskopik düzeyde gösterilmiştir³¹. Bilgimiz dahilinde çalışmamız, literatürde oksitosin nöronlarında kainat reseptör protein sentezinin belirlenmesinin amaçlandığı ve gösterildiği ilk çalışmadır.

Merkezi sinir sisteminde yer alan eksitator ve inhibitör nörotransmitterlerin, süt ejeksiyonu ve doğum sırasında oksitosin sentez ve salgısı üzerine etkileri olduğu bilinmektedir^{1,3,39}. Oksitosin metabolizmasında yer alan en önemli eksitator nörotransmitter glutamattır¹³. Doğumda ilk 15 dakikada supraoptik çekirdek glutamat konsantrasyonunda anlamlı bir artma görülmüştür⁴⁰. SON ve PVN'de lokal eksitator sinaptik oluşumların varlığı özellikle elektrofizyolojik çalışmalarla belirlenmiştir. Boudaba ve arkadaşları⁴¹, glutamat mikrostimülasyonu ile SON ve PVN nöronlarında

Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptörleri

eksitator postsinaptik potansiyasyon belirlemişlerdir. Bu etki iyonotropik glutamat reseptör antagonistleri ile bloke edilebilmiştir. Stern ve arkadaşları²², yaptıkları elektrofizyolojik çalışmalarda SON nöronlarında NMDA ve non-NMDA reseptörlerinin aktivasyonunun farklı etkiler gösterdiğini belirlemişlerdir. SON ve PVN'de yer alan nöronların dörtte birinin glutamat içeren sinapslarla kontakt yaptığı bildirilmiştir^{19,42}. SON'de oksitosin nöronları üzerindeki sinapsların %20'si glutamaterjikken, laktasyon gibi fizyolojik oksitosin sentez ve salınımının yoğunlaştığı koşullarda bu oranın arttığı görülmüştür^{43,44}. Bu bilgiler ışığında, glutamaterjik sistemin oksitosin nöronlarını direkt olarak etkileyebileceği kainat reseptörlerinin oksitosin nöronlarında var olduğunun bu çalışmada gösterilmesi önemli bir bulgudur.

Fonksiyonel glutamat reseptörleri, alt ailelere ait alt birimlerin homomerik ve/veya heteromerik dizilimleri ile iyon kanalları şeklinde oluşurlar. NMDA reseptörleri sadece kendi alt birimlerinin yer aldığı fonksiyonel kanallar oluştururken, AMPA ve kainat reseptör alt birimlerinin kendi aralarında heteromerik reseptör kanalları oluşturdukları belirlenmiştir¹⁸. Kainat reseptör alt birimlerinden GluK5'in homomerik kanal oluşturmadığı, ancak GluK1, GluK2 ve GluK4 ile birlikte eksprese edildiğinde fonksiyonel iyon kanalı yaptığı farmakolojik çalışmalarda belirlenmiştir^{18,45}. Çalışmamızın sonuçlarının oksitosin nöronlarında GluK2 ve GluK5 alt birimlerinin sentezlendiğini göstermesi, oksitosin nöronlarında fonksiyonel olarak aktif kainat-seçici glutamat reseptör kanallarının oluşabileceğini düşündürmektedir.

Reseptör bağlama çalışmaları SON ve PVN nöronlarının radyoaktif glutamata afinite gösterdiğini belirlemiştir. SON'de yapılan bir çalışmada, radyoaktif glutamatın daha çok non-NMDA reseptörlerine bağlandığı, bağlanma oranının NMDA reseptörlerinde daha düşük, metabotropik reseptörlerde ise en az seviyede olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Magnosellüler hücrelerde glutamaterjik iletinin oluştuğunu gösteren ilk çalışmalarda, AMPA reseptörlerinin önemli bir rol aldığını belirlenmiştir⁴⁷. Young ve arkadaşları⁴⁸, magnosellüler nöronların glutamaterjik etkileniminde AMPA reseptörlerine ek olarak NMDA reseptörlerinin de rol aldığını göstermiştir. Elektrofizyolojik çalışmalar, supraoptik çekirdek nöronlarında glutamaterjik etkinin algılanmasında kainat reseptörlerinin rolü olduğunu ortaya koymuştur⁴⁹. Oksitosin nöronlarının, vazopressin nöronlarının aksine kainik asite yanıt olarak spontane deşarj gösterdikleri ve bu deşarjların CNQX ile bloke edilebildiği bildirilmektedir^{25,50,51}. Bu da oksitosin nöronlarına glutamaterjik etkinin iletilmesinde non-NMDA reseptörlerinin esas rol oynadığını göstermektedir. Laboratuvarımızda gerçekleştirilen çalışmada özellikle kainat reseptörleri üzerinden etkili olduğu bilinen kainik asidin oksitosin nöronlarında aktivasyona neden olduğu ve bu aktivasyonun gluta-

mat antagonisti CNQX ile bloklanabildiği gösterilmiştir²¹. Yukarıda sunulan çalışma sonuçları da bu bulguyu destekleyecek şekilde oksitosin nöronlarının glutamatın etki gösterebileceği fonksiyonel iyon kanalı oluşturabilecek kainat reseptör alt birimlerinden GluK2 ve GluK5'i sentezlediğini göstermiştir.

Sonuç olarak, çalışmamızda oksitosin nöronlarının fonksiyonel reseptör kanalı oluşturabilecek kainat reseptör alt birimlere ait proteinleri eksprese ettiklerinin belirlenmesi, endojen glutamatın oksitosin nöronları üzerindeki etkilerini bu reseptörlere bağlanarak gerçekleştirebileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar bu bulgular oksitosin nöronlarının fonksiyonlarının düzenleniminde kainat reseptörlerinin rolü olduğunu doğrudan göstermese de oksitosin nöronlarında kainat reseptör alt birimlerinin ekspresyonunun gösterilmesi bu konudaki literatüre önemli katkılar sağlayacağı düşüncesindeyiz. Literatürde yer alan ve gelecekte yapılacak olan fizyolojik ve farmakolojik çalışmalarla veya transgenik hayvanlardan elde edilebilecek bulgulara çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar eklendiğinde, kainat reseptörlerinin oksitosin sentez ve salgılama mekanizmasındaki rolü açıklığa kavuşacaktır.

Teşekkür

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (101S058 [SBAG-2459]). GluK5 antikoru için Prof. Dr. Lothar JENNES'e (University of Kentucky) ve lazer taramalı konfokal mikroskop kullanımımızı sağlayan Kentucky Üniversitesi Görüntüleme Ünitesi sorumlusu Prof. Dr. Bruce MALEY'e teşekkür ederiz.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi.

Onay Tarihi: 19.04.2005

Karar No: 19.04.2005/1

Kaynaklar

1. Challis JRG, Lye SJ. Parturition. In: The physiology of reproduction. Knobil E, Neill JD (eds). New York: Raven Press;1994. 985-1031.
2. Higuchi T, Okere CO. Role of Supraoptic nucleus in regulation of parturition and milk ejection revisited. *Microsc Res Tech* 2002;56:113-121.
3. Wakerley JB, Clarke G, Summerlee AJ. Milk ejection and its control. In: The physiology of reproduction. Knobil E, Neill JD (eds). New York: Raven Press; 1994. 1131-1177.
4. Gainer H, Wray S. Cellular and molecular biology of oxytocin and vasopressin. In: The physiology of reproduction. Knobil E, Neill JD (eds). New York: Raven Press; 1994.1099-1129.
5. Hatton GI. Emerging concepts of structure-function dynamics in adult brain: the hypothalamo-neurohypophysial system. *Prog Neurobiol* 1990;34:437-504.

6. Hollmann M, Heinemann S. Cloned glutamate receptors. *Ann Rev Neurosci* 1994;17:31-108.
7. Daftary SS, Boudaba C, Szabó K, Tasker JG. Noradrenergic excitation of magnocellular neurons in the rat hypothalamic paraventricular nucleus via intranuclear glutamatergic circuits. *J Neurosci* 1998;18:10619-10628.
8. Bealer SL, Crowley WR. Stimulation of central and systemic oxytocin release by histamine in the paraventricular hypothalamic nucleus: Evidence for an interaction with norepinephrine. *Endocrinology* 1999;140:1158-1164.
9. Gribkoff VK. Electrophysiological evidence for N-methyl-D-aspartate excitatory amino acid receptors in the rat supraoptic nucleus in vitro. *Neurosci Lett* 1991;131:260-262.
10. Inenaga K, Honda E, Hirakawa T, Nakamura S, Yamashita H. Glutamatergic synaptic inputs to mouse supraoptic neurons in calcium-free medium in vitro. *J Neuroendocrinol*, 1998;10:1-7.
11. Meeker RB, Greenwood RS, Hayward JN. Glutamate is the major excitatory transmitter in the supraoptic nuclei. *Ann NY Acad Sci* 1993;22: 636-639.
12. Van Den Pol AN, Trombley PQ. Glutamate neurons in hypothalamus regulate excitatory transmission. *J Neurosci* 1993;13:2829-2836.
13. Van Den Pol AN, Wuarin JP, Dudek F.E. Glutamate neurotransmission in the neuroendocrine hypothalamus. In: *Excitatory Amino Acids The Role in Neuroendocrine Function*. Brann DW, Mahesh B, (eds). Boca Raton: CRC Press; 1996. 1-54.
14. Voisin DL, Herbison AE, Chapman C, Poulain DA. Effects of central GABA_B receptor modulation upon the milk ejection reflex in the rat. *Neuroendocrinology* 1996;63:368-376.
15. Brann DW. Glutamate: A major excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Neuroendocrinology* 1995;61:213-225.
16. Brann DW, Mahesh VB. Excitatory amino acids: Function and significance in reproduction and neuroendocrine regulation. *Front Neuroendocrinol* 1994;15:3-49.
17. Seeburg PH. The molecular biology of mammalian glutamate receptor channels. *Trends Neurosci* 1993;16:359-365.
18. Bettler B, Mülle C. Review: neurotransmitter receptors II. AMPA and kainate receptors. *Neuropharmacology* 1995;34: 123-139.
19. Meeker RB, Swanson DJ, Greenwood RS, Hayward JN. Quantitative mapping of glutamate presynaptic terminals in the supraoptic nucleus and surrounding hypothalamus. *Brain Res* 1993;600:112-122.
20. Jourdain P, Dupouy B, Bonhomme R, Theodosios DT, Poulain DA, Israel JM. Electrophysiological studies of oxytocin neurons in organotypic slice cultures. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:135-145.
21. Minbay FZ, Eyigor O, Cavusoğlu I. Kainic acid activates oxytocinergic neurons through non-nmda glutamate receptors. *Int J Neurosci* 2006;116:587-600.
22. Stern JE, Galarreta M, Foehring RC, Hestrin S, Armstrong WE. Differences in the properties of ionotropic glutamate synaptic currents in oxytocin and vasopressin neuroendocrine neurons. *J Neurosci* 1999;19:2267-3375.
23. Parker SL, Crowley WR. Central stimulation of oxytocin release in the lactating rat by N-methyl-D-aspartate: Requirement for coactivation through non-NMDA glutamate receptors or the glycine coagonist site. *Neuroendocrinology* 1995;62:467-478.
24. Parker SL, Crowley WR. Stimulation of oxytocin release in the lactating rat by central excitatory amino acid mechanisms: evidence for specific involvement of R,S- α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid-sensitive glutamate receptors. *Endocrinology* 1993;133:2847-2854.
25. Jourdain P, Israel JM, Dupouy B, Oliet SH, Allard M, Vitiello S, Theodosios DT, Poulain DA. Evidence for a hypothalamic oxytocin-sensitive pattern-generating network governing oxytocin neurons in vitro. *J Neurosci* 1998;18:6641-6649.
26. Olazabal DE, Ferreira A. Maternal behavior in rats with kainic acid-induced lesions of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Physiol Behav* 1997;61:779-784.
27. Richardson CM, Wakerley JB. Glutamate excitation of oxytocin neurons in vitro involves predominantly non-NMDA receptors. *Brain Res* 1997;767:158-161.
28. Yagi K, Onaka T, Yoshida A. Role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in vasopressin and oxytocin responses to emotional stimuli. *Adv Exp Med Biol* 1998;449:131-134.
29. Israel JM, Poulain DA. 17-Oestradiol modulates in vitro electrical properties and responses to kainate of oxytocin neurones in lactating rats. *J Physiol (Lond)* 2000;15:457-470.
30. Sun Q, Pretel S, Applegate CD, Piekut DT. Oxytocin and vasopressin mRNA expression in rat hypothalamus following kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 1996;71:543-554.
31. Ginsberg SD, Price DL, Blackstone CD, Haganir RL, Martin LJ. The AMPA glutamate receptor GluR3 is enriched in oxytocinergic magnocellular neurons and is localized at synapses. *Neuroscience* 1995;65:563-575.
32. Curras-Collazo MC, Chin C, Diaz G, Stivers C, Bozzetti L, Tran LY. Immunolabeling reveals cellular localization of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR2B in neurosecretory cells but not astrocytes of the rat magnocellular nuclei. *J Comp Neurol* 2000;427:93-108.
33. Swanson LW. *Brain Maps: Structure of the rat brain*. Amsterdam: Elsevier; 1998.
34. Jirikowski GF, Caldwell JD, Pikgrim C, Stumpf WE, Pedersen CA. Changes in immunostaining for oxytocin in the forebrain of the female rat during late pregnancy, parturition and early lactation. *Cell Tissue Res* 1980;256:411-417.
35. Eyigor O, Centers A, Jennes L. Distribution of ionotropic glutamate receptor subunit mRNAs in the rat hypothalamus. *J Comp Neurol* 2001;434:101-124.
36. Herman JP, Eyigor O, Ziegler DR, Jennes L. Expression of ionotropic glutamate receptor subunit mRNAs in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *J Comp Neurol* 2000;422:352-362.
37. Petrelia RS, Wang YX, Wenthold RJ. Histological and ultrastructural localization of the kainate receptor subunits, KA2 and GluR6/7, in the rat nervous system using selective antipeptide antibodies. *J Comp Neurol* 1994;349:85-110.
38. Van Den Pol AN, Hermans-Borgmeyer I, Hofer M, Ghosh P, Heinemann S. Ionotropic glutamate-receptor gene expression in hypothalamus: Localization of AMPA, kainate, and NMDA receptor RNA with in situ hybridization. *J Comp Neurol* 1994;343:428-444.
39. Crowley WR, Armstrong WE. Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. *Endocr Rev* 1992;13:33-65.
40. Pak CW, Curras-Collazo MC. Expression and plasticity of glutamate receptors in the supraoptic nucleus of hypothalamus. *Microsc Res Tech* 2002;56:92-100.
41. Boudaba C, Schrader LA, Tasker JG. Physiological evidence for local excitatory synaptic circuits in the rat hypothalamus. *J Neurophysiol* 1997;77:3396-3400.
42. Van Den Pol AN, Wuarin JP, Dudek FE. Glutamate, the dominant excitatory transmitter in neuroendocrine regulation. *Science* 1990;250:1276-1278.
43. El Majdoubi M, Poulain DA, Theodosios DT. The glutamatergic innervation of oxytocin- and vasopressin-secreting neurons in the rat supraoptic nucleus and its contribution to lactation-induced synaptic plasticity. *Eur J Neurosci* 1996;8:1377-1389.
44. Theodosios DT, El Majdoubi M, Gies U, Poulain DA. Physiologically-linked structural plasticity of inhibitory and excitatory synaptic inputs to oxytocin neurons. *Adv Exp Med Biol* 1995;395:155-171.

Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptörleri

45. Cui C, Mayer ML. Heteromeric kainate receptors formed by coassembly of GluR5, GluR6, and GluR7. *J Neurosci* 1999;19:8281-8291.
46. Meeker RB, Greenwood RS, Hayward JN. Glutamate receptors in the rat hypothalamus and pituitary. *Endocrinology* 1994;134:621-629.
47. Wuarin JP, Dudek FE. Patch-clamp analysis of spontaneous synaptic currents in supraoptic neuroendocrine cells of the rat hypothalamus. *J Neurosci* 1993;13:2323-2331.
48. Yang QZ, Smithson KG, Hatton GI. NMDA and non-NMDA receptors on rat supraoptic nucleus neurons activated monosynaptically by olfactory afferents. *Brain Res* 1995;680:207-216.
49. Gribkoff VK, Dudek FE. Effects of excitatory amino acid antagonists on synaptic responses of supraoptic neurons in slices of rat hypothalamus. *J Neurophysiol* 1990;63:60-71.
50. Nissen R, Hu B, Renaud LP. N-methyl-D-aspartate receptor antagonist ketamine selectively attenuates spontaneous phasic activity of supraoptic vasopressin neurons in vivo. *Neuroscience* 1994;59:115-120.
51. Nissen R, Hu B, Renaud LP. Regulation of spontaneous phasic firing of rat supraoptic vasopressin neurons in vivo by glutamate receptors. *J Physiol* 1995;484:415-424.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

İkinci Trimester Tarama Ultrasonografisinde Anöploidi ve Sonografik Belirteçler

Gülseren DİNÇ, Turhan ARAN

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Trabzon.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı rutin ikinci trimester ultrasonografisinde saptanan belirteç ve anomalilerin başta trizomi 21 olmak üzere karyotip anomalilerinin tanısındaki etkinliklerini araştırmaktır. Rutin tarama amacıyla on yıllık süre içinde hastanemize refere edilen ve ikinci trimesterde ayrıntılı ultrasonografik inceleme yapılan gebelerin ultrasonografi raporları retrospektif olarak incelendi. İnvazif test sonuçları, majör konjenital anomaliler ve sonografik belirteçler not edildi. Karyotip anomalisi saptanan olgular çalışma grubunu diğer olgular kontrol grubunu oluşturdu. Toplam 4512 sonografik inceleme analiz edildi. Çalışma grubunu invazif işlem yapılarak karyotip anomalisi tanısı almış 76 olgu (%1,7) oluşturdu. Diğer 4436 (%98,3) olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Karyotip anomalisi olan fetüslerde belirteçlerinin görülme sıklığı %1,3-%32,9 oranındaydı. Artmış ense pili kalınlığı karyotip anomalisi saptanan olguların %32,9'unda, karyotip anomalisi saptanmayan olguların %1,8'inde saptandı (RR:18). Ense pilisi kalınlığında artma trizomi 13'de %66,7, trizomi 21'de %43,7 ve trizomi 18'de %25 oranlarında saptandı. En yüksek pozitif olabirlik oranı (104.9) ve odds oranı (27.6) artmış ense pilisi kalınlığı ile birlikteydi. Karyotip anomalisi açısından ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak bulundu. En sık izlenen majör anomaliler ventrikülomegali, duodenal atrezi, kistik higroma, hidrops fetalis, omfolosel ve çeşitli kardiyak patolojiler idi. Sonuç olarak rutin ikinci trimester ultrasonografisi ile tanımlanan sonografik belirteçlerle anöploidi taraması son derece sınırlı etkinliğe sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Anöploidi. İkinci trimester. Ultrason. Marker.

Fetal Aneuploidy and Sonographic Findings in Second Trimester Screening

ABSTRACT

The aim of this study is to investigate the effectiveness of sonographic findings and soft markers in diagnosis of fetal chromosomal abnormalities in second trimester. Pregnant women referred to our hospital for routine midtrimester sonographic scan were included in the study. Medical records of the pregnant women were retrospectively analyzed during ten years period. Soft markers, major congenital abnormalities and diagnostic test results were noted. Fetuses with chromosomal abnormalities were in the study group and others were in the control group. A total of 4512 ultrasound records were retrospectively analyzed. Study group consisted of 76 (%1,7) fetuses with chromosomal abnormality. Control group consisted of 4436 (%98,3) fetuses. Sonographic markers were seen in 1,3- 32,9 % of fetuses with chromosomal abnormality. The rate of increased nuchal thickness was 32.9 and 1.8 in study and control group. Increased nuchal thickness was seen in 66.7% of trisomy 13 and 43.7 % of trisomy 21 and 25% of trisomy 18. Increased nuchal thickness was the most prominent finding with the highest positive likelihood (104.9) and odds ratio (27.6). The short femur length was the second leading finding in fetuses with chromosomal abnormalities. Major congenital abnormalities associated with fetal chromosomal abnormalities were ventriculomegaly, duodenal atresia, cystic hygroma omphalocele, hydrops fetalis and complex cardiac abnormalities. In conclusion, routine midtrimester ultrasound scan has limited effectiveness on the diagnosis of fetal chromosomal abnormalities.

Key Words: Aneuploidy. Second trimester. Ultrasound. Marker.

Geliş Tarihi: 10.Kasım.2020
Kabul Tarihi: 02.Aralık.2020

Dr. Gülseren DİNÇ
Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Trabzon.
Tel: 0462 377 58 89
E-Posta: gulserendinc1@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Gülseren DİNÇ: 0000-0001-6513-0656
Turhan ARAN: 0000-0001-9488-9776

Kromozomal anomaliler sayısal ve yapısal veya belirteç kromozom gibi her ikisinin de birlikte olduğu durumları kapsamaktadır. Normal hücreler diploid ($2n=46$) kromozom yapısındadırlar. Daha az veya fazla kromozom bulunması durumuna anöploidi adı verilir. Kromozom anomalileri, yeni doğanda yaklaşık olarak 1/200 oranında görülmektedir. Kromozom anomalileri gebelerde spontan düşüklerin yaklaşık %60'ından sorumludur¹. Trizomi 21, kromozom anomalileri içinde en sık görülen trizomi türüdür ve yeni doğanların yaklaşık %1,5'inde izlenir². Trizomi 21'li çocukların bakımı aileye önemli psikolojik ve ekonomik yük oluşturur bu nedenle prenatal tanı çok

önemlidir^{2,3}. İkinci trimesterde kromozom anomalilerinin prenatal tanı ve yönetiminde noninvaziv tarama testleri yansira fetal ultrasonografik değerlendirme yaygın olarak kullanılmaktadır. İkinci trimesterde dörtlü testin tek başına trizomi 21 tanısında %80 duyarlılığı mevcut iken birinci ve ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerine ultrasonografinin eklenmesi trizomi 21 tanısında duyarlılığı %94-96 oranlarına kadar yükseltmektedir³⁻⁵. Genetik sonograma ilave olarak ultrasonografi karyotip anomalili olgulara eşlik eden majör konjenital anomalileri ortaya koymada etkin bir yöntemdir⁶⁻⁸. Genetik sonogramda kullanılan başlıca belirteçler ense pilisi kalınlık (EPK) artışı, femur veya humerus kısalığı, nazal kemik hipopazi veya agenezisi, ekojenik intrakardiyak odak (EİO), koroid pleksus kistleri, ekojenik fetal barsak ve renal piyelektazidir. Bu belirteçlerinin başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalilerinin tanısında farklı duyarlılık ve etkinlikleri mevcuttur^{6,7,9,10}.

Çalışmanın amacı son on yılda hastanemize başvuran ve karyotip analizi yanında ayrıntılı fetal ultrasonografi incelemesi yapılan 4512 gebede fetal ultrasonografik belirteçlerin başta trizomi 21 olmak üzere diğer kromozom anomalilerindeki etkinliklerini ortaya koymak ve eşlik eden majör konjenital malformasyonları retrospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTU) Tıp Fakültesi kadın hastalıkları ve doğum anabilim dalı perinatoloji ünitesine, midtrimester ayrıntılı fetal ultrasonografi incelemesi için refere edilen hastalar üzerinden retrospektif olarak uygulandı. Çalışma için hastane bilgi sisteminde mevcut tüm görüntü ve bilgilerden sorumlu olan hastane başhekimliğinden ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (09.07.2020 tarih, 2020/134 sayı).

Doğum sonuçlarının analize dahil edilebilmesi ve son veritabanı kaydı dikkate alınarak çalışma tarihi Ocak 2010 -Aralık 2019 tarihleri ve çalışılan gebelik haftası aralığı 18-23 gebelik haftaları olarak belirlendi. Veri tabanı kayıtlarında ultrasonografi raporlarında majör konjenital anomali ve sonografik belirteçler not edildi. Birinci trimesterde tarama testinde artmış risk nedeniyle koryonik villus biyopsisi yapılarak anöploidi tanısı almış olgular çalışmaya dahil edilmedi. Midtrimester ultrasonografisi sonrası invazif işlem (amniyosentez veya kordosentez) yapılarak anöploidi tanısı alan olgular çalışma grubunu diğer olgular kontrol grubunu oluşturdu.

Ultrasonografik incelemeler Voluson 730 expert (General Electric, Waukesha, Wisconsin) ultrasonografi cihazında, 2-6 MHz transabdominal transduser ile

obstetrik ultrasonografide tecrübeli hekim tarafından yapıldı.

Çalışmada kullanılan Ultrasonografik Belirteçler^{8,2,11}

1. Ense pilisi kalınlığı (EPK): daha önce tanımlanan kriterlere göre 6 mm ve üzerinde ölçülmesi,
2. Koroid pleksus kistleri: koroidpleksus içinde 3 mm üzerinde tek veya çok sayıda kist izlenmesi,
3. Kısa femur: femur uzunluğunun gebelik haftasına göre 10. persantil altında olması,
4. Kısa nazal kemik: midtrimesterde nazal kemiğin ≤ 5 mm olması,
5. Ekojenik fetal barsak: fetal barsak ekojenitesi komşu iliak kemik ekojenitesiyle eşit veya daha yüksek olması,
6. Ekojenik intrakardiyak odak (EIO), fetal sol veya sağ ventrikülde korda tendinea/papiller kasa ait tek veya birden çok ekojenik odak izlenmesi,
7. Beşinci parmak orta falanks hipoplazisi: beşinci parmak orta falanksin izlenmemesi veya normal komşu falankslardan küçük izlenmesi,
8. Renal pyelektazi: böbreğin transvers kesitinde renal pelvis ön arka çapının 4 mm ve üzerinde olması.

İstatistiksel analiz

Tüm veriler SPSS 16 paket programı kullanılarak analiz edildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotlar kullanıldı. Sonografik belirteçlerin rölatif risk ve odds oranı hesaplandı. Ortalamalar \pm standart sapma, parantez içinde minimum ve maksimum değerleri veya olgu sayısı ve parantez içinde yüzdeler olarak verilmiştir.

Bulgular

Çalışma kriterlerine uygun toplam 4512 sonografik inceleme analiz edildi. İnvazif işlem sonrasında 76 olguda (%1,7)'inde çeşitli karyotip anomalileri saptanırken bu olgular çalışma grubunu diğer 4436 (%98,3) olgu ise kontrol grubunu oluşturdu. Olguların demografik özellikleri Tablo I'de midtrimester sonografi ile elde edilen sonografik belirteç bulguları ise Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo I. Olguların demografik verileri (n=4512)

Yaş	29.75 \pm 5.74 (16-57)
Gravida	2(1-16)
Parite	1(0-10)
Abortus	0 (0-7)
Ense pilisi	4.57 \pm 0.98(1.1-17.8)
Karyotip anomalisi pozitif	n = 76 (%1.7)
Karyotip anomalisi negatif	n = 4436 (%98.3)

Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

Tablo II. Sonografik belirteçlerin görülme sıklıkları

	Karyotip Anomalisi (+) (n=76)	Karyotip Anomalisi (-) (n=4436)	LR	OR	RR
Artmış EPK (>6mm)	25(%32,9)	81 (%1,8)	104.97	27.61 (16.39-46.52)	1.3 (1.17-1.45)
Kısa NK (< 5 mm)	19 (%25)	403 (%9,1)	13.86	3.16 (1.81-5.32)	1.03 (1.01-1.05)
Ekojen kardiyak odak	15 (%19,7)	355 (%8)	10.19	2.83 (1.59-5.03)	1.03 (1.01-1.05)
Ekojen barsak	7 (%9,2)	144 (%3,2)	3.63	2.54 (1.09-5.94)	1.03 (0.99-1.06)
Kısa femur	5(%6,6)	25 (%0,7)	14.93	12.43 (4.6-33.39)	1.18 (1.01-1.39)
Pelviectazi	6(%7,9)	234(%5,3)			
KPK	9(%11,8)	290 (%6,5)			
5. parmak hipoplazisi	1 (%1,3)	2 (%0,05)			
Sandalet ayak	3 (%3,9)	6 (%0,01)			
ARSA	4 (%5,2)	14 (%0,03)			
TUA	3 (%3,9)	48 (%1,1)			

EPK : Ense pili kalınlığı
 NK : Nazal kemik
 KPK : Koroid pleksus kisti
 ARSA : Aberran sağ subklavyen arter
 TUA : Tek umbilikal arter

Karyotip anomalisi olan fetüslerde belirteçler %1,3 ile %32,9 arasında izlenirken, karyotip anomalisi izlenmeyen fetüslerde %0.01 ile %9 arasında değişmekteydi. Ultrasonografik belirteçlerden en önemlisi olan EPK tüm çalışma grubunda ortalama 4.57± 0,98 mm olarak ölçüldü. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda artmış EPK kontrol grubuna kıyasla 18 kat daha yüksekti (%32,9 vs %1,8). EPK, trizomi 21'li olguların %43,7'sinde, trisomi 13 olgularının %66,7'sinde ve trizomi 18 olgularının %25'inde 6mm ve üzerinde bulundu. Çalışmamızda ultrasonografik belirteçler içinde en yüksek pozitif olabilirlik (104.9) ve olasılık oranı (27.6), EPK'da saptandı.

Kısa nazal kemik için sabit kesme değer 5 mm alındığında, karyotip anomalisi saptanan olguların %25'inde, karyotip anomalisi saptanmayan fetüslerin %9,1'inde nazal kemik 5 mm altında ölçüldü. Kısa nazal kemik normal popülasyona oranla karyotip anomalili olgularda 2,8 kat daha fazla görülmekteydi. Kısa nazal kemik en yüksek (%34,3) trizomi 21 de, daha sonra %33,3 ile trizomi 13'de saptandı.

Belirteçler arasında karyotip anomalisi olan grupta normal fetüslere oranla ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak hesaplandı. Femur kısalığı karyotip anomalisi saptanan olgularda normal olgulara oranla yaklaşık 9,5 kat daha sık görülmekteydi. Femur kısalığı trizomi 21, turner sendromu ve trizomi 18 de sıra-

sıyla %9,3, %10 ve %12,5 oranında saptandı. Çalışma grubunu oluşturan karyotip anomalili olguların dağılımı ve sonografik belirteçlerin görülme oranları dağılımı Tablo III ve IV'de gösterilmiştir.

Tablo III. Karyotip anomalisi saptanan olguların dağılımı

Trizomi 21	n=32
Turner Sendromu	n=10
Trizomi 18	n=8
Trizomi 13	n=3
Marker kromozom	n=4
Triploidi	n=2
46, X*, t (2;7)(q31;p22) (resiprokal tip translokasyon)	n=1
9.kromozomda inversiyon	n=1
(46, X*, 21 ps +)	n=1
Tetraploidi	n=1
46,X*,inv(9)(p12q13),inv(9)(p12q13)	n=1
DI George sendromu	n=1
Trisomy 22p+	n=1
46,X*,22p+	n=1
46, X*, 21p+ (21 nolu kromozomun p kolunda artis)	n=1
46, X*, 14p+	n=1
46, X*, inv (9) (p12q13)	n=1
47,XXY (Klinefelter Sendromu)	n=1
46,X*, inv(9) (p12q13)	n=1
46,X*(28)/92,XX*(12), mozaik tetraploidi	n=1
47, -- +18(3)/46,--(25)	n=1
46,X,t(X;10)(p11.2;Q24.3), safra kesesi duplikasyonu	n=1
47 XXX	n=1

Diğer sonografik belirteçlerden ekojen intrakardiyak odak trizomi 21'de %37,5 ekojen barsak ise trizomi 18 olgularının %25 oranında mevcuttu. Karyotip anomalisi saptanan 3 (%4) olguda sandalet ayak, 4 (%5,2) olguda aberran sağ subklavyen arter bir (%3,9) olguda da tek umbilikal arter saptanmıştı.

Trizomi 21 tanılı üç olguda ventrikülomegali, 2 olguda duodenal atrezi, bir olguda omfolosel, bir olguda kardiyak anomali saptandı. Turner sendromu tanılı 2 olguda kistik higroma, 4 olguda hidrops fetalis, bir olguda plevral effüzyon saptanmıştır. Trizomi 18 tanısı almış 2 olguda kistik higroma, bir olguda omfolosel, bir olguda korpus kallozum agenezisi ve bir olguda da sefalosel mevcuttu. Trizomi 13 saptanan 3 olgunun birinde holoprozensefali, birinde ventrikülomegali ile birlikte çift çıkışlı sağ ventrikül, diğerinde de hidronefroz, polidaktili ve fallot tetralojisinin eşlik ettiği multiple konjenital anomaliler mevcuttu. Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde izlenen majör konjenital malformasyonlar Tablo V'de özetlenmiştir.

Tablo IV. Sonografik belirteçlerin karyotip anomalisine göre dağılımı

	Trizomi 21 n=32	Turner n=10	Trizomi 18 n=8	Trizomi 13 n=3	Marker kromozom n=4	Triploidi n=2	Diğer n=17
Artmış EPK (>6mm)	14(%43.7)	1(%10)	2(%25)	2(%66.7)	-	2(%100)	4(%23.5)
Kısa NK (<5 mm)	11(%34.3)	2(%20)	2(%25)	1(%33.3)	-	-	3(%17.6)
KPK	2(%6.2)	-	2(%25)	-	-	-	5(%29.4)
Ekojen kardiyak odak	12(%37.5)	-	1(%12.5)	1(%33.3)	-	-	1(%5.9)
Ekojen barsak	-	1(%10)	2(%25)	-	-	-	4(%23.5)
Kısa femur	3(%9.3)	1(%10)	1(%12.5)	-	-	-	-
5. parmak hipoplazisi	-	-	1(%12.5)	-	-	-	-
Pelviyektazi	6(%18.8)						
ARSA	2(%6.2)					2(%100)	
TUA	1(%1.3)					2(%100)	

EPK : Ense pilisi kalınlığı

NK : nazal kemik

KPK : Koroid pleksus kisti

ARSA : Aberran sağ subklavyen arter

TUA : Tek umbilikal arter

Tablo V. Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde izlenen majör konjenital malformasyonlar

Trizomi 21 (n=32)	Turner sendromu (n=10)	Trizomi 18 (n=8)	Trizomi 13 (n=3)	Marker kromozom (n=4)	Triploidi (n=2)	Diğer (n=17)
Ventrikulomegali (n=3)	Kistik higroma (n=2)	Kistik higroma (n=2)	Holoprozensefali (n=1)	Megaisterna magna (n=1)	Trunkus arteriozus (n=1)	Non immün hidrops (n=3)
Omfolozel (n=1)	Hidrops fetalis (n=4)	Pl. Effüzyon (n=1)	Ventrikulomegali+drv (n=1)		Fallot tetralojisi (n=1)	Spina bifida (n=1)
Perikardiyal effüz. (N=1)	Pl. Effüzyon (n=1)	Omfolozel (n=1)	Hidronefroz, polidaktili, fallot tetralojisi (n=1)			Akrani (n=1)
Pes akino varus (n=1)		Aplazi radii (n=1)				KAM (n=1)
Duodenal atrezi (n=2)		KKA (n=1)				Fallot tetralojisi (n=1)
Korpus kallozum agenezisi (n=1)		Sefalozel (n=1)				Safra kesesi duplikasyonu
AVSD						DORV (n=1)

DORV : Çift çıkışlı sağ ventrikül,

AVSD : Atrio-ventriküler septal defekt

KKA : Korpus kallozum agenezisi,

KAM : Kistik adenomatöz malformasyon

Tartışma ve Sonuç

Kromozom anomalileri popülasyonda %0,5-%2 gibi düşük oranlarda görülmesine rağmen perinatal dönemde önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Kromozom anomalileri spontan düşüklerin %50-60 oranında eşlik ederler^{1,2}. Trizomi 21, kromozom anomalileri içinde en sık görülen trizomi türüdür ve yeni doğanların yaklaşık %1,5'inde izlenir¹. Trizomi 21'li çocukların bakımı aileye önemli psikolojik ve ekonomik yük oluşturur. Prenatal tanı gebelik terminasyonu alternatifini nedeniyle önemlidir^{2,3}. İkinci trimesterde kromozom anomalilerinin prenatal tanı ve taramasında kullanılan yöntemler maternal serum biyokimyasal testleri, anne kanında fetal genetik çalışma (serbest maternal ve fetal DNA analizi), koriyonik villüs biyopsisi, amniyosentez, ve fetal ultrasonografik incelemedir. Fetal karyotip analizi prenatal tanıda altın standart yöntemdir. Ancak prenatal tanı amaçlı amni-

yosentez işlemi düşük, intrauterin enfeksiyon, intrauterin fetal exitus gibi riskler taşır. Bu nedenle amniyosentez tüm gebe popülasyonlarına uygulanabilecek bir yöntem değildir¹¹. Amniyosentez ileri anne yaşı nedeniyle yüksek risk grubunda kullanılması durumunda trizomi 21 olgularının sadece %30 kadarını yakalayabilmektedir. Özellikle birinci trimesterde maternal serum biyokimyasal testleri ile kombine edilen sonografik inceleme sadece anne yaşına bağlı taramadan daha etkin bir yöntemdir. Ultrasonografinin ikinci trimesterde kullanımı ise trizomi 21 riskini %50-80 oranında azaltmaktadır¹²⁻¹⁴.

Başta trizomi 21 olmak üzere kromozom anomalileri için en çok kullanılan ultrasonografik belirteçler EPK, femur ve humerus kısalığı, ekojenik barsak görünümü, ekojenik kardiyak odak, nazal kemik hipoplazisi, koroid pleksus kisti, renal pelvis dilatasyonu ve ventrikulomegalidir. Literatürde ultrasonografik belirteçlerin trizomi 21 ve diğer kromozom anomalilerinin tanısında farklı etkinlik oranları bildirilmektedir^{1,4,8,10}.

Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

Ense pilisi kalınlığı 15-20. haftalar arasında ilk defa 1985 yılında ultrasonografik belirteç olarak kullanılmıştır. Trizomi 21 tanısında en duyarlı belirteç olarak bildirilmektedir^{2-4,15}. Benacerraf ve ark. çalışmasında trizomi 21 tanısında EPK artış duyarlılığı %40, yalancı pozitif oranı %0,1 oranlarında bildirilmiştir. Literatürde EPK için kesme değer 6 mm ve üstü alındığında trizomi 21 tanısında, duyarlılık %40-%50, yalancı pozitif oranı %01-%1,3 oranlarında bildirilmektedir^{7,15,16}. Trisomi 21 için pozitif olabirlik oranın da literatürde 8.6-49 arasında değişmektedir^{5,7,18}. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda EPK %32,9 oranında yüksek bulunurken karyotip anomalisi olmayan olgularda %1,8 oranında yüksek bulundu. Artmış EPK, karyotip anomalisi olmayan guruba göre 18 kat daha fazla oranda idi. Artmış EPK belirteçler içinde en yüksek pozitif olabirlik ve olasılık oranına sahipti. İlave olarak çalışmamızda EPK artışı trizomi 13 de %66,7 oranında iken, trisomi 21 de %43,7 oranında bulundu.

Trizomi 21'de femur ve humerus kısalığı kullanılan diğer sonografik belirteçlerdendir. Humerus ölçümlerinin femur ölçümlerine göre bir miktar daha fazla duyarlı olduğu bildirilmektedir^{5,7}. Trizomi 21 tanısında femur ölçümlerinin duyarlılığı %40-50, yalancı pozitiflik oranı da %7 oranında bildirilmektedir⁷. Benzer şekilde humerus ölçümleri için duyarlılık %50-54 ve yalancı pozitif oranı %5-6 oranlarında bildirilmektedir^{6,7}. Populasyonlar arasında femur ve humerus boyutlarında değişiklik olması nedeniyle minör belirteç olarak kabul edilir ve genellikle major belirteç olan EPK ile beraber kullanılır^{5,7}. Çalışmamızda femur kısalığı ikinci en kuvvetli belirteç olarak bulundu. Karyotip anomalisi olan gurupta femur kısalığı, karyotip anomalisi olmayan guruba göre 9,5 kat daha fazla oranda idi.

Ekojen barsak görünümü trizomi 21 başta olmak üzere diğer kromozom anomalilerinde kullanılan diğer bir belirteçtir^{5,10,19}. Sübjektif bir bulgudur ve iliak kemik ekojenitesiyle mukayese edilerek tanımlanır. Barsak ekojenitesi kullanılan probun frekansı ve cihaz ayarlarıyla alakalı olarak değişir¹. Trizomi 21 tanısında duyarlılık oranları %3-%27 arasında değişmektedir. Çalışmamızda trizomi 21'li olgularımızda ekojen barsak bulgusu gösteren olgumuz mevcut değildi. Turner sendromu ve trizomi 18 olgularında sırasıyla %10 ve %25 oranlarında izlendi. Karyotip anomalisi saptanan gurupla mukayese edildiğinde normal guruba göre ekojen barsak görünümü yaklaşık 3 kat daha yüksek bulundu.

Nazal kemik hipoplazisi veya agenezisi trizomilerde tanımlanan minör belirteçlerden biridir. Fetal nazal kemik ilk olarak gebeliğin 11 haftasında CRL 42 mm iken görünür hale gelir²⁰. Normal fetüslerin %0,5-1.3 fetüste nazal kemik hipoplazi veya agenezisi mevcuttur^{19,21,22}. Stemple ve ark. trizomi 21 olan ve trizomi 21 olmayan fetüslerde postmortem nazal kemik ossifi-

kasyonunu çalıştılar. Postmortem radyogramlarda karyotip anomalisi olmayan fetüslerde 15. gestasyonel haftadan sonra nazal kemik ossifikasyonu saptadılar. Buna karşılık trizomi 21'li fetüslerde gestasyonel haftadan bağımsız bir şekilde fetüslerin %23'ünde hiç nazal kemik ossifikasyonu izlemediler²¹. Keeling ve ark. çalışmasında 12 ile 24 hafta arası fetüslerde radyogramlarda trizomi 21'li 31 fetüsün %6'sında nazal kemik agenezisi veya %35 hipoplazisi saptadılar²³. Toplamda 19/31 (%61) fetüste nazal kemik agenezisi veya hipoplazisi saptadılar²³. Nazal kemiğin hipoplazi veya agenezisi ikinci trimesterde de trizomi 21 için duyarlı bir belirteçtir. Çalışmamızda kısa nazal kemik için kesme değer 5 mm olarak alındığında karyotip anomalisi olan fetüslerde %25, karyotip anomalisi olmayan fetüslerde %9 olarak belirlendi. Trizomi 21 olgularında bu oran %34,3, trizomi 18'de %25 ve trizomi 13'de %33,3 olarak bulundu.

Ekojen intrakardiyak odak papiller kas veya miyokardiyum mikrokalsifikasyonuna bağlı olarak gelişir. Yüzde %60 olguda sol ventrikülde, %16 olguda bilateral, %16 olguda birden çok sayıda izlenir. Ekojen intrakardiyak odak normal fetüslerin %3-4'ünde izlenir ve trizomi 21'li olgularda %16, trizomi 13'de %29 ve normal fetüslerin %2-4'ünde izlenir⁵⁻⁷. Çalışmamızda EİO trizomi 21 olguların %37,5'inde ve trizomi 13 olgularının %33,3'ünde izlendi. Literatürde belirtilen pozitif olabirlik oranı 1.8 ile 4,2 arasında değişmektedir⁵. Çalışmamızda EİO için pozitif olabirlik oranı literatür verilerinden daha yüksek bir değer olan 10,2 olarak hesapladık.

Fetal renal piyelektazi, pelvis antero-posterior çapının ikinci trimesterde 4 mm ve üzerinde ölçülmesidir. İlk defa 1990 yılında trizomi 21 ile ilişkili olduğu gösterildi. Normal fetusların %0,5-5 arasında izlenen bir bulgudur^{5,7,24}. Yaklaşık %50-90 olguda postnatal dönemde düzelir. Trizomi 21 ile birlikteliği %17-25 arasında bildirilmektedir^{6,19,25}. Renal piyelektazi için verilen pozitif olabirlik oranı 1.5 ile 7,6 arasında değişmektedir²⁶. Çalışmamızda fetal renal piyelektazi karyotip anomalisi olan gurupta %7,9, normal gurupta %5,9 oranlarında saptandı.

Umbilikal kordda tek arter olması karyotip anomalisi olan fetüslerde normale göre daha yüksek oranlarda bildirilmiştir^{5,10}. Normal umbilikal kord iki arter ve bir ven içerir. Tek umbilikal arter normal tekil gebeliklerde %0,2-1.9 ve ikiz gebeliklerde %4,9 oranlarında görülmektedir²⁷. Dagklis ve arkadaşlarının 643 vakalık TUA derlemesinde kromozom anomali insidensi bu gurupta %10 olarak bildirilmiştir²⁸. Gebeliklerin %50-75'inde TUA izole bulgu olarak izlenir²⁹. Nonspesifik ve minör belirteç olarak kabul edilmesine rağmen %25-40 gebede intrauterin gelişme geriliği gibi perinatal morbidite sebebi olabilir²⁷⁻²⁹. Çalışma serimizde TUA, karyotip anomalisi gurubunda normal guruba oranla yaklaşık 3,5 kat daha fazla saptandı.

Aberran sağ subklavian arter anomalisi, sağ subklavian arterin direk aortadan ve sol subklavian arterin distalinden orijin alması popülasyonun %0.5-2 arasında değişmektedir. Trisomi 21'li olguların %21'inden fazlasında ARSA bildirilmiştir¹⁰. Trisomi 21 yanında trisomi 18 de de insidensi artmıştır. Çalışmamızda karyotip anomalisi olan olgularda aberran sağ subklavian arter insidens %5.2, karyotip anomalisi olmayan sağlıklı bebeklerde %0.03 olarak saptadık.

En nadir kromozom anomalilerinden biri olan trizomi 13 insidensi 1/5000'dir. Doğumdan kısa bir süre sonra ölümlü sonuçlanan bir trizomi türüdür. Trizomi 13'e eşlik eden anomalileri ortaya koymada ultrasonografi etkin bir yöntem olup ikinci trimesterde duyarlılığı %90-100 oranındadır³⁰⁻³³. Bu anomaliler holoprozensefali, nöral tüp defektleri gibi majör santral sinir sistemi anomalileri fasiyal yarıklar, hipotelorizim, nasal kemik yokluğu veya hipoplazisi, orta hat fasiyal defektlerdir ve kompleks kardiyak anomalilerdir. Eşlik edebilecek diğer anomaliler polidaktili, omfolosel, TUA, ve polikistik böbrektir³¹. Serimizde 3 trizomi 13 olgusu mevcuttu ve 2 olguda EPK artışı yanında bir olguda EİO ve bir olguda da nazal kemik kısalığı izlendi. Majör anomalilerden holoprozensefali, ventrikülomegali, polidaktili, fallot tetralojisi, polidaktili ve çift çıkışlı sağ ventrikül gibi anomaliler saptandı.

Trizomi 18 bir diğer adıyla Edward sendromu insidensi 3/1000 olan nadir bir trizomidir. Ciddi intrauterin gelişme geriliği ve çok sayıda yapısal malformasyonlar ile birliktelik gösterir³³. Trizomi 18 olgularının %80-86'isonografik olarak tanımlanabilir. Hemen tüm organlarda malformasyonlar saptanır^{32,33}. Ekstremitte anomalileri clubfoot, vertikal talus veya "rocker bottom foot", ellerde parmakların üst üste binmesi (clenc hedhand) ve radiusta kısalıktır. Trizomi 18'de kraniyal bulgular olarak EPK'da artış ile birlikte kistik higroma, koroid pleksus kistleri, çilek şeklinde kafatası, mega sisterna magna, Dandy walker malformasyonu, mikrognatti, damak dudak yarığı izlenir. Trizomi 18'li olgularının %90'i majör kardiyak anomaliler ile birliktelik gösterir. Tek umbilikal arter, renal anomaliler, omfolosel, polihidramnios ve intrauterin büyüme kısıtlılığı bulguları saptanır³⁰⁻³². Çalışmamızda toplam sekiztrisomi 18 olgusu mevcuttu ve sonografik belirteçlerden 2 (%25) olguda EPK artışı, 2 (%25) olguda nazal kemikte kısalığı, 2 (%25) olguda koroid pleksus kisti, 2 (%25) olguda ekojen barsak görünümünü saptandı. Majör konjenital malformasyonlar olarak ta kistik higroma, omfolosel, radiusta hipoplazi, sefalosel, korpus kallozum agenezisi ve plevral effüzyon saptandı.

Sonuç olarak, çalışmamızda bölgemizde son 10 yılda karyotip analizi yapılan ve anomali saptanan 76 gebe ile anomali saptanmayan 4436 toplam 4512 gebede majör anomali ve ultrasonografik belirteçlerin analizi yapıldı. Karyotip anomalisi olan fetüslerde sonografik belirteçlerinin görülme sıklığı %1,3-%32,9 arasında,

karyotip anomalisi olmayan fetüslerde %0.01 ile %9 arasında saptandı. Karyotip anomalisi saptanan fetüslerde en duyarlı ultrasonografik belirteç artmış ense pilisi kalınlığı olarak saptandı. Karyotip anomalisi olan gurutta normal fetüslere oranla ikinci en duyarlı belirteç femur kısalığı olarak bulundu. Femur kısalığı karyotip anomalisi saptanan olgularda normal olgulara oranla yaklaşık 9,5 kat daha sık görülmektedir. En sık izlenen majör anomaliler ventrikülomegali, duodenal atrezi, kistik higroma, hidrops fetalis, omfolosel ve çeşitli kardiyak patolojilerdir. Çalışma verileri literatür verileriyle uyumu bulundu.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Karadeniz Teknik Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 09.07.2020

Karar No: 2020/134

Kaynaklar

1. Liu L, Zhou P, Cao Z, Tan X. Middle pregnancy ultrasound screening for fetal chromosomal diseases. *Mol Med Rep.* 2017 Nov;16(5):7641-7648.
2. Rumi Kataguir M, Araujo Júnior E, Silva Bussamra LC, Nardoza LM, Fernandes Moron A. Influence of second-trimester ultrasound markers for Down syndrome in pregnant women of advanced maternal age. *J Pregnancy.* 2014; 2014:785730.
3. Zhong Y, Longman R, Bradshaw R, Odibo AO. The genetic sonogram: comparing the use of likelihood ratios versus logistic regression coefficients for Down syndrome screening. *J Ultrasound Med.* 2011 Apr;30(4):463-9.
4. Rink BD, Norton ME. Screening for fetal aneuploidy. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):35-43.
5. Rao R, Platt LD. Ultrasound screening: Status of markers and efficacy of screening for structural abnormalities. *Semin Perinatol.* 2016 Feb;40(1):67-78.
6. Benacerraf BR. The role of the second trimester genetic sonogram in screening for fetal Down syndrome. *Semin Perinatol.* 2005 Dec;29(6):386-94.
7. Benacerraf BR. The history of the second-trimester sonographic markers for detecting fetal Down syndrome, and their current role in obstetric practice. *Prenat Diagn.* 2010 Jul;30(7):644-52.
8. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, Rosario B, Yarabothu D, Nelson L. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Feb;33(2):161-8.
9. Shipp TD, Benacerraf BR. Second trimester ultrasound screening for chromosomal abnormalities. *Prenat Diagn.* 2002 Apr;22(4):296-307.
10. Sonek J, Croom C. Second trimester ultrasound markers of fetal aneuploidy. *Clin Obstet Gynecol.* 2014 Mar;57(1):159-81.
11. Odibo AO, Sehdev HM, Gerkowicz S, Stamilio DM, Macones GA. Comparison of the efficiency of second-trimester nasal bone hypoplasia and increased nuchal fold in Down syndrome screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Sep;199(3): 281.e1-5.
12. D A. Nyberg and V. L. Souter, "Use of genetic sonography for adjusting the risk for fetal Down syndrome," *Seminars in Perinatology.* 2003; 27 (2); 130-144.
13. A M. Vintzileos, C. V. Ananth, J. C. Smulian, D. L. Day-Salvatore, T. Beazoglou, and R. A. Knuppel, "Cost-benefit

Tarama Ultrasonografisinde Anöplöidi

- analysis of prenatal diagnosis for Down syndrome using the British or the American approach," *Obstetrics and Gynecology*. 2000;95(4): 577–583.
14. B. Bromley, E. Lieberman, T. D. Shipp, and B. R. Benacerraf, "The genetic sonogram: a method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester," *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2002; 21(10):1087–1096.
 15. Benacerraf BR, Barss VA, Laboda LA: A sonographic sign for the detection in the second trimester of the fetus with Down's syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151:1078-1079.
 16. Crane JP, Gray DL. Sonographically measured nuchal skinfold thickness as a screening tool for Down syndrome: results of a prospective clinical trial. *Obstet Gynecol*. 1991;77(4):533–536.
 17. Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2001;20(10):1053–1063.
 18. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Richardson M, Benacerraf BR. Significance of an echogenic intracardiac focus in fetuses at high and low risk for aneuploidy. *J Ultrasound Med*. 1998;17(2):127–131.
 19. Bethune M. Literature review and suggested protocol for managing ultrasound soft markers for Down syndrome: thickened nuchal fold, echogenic bowel, shortened femur, shortened humerus, pyelectasis and absent or hypoplastic nasal bone. *Australas Radiol*. 2007;51(3):218–25.
 20. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*. 2002 Dec;21(12):1387–94. Erratum in: *J Ultrasound Med*. 2003;22(2):162.
 21. Stempfle N, Hutten Y, Fredouille C, Brisse H, Nessmann C. Skeletal abnormalities in fetuses with Down's syndrome: a radiographic post-mortem study. *Pediatr Radiol* 1999; 29:682–688.
 22. Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. Fetal nose bone length: a marker for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med*. 2002; 12: 1387–94.
 23. Keeling JW, Hansen BF, Kjaer I. Pattern of malformations in the axial skeleton in human trisomy 21 fetuses. *Am J Med Genet*. 1997; 68:466–471.
 24. Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Cramer DW: Down syndrome: sonographic sign for diagnosis in the second-trimester fetus. *Radiology*. 1987; 163:811-813.
 25. Benacerraf BR, Mandell J, Estroff J A, Harlow BL, Frigoletto FD. Fetal pyelectasis: a possible association with Down syndrome. *Obstet Gynecol*. 1990;76(1):58–60.
 26. Odibo AO, Ghidini A. Role of the second-trimester 'genetic sonogram' for Down syndrome screen in the era of first-trimester screening and non-invasive prenatal testing. *Prenat Diagn*. 2014;34(6):511–517.
 27. Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaidis KH. Single umbilical artery at 11-14weeks' gestation: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(6):567–570.
 28. Dagklis T, De figueiredo D, Staboulidou I, Casagrandi D, Nicolaidis KH. Isolated single umbilical artery and fetal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;36(3):291–295.
 29. Granese R, Coco C, Jeanty P. The value of single umbilical artery in the prediction of fetal aneuploidy: findings in 12,672 pregnant women. *Ultrasound Q*. 2007;23(2):117–121.
 30. Chen CP. Prenatal sonographic features of fetuses in trisomy 13 pregnancies (IV). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2010;49(1):3-12.
 31. Lehman CD, Nyberg DA, Winter TC III, Kapur RP, Resta RG, Luthy DA. Trisomy 13 syndrome: prenatal US findings in a review of 33 cases. *Radiology*. 1995;194(1): 217–222.
 32. Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med*. 2001;20(6):655-74.
 33. Nyberg. Nyberg DA, Kramer D, Resta RG, et al. Prenatal sonographic findings of trisomy 18: review of 47 cases. *J Ultrasound Med*. 1993 Feb; 12(2): 103–113.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Osteogenezis İmperfekta Tanılı Bireylerde Teriparatid Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL¹, Özen ÖZ GÜL¹, Soner CANDER¹, Canan ERSOY¹, Ensar AYDEMİR¹, Oktay ÜNSAL², Erdinç ERTÜRK¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa.

² Ankara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı, Ankara.

ÖZET

Osteogenezis imperfekta (OI) düşük kemik mineral yoğunluğuna ve artmış kemik fragilitesine yol açan kalıtsal bir hastalıktır. Bu makalede kliniğimizde OI tanısı ile takipli, tedavilerinde teriparatid veya zolendronik asit (ZA) kullanılan hastaların retrospektif olarak klinik, laboratuvar parametreleri ve kemik mineral yoğunluklarını değerlendirmeyi amaçladık. Takiplerinde teriparatid ile ZA tedavisi alan toplam 9 hasta değerlendirildi. Teriparatid tedavisi alan hastaların tümünde klinik iyileşme sağlandı, tedavi süresince yeni fraktür saptanmadı. Olguların teriparatid tedavisi ile kemik mineral yoğunluklarının stabil seyrettiği görüldü. Teriparatid tedavisi sırasında olgularda yan etki gelişmedi. ZA tedavisi alan hastalarda kemik mineral yoğunlukları değerlendirildiğinde, lomber alanda kemik mineral yoğunluğunda artış izlendi. Olgularda yeni kırık oluşumu tespit edilmedi. ZA tedavisi uygulanan olgularda da tedavi sırasında yan etki gözlenmedi. ZA, erişkin OI olgularında tolere edilebilir yan etki profili ile efektif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Osteoanabolik bir ajan olan teriparatid de iyi tolere edilebilir, yan etkileri ve yapılan çalışmalarda gözlemlenen kemik mineral yoğunluğu üzerindeki olumlu etkileri de göz önüne alındığında OI vakalarında tercih edilebilir tedavi seçeneği olarak karşımıza çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Osteogenezis imperfekta. Teriparatid. Zolendronik asit. Kemik mineral yoğunluğu.

Retrospective Evaluation of Teriparatide Therapy in Individuals with Osteogenesis Imperfecta

ABSTRACT

Osteogenesis imperfecta (OI) is an inherited disorder that causes low mineral density and bone fragility. In this article, we aimed to evaluate the clinical and laboratory parameters and bone mineral density of patients in whom teriparatide or zolendronic acid (ZA) was used in follow-up treatment with the diagnosis of OI in our clinic, retrospectively. During the follow-up, 9 patients who received teriparatide or ZA treatment were evaluated. Clinical improvement was achieved in all patients who received teriparatide treatment, no new fractures were detected during the treatment. It was observed that the bone mineral density of the patients treated with teriparatide treatment remained stable. No adverse events were observed during the treatment in the cases treated with teriparatide. When bone mineral density was evaluated in patients receiving ZA treatment, an increase in bone mineral density was observed in the lumbar area. New fractures were not detected in the cases. No adverse events were observed during the treatment in the cases treated with ZA. ZA is one of the effective treatment options with its tolerable adverse event profile in adult OI cases. Teriparatide, an osteoanabolic agent, appears to be the preferred treatment option in OI cases considering its well tolerated adverse events and positive effects on bone mineral density observed in studies. Further longer term studies involving a larger number of patients are needed to confirm and contrast our findings.

Key Words: Osteogenesis imperfecta. Teriparatide. Zolendronic acid. Bone mineral density.

Geliş Tarihi: 03.Kasım.2020

Kabul Tarihi: 02.Aralık.2020

Dr. Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0537 577 52 09
E-posta: yaseminunsalay@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Yasemin AYDOĞAN ÜNSAL: 0000-0002-1566-3099

Özen ÖZ GÜL: 0000-0002-1332-4165

Soner CANDER: 0000-0001-6303-7896

Canan ERSOY: 0000-0003-4510-6282

Ensar AYDEMİR: 0000-0001-8519-784X

Oktay ÜNSAL: 0000-0002-3215-8457

Erdinç ERTÜRK: 0000-0003-2399-6608

Osteogenezis imperfekta (OI) anormal tip 1 kollajen üretimi ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bağ doku bozukluğudur¹. Kemiklerde artmış kırık riski mevcuttur. Genetik ve klinik olarak heterojen olan bu hastalığın insidansı 1/10.000 - 1/20.000 olarak tahmin edilmektedir². Kemik, deri, tendon ve sklera yapısında yer alan tip 1 kollajen, iki alfa 1 ve bir alfa 2 zinciri olmak üzere, 3 zincirden oluşur. Kollajen 1 alfa 1 (COL1A1) geni pro-alfa 1'i kodlar ve 17. kromozomda bulunur. Kollajen 1 alfa 2 (COL1A2) geni ise pro-alfa 2'yi kodlar ve 7. kromozomda bulunur. OI'li olguların %90'ında tip 1 kollajeni kodlayan genlerde (COL1A1 ve COL1A2) mutasyon saptanmıştır.

Kemik matriksinin %90'ı tip 1 kollajenden, %10'u kollajen olmayan proteinlerden oluşur. Oİ'de görülen tip 1 kollajeni kodlayan genlerdeki mutasyonlar kemik matriksinin özelliklerini değiştirmekte, osteoblast fonksiyonunu ve kemik oluşumunu etkilemektedir. Bu mekanizmayla Oİ olgularında kemik kalitesinde bozulma olmakta ve kırılabilir kemik tablosu ortaya çıkmaktadır^{3,4}. Oİ olgularında tip 1 kollajenden zengin dokuların tamamı etkilenebilmektedir⁵. Olgularda kemik ağrıları, kol ve bacaklarda deformiteler, kısa boy, kifoskolyoz, eklem dislokasyonları sıklıkla görülmektedir. Ayrıca, skleranın aşırı incelmeye bağlı olarak alttaki damar tabakasının görünmesi nedeniyle mavi sklera görünümü, osteoskleroz nedeniyle işitme güçlükleri, diş gelişiminde bozukluklar, deride incelme, çeşitli kardiyolojik ve pulmoner patolojiler görülebilmektedir⁶⁻⁸.

Osteogenezis imperfekta olgularında mevcut olan mutasyonun şiddetine göre klinik bulgular değişkenlik gösterebilmektedir. Oİ tanısı sıklıkla erken çocukluk döneminde konulsa da erişkin döneminde osteoporoz ve fraktürler nedeniyle tetkik edilirken de tanı konulabilmektedir. Oİ'nin karakteristik laboratuvar bulgusu yoktur. Alkalen fosfataz (ALP) ve kemik yıkım parametreleri artmış olabilir. Pozitif aile öyküsü olan bireyde klinik bulguların varlığının yanında tip 1 kollajenin ve onu kodlayan genlerin (COL1A1 ve COL1A2) moleküler analizi tanıyı desteklemektedir⁹.

Osteogenezis imperfektada kesin bir tedavi olmamakla birlikte tedavi ile amaçlanan mobilitayı ve fonksiyonel kapasiteyi arttırmaktır. Fizik tedavi ve rehabilitasyon, kasların kuvvetlendirilmesi ve kemik dayanıklılığının artırılmasına yöneliktir. Oluşan kırık ve deformitelerin düzeltilmesine yönelik ise intramedüller fiksasyon veya korrektif osteotomiden faydalanılmaktadır. Spinal deformite tedavisi ise skolyozun açısına göre değişkenlik göstermektedir.

Çoğu merkezde hafif Oİ olguları konservatif yaklaşımla takip edilmektedir. Kemik frajilitesini azaltmaya yönelik medikal tedavi seçeneklerinden bisfosfonatlar, orta ve ciddi hastalık formlarında özellikle çocuklarda etkin tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır¹⁰. Bisfosfonatlar, kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır¹¹. Osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadırlar¹². Paz ve arkadaşlarının Oİ tanılı bireylerde yaptığı çalışmada, zoledronik asit (ZA) tedavisi verilen bireylerde femur boynunda kemik mineral yoğunluğunda artış sağladığı gözlenmiştir. Çalışmada olgularda yan etki gelişmemiş ve Oİ ile ilişkili osteoporoz vakalarında ZA'nın etkin ve güvenilir olduğu ifade edilmiştir¹³.

Teriparatid (rekombinant insan paratiroid hormonu), 34 aminoasitten oluşan anabolizan özellikte peptid yapıda hormondur. Seksen dört aminoasit yapısındaki intakt peptidin bütün biyolojik aktivitelerine sahiptir. Kemik oluşumu ve dansitesini, trabeküler yapının sayı

ve kalınlığını artırır. Kemik mikro-mimarisini güçlendirir ve kırık riskini azaltır^{14,15}. Teriparatid, doz bağımlı olarak postmenapozal kadınlarda lomber vertebra ve femur boynu kemik mineral yoğunluğunu arttırmakta, vertebra ve vertebra dışı kırık riskini belirgin şekilde azaltmaktadır¹⁶. Patofizyolojisinde osteoblastların normal tip 1 kollajen sentezi yapamaması ve sonuç olarak yetersiz kemik yapımı olan Oİ vakalarında, osteoblast diferansiyasyonu, fonksiyonunu ve sürvisini uyarması ve yeni kemik oluşumunu arttırması nedeniyle teriparatid tedavi seçeneği olarak tercih edilebilmektedir. Orwoll ve arkadaşlarının 79 erişkin Oİ olgularında yaptığı randomize plasebo kontrollü çalışmada 18 aylık tedavi sonrasında teriparatid ve plasebo uygulanan 2 grup karşılaştırılmıştır; teriparatid tedavisi alan olgularda, lomber vertebra ve femurda plasebo grubuna göre kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış tespit edilmiştir¹⁷.

Bu çalışmada kliniğimizde Oİ tanısı konulan, tedavilerinde teriparatid veya ZA kullanılan hastaların retrospektif olarak klinik, laboratuvar parametreleri ve kemik mineral yoğunluklarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimiz tarafından Oİ tanısı ile takipli olan ve takiplerde teriparatid tedavisi uygulanan 4 hasta ile ZA tedavisi alan 5 hasta demografik, klinik, laboratuvar parametreleri ve kemik mineral yoğunlukları retrospektif olarak değerlendirildi. Yaş, cinsiyet verileri değerlendirildi. Fizik muayenede, mavi sklera ve deformite varlığı incelendi. Aile öyküleri sorgulandı.

Hastaların tedavi doz ve sıklıkları değerlendirildiğinde, teriparatid tedavisi alan olgulara 20 mikrogram/gün subkütan olarak, zoledronik asit tedavisi alan olgulara ise 6 ayda bir 5 mg dozunda verildiği görüldü.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kemik yoğunlukları, Hologic marka dual X ray absorpsiyometre ile ve aynı cihaz ile değerlendirildi. Tüm hastaların lomber ve femur boyun bölgelerinden alınan kemik mineral yoğunlukları, femur boyun ve lomber T ve Z skorları kaydedildi.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak ve Bursa Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24 Eylül 2020 tarihli, 2020 - 16/2 nolu kararı sonrası yapılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için medyan (minimum-maksimum), nitel veriler için frekans olarak belirtilmiştir.

Osteogenezis İmparfektada Teriparatid Tedavisi

Bulgular

Teriparatid tedavisi uygulanan olguların 2'si erkek 2'si kadın idi. Yaş ortalaması 47 olan olgularda Oİ tanı yaşı ortalaması 35 yıl idi. Osteoporoz etiyojisi araştırılan vakaların hepsinde diğer osteoporoz nedenleri açısından da değerlendirme yapıldı. Olguların 2'sinde aile öyküsünde çoklu kırık tanısı mevcuttu. İki olguda mavi sklera izlenirken bir olguda ise eşlik eden işitme kaybı tespit edildi. Boy kısalığı da olan iki hastanın fizik muayenesinde skolyoz da saptandı. Çoklu kırık öyküsü olan vakalardan birinde COL1A1 gen mutasyonu bir hastada ise Plastin 3 (PLS3) homozigot mutasyonu saptanarak tanı genetik analizle desteklendi. Bir hastada ise genetik analiz planı mevcuttu (Tablo I). Bu olguların ortalama serum kalsiyum düzeyi 8.8 mg/dL, vitamin D düzeyi ise 26.6 µg/L idi (Tablo II). İki olguya vitamin D eksikliği, bir olguya ise yetersizliği nedeniyle vitamin D tedavisi verilmişti.

Tablo I. Hastaların Demografik Özellikler

Olgular	Hasta yaşı (yıl)	Tanı yaşı (yıl)	Cinsiyet	Mutasyon analizi	Aile öyküsü	Mavi sklera	Kırık sayısı (n)
Olgu 1	62	43	Kadın	COL1A	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 2	33	28	Erkek	-	Yok	Yok	Çok sayıda
Olgu 3	44	34	Erkek	PLS3 homozigot mutasyonu	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 4	49	36	Kadın	-	Yok	Yok	Çok sayıda
Olgu 5	56	9	Kadın	-	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 6	45	43	Kadın	-	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 7	40	39	Erkek	COL1A1	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 8	79	77	Erkek	COL1A1	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda
Olgu 9	52	37	Kadın	COL1A1	Mevcut	Mevcut	Çok sayıda

Olgu 1 - 4 Teriparatid tedavisi; Olgu 5 - 9 zolendronik asit tedavisi alan hastalar
PLS 3: Plastin 3

Tablo II. Teriparatid ve Zolendronik Asit Tedavisi Uygulanan Olguların Laboratuvar Parametreleri

Olgular	Kalsiyum (mg/dL)	Fosfor (mg/dL)	Alkalen fosfataz (U/L)	Parathormon (ng/L)	25 hidroksi vitamin D (µg/L)
Olgu 1	8.9	2.6	74	26.8	23.4
Olgu 2	8.7	-	141	40.3	<8
Olgu 3	9	2.8	30	54.9	48.2
Olgu 4	9.6	4.2	72	66.9	14.5
Olgu 5	9.2	3.3	89	138.7	21.9
Olgu 6	8.8	3.4	73	126.8	25.6
Olgu 7	8.5	3.3	-	75.6	27.8
Olgu 8	9.1	3	66	76.5	40.6
Olgu 9	8.7	3.5	-	138	29.5

Olgu 1 - 4 Teriparatid tedavisi; Olgu 5 - 9 zolendronik asit tedavisi alan hastalar

Olguların tamamına osteoporoz nedeniyle öncelikle oral bisfosfonat tedavisi verilmişti. Olguların üçünde alendronat birinde ise risedronat tedavisi kullanılmıştı. Üç hastada bisfosfonat tedavisi altında yeni fragilite kırığı gelişmesi nedeniyle bir hastada ise tedavi sırasında artan kemik ağrıları ve kemik mineral yoğunluğunda azalma kaydedilmesi nedeniyle teriparatid tedavisine geçilmişti.

ZA tedavisi uygulanan hastaların 3'ü kadın 2'si erkekti. Ortalama yaşları 54 ve Oİ tanı yaşı ise 41 olarak değerlendirildi. Vakaların 3'ü aynı ailenin üyesiydi ve genetik analizde COL1A1 mutasyonu saptanmıştı. Hastaların tamamında mavi sklera ve çoklu kırık öyküsü mevcuttu (Tablo I). Laboratuvar parametreleri değerlendirildiğinde ortalama 25 hidroksi vitamin D düzeyi 29.08 µg/L ve ortalama serum kalsiyum düzeyleri 9.14 mg/dL olarak değerlendirildi (Tablo II). Beş olgunun 2'sine alendronat sodyum ve 1'ine ibandronik asit tedavisi verilmişti. Tedavi altında yeni kırık oluşumu saptanmayan ancak kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilen hastalara ZA tedavisi uygulanmıştı. İki hastada ise oral tedavi verilmeksizin ZA tedavisi tercih edilmişti.

Teriparatid tedavisi uygulanan 4 olgunun teriparatid tedavisi öncesinde femur boynunda ortalama kemik mineral yoğunluğu 0.575 g/cm, ortalama T skoru -2.57 ve Z skoru -2 şeklinde saptandı. Lomber vertebralarda değerlendirilen ortalama kemik mineral yoğunluğu ise 2.54 g/cm, T skoru -3 ve Z skoru -3.5 idi.

Olguların ortalama teriparatid kullanım süresi 13.5 ay idi. Bir hastanın takiplere gelememesi nedeniyle teriparatid tedavisi 6 ay uygulanabildi. Teriparatid tedavisi sırasında olgularda yan etki gelişmedi. Olguların hiçbirinde yeni kırık oluşumu saptanmazken tüm hastalarda klinik iyileşme saptandı.

Teriparatid tedavisi alan hastalarda, dual X ray absorpsiyometre ile lomber ve femur boyun bölgelerinde kaydedilen kemik mineral yoğunluk ölçümleri, T ve Z skorları Tablo III ve IV'de özetlenmiştir. Hastaların teriparatid tedavisi ile kemik mineral yoğunluklarının stabil seyrettiği görülmüştür.

ZA tedavisi uygulanan olguların tedavi öncesinde kemik dansitometreleri değerlendirildiğinde femur boynunda ortalama kemik mineral yoğunluğu 0.573 g/cm, T skor -2.54 ve Z skor -1.94 idi. Olguların kemik mineral yoğunluğu ve DXA skorları Tablo III ve IV'de özetlenmiştir. Olguların tamamında ZA tedavisi ile kemik ağrılarında azalma izlendi. Tedavi sırasında yan etki gelişmedi. Olgularda yeni kırık oluşumu tespit edilmedi. Kemik mineral yoğunlukları değerlendirildiğinde femur boynunda iki hastada kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğu görülürken, tüm hastalarda lomber alanda kemik mineral yoğunluğunda artış izlendi.

Tablo III. Uygulanan Tedavilerin Önce ve Sonrasında Femur Boynu Kemik Dansitometre Değerleri

Olgular	Femur boynu KMY (g/cm ²)		Femur boynu T skor		Femur boynu Z skor	
	Tedavi öncesi	Sonrası	Tedavi öncesi	Sonrası	Tedavi öncesi	Sonrası
Olgu 1	0.533	0.498	-2.9	-3.2	-1.7	-1.9
Olgu 2	0.655	-	-2	-	-1.8	-
Olgu 3	0.589	0.578	-2.5	-2.6	-2	-2.1
Olgu 4	0.524	0.511	-2.9	-3	-2.5	-2.5
Olgu 5	0.500	0.431	-3.1	-3.8	-3.2	-2.7
Olgu 6	0.608	0.644	-2.2	-1.8	-1.8	-1.4
Olgu 7	0.612	0.621	-2.3	-2.3	-1.9	-1.8
Olgu 8	0.555	0.577	-2.8	-2.6	-1.3	-1.1
Olgu 9	0.590	0.565	-2.3	-2.6	-1.5	-1.7

Olgu 1 - 4 Teriparatid tedavisi; Olgu 5 - 9 zolendronik asit tedavisi alan hastalar
KMY: kemik mineral yoğunluğu

Tablo IV. Uygulanan Tedavilerin Öncesinde ve Sonrasında Lomber Vertebra Kemik Dansitometre Parametrelerindeki Değişiklikler

Olgular	Lomber total KMY (g/cm ²)		Lomber total T skor		Lomber total Z skor	
	Tedavi öncesi	Sonrası	Tedavi öncesi	Sonrası	Tedavi öncesi	Sonrası
Olgu 1	0.537	0.530	-4.6	-4.5	-3.4	-3.2
Olgu 2	0.645	-	-4.1	-	-4.1	-
Olgu 3	0.541	0.548	-5	-4.9	-4.9	-4.8
Olgu 4	0.824	0.816	-2	-2.1	-1.6	-1.5
Olgu 5	0.581	0.625	-4.2	-3.8	-3.2	-2.8
Olgu 6	0.876	0.937	-1.6	-1	-1.2	-0.6
Olgu 7	0.607	0.719	-4.4	-3.4	-4.3	-3.3
Olgu 8	0.668	0.726	-3.8	-3.3	-2.7	-2.2
Olgu 9	0.574	0.610	-4.3	-4	-3.5	-3.1

Olgu 1 - 4 Teriparatid tedavisi; Olgu 5 - 9 zolendronik asit tedavisi alan hastalar
KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Tartışma ve Sonuç

Osteogenezis imperfekta (OI) düşük kemik yoğunluğu nedeniyle kırılmalı kemik hastalığı olarak bilinen nadir görülen kalıtsal bağ doku bozukluğudur¹⁸. Klinik ve genetik olarak oldukça heterojen bir hastalıktır. OI olgularının tedavisine endokrin, ortopedik, nörolojik, kardiyolojik problemler de göz önünde bulundurularak, fizyoterapist gerekirse göğüs hastalıkları, göğüs cerrahisi, beslenme desteği ve radyolojik değerlendirme ile bütüncül yaklaşılmalıdır. Tedavi kişiselleştirilmeli; hastalık şiddeti, hasta yaşı ve komorbiditeleri de göz önüne alınarak planlanmalıdır. Tedavi semptomlarının önlenmesi ve kontrol altında tutulması, yeterli mobilitenin sağlanması ve optimal kas gücünün ve kitlesinin saptanmasına yönelik olmalıdır.

Osteogenezis imperfekta olgularında medikal tedavide sıklıkla tercih edilen bisfosfonatların, osteoklastları inaktive edip antirezorptif etki göstererek ağrıya azalmaya neden olduğu, günlük yaşam aktivitelerinde ve kemik mineral yoğunluğunda artış sağladığı gösterilmiştir¹⁹. Çocuk OI olgularında sıklıkla intravenöz pamidronat, zoledronat ve neridronat uygulamalarının etkin olduğu saptanmıştır. Ancak erişkinlerde ve çocuklarda hangi hastalara tedavi verilmesi gerektiği, bisfosfonat seçiminin nasıl yapılacağı, etkin en düşük dozun ve kullanım süresinin belirlenmesi için bisfosfonatların spesifik etkilerini içeren randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır²⁰. Chevrel ve arkadaşları 64 OI tanılı bireyde plasebo kontrollü alendronat ile yaptığı çalışmada femur ve lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış saptamışlardır. Aynı çalışmada kırık oranları ile ilgili önemli fark saptanmamıştır²¹. Shapiro ve arkadaşlarının 90 OI vakasında yaptığı değerlendirmede ise olgulara intravenöz pamidronat ve oral risedronat ve alendronat tedavisi uygulanmış ve tüm bisfosfonatların lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, oral bisfosfonatların ise femurda kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı görülmüştür²². Kırık oranında azalma ise sadece intravenöz pamidronat tedavisi verilen tip 3 ve 4 OI olgularında gözlenmiştir. Çalışmada değerlendirilen olgular, çalışma planlamadan önce bisfosfonat ve teriparatid tedavisini almıştı. Çalışmamızda Teriparatid tedavisi uygulanan 4 olguda bu tedavi öncesinde oral bisfosfonat tedavisi verildiği; ancak tedavi ile 3 hastada yeni kırık oluşumu 1 hastada ise tedavi altında kemik ağrılarında artış tespit edilmesi ve kemik mineral yoğunluğunda azalma saptanması nedeniyle teriparatid tedavisinin tercih edildiği kaydedildi. ZA tedavisi alan grupta ise, 3 hastada oral bisfosfonat ile kemik mineral yoğunluğunda azalma olması nedeniyle parenteral ZA tedavisine geçildiği görüldü.

Aslan ve arkadaşlarının postmenapozal kadınlarda oral ve intravenöz ZA kullanımının DXA ile değerlendirdiği çalışmada postmenopozal osteoporoz tedavisinde oral ve parenteral bisfosfonatların etkili olduğu görüldü²³. Bununla birlikte vertebra ve femur T skorlarında ve femur kemik mineral yoğunluğunda gözlenen düzelme bakımından parenteral bisfosfonatların daha etkili olduğu belirtildi. Olgularımızda da oral bisfosfonat tedavisi verilen 4 hastanın 3'ünde yeni kırık oluşumu olması, 1 hastada ise kemik mineral yoğunluğunda azalma tespit edilmesi nedeniyle teriparatid tedavisine geçildiği görüldü. ZA tedavisi uygulanan 5 olguda ise tedavi ile lomber vertebra kemik mineral yoğunluğunda artma, T ve Z skorlarda olumlu yönde değişiklikler olduğu saptandı.

Bisfosfonatların güçlü antirezorptif özellikleri normal remodeling aktiviteyi inhibe ederek kemiğin yenilenmesi ve tamirini sağlar; ancak kalsifiye kırık oluşumu nedeniyle zayıf kemik iyileşmesi ve kırılmalıkta

Osteogenezis İmperfektada Teriparatid Tedavisi

artma olması dikkate alınması gereken hususlar arasındadır.^{22,24}. Yapılan çalışmalarda Oİ vakalarında bisfosfonat tedavisinin kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı izlenmiş olsa da kemik yapım – yıkım döngüsünü ve kemik yapımını azalttıklarından kemik yapımı ve osteoblastik fonksiyonlarında bozukluk olan bireylerde etkin olmayabilirler^{23,24}. Bisfosfonat kullanımının bir diğer dezavantajı ise oral yararlanımları %1 - 3 arasında olmasına rağmen çok uzun süreler kemik retansiyonları devam eder. Uzun kemik retansiyon süresi ve remodeling olayının sürekliliği nedeniyle gebe kalma olasılığı / isteği olan fertil Oİ olgularında dikkatli kullanılmalıdır²⁵.

Rekombinant insan parathormon peptidi olan teriparatid kemik yapımını uyarmakta ve postmenapozal osteoporozda vertebra ve vertebra dışı kırıkları azaltmaktadır²⁶. Oİ vakalarında teriparatid tedavisinin değerlendirildiği Orwoll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada teriparatidin kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumlu etkileri olduğu gözlenmiştir¹⁷. Shidharan ve arkadaşları tarafından Oİ olgularında oral ve intravenöz bisfosfonat, teriparatid ve anti-sklerostin antikor, yüksek doz vitamin D, rekombinant büyüme hormonu tedavisinin değerlendirildiği metaanalizde oral bisfosfonat ve teriparatidin plasebo grubuna kıyasla kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artışa yol açtığı gözlenmiştir; ancak kırık riskinde azalma ile ilgili ilişki saptanmamışlardır²⁷. Teriparatid tedavisi uygulanan olgularımızda yeni frajilite kırığı gözlenmemiş ve olgularımız teriparatid tedavisi ile kemik ağrılarında azalma ve klinik olarak iyileşme tariflemişlerdi. Değerlendirdiğimiz 1 olguda teriparatid tedavisi ile lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğunda artış ve 2 vakada lomber vertebra T skorlarında, 3 vakada ise lomber vertebra Z skorlarında düzelleme saptanmıştı. Vakalara teriparatid uygulanma süresi değerlendirildiğinde yalnızca 2 vakada 18 ay teriparatid tedavisi uygulanabildiği görüldü. Diğer 2 vakada çeşitli nedenlerden dolayı teriparatid tedavisi daha kısa uygulanabildi. Lomber vertebrada kemik mineral yoğunluğunda, T ve Z skorlarında gözlenen artış incelendiğinde 18 ay teriparatid tedavisi uygulanan vakalarda bu artışın daha belirgin olduğu saptandı. Bu durum teriparatid tedavi sürelerinin de etkinlik değerlendirmesinde önem taşıdığını göstermektedir.

Orwoll ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kemik mineral yoğunluğundaki değişiklikler daha çok trabeküler kemik bölgelerinde tespit edilmiştir. Femur boynu ve radial kemik ölçümlerinde tedavi ile belirgin değişiklik saptanmamıştır. Bu durum daha önce osteoporoz nedeniyle teriparatid tedavisi uygulanan bireylerde de benzer olarak tespit edilmiştir¹⁷. Bizim olgularımızda da olumlu etkiler daha çok lomber vertebralarda görülmüş olup teriparatid tedavisi uygulanan olgularımızın hiçbirinde tedavi sırasında kırık meydana gelmemiştir. Teriparatid uygulanan hastalarımızda daha önce oral bisfosfonat tedavisi ile yeni kırık olu-

şumu ve kemik mineral yoğunluklarında azalma olduğu göz önüne alındığında teriparatid tedavisinin tedaviye daha dirençli olgularda kullanıldığı sonucuna varılabilir. Teriparatid kullanımının yan etkileri bulantı, ortostatik hipotansiyon ve bacak kramplarıdır. Hiperkalsemi sık olmamakla birlikte genellikle hafif, asemptomatik ve geçicidir. Ortostatik hipotansiyon ilk birkaç dozda görülmekte ve pozisyonla düzelmektedir. İlaç allerjileri, ürtiker, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, farenjit gözlenebilen yan etkilerdir²⁸⁻³⁰. Olgularımızda teriparatid iyi tolere edilmiştir ve herhangi bir yan etki izlenmemiştir.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklar, teriparatid ve ZA tedavisi uygulanan olgu sayımızın az olması ve retrospektif analiz yapılmış olmasıdır. Diğer bir kısıtlılık ise ilaç gruplarının etkinliğini sadece DXA ile belirlenen kemik mineral yoğunluğu, T ve Z skorlarıyla değerlendirmiş olmamızdır. Bizim çalışmamızda retrospektif değerlendirilen hasta dosyalarında takipte kullanılan önemli belirteçler olan kemik yıkım belirteçleri ve vitamin D seviyelerinde eksiklikler olduğundan yeterli değerlendirme yapılamamıştır.

Sonuç olarak, osteogenezis imperfekta tanısı alan hastalarda tedavi kararı hastanın özellikleri, daha önce aldığı tedaviler, fraktür gelişimi gibi faktörler göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir. Çalışmamızda klinik olarak daha şiddetli olduğu düşünülen ve oral bisfosfonat tedavisi altında kırık gelişen hastalarda teriparatid tedavisi uygulanmış ve tedavi süresince ve sonrasında yeni kırık gelişimi saptanmamıştır. Öte yandan oral bisfosfonat ile kemik mineral yoğunluğunda azalma olan ancak kırık olmayan yani klinik olarak daha az şiddetli olduğu düşünülen hastalara ZA verilmiş ve tedavi sonrasında kemik mineral yoğunluğunda artış izlenmiştir. Çalışmamızda hem teriparatid tedavisinin hem de intravenöz ZA tedavisinin Oİ hastalarında etkin tedaviler olduğu saptanmıştır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik

Araştırmalar Etik Kurulu.

Onay Tarihi: 16.09.2020

Karar No: 2020-16/2

Kaynaklar

1. Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Best Pract Res Clin Rheumatol 2008; 22 (1): 85 - 100.
2. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A, Fassier F, Fratzl-Zelman N, Kozloff KM, Krakow D, et al. Osteogenesis imperfecta. Nature Reviews: Disease Primers 2017; 3: 17052.
3. Folkestad L, et al. Bone geometry, density, and microarchitecture in the distal radius and tibia in adults with osteogenesis imperfecta type I assessed by high-resolution pQCT. J Bone Miner Res. 2012; 27 (6): 1405 - 1412.
4. Gatti D, et al. The volumetric bone density and cortical thickness in adult patients affected by osteogenesis imperfecta. J Clin Densitom. 2003; 6 (2): 173 - 177.

5. Marini JC. Osteogenesis imperfecta: comprehensive management. *Adv Pediatr* 1988; 35: 391 - 426.
6. Glosten B. Osteogenesis imperfecta. In: Gambling, DR, Douglas MJ, editors. *Obstetric anesthesia and uncommon disorders*. Philadelphia, WB Saunders; 1998: 213 -8.
7. Burnei G, Vlad C, Georgescu I, Gavrilu TS, Dan D. Osteogenesis imperfecta: diagnosis and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2008;16 (6): 356 - 66.
8. Michael A.Huber, DDS.Osteogenesis imperfecta.Oral Radiol Endod 2007; 103: 314 - 20
9. Hekimsoy Z., Osteogenesis İmperfekta. *Türkiye Klinikleri J Endocrin*. 2009; 4 (3): 85 – 91.
10. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord*. 2008; 9: 153 – 160.
11. Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate treatments: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: 318 - 24.
12. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci* 1998; 20: 206 – 13.
13. Pavón de Paz I, Iglesias Bolaños P, Durán Martínez M, Olivar Roldán J, Guijarro De Armas G, Parra García JI. Efectos del tratamiento con ácido zoledrónico en pacientes adultos con osteogénesis imperfecta [Effects of zoledronic acid in adults with osteogenesis imperfecta]. *Endocrinol Nutr*. 2010 Jun - Jul; 57 (6): 245 - 50.
14. Forteo R. Teriparatide [rDNA origin] injection. Kobe, Japan: Eli Lilly Japan K.K; 2014.
15. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use.*Endocr Rev*. 2005; 26: 688 – 703.
16. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3970.
17. Orwoll ES, Shapiro J, Veith S, Wang Y, Lapidus J, Vanek C, Reeder JL, Keaveny TM, Lee DC, Mullins MA, Nagamani SC & Lee B. Evaluation of teriparatide treatment in adults with osteogenesis imperfecta. *Journal of Clinical Investigation* 2014; 124: 491 – 498.
18. Martin E, Shapiro JR. Osteogenesis Imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 2007;5: 91 – 97.
19. Balkefors V, Mattsson E, Pernow Y, Sääf M. Functioning and quality of life in adults with mild-to-moderate osteogenesis imperfecta. *Physiother Res Int* 2013; 18: 203 - 211.
20. Rohrbach M, Giunta C. Recessive osteogenesis imperfecta: clinical, radiological, and molecular findings. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2012;160: 175 – 189.
21. Chevrel G, Schott AM, Fontanges E, Charrin JE, Lina-Granade G, Duboeuf F, Garnero P, Arlot M, Raynal C, Pierre J, Meunier PJ. Effects of oral alendronate on BMD in adult patients with osteogenesis imperfecta: a 3-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2): 300 – 306.
22. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int*.2010; 87 (2): 120 – 129.
23. Aslan A, Gülcü A, Özmeriç A. Yaşlı Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Tedavi Sonuçlarımız: Oral ve Parenteral Bisfosfonatların Karşılaştırılması. *Turk J Osteoporos* 2018; 24: 53 – 8.
24. Land C, Rauch F, Glorieux FH. Cyclical intravenous pamidronate treatment affects metaphyseal modeling in growing patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 374 - 379.
25. Lin JH. Bisphosphonates: a review og their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18: 75 – 85.
26. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1 - 34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434.
27. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for Improving Bone Mineral Density and Reducing Fracture Risk in Osteogenesis Imperfecta: A Mixed Treatment Comparison Network Meta-analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol*. 2018; 13 (3): 190 - 198.
28. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1 - 34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol*. 2004; 32: 426 - 438.
29. Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res*. 2007; 22: 334.
30. Subbiah V, Madsen VS, Raymond AK, Benjamin RS, Ludwig JA. Of mice and men: divergent risks of teriparatide-induced osteosarcoma. *Osteoporos Int*. 2010; 21: 1041 - 1045.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Kanser Hastalarında ABO ve Rhesus Kan Gruplarının Dağılımı

Fatih İNCİ, Fatih KARATAŞ

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Karabük.

ÖZET

Literatürde ABO ve Rhesus (Rh) kan gruplarının kanser hastalığı ile ilişkisine dair yapılan çalışmalar incelendiğinde mutlak bir sonuç çıkarmak mümkün olmamakta, sonuçlar ülkelere ve çalışmanın yapıldığı merkezlere göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu çalışmanın amacı kliniğimizde ABO-Rh kan gruplarının kanser alt tiplerine göre dağılımını değerlendirmektir. Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında Tıbbi Onkoloji kliniğinde kanser tanısıyla takip ve tedavi edilen hastaların kan gruplarının kanser tiplerine göre dağılımı incelendi ve veriler kanser olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Katılımcıların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik verileri, kanser alt tipi ve kan grupları (ABO-Rh) retrospektif olarak hasta dosyası ve hastane otomasyon sisteminden tarandı. Çalışmaya 1894'ü (%22.1) kanser hastası, 6681'i (%77.9) kontrol grubu olmak üzere 8575 birey dahil edildi. Kontrol grubu ve kanser hastalarında kan gruplarının dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Malign melanom, böbrek, kolorektal, meme, over kanserlerinde ARh(+) kan grubu; pankreas kanserinde ise ORh(+) kan grubu anlamlı derecede yüksek oranda saptandı. Diğer kanser tiplerinde kan grupları açısından bir farklılık tespit edilmedi. Çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre; A ve O kan grupları ve ileri yaşın kanser hastalığı için bağımsız prediktif faktörler olduğu belirlendi. Kanser hastaları ve kontrol grubunda ABO-Rh kan gruplarının dağılımının farklı olduğu görüldü. Kanser alt tipleri incelendiğinde pankreas kanserinde O kan grubunun, malign melanom ve böbrek tümörlerinde ise A kan grubunun daha yüksek oranda olduğu görüldü. Sağlıklı kişilere göre ileri yaş, A ve O kan gruplarının kanser hastalığı için bağımsız prediktif faktörler olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: ABO. Rh. Kan grubu. Kanser. Risk.

Distribution of ABO and Rhesus Blood Groups in Cancer Patients

ABSTRACT

When studies on the relation of ABO and Rhesus (Rh) blood groups with cancer are examined in the literature, it is not possible to draw an absolute conclusion, the results may vary according to the countries and centers where the study was conducted. The aim of this study is to evaluate the distribution of ABO-Rh blood groups according to cancer subtypes in our clinic. The distribution of blood groups of patients who were followed up for cancer between January 2015 and 2020 according to their cancer types was examined and the data were compared with the non-cancer control group. Participants' sociodemographic data such as age and gender, cancer type and blood groups (ABO-Rh) were retrospectively scanned from the hospital automation system. The study included 1894 (22.1%) cancer patients and 6681 (77.9%) control group. There was a statistically significant difference in blood groups of control group and cancer patients ($p<0.001$). ARh(+) blood group in melanoma, renal, colorectal, breast and ovarian cancers; ORh (+) blood group was found with a significantly higher rate in pancreatic cancer. In multivariate regression analysis, being group A and group O and increasing age were found to be independent predictive factors for cancer. It was observed that the distribution of ABO-Rh blood groups was different in the control group and cancer patients. In cancer subtypes, the rate of O blood group in pancreatic cancer and A blood group in melanoma and renal cell tumors were found to be higher. According to healthy people, advanced age, A and O blood groups were found to be independent risk factors for cancer diagnosis.

Key Words: ABO. Rh. Blood group. Cancer. Risk.

Geliş Tarihi: 18.Ekim.2020
Kabul Tarihi: 03.Aralık.2020

Dr. Fatih İNCİ
Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları ve Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı,
Karabük.
Tel: 0538 762 96 86
E-posta: fatihinci65@hotmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Fatih İNCİ: 0000-0002-7590-7630
Fatih KARATAŞ: 0000-0003-4022-7923

Kanser, gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenleri arasında yer almaktadır¹. ABO ve Rhesus (Rh) kan gruplarının kanser biyolojisindeki rolü çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir. ABO kan grubu antijenleri, eritrosit zarında ve diğer birçok hücre yüzeyinde eksprese edilir. ABO kan grupları ile kanser arasındaki patofizyoloji incelendiğinde, immün cevapta hücre membranı kaynaklı sinyal oluşumundan sorumlu olan Glycosiltransferase A ve Glycosiltransferase B'deki enzimatik aktivitesindeki düzensizlikler, serum Von Willebrand faktör seviyelerinin plazma modülasyonuna sebep olarak, anjiyogenez ve tümör

oluşumuna neden olmaktadır. ABO antijenleri ile hücreler arası adezyon molekülleri arasındaki ilişkinin tümör başlangıcı ve ilerlemesinde etkili olduğu bildirilmiştir². Kan gruplarının 1901 yılında Karl Landsteiner tarafından keşfinden ve 1953 tarihinde Aird tarafından A kan grubunun mide kanserinde rol oynadığını deklare etmesinden sonra birçok kanser türünde kan grupları araştırma konusu olmuştur³. ABO kan grubu genleri, birçok kanserde genetik değişikliğin yaygın olduğu 9q34.2 bölgesinde haritalanır. Bu nedenle, kan grubu antijen ekspresyonu, tümörün genetik değişiminden etkilenebilir. Önceki çalışmalar, ABO kan grubu ile pankreas kanseri ve mide kanseri dahil olmak üzere bazı epitelyal kanserler arasında olası bir ilişki olduğunu göstermektedir. ABO kan grupları ve kanser riski arasındaki gözlenen ilişkiyi açıklamak için enflamatuvar değişiklikler, hücreler arası adezyon ve membran sinyalindeki değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür⁴. Bu durum kan grubu antijeni ile çeşitli kanser tipleri arasında potansiyel korelasyon olabileceğini düşündürmektedir⁵. Bununla birlikte, ABO kan grubu tipleri ve kanser riski arasındaki ilişkinin kesin olmadığı bildirilmiştir⁶. Bu çalışmada, klinikte pratik şekilde ulaşılabilen ABO-Rh kan gruplarının kanser hastalığı ve alt tiplerine göre dağılımını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Ocak 2015- Ocak 2020 tarihleri arasında bir üniversitesi hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde kanser nedeni ile takip ve tedavi edilen hastaların kan gruplarının kanser tiplerine göre dağılımını kanser olmayan bireylerle karşılaştırıldı. Katılımcıların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik verileri, kanser tipi ve kan grupları (ABO-Rh), retrospektif olarak hasta dosyası ve hasta-

ne otomasyon sisteminden tarandı. Veri kaydı eksik olanlar, sosyodemografik kayıtlarına ulaşılamayanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri, 18 yaşından büyük olmak, kanser hastaları için patolojik olarak kanıtlanmış kanser hastalığına sahip olmak ve tüm katılımcılar için kan grubu verilerine sahip olmak olarak belirlendi.

Çalışma için Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (09.06.2020 tarih ve 2020/250 sayılı karar).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma ve yüzde olarak hesaplandı. Kanser türleri ile kan grupları arasındaki ilişkiyi araştırmak için ki-kare testi kullanıldı. Kanser gelişimi için prediktif olabilecek parametrelerde lojistik regresyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 8575 birey dahil edildi. Bireylerin 1894'ü (%22.1) kanser hastası, 6681'i (%77.9) kontrol grubundan oluşmaktaydı. Yaş ortalaması 41.2 yıl olarak tespit edildi (min 18- max 92). Bireylerin %50.1'i erkek, %49.9'u kadındı. Kanser hastalarının 1004'ü (%53) erkek, 890'ı (%47) kadındı.

Çalışmaya dahil edilen bireylerden A kan grubunda 3829 (%44.7), B kan grubunda 1364 (%15.9), O kan grubunda 2154 (%25.1), AB kan grubunda 1228 (%14.3) kişi vardı. Sırasıyla tüm bireylerdeki kan grubu dağılımları A>O>B>AB şeklindeydi. Tüm bireylerde ABO-Rh kan grubu dağılımı A Rh (+) (%40.4)> O Rh (+) (%22.2)> B Rh (+) (%13.9)> AB

Tablo I. Kanser alt tipleri ve kontrol grubunun ABO Rh gruplarına göre dağılımı

Değişkenler	ABRh(-) n(%)	ABRh(+) n(%)	ARh(-) n(%)	ARh(+) n(%)	BRh(-) n(%)	BRh(+) n(%)	ORh(-) n(%)	ORh(+) n(%)	Total n	p
Kontrol	57(0.9)	1019(15.3)	294(4.4)	2637(39.5)	138(2.1)	968(14.5)	175(2.6)	1393(20.9)	6681	0.000
Kanser	30(1.6)	122(6.4)	72(3.8)	826(43.6)	37(2.0)	221(11.7)	76(4.0)	510(26.9)	1894	
Akciğer	4(1.5)	17(6.3)	13(4.9)	113(42.2)	6(2.2)	29(10.8)	15(5.6)	71(26.5)	268	0.849
Nazofareks	0(0)	6(13.6)	2(4.5)	22(50)	0(0)	3(6.8)	2(4.5)	9(20.5)	44	0.394
Beyin	0(0)	6(12.5)	0(0)	17(35.4)	0(0)	9(18.8)	0(0)	16(33.3)	48	0.100
Böbrek	0(0)	0(0)	0(0)	50(68.5)	2(2.7)	4(5.5)	2(2.7)	15(20.5)	73	0.001
Melanom	0(0)	2(4.5)	0(0)	17(38.6)	6(13.6)	7(15.9)	0(0)	12(27.3)	44	0.000
Uterus	2(5.4)	4(10.8)	2(5.4)	16(43.2)	0(0)	2(5.4)	0(0)	11(29.7)	37	0.292
Kan	2(3)	5(7.5)	3(4.5)	22(32.8)	2(3)	9(13.4)	4(6)	20(29.9)	67	0.738
Kolorektal	4(1.1)	22(6.0)	20(5.4)	156(42.3)	5(1.4)	53(14.4)	6(1.6)	103(27.9)	369	0.042
Meme	13(3.8)	14(4.1)	9(2.6)	150(43.9)	7(2.0)	52(15.2)	8(2.3)	89(26.0)	342	0.001
Mesane	0(0)	6(9.4)	4(6.3)	31(48.4)	0(0.0)	6(9.4)	5(7.8)	12(18.8)	64	0.256
Mide	0(0.0)	15(8.1)	5(2.7)	88(47.6)	6(3.2)	11(5.9)	8(4.3)	52(28.1)	185	0.068
Over	0(0.0)	2(4.3)	4(8.5)	20(42.6)	0(0.0)	6(12.8)	6(12.8)	9(19.1)	47	0.033
Özofagus	1(7.7)	2(15.4)	0(0)	5(38.5)	0(0)	2(15.4)	0(0)	3(23.1)	13	0.506
Pankreas	0(0)	7(11.5)	0(0)	20(32.8)	0(0)	5(8.2)	7(11.5)	22(36.1)	61	0.005
Prostat	2(1.7)	5(4.2)	5(4.2)	55(45.8)	3(2.5)	14(11.7)	8(6.7)	28(23.3)	120	0.747
Safra Yolları	2(5.7)	1(2.9)	3(8.6)	13(37.1)	0(0)	4(11.4)	4(11.4)	8(22.9)	35	0.076
Sarkom	0(0.0)	5(10.6)	2(4.3)	15(31.9)	0(0.0)	5(10.6)	0(0.0)	20(42.6)	47	0.143
Testis	0(0.0)	3(10.0)	0(0.0)	16(53.3)	0(0.0)	0(0.0)	1(3.3)	10(33.3)	30	0.374

p, ki-kare testi; n, sayı

Kan Grubu ve Kanser İlişkisi

Rh (+) (%13.3)> A Rh (-) (%4.3)> O Rh (-) (%2.9)> B Rh (-) (%2.0)> AB Rh (-) (%1) olarak belirlendi. Kanser hastalarındaki ABO-Rh kan grubu dağılımı ise A Rh (+) (%43.6)> O Rh (+) (%26.9)> B Rh (+) (%11.7)> AB Rh (+) (%6.4)> O Rh (-) (%4.0)> A Rh(-) (%3.8)> B Rh (-) (%2.0)> AB Rh (-) (%1.6) şeklindeydi. Kontrol grubunun ABO-Rh kan grubu dağılımı sıklık sırasına göre A Rh (+) (%39.5), O Rh (+) (%20.9), AB Rh (+) (%15.3), B Rh (+) (%14.5), A Rh (-) (%4.4), O Rh (-) (%2.6), B Rh (-) (%2.1), AB Rh (-) (%0.9) şeklindeydi. Kanser hastaları ve kontrol grubu arasında ABO-Rh kan grubu dağılımına bakıldığında istatistiksel anlamlı farkın olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo I). Bu farklılık gruplar arasında Rh faktörü dikkate alınmadan yalnızca ABO kan grupları incelendiğinde de saptanmıştır ($p < 0.001$) (Tablo II).

Tablo II: Kanser grubu ve kontrol grubu arasında ABO grupları farkı

Değişkenler	Kanser n (%)	Kontrol n (%)	OR	CI	p
A	898 (47.4)	2931 (43.9)	1.154	1.041-1.278	0.006
B	258 (13.7)	1106 (16.6)	0.798	0.690-0.924	0.002
O	586 (30.9)	1568 (23.4)	1.457	1.302-1.631	0.000
AB	152 (8)	1076 (16.1)	0.455	0.380-0.543	0.000

p, ki-kare testi; n, sayı; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

Kanser alt tipleri arasında, ABO-Rh kan gruplarının hem cinsiyet ayırımı yapılarak hem de ayırım yapılmadan dağılımı değerlendirildiğinde anlamlı farklılık olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo III).

Tüm grupta 917 (%10.7) Rh (-), 7658 (%89,3) Rh (+) birey vardı. Kanser hastaları ve kontrol grubu arasında farklılık ($p=0.294$) tespit edilemedi.

Kanser hastalarının alt tiplerine bakıldığında 268 (%3.1) akciğer, 44 (%0.5) baş boyun tümörü, 48 (%0.6) beyin tümörü, 73 (%0.9) böbrek tümörü, 44 (%0.5) malign melanom, 37 (%0.4) endometrium kanseri, 67 (%0.8) hematolojik malignite, 369 (%4.3) kolorektal kanser, 342 (%4) meme kanseri, 64 (%0.7) mesane kanseri, 185 (%2.2) mide kanseri, 47 (%0.5) over kanseri, 13 (%0.2) özofagus tümörü, 61 (%0.7) pankreas kanseri, 120 (%1.4) prostat kanseri, 35 (%0.4) safra yolları tümörü, 47 (%0.5) sarkom grubu tümör, 30 (%0.3) testis tümörü içermektedir.

Kanser tiplerine göre kan grupları incelendiğinde, A Rh (+) kan grubu malign melanom ($p=0.001$), böbrek tümörü ($p < 0.001$), kolorektal kanserler ($p=0.042$), meme kanseri ($p=0.001$), over kanserinde ($p=0.033$), O Rh (+) kan grubu ise pankreas kanserinde ($p=0.005$) anlamlı derecede yüksek oranda saptandı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde A kan grubu (OR, 2.415; %95 CI: 1.869-3.120, $p < 0.001$) ve

Tablo III: Kanser alt tiplerinin ABO RH ve cinsiyete göre dağılımı

Değişkenler	Cinsiyet	AB Rh(-) n (%)	AB Rh(+) n (%)	A Rh(-) n (%)	A Rh(+) n (%)	B Rh(-) n (%)	B Rh(+) n (%)	O Rh(-) n (%)	O Rh(+) n (%)	n	p
Akciğer	Erkek	4(1.7)	17(7.4)	13(5.7)	91(39.6)	5(2.2)	26(11.3)	13(5.7)	61(26.5)	230	0.680
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	22(57.9)	1(2.6)	3(7.9)	2(5.3)	10(26.3)	38	
Nazofarenks	Erkek	0(0.0)	6(17.1)	1(2.9)	20(57.1)	0(0.0)	2(5.7)	2(5.7)	4(11.4)	35	0.320
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	1(11.1)	2(22.2)	0(0.0)	1(11.1)	0(0.0)	5(55.6)	9	
Beyin	Erkek	0(0.0)	6(15.8)	0(0.0)	13(34.2)	0(0.0)	6(15.8)	0(0.0)	13(34.2)	38	0.299
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(40)	0(0.0)	3(30)	0(0.0)	3(30)	10	
Böbrek	Erkek	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	41(78.8)	2(3.8)	4(7.7)	0(0.0)	5(9.6)	52	0.000
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	9(42.9)	0(0.0)	0(0.0)	2(9.5)	10(47.6)	21	
Melanom	Erkek	0(0.0)	2(6.1)	0(0.0)	13(39.4)	3(9.1)	6(18.2)	0(0.0)	9(27.3)	33	0.496
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	4(36.4)	3(27.3)	1(9.1)	0(0.0)	3(27.3)	11	
Kan	Erkek	2(5)	5(12.5)	3(7.5)	15(37.5)	0(0.0)	7(17.5)	0(0.0)	8(20)	40	0.004
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(25.9)	2(7.4)	2(7.4)	4(14.8)	12(44.4)	27	
Kolorektal	Erkek	4(1.6)	13(5.2)	12(4.8)	92(36.7)	5(2)	37(14.7)	6(2.4)	82(32.7)	251	0.001
	Kadın	0(0.0)	9(7.6)	8(6.8)	64(54.2)	0(0.0)	16(13.6)	0(0.0)	21(17.8)	118	
Kontrol	Erkek	25(0.8)	514(15.6)	146(4.4)	1272(38.6)	69(2.1)	478(14.5)	101(3.1)	688(20.9)	3293	0.386
	Kadın	32(0.9)	505(14.9)	148(4.4)	1365(40.3)	69(2.0)	490(14.5)	74(2.2)	705(20.8)	3388	
Meme	Erkek	1(9.1)	0(0.0)	2(18.2)	1(9.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	7(63.6)	11	0.006
	Kadın	12(3.6)	14(4.2)	7(2.1)	149(45)	7(2.1)	52(15.7)	8(2.4)	82(24.8)	331	
Mesane	Erkek	0(0.0)	6(33.3)	2(11.1)	3(16.7)	0(0.0)	0(0.0)	2(11.1)	5(27.8)	18	0.001
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	2(4.3)	28(60.9)	0(0.0)	6(13.0)	3(6.5)	7(15.2)	46	
Mide	Erkek	0(0.0)	7(8.9)	0(0.0)	23(29.1)	4(5.1)	7(8.9)	4(5.1)	34(43.0)	79	0.000
	Kadın	0(0.0)	8(7.5)	5(4.7)	65(61.3)	2(1.9)	4(3.8)	4(3.8)	18(17.0)	106	
Özofagus	Erkek	1(20)	1(20)	0(0.0)	2(40)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	1(20)	5	0.406
	Kadın	0(0.0)	1(12.5)	0(0.0)	3(37.5)	0(0.0)	2(25)	0(0.0)	2(25)	8	
Pankreas	Erkek	0(0.0)	3(8.3)	0(0.0)	12(33.3)	0(0.0)	2(5.6)	5(13.9)	14(38.9)	36	0.669
	Kadın	0(0.0)	4(16)	0(0.0)	8(32.0)	0(0.0)	3(12)	2(8)	8(32)	25	
Safra.Yolları	Erkek	2(16.7)	1(8.3)	1(8.3)	2(16.7)	0(0.0)	2(16.7)	4(33.3)	0(0.0)	12	0.003
	Kadın	0(0.0)	0(0.0)	2(8.7)	11(47.8)	0(0.0)	2(8.7)	0(0.0)	8(34.8)	23	
Sarkom	Erkek	0(0.0)	2(15.4)	1(7.7)	7(53.8)	0(0.0)	3(23.1)	0(0.0)	0(0.0)	13	0.008
	Kadın	0(0.0)	3(8.8)	1(2.9)	8(23.5)	0(0.0)	2(5.9)	0(0.0)	20(58.8)	34	

p, ki-kare testi; n, sayı

O kan grubu (OR, 2.722; %95 CI: 2.073-3.576, $p < 0.001$) olmak ve yaş artışının (OR, 1.141; %95 CI: 1.134 – 1.148, $p < 0.001$) kanser hastalığı için bağımsız prediktif faktörler olduğu bulundu (Tablo IV).

Tablo IV. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Değişkenler	OR	95% CI	p
A Grubu	2.415	1.869-3.120	0.000
B Grubu	0.508	0.376-0.686	0.000
O Grubu	2.722	2.073-3.576	0.000
Yaş	1.141	1.134 – 1.148	0.000

p, regresyon analizi Yaş, Cinsiyet, Rh, Kan grubu değişkenlerini içerir; OR, Odds Ratio; CI, Confidence Interval

Tartışma ve Sonuç

Çalışmamıza katılan tüm bireylerin kan grubu dağılımlarının, Eren'in 2019 yılında İstanbul ili kan merkezi verileri ile yapmış olduğu toplam 123.900 bireyin kan grubu analizini içeren çalışma sonuçları ile benzer olduğu görüldü⁷. Yine 2015 yılındaki Salduz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki İstanbul ili kan grubu dağılım sonuçları çalışmamızdaki sonuçlar ile (A>O>B>AB) benzerdi⁸.

Aird'in A kan grubunun mide kanserinde önemli bir yere sahip olduğunu yayınlaması sonrasında diğer kanser tiplerinin etiolojisinde kan gruplarının rolü araştırılmıştır⁹. Sonraki çalışmalarda da, kan gruplarının çeşitli kanserler için bir risk oluşturduğu bildirmiştir¹⁰. Bizim sonuçlarımızda da kanser hastaları ile kontrol grubunun ABO ve Rh sonuçları arasında anlamlı farklılıklar bulundu. Yine kanser hastaları alt tipleri arasında da bu anlamlı farklılıklar görüldü. Tüm grupta Rh faktörü değerlendirildiğinde %10.7 Rh (-) ve %89.3 Rh (+) birey vardı. Daha önce yapılan çalışmalarda Rh (+) kan grubu oranlarının bölgeden bölgeye değişmekle birlikte %10-15 arasında olduğu bildirilmiştir¹¹. Çalışmamızda, kanser ve kontrol grupları arasında Rh faktörü kıyaslandığında ($p=0.294$) anlamlı farklılık bulunmadı. Rh faktörü ile ilgili olarak literatürde birbirine zıt sonuçlar bulunmaktadır. Ronco ve arkadaşlarının çalışmasında¹² farklılık varken, Oral ve arkadaşlarının çalışmasında fark bulunamamıştır¹³.

Çalışmamızda hem literatüre benzer hem de farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kanser alt tipleri sırasıyla ele alındığında akciğer kanserli hastalarda A kan grubunun diğer gruplarına oranla daha fazla olduğu görüldü. Roots ve arkadaşlarının çalışmasında A kan grubu sıklığının akciğer kanseri hastalarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir¹⁴. Diğer bir çalışmada ise akciğer kanseri olan hastalar ile kontrol grubu arasında ABO kan grupları ve Rh faktör dağılımı açısından anlamlı fark bulunamamıştır¹⁵.

Çalışmamızda böbrek tümörlü hastalarda anlamlı olarak ($p=0.001$) A Rh (+) kan grubunun daha yüksek olduğu görüldü. Ko ve arkadaşlarının çalışmasında böbrek tümörlü hastalarda A kan grubunun yüksek oranda bulunduğu, ayrıca olumlu prognoz için bağımsız prediktif faktör olduğu vurgulanmıştır¹⁶. Aksine ABO kan grubunun prostat, mesane ve böbrek kanseri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla yapılmış başka bir çalışmada ise, böbrek kanseri hastalarında ABO kan grupları için bir farklılık bildirilmemiştir¹⁷. Prostat kanseri ve mesane kanseri hastalarında veriler, önemli ölçüde daha yüksek bir B kan grubu varlığını göstermiştir¹⁷. Klatte ve arkadaşlarının çalışmasında mesane kanserli hastalarda daha fazla oranda A kan grubu tespit edilmiştir¹⁸. Çalışma sonuçlarımızda ise mesane kanseri için anlamlı fark bulunamadı. Prostat kanserli hastalarımızın sonuçları değerlendirildiğinde, Markt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi ABO kan grupları arasında bir farklılık bulunamadı¹⁹. Çalışmamız sonuçlarına benzer şekilde, malign melanomda Chan ve arkadaşları ABO grupları arasında A kan grubu lehine anlamlı farklılık tespit etmişlerdir²⁰. Çalışmamızda uterus kanseri ve ABO kan grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen literatürde A kan grubunun diğer gruplara göre daha sık ortaya çıktığı tespit edilmiştir²¹. Over kanseri ile kan grubu ilişkisine bakıldığında ($p=0.033$) A kan grubu lehine anlamlı fark bulundu. Benzer şekilde iki çalışmada A kan grubu ile over kanseri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir^{21,22}. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, 49.153 kadın arasında ABO kan grubu ile over kanseri arasındaki ilişki incelenmiş ve B kan grubu ile over kanseri arasında olası bir ilişki olduğu öne sürülmüştür²³. Kolorektal kanserlerin ABO kan grubu ilişkisini inceleyen Kahramanca ve arkadaşları, A Rh (+) kan grubunun risk faktörü olabileceğini bildirmişlerdir²⁴. Çalışmamızda ($p=0.042$) anlamlılık düzeyinde A Rh (+) kan grubu lehine fark bulundu. Aksine Khalili ve arkadaşları ABO kan grubu ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiyi araştırmış ve anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir²⁵.

Meme kanserinin ABO kan grubu ile ilişkisini inceleyen Stamatakos ve arkadaşlarının çalışmasında A kan grubunda meme kanseri görülme oranı yüksek bulunmuştur²⁶. Sexana ve arkadaşları bu çalışmaya benzer şekilde A kan grubunda meme kanseri oranını yüksek bulurken, Flavarjani ve arkadaşları herhangi bir ilişki bulunamamıştır^{10,27}. 14 çalışmayı içeren bir meta-analizde A kan grubuna sahip bireylerin daha yüksek oranda meme kanseri riskine sahip olabileceği ileri sürülmüştür²⁸. Başka bir çalışmada ise B kan grubunda, meme kanseri insidansı artışının sınırdan anlamlı olduğu bulunmuştur²⁹. Çalışmamızda, A kan grubu lehine ($p < 0.001$) anlamlı fark olduğu tespit edildi.

Literatürde özofagus kanseri ve ABO kan grubu ilişkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar olsa da bazı çalışmalar B

Kan Grubu ve Kanser İlişkisi

kan grubu ve A kan grubu ile ilişkilendirilmiştir^{30,31}. Bizim çalışmamızda ise özefagus kanseri için anlamlı bir fark bulunamadı. Çalışmamızda mide kanserli hastalarda ABO kan grubu ile istatistiksel anlamlı bir fark bulunamasa da (p=0.068) numerik olarak yüksek oranda (%47.6) A kan grubunun olduğu belirlendi. Kan grubu ve kanser ilişkisini ilk inceleyen Arid tarafından gastrik kanserle A kan grubu arasında ilişki bildirilmiştir⁹. Bundan sonraki yapılan bir çok çalışmada gastrik kanser ve A kan grubu ilişkisi gösterilmiştir^{32,33}.

Safra yolları tümörleri için sonuçlarımız değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulamadık. Pandey ve arkadaşları A ve AB kan gruplarının; safra kesesi kanseri riskinde artış ile korele olduğunu bildirmişlerdir³⁴. Çalışmamızda pankreas kanseri ile ilgili literatürden farklı olarak O kan grubunun hastalarımızda anlamlı olarak (p=0.005) fazla olduğu görüldü. Çalışmalarda A kan grubunda pankreas kanserinin daha fazla olduğu O kan grubunun ise prognoz açısından daha kötü seyrettiği görülmüştür^{35,36}. Çalışmamızda, sarkom başlığı altındaki tümörler değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunamadı. Yapar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign yumuşak doku sarkomları ile ABO ve Rh kan grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır³⁷. Testis tümürlü hastalar değerlendirildiğinde A Rh (+) olan bireylerde testis kanserinin daha fazla olduğu görülmekle birlikte çalışmamızda anlamlı farklılık bulunamadı. Yakın zamanda Güner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bizim elde etmiş olduğumuz verilere benzer sonuçlar bildirmişlerdir³⁸. Çalışmamızda, beyin tümürlü hastalar değerlendirildiğinde ABO kan grupları arasında anlamlı fark olmadığı, A ve B kan gruplarının numerik olarak fazla olduğu görüldü. 2017 yılında Allouh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer şekilde A kan grubunda glioblastom gelişme riskinin daha fazla olduğu bulunmuştur³⁹. Çalışmamızda, hematolojik tümörler değerlendirildiğinde ABO kan grupları arasında anlamlı fark görülmedi. Daha önceki çalışmalarda akut lenfoblastik lenfoma hastalarında AB kan grubunun yüksek olduğu bildirilirken⁴⁰, başka bir çalışmada ise kronik lenfositik lösemi hastalarında A kan grubunun diğer gruplara göre fazla oranda olduğu görülmüştür⁴¹. Yukarıdaki bilgiler ışığında çoklu regresyon analizi sonuçlarımızla uyumlu olarak özellikle A ve O kan grubuna sahip olmak kanser gelişimi için prediktif faktör olduğu görüldü. Ayrıca literatürle uyumlu olarak yaşın da kanser gelişiminde önemli bir faktör olduğu görüldü^{42,43}. Bu sonuçların kanser gelişimine neden olabilecek diğer faktörlerin varlığına göre değişebileceği göz önünde bulundurularak değerlendirilmesi gerekir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Öncelikle kanser hasta sayımız ve bazı alt tipleri sınırlı sayıdadır. Bir diğeri ise kanser hastalarında sigara, alkol, genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam tarzı

değişiklikleri gibi verilerin net olmaması nedeniyle analizde bu faktörlerin kanser gelişimine katkısı değerlendirilememiştir. İleride tüm bu verilerin dahil edildiği analizlerin yapılacağı, çok merkezli ve daha çok hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, kanser hastaları ve kontrol grubunda ABO-Rh kan gruplarının dağılımında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu. Pankreas kanserinde O kan grubu, malign melanom ve böbrek tümörlerinde ise A kan grubu daha yüksek oranda tespit edildi. Yaş, A ve O kan gruplarının kanser için prediktif faktörler olduğu görüldü. Sonuçlarımız literatüre benzer bulgular içermektedir. Bu durum bazı kanser türleri ile kan grupları arasında bir ilişki olduğunu gösteren daha önce yapılmış çalışmaları destekler niteliktedir. Bu nedenle kan gruplarının kanser etyopatogenezinde ne gibi bir rolü olduğu konusunda detaylı moleküler ve genetik temelli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Karabük Üniversitesi Girişimsel Olmayan

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Onay Tarihi: 09.06.2020

Karar No: 2020/250

Kaynaklar

1. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. 61(2): p. 69-90.
2. Franchini, M., G.M. Liunbruno, and G. Lippi, The prognostic value of ABO blood group in cancer patients. Blood Transfusion, 2016. 14(5): p. 434.
3. Huang, J.Y., et al., ABO blood type and the risk of cancer—Findings from the Shanghai Cohort Study. PloS one, 2017. 12(9): p. e0184295.
4. Aird, I., H.H. Bentall, and J.F. Roberts, Relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups. British medical journal, 1953. 1(4814): p. 799.
5. Amundadottir, L., et al., Genome-wide association study identifies variants in the ABO locus associated with susceptibility to pancreatic cancer. Nature genetics, 2009. 41(9): p. 986-990.
6. Li, B., et al., Association between the ABO blood group and risk of common cancers. Journal of evidence-based medicine, 2014. 7(2): p. 79-83.
7. Eren, C., İstanbul İlinde ABO ve Rh Kan Grupları Dağılımının Analizi. Dicle Medical Journal/Dicle Tıp Dergisi, 2019. 46(2).
8. Salduz, Z.I.Y., et al., ABO and Rh blood group distribution in Istanbul Province (Turkey). İstanbul Med J, 2015. 16: p. 98-100.
9. Aird, I., et al., The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast, and bronchus. British Medical Journal, 1954. 2(4883): p. 315.
10. Saxena, S., et al., Association of ABO blood group and breast cancer in Jodhpur. Indian J Physiol Pharmacol, 2015. 59(1): p. 63-68.
11. Özkasap, S., et al., Analysis of ABO and Rh blood groups distribution in East Karadeniz region of Turkey. Dicle Med J, 2013. 40(1): p. 100-104.
12. Ronco, A.L., et al., Rh factor, family history and risk of breast cancer: A case-control study in Uruguay. Cancer Detection and Prevention, 2009. 32(4): p. 277-285.
13. Oral, A. and T. Sahin, Prognostic role of ABO blood group and Rhesus factor in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Scientific Reports, 2019. 9(1): p. 1-6.
14. Roots, I., et al., Debrisoquine hydroxylation phenotype, acetylation phenotype, and ABO blood groups as genetic host factors

- of lung cancer risk. *Klin Wochenschr*, 1988. 66(Suppl 11): p. 87-97.
15. Oguz, A., et al., Lack of any association between blood groups and lung cancer, independent of histology. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013. 14(1): p. 453-6.
 16. Ko, K., et al., Prognostic significance of blood type A in patients with renal cell carcinoma. *Urology journal*, 2016. 13(4): p. 2765-2772.
 17. Stakišaitis, D., et al., ABO blood group polymorphism has an impact on prostate, kidney and bladder cancer in association with longevity. *Oncology letters*, 2018. 16(1): p. 1321-1331.
 18. Klatte, T., et al., Impact of ABO blood type on outcomes in patients with primary nonmuscle invasive bladder cancer. *The Journal of urology*, 2014. 191(5): p. 1238-1243.
 19. Markt, S.C., et al., ABO blood group alleles and prostate cancer risk: results from the breast and prostate cancer cohort consortium (BPC3). *The Prostate*, 2015. 75(15): p. 1677-1681.
 20. Chang, L., et al., Incidence and metastasis of cutaneous malignant melanoma with respect to ABO blood groups: a case-controlled study in northeast of China. *PLoS one*, 2014. 9(2): p. e88096.
 21. Marinaccio, M., et al., Blood groups of the ABO system and survival rate in gynecologic tumors. *Minerva ginecologica*, 1995. 47(3): p. 69-76.
 22. Henderson, J., V. Seagroatt, and M. Goldacre, Ovarian cancer and ABO blood groups. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 1993. 47(4): p. 287-289.
 23. Gates, M.A., et al., ABO blood group and incidence of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 2011. 128(2): p. 482-486.
 24. Kahramanca, Ş., et al., Kolorektal Kanserlerde Kan Grubu Özellikleri. *Turkish Journal of Colorectal Disease*, 2018. 28(2): p. 76.
 25. Khalili, H., et al., ABO blood group and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2011. 20(5): p. 1017-1020.
 26. Stamatakos, M., et al. Breast cancer incidence in Greek women in relation to ABO blood groups and Rh factor. in *International seminars in surgical oncology*. 2009. Springer.
 27. Flavarjani, A.H.M., et al., Study of the association between blood types and breast cancer among Isfahanian women with breast cancer. *Advanced Biomedical Research*, 2014. 3.
 28. Miao, S.Y., et al., Influence of ABO blood group and Rhesus factor on breast cancer risk: A meta-analysis of 9665 breast cancer patients and 244 768 controls. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2014. 10(2): p. 101-108.
 29. DIXIT, R., et al., Epidemiological Study Of Breast Cancer Patients And Their Association With Abo Blood Group.
 30. Su, M., et al., Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaoshan inhabitants of China. *World journal of gastroenterology*, 2001. 7(5): p. 657.
 31. Singh, K., et al., Relative risk of various head and neck cancers among different blood groups: an analytical study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014. 8(4): p. ZC25.
 32. Yu, H., et al., Association of ABO Blood Groups and Risk of Gastric Cancer. *Scandinavian Journal of Surgery*, 2019: p. 1457496919863886.
 33. Edgren, G., et al., Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: a cohort study. *American journal of epidemiology*, 2010. 172(11): p. 1280-1285.
 34. Pandey, M., A. Gautam, and V. Shukla, ABO and Rh blood groups in patients with cholelithiasis and carcinoma of the gall bladder. *BMJ*, 1995. 310(6995): p. 1639.
 35. Engin, H., et al., ABO blood group and risk of pancreatic cancer in a Turkish population in Western Blacksea region. *Asian pacific journal of cancer prevention*, 2012. 13(1): p. 131-133.
 36. Wolpin, B.M., et al., ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009. 101(6): p. 424-431.
 37. Yapar, A. and F.C. Sökmen, The Relationship between ABO Blood Group and Malignant Soft-Tissue Sarcomas ABO Kan Grubu ve Malign Yumuşak Doku Sarkomları Arasındaki İlişki.
 38. Güner, Ş.İ. and E. Güner, ABO Blood Types and Risk of Testicular Cancer in Turkish Population: Preliminary Results. *Bull Urooncol*, 2019. 18: p. 135-137.
 39. Allouh, M.Z., et al., Glioblastoma and ABO blood groups: further evidence of an association between the distribution of blood group antigens and brain tumours. *Blood Transfusion*, 2017. 15(6): p. 543.
 40. Tavasolian, F., et al., Relationship between ABO blood group and Acute Lymphoblastic Leukemia. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*, 2014. 4(1): p. 1.
 41. Janardhana, V., D.N. Propert, and R.E. Green, ABO blood groups in hematologic malignancies. *Cancer genetics and cytogenetics*, 1991. 51(1): p. 113-120.
 42. Ershler, W.B. and D.L. Longo, Aging and Cancer: Issues of Basic and Clinical Science. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 1997. 89(20): p. 1489-1497.
 43. SMETANA, K., et al., Ageing as an important risk factor for cancer. *Anticancer research*, 2016. 36(10): p. 5009-5017.

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu

Zehra MİNBAŞ¹, Bülent GÖREN², Özhan EYİGÖR¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Substantia nigra pars kompakta yerleşik dopamin nöronlarının kaybı ile karakterize Parkinson hastalığında nöron ölümüne neden olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamış olsa da, bazı kanıtlar hastalığın patogeneğinde glutamaterjik sistemin rol oynadığını göstermektedir. Merkezi sinir sisteminin (MSS) ana eksitator nörotransmitteri olan glutamatın sinaptik aralıktaki konsantrasyonunun yükselmesi eksitotoksikiteye neden olmaktadır. Nöronları glutamat kaynaklı toksisiteden koruyan ana mekanizma, eksitator amino asit taşıyıcıları olarak bilinen plazma membran proteinlerinin aracılık ettiği alım sistemi yoluyla sinaptik glutamatın ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Bu taşıyıcıların disfonksiyonunun bazı nörodegeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, 6-hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modelinde astrositlerde ve GLT1 ekspresyonundaki olası değişikliklerin ikili immünohistokimyasal yöntem ile gösterilmesi amaçlandı. Denekler rasgele iki gruba ayrıldı ve stereotaksik olarak intranigral serum fizyolojik ya da 6-OHDA enjeksiyonu yapıldı. 15 gün sonra yapılan rotasyonel testlerin ardından denekler sakrifiye edildi ve çıkarılan beyinlerden alınan yüzen kesitler ikili immünofloresans ve ikili indirekt immünoperoksidaz yöntemleri kullanılarak sırasıyla glial asitik fibriller protein (GFAP)-GLT1 ve tirozin hidroksilaz (TH)-GFAP antikorları ile işaretlendi. İntranigral 6-OHDA enjeksiyonu dopaminerjik nöron kaybına neden olurken, glial hücre gövdelerinde genişleme astroglial uzantılarda sayı ve çap artışı gözlemlendi (glial reaksiyon). Glial reaksiyona klasik intermediyet filament belirteci olan GFAP up-regülasyonu eşlik ediyordu. 6-OHDA uygulanan grupta astrositik aktivasyona karşı GLT1 ekspresyon yoğunluğunun değişmesi, GLT1 down-regülasyonu olarak değerlendirildi. Sonuç olarak; SNpc'da 6-OHDA ile oluşturulan dopaminerjik nöron hasarı sonrası immünohistokimyasal yöntemlerle belirlediğimiz astrogliazis ve astrositik aktivasyona karşı GLT1 proteininin artış göstermemesi, astrositlerin ve/veya glutamat taşıyıcısı GLT1'in, SNpc'da dopaminerjik nöron ölümü ile karakterize Parkinson hastalığının etyopatolojinde rol oynayabileceğini ve ayrıca astrositlerin sağkalımı ve fonksiyonlarının korunmasının, nöron kaybı ile karakterize MSS hastalıklarının sağaltımı için yeni terapötik ajan arayışına yönelik çalışmalar için hedef yaklaşımlar olabileceğini düşündürmüştür.

Anahtar Kelimeler: Substantia nigra. Dopaminerjik nöronlar. Astrogliazis. Eksitotoksikite. GLT1.

Astrogliazis and Glutamate Transporter Protein GLT1 Expression in 6-OHDA induced Parkinson's Disease Model

ABSTRACT

Although the mechanisms that cause neuronal death are not fully understood in Parkinson's disease, which is characterized by the loss of dopamine neurons located in the substantia nigra pars compacta, some evidence suggests that the glutamatergic system plays a role in the pathogenesis of the disease. The increase in the concentration of glutamate, the main excitatory neurotransmitter of the central nervous system (CNS), in the synaptic gap causes excitotoxicity. The main mechanism that protects neurons from glutamate-induced toxicity is the removal of synaptic glutamate through the uptake system mediated by plasma membrane proteins known as excitatory amino acid transporters. Dysfunction of these transporters has been shown to be associated with some neurodegenerative diseases. In this study, it was aimed to demonstrate the possible changes in astrocytes and GLT1 expression in the 6-hydroxydopamine (6-OHDA) induced Parkinson's disease model by dual immunohistochemical method. The rats were randomly divided into two groups and injected stereotactically with intranigral saline or 6-OHDA. Rotational tests were performed 15 days after the injections and then the rats were sacrificed. Free floating sections were labeled with glial acidic fibrillar protein (GFAP)-GLT1 and tyrosine hydroxylase (TH)-GFAP antibodies using dual immunofluorescence and dual indirect immunoperoxidase methods, respectively. While intranigral 6-OHDA injection caused loss of dopaminergic neurons, enlargement of the glial cell bodies and an increase in the number and diameter of the astroglial extensions (glial reaction) were assessed. Furthermore, the glial reactivity was accompanied by upregulation of the synthesis of glial fibrillary acidic protein which is intermediate filament protein of astrocytic cytoskeleton. The fact that no changes in the density of GLT1 expression was found in SN in despite of glial activation in the rats injected with 6-OHDA was evaluated as down-regulation of GLT1. After dopaminergic neuron damage induced by 6-OHDA in SNpc, the fact that astrogliazis and despite of astrocytic activation GLT1 protein did not increase suggest that astrocytes and/or glutamate transporter GLT1 may play a role in the etiopathology of Parkinson's disease, which is characterized by dopaminergic neuron death in SNpc. This also suggests that the survival and function of astrocytes may be targeted approaches for studies to seek new therapeutic agents for the treatment of CNS diseases characterized by neuronal loss.

Key Words: Substantia nigra. GLT1. Astrogliazis. Dopaminergic neurons. Excitotoxicity.

Geliş Tarihi: 11.Kasım.2020

Kabul Tarihi: 07.Aralık.2020

Dr. Zehra MİNBAŞ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 224 295 40 64
E-posta: zminbay@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Zehra MİNBAŞ: 0000-0001-5757-8450

Bülent GÖREN: 0000-0001-8061-8756

Özhan EYİGÖR: 0000-0003-3463-7483

Dopamin nöronları, merkezi sinir sistemindeki (MSS) tüm nöronların ancak %1'ini oluşturmalarına karşın, farklı anatomik pozisyon ve uzantıları ile organizmada motor kontrol, kardiovasküler, respiratuvar, gastrointestinal ve davranış aktivitelerinin düzenlenmesinde rol oynarlar¹⁻³. Bu nöronların %90'ını oluşturan en büyük bölümü, mezensefalonun ventral bölgesindeki retrorubral alan, substansiya nigra (SN) ve ventral tegmental alanda (VTA) yerleşiktir^{2,4}. SN, nörokimyasal ve fonksiyonel olarak birbirleri ile ilişkili iki ana nöron grubundan oluşur: Hücre gövdeleri substansiya nigra pars kompaktada (SNpc) yerleşik nigral dopaminerjik nöronlar ve bazal ganglion devresinin çıkışı olarak kabul edilen substansiya pars retikülatada (SNpr) yerleşik olan GABAerjik nöronlar⁵⁻⁸. Nigral dopaminerjik nöronların aktiviteleri beyin çeşitli bölgelerinden gelen inhibitör ve eksitatör girdiler ile düzenlenir⁹. SNpc'nin glutamaterjik girdileri (input), özellikle pedunkulopontin çekirdek⁹ ve subtalamik nukleusdan (STN)¹⁰⁻¹² gelir.

Merkezi sinir sisteminin majör eksitatör amino asit nörotransmitter olarak kabul edilen glutamat¹³ presinaptik terminallerdeki veziküllerden sinaptik aralığa salındıktan sonra reseptörlerine bağlanarak organizmada pek çok ara metabolizmada anahtar rolü oynar. Ancak, glutamat aynı zamanda potent bir nörotoksindir¹⁴. Sinaptik aralıktaki konsantrasyonunun yüksek kalması, glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasının sonucu olarak, kalsiyum homeostazının bozulması, mitokondrial disfonksiyon, membran yıkımı, hücre iskeleti değişimleri, nitrik oksit sentezinin artması, sitoplazmadaki katabolik süreçlerde işlev gören kalsiyum bağımlı proteazların aktivasyonu, sitotoksik transkripsiyon faktörleri ve serbest radikallerin artışı gibi zarar verici mekanizmalar üzerinden nöron hasarı ve ölümüne neden olur¹⁴⁻²⁰. Bu nedenle MSS'de glutamat seviyesinin regülasyonu, gerek bir sonraki aksiyon potansiyalinin yayılması gerekse glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılmasının engellenmesi için gereklidir^{15,16,18}. Glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaştırılmasında majör sorumlu, Na⁺-bağımlı, yüksek afiniteli alım (taşıyıcı-aracılı alım) mekanizmasıdır. Bu alım, eksitatör amino asit taşıyıcıları (EAAT) olarak bilinen ve nöronlar ile astrositlerde bulunan membran proteinleri aracılığıyla gerçekleşir^{15,16,21,22}. Günümüzde astrositler ve/veya nöronlar tarafından eksprese edilen beş plazma membran glutamat taşıyıcısı alt tipi tanımlanmıştır. Sıçan beyninden klonlanan astrositik Na⁺-bağımlı glutamat taşıyıcıları, GLAST (EAAT1) ve GLT1 (EAAT2) olarak adlandırılırlar^{22,23}. GLAST, MSS gelişimindeki ana taşıyıcı protein olup erişkinde özellikle beyincığın Bergmann gliyası tarafından eksprese edilir¹⁶. GLT1 (EAAT2) postnatal dönemde eksprese edilen ana glutamat taşıyıcısıdır ve erişkinde tüm glutamat transportunun %90'ından sorumludur¹⁴. Glutamat taşıyıcı ailesinin diğer üyeleri olan EAAC1, EAAT4 ve EAAT5 nöronal glutamat taşıyıcıları olup ve postsinaptik membranlarda yüksek yoğunlukta bulunur²⁴⁻²⁷.

Merkezi sinir sisteminin değişik seviyelerinde, glutamaterjik ve dopaminerjik sistemler arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Morfolojik çalışmalar, glutamat içeren akson terminallerinin dopamin içeren bölgelerde bulunduğunu ve dopamin nöronları ile sinaps yaptığını^{8,28}, fizyolojik ve farmakolojik veriler ise glutamat reseptörlerini uyararak glutamat ve antagonistlerinin dopamin nöronlarının aktivitesini etkilediğini ve dopamin salınımını düzenlediğini¹, elektrofizyolojik ve farmakolojik çalışmalar da, α -amino-3-hidroksi-5-metil-4- izoksazolpropionik asit (AMPA) ve N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerinin dopaminerjik nöron soma ve dendritlerinde yerleşimlerini göstermiştir²⁹. SNpc'da lokalize dopaminerjik nöronların irreversibl, selektif ve ilerleyici dejenerasyonu, nörodejenetatif bir patoloji olan Parkinson hastalığında gözlenen karakteristik yapısal değişiklik olmakla birlikte^{30,31} şizofreni, manik-depressif hastalık ve tardif diskinezi gibi affektif hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur^{20,32,33}. Parkinson hastalığı, amyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı gibi nörodejenetatif hastalıklarda nöron ölümüne neden olan mekanizma/lar tam olarak bilinmemekle birlikte glutamat metabolizması ve/veya transportundaki değişikliklerin bu hastalıkların etyolojisi ile ilişkili olduğu, ayrıca, glutamat taşıyıcı proteinlerin ekspresyonunun inhibe edilmesi ile eksisitotoksikite ve nörodejenereasyon geliştiği gösterilmiştir^{31,34-40}.

Normal beyinde nöronal ekstrasellüler çevrenin homeostatik kontrolünün primer sorumlusu olan astrositler, beyin hasarlarında gözlenen nörodejenereasyon ve nöroproteksiyonda da kritik rol oynarlar⁴¹. Beyindeki pek çok hastalığın en belirgin nöropatolojik özelliği astrogliozistir. Beyin hasarlarında hem morfolojik özellikleri hem de sentetik aktiviteleri değişerek reaktif hale gelen astrositler, hasarlı hücrelerden salınan K⁺ ve artan ekstrasellüler glutamat konsantrasyonunu bazal değerlerine indirecek moleküllerin ekspresyonunu arttırmalar⁴², mikroglial aktivasyonu düzenleyerek aşırı enflamasyonu baskırlar¹⁴ ve reaktif oksijen radikallerine hızla yanıt vererek nöronları ve sinir sisteminde yer alan diğer hücreleri korurlar⁴¹.

Bu bilgilerin ışığı altında çalışmamızda, 6-hidroksi dopamin (6-OHDA) ile oluşturulan deneysel Parkinson modeli kullanılarak substansiya nigradaki dopaminerjik nöron kaybında astrositlerde ve GLT1 ekspresyonundaki olası değişikliklerin immünohistokimyasal yöntemle gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi tarafından 29.12.2005 tarih ve 29.12.2005/1 no'lu kararı ile onaylanmıştır. Çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Uygulama Merkezi'nden sağlanan, 15 adet

Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve GLT1

Wistar albino erkek sıçan (300–350 gr) kullanıldı. Denekler, sıcaklığı 20-24°C'de sabit tutulan ortamda ve 12 saat aydınlık (07:00-19:00) - 12 saat karanlık (19:00-07:00) döngüsünde ad libitum olarak su ve yemle beslendi.

Lezyon Oluşturulması

Çalışmada, SNpc'da dopaminerjik nöronların dejenerasyonunu indükleyebilmek için nörotoksin olarak 6-OHDA kullanıldı⁴³. Denekler rasgele iki gruba ayrıldı ve bir gruba tek taraflı intranigral %0,9 NaCl (SF, 4 µl) verilirken (SF grubu, n=7), diğer gruba serum fizyolojikte hazırlanmış 6-OHDA (8 µg/4µl) enjekte edildi (6-OHDA grubu, n=8). Bu enjeksiyonlar için hazırlanan denekler sodyum pentotal anestezisi altında (40 mg/kg, ip) stereotaksik alete yerleştirildi. Cerrahi işlemler için gerekli olan asepsi-antisepsi koşulları sağlandıktan sonra, orta hat cilt insizyonunu takiben cilt altı fasyası açılarak, sagittal ve koronal sutürler görüldü. Bregmaya göre, anteroposterior -5 mm, sol lateral 2 mm işaretlenerek el perforatörü ile 1 mm çaplı delik açıldı. Stereotaksik alete adapte edilen Hamilton enjektörü ile dura mater düzeyinden 7,4 mm derinlikte sol taraf SN bölgesine enjeksiyon 0,5 µl/dak hızında uygulandı. Enjeksiyon tamamlandıktan sonra enjektör 2 dk süreyle yerinde tutuldu ve 2 mm/dk hızla geri çekildi. Kraniumdaki delik kemik mumu ile kapatılarak insizyon yerine sutür konuldu.

Enjeksiyon Sonrası Uygulanan Dönüş Testleri

6-OHDA enjeksiyonunun sonra lezyon oluşup oluşmadığını ve lezyonun neden olduğu motor bozukluğun derecesini izlemek amacıyla deneklere dönüş testleri yapıldı⁴⁴. Bu amaçla, enjeksiyonlardan 15 gün sonra deneklere önce intraperitoneal amfetamin sülfat (5mg/kg) verilerek 360⁰'lik ipsilateral tam dönüşleri ve bu uygulamadan 24 saat sonra apomorfın hidroklorid (0,1 mg/kg, subkutan) verilerek 360⁰'lik kontrolateral tam dönüşleri kaydedildi. Dönüş testleri ile Parkinson modeli olduğu belirlenen denekler çalışmaya dahil edildi. Kayıt edilen dönüş değerlerinin standart istatistiksel analizleri için Student-t testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Dokuların Hazırlanması

Dönüş testleri tamamlanmasının ardından derin anestezisi altındaki denekler kalp apeksinden aortaya yerleştirilen bir kateter aracılığıyla 0,13 M Sorenson'un fosfat tamponu ile hazırlanan fiksatif %4 paraformaldehit, (400 ml/denek) ile transkardiyak perfüzyon fiksasyonu yöntemi ile sakrifiye edildi. Perfüzyon sonrası deneklerin kraniyumları açılarak beyinleri çıkarıldı. Çıkarılan beyinler aynı fiksatifte hazırlanan %10 süzkroz solüsyonunda tüm gece, 0,13 M fosfat tamponda (pH 7,4) hazırlanan %20 ve %30 süzkroz solüsyonlarında ise ikişer gün bekletildi. Beyinler

dondurulduktan sonra, kriyostat ile 5 seri olacak şekilde alınan 30 µm'lik kesitler kullanılmaya kadar kriyoprotektan içerisinde -20°C'de saklandı.

İmmunohistokimya

6-OHDA ile Oluşturulan Lezyonun ve Astrositik Değişikliklerin Belirlenmesi: İlk olarak SNpc'da oluşturulan lezyonu ve lezyon alanındaki astrositlerin morfolojisi, dağılımı ve yoğunluğunu belirlemek amacıyla aşağıda belirtilen yöntemle ikili immünoperoksidaz boyaması yapıldı. Her iki grupta da intranigral enjeksiyon tarafındaki dopaminerjik nöron hasarını göstermek ve sağlam substansiya nigra tarafı ile farkını belirlemek amacıyla, dopamin sentezinin birinci basamağında rol alan tirozin hidroksilaz (TH) enzimini tanıyan antikor ve astrositlerde gözlenen değişiklikleri gözlemlemek amacıyla da bu hücreler için belirteç olarak kullanılan glial asitik fibriler protein (GFAP) antikorunu kullanıldı. Tris-HCl tamponu ile yıkanarak kriyoprotektandan arındırılan kesitler, normal bloklayıcı serum (%10 at serumu) ile 2 saat inkübasyonu takiben fare anti-GFAP (1:5,000; Sigma, Clone G-A-5, G3893, St Louis, MO, USA) solüsyonunda 48 saat bekletildi. Primer antikordan sonra biyotin konjuge eşek anti-fare IgG (1:200; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc. West Grove, PA) ile 2 saat sekonder antikor uygulaması yapıldı. Ardından kesitler avidin biyotin kompleksi (ABC Elite Kit, Vector Labs, Burlingame, CA) solüsyonu ile 1 saat inkübe edildi. Oluşan kompleks nikel-diaminobenzidin (Ni-DAB) substrat kromojen solüsyonu ile işleme tabi tutuldu. Yıkanan kesitler tavşan anti-TH (1:3,000; AB152, Chemicon International Inc., Temecula, CA USA) antikorunu tüm gece inkübasyon öncesi tekrar normal bloklayıcı serumda 2 saat süreyle bekletildi. Sırasıyla biyotinli eşek anti-tavşan IgG'de (1:200; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc. West Grove, PA USA) 2 saat ve avidin biyotin kompleksi solüsyonu ile 1 saat inkübasyon sonrası reaksiyon nikel içermeyen DAB ile görünür hale getirildi. Yıkılarak lamlara alınan kesitler kurutuldu ve dibütillfitalat polistiren ksilen (DPX) ile kapatıldı.

SNpc'da GLT1 Ekspresyonunun Belirlenmesi - İkili İmmünofloresans Yöntemi: Bu amaçla 30 µm kalınlığındaki yüzen kesitlere ikili immünofloresans işaretleme yöntemi uygulandı. Tris-HCl tamponu yıkanan kesitler, bloklayıcı serum içerisinde 2 saat bekletildi. Takiben astrosit ve GLT1'i eş zamanlı işaretlemek amacıyla, fare anti-GFAP (1:1,000; Sigma, Clone G-A-5, G3893, St Louis, MO, USA) ve kobay anti-GLT1 (1:2,000; AB1783 Chemicon International Inc. Temecula, CA USA) antikorlarını içeren primer antikor karışımı ile oda sıcaklığında 48 saat inkübe edilen kesitler yıkandıktan sonra FITC işaretli eşek anti-tavşan IgG (1:300; Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc. West Grove, PA USA) ve Cy3 işaretli eşek anti-kobay (1:400; Jackson ImmunoResearch Labora-

tories, Inc. West Grove, PA USA) sekonder antikorlarını içeren solüsyonda 2 saat bekletildi. Kesitler lamlara alınarak kurutuldu ve incelemeye hemen önce kapatma materyali (Prolong Gold Antifade Kit, Molecular Probes, Oregon USA) ile kapatıldı.

İstatistiksel Analiz

Histolojik olarak değerlendirilecek kesitlerin aralığı Paxinos'un sıçan beyin atlasına⁴⁵ göre belirlendi. Buna göre en rostralde bregma -4,8 mm, en kaudalde ise bregma -6,36 mm'ye uyan SN kesitleri kullanıldı. Bu aralıkta rostrokaudal düzlemde SN'nin 5 farklı seviyesinden alınan kesitlerde sayım işlemleri yapıldı. Kesitlerin tüm denekler için aynı koordinatta olmasına dikkat edildi. Sayımlar 20X objektif kullanılarak dijital kamera ile bilgisayar ekranına alınan görüntüler üzerinde gerçekleştirildi. Belirlenen kesitlerde intranigral enjeksiyon uygulanan SNpc'nin dorsal bölümünde GFAP immünoreaktif astrositler sayıldı. Deneklere ait sayısal verilerden ortalama ve standart hata (SEM) hesaplandı. İntranigral 6-OHDA uygulanan grupla SF uygulanan grup arasındaki karşılaştırmada Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

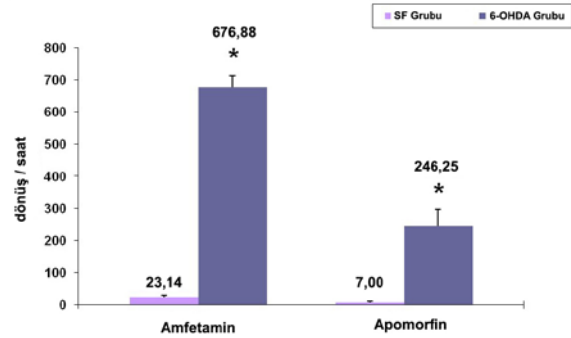
GLT1 immünoaktivitesinin GFAP-pozitif astrositlerdeki yoğunluğu yarı-kantitatif metot ile incelendi. GFAP ve GLT1 için uygulanan ikili immüno floresans boyamalarda değişkenleri en aza indirmek üzere tüm kesitler aynı solüsyonlarla (tampon, antikorlar ve diğer solüsyonlar) aynı anda boyandı. Her iki gruptan deneklerin enjeksiyon uygulanan taraflarından SN'lerin görüntüleri (4080x3072 piksel boyutunda), mikroskoba (Olympus BX-FLA floresan ataşman takılı Olympus BX50) adapte edilmiş dijital kamera (Olympus DP71, 1,5 million pixel) kullanılarak 20X objektifle aynı koşullar altında (eş pozlama süresi) elde edildi. Dijital görüntüler elde edilirken optik kesit kullanılmadı başka bir deyişle tek fokusta fotoğrafıma işlemi yapıldı. Floresan yoğunluğunu belirlemek için yukarıda koordinatları verilen aralıkta denek başına beş kesitin dijital görüntüsü elde edildi. Her kesitte de dijital analiz programı (Imaje J) kullanılarak 255x255 piksel boyutunda alan seçici ile rasgele 5 alanda tüm nöropilar elemanlar kapsayacak şekilde ölçüm yapıldı^{46,47}. Floresan yoğunluğu programda belirlenen "ortalama gri değer" olarak ifade edildi. Her denek için 5 kesitten elde edilen değerlerden gruplar için ortalama ve SEM hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Bulgular

Dönüş Testleri

İntranigral SF ve 6-OHDA enjeksiyonundan 15 gün sonra sistemik olarak uygulanan amfetamini takiben deneklerde ipsilateral tam dönüş değerleri sırasıyla yaklaşık 23 dönüş/saat ve 677 dönüş/saat olarak kay-

dedildi. İstatistiksel değerlendirme sonucunda iki grup arasında fark anlamlı bulundu (Şekil 1). Amfetamin enjeksiyonundan 24 saat sonra uygulanan apomorfine sonrası kontralateral dönüş değeri SF grubunda ise 7 dönüş/saat, 6-OHDA grubunda yaklaşık 246 dönüş/saat olarak belirlendi. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 1). Apomorfine enjeksiyonundan sonra dönüş değerlerinin düzelmemesi deneysel Parkinson modeli oluştuğunu gösterdi.



Şekil 1.

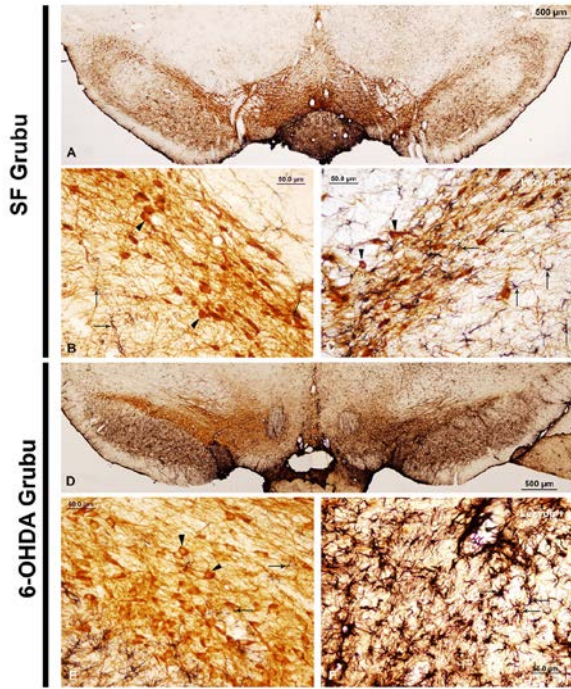
Deneklerin rotasyonel test sonuçları ve istatistiksel karşılaştırması. Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir. * $p < 0,0001$ kontrol grubuna göre.

6-OHDA ile Oluşturulan Lezyonun ve Astrositik Değişikliklerin Belirlenmesi

İkili immünohistokimyasal boyamalar değerlendirildiğinde hem SF grubunda (Şekil 2A, B) hem de intrastriatal 6-OHDA uygulanan deneklerin sağlam taraflarındaki (Şekil 2D, E) SNpc'da TH immünoaktivitesi (TH-İR) dopaminerjik nöronların somalarında kahverengi olarak izlendi. Ek olarak tüm SN'de çok sayıda nöronal uzantıda da TH-İR gözlemlendi ve dopaminerjik nöronların bu uzantıları SNpr'in neredeyse tamamında izlendi (Şekil 2A, D). Büyük büyütmede, nöronlardaki immünoaktivitenin diffüz olduğu gözlemlendi (Şekil 2B, C, E). SF grubunda enjeksiyon yapılan SNpc'da tarafında dopaminerjik nöron sayısında değişiklik izlenmezken (Şekil 2B, C) 6-OHDA enjeksiyonu sonrası SNpc'da dopaminerjik nöronların neredeyse tamamının yok olduğu belirlendi (Şekil 2D-F).

GFAP immünoaktivitesinin değerlendirildiği kesitlerde, beklenildiği gibi her iki grupta sağlam tarafta SNpr'te çok sayıda GFAP immünoreaktif (GFAP-İR) hücreye rastlanırken SNpc'da sadece bir kaç hücre belirlendi (Şekil 2A, B, D, E, Şekil 3, Şekil 4A, D). GFAP-İR hücreler, SF grubunda iğne skarında belirgin, 6-OHDA verilen deneklerde iğne skarıyla birlikte tüm SNpc'da izlendi. Sağlam tarafa oranla her iki grupta da astrosit sayısında artış belirgindi (Şekil 2B-C ve E-F, Şekil 4A, D). İntranigral SF ve 6-OHDA uygulanan gruplarda enjeksiyon tarafındaki ortalama astrosit sayısı sırasıyla $188,2 \pm 30,5$ ve $423,3 \pm 16,7$ olarak bulundu. İstatistiksel değerlendirme sonucu iki grup arasındaki farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0,0012$) (Şekil 3C).

Parkinson Hastalığı Modelinde Astrogliazis ve GLT1



Şekil 2.

SF ve 6-OHDA gruplarında TH ve GFAP immünoaktivitesi. SF (A) ve 6-OHDA (D) gruplarında substantia nigra alanlarının görünüşü. Enjeksiyon yapılan SN sağ tarafta gözlenmektedir. Sağlam (B ve E) ve enjeksiyon tarafında (C, F) ikili immün boyama sonucu dopaminerjik nöronlar kahverengi immünoaktiviteleri (ok başı) ve astroglial hücreler de (ok) siyah immünoaktiviteleri ile ayırt edilmektedir. TH ve GFAP immünoaktivitesi nöron ve astrositlerin hem hücre gövdelerinde hem de uzantılarında gözlenmektedir. SF grubunda sağlam SNpc'da (B) çok az sayıda GFAP-immünoaktif astrosit gözlenirken enjeksiyon tarafında SNpc'da glial hücre sayısında artış dikkati çekmektedir (C). 6-OHDA enjeksiyonu yapılan SNpc'da (D sağ taraf ve F) neredeyse hiç dopaminerjik nöron gözlenmezken sağlam tarafta (D sol taraf, E) TH immünoaktivitesi hem hücrelerin somalarında hem de uzantılarında belirgin olarak izlenmektedir. 6-OHDA grubunda astroglial hücreler değerlendirildiğinde sağlam tarafta (E) sadece bir kaç GFAP-pozitif astrosit ayırt edilirken, lezyonlu tarafta (F) astrosit sayısındaki artışla birlikte morfolojik değişiklikler de gözlenmektedir. (▶: TH-pozitif dopamin nöronları, →: GFAP-pozitif astrositler)

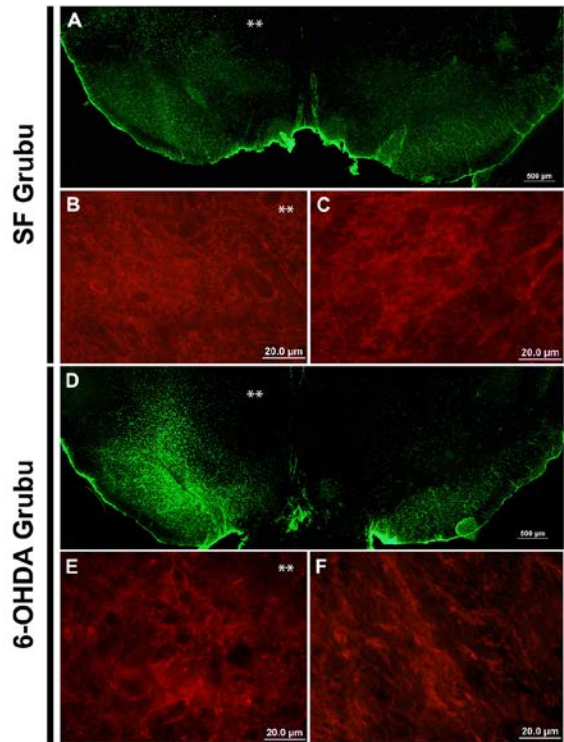
Her iki grupta enjeksiyon tarafındaki astrositler morfolojik açıdan da değerlendirildi (Şekil 3). SF grubunda astrosit sayısındaki artışa karşın, reaktif astrositlere özgü morfolojik özelliklere rastlanmadı. GFAP-IR astrositlerin kısa ve hipertrofik sitoplazmik uzantılardan ziyade ince uzun sitoplazmik uzantılarının olduğu ve kapillerlere yakın yerleşim gösterdikleri belirlendi (Şek 3A). 6-OHDA enjeksiyonu sonrasında ise astrositlerin hücre gövdelerinde belirgin bir hipertrofi ile

birlikte, hücre uzantılarının hem sayıca arttığı hem de bariz bir şekilde genişlediği görüldü (Şekil 3B).



Şekil 3.

SF ve 6-OHDA gruplarında intranigral enjeksiyonlara bağlı astrositlerde gözlenen morfolojik ve sayısal değişiklikler. SF enjeksiyonu (A) astrositlerde belirgin morfolojik değişikliklere neden olmazken, 6-OHDA enjeksiyonunu takiben (B) astrosit gövdelerinde hipertrofi, uzantılarında sayıca artışla birlikte kalınlaşma gözlenmektedir. (C) Enjeksiyon yapılan SNpc'lardaki astrosit sayım sonuçları (ortalama ± SEM, $p < 0,0012$). (▶: astrositler)



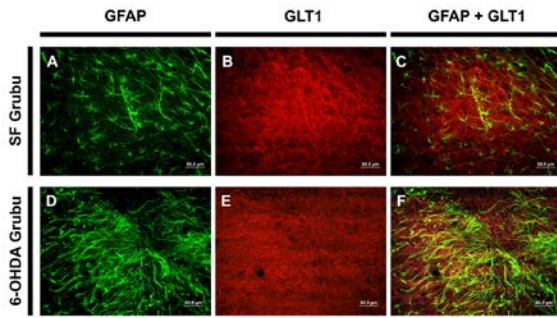
Şekil 4.

İnanigral serum fizyolojik (A-C) ve 6-OHDA (D-F) uygulanan deneklerde GFAP ve GLT1 proteinlerinin ekspresyonu. GFAP immünoaktivitesi (yeşil immünofloresans) enjeksiyon taraflarında (**) daha belirgin olarak gözlenmektedir (A, D). SNpc'da GLT1 immünoaktivitesi (kırmızı immünofloresans) özellikle nöropilde ayırt edilmektedir (B, C ve E, F). GLT1 immünoaktivite seviyesi enjeksiyonlu (B, E) ve sağlam (C, F) tarafta benzerdi.

6-OHDA ile Oluşturulan Lezyon Alanında GLT1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İkili immünofloresans boyamalarında her iki grupta da SN'de hem SNpc hem de SNpr'te GLT1 immünoreak-

tivitesi gözlemlendi. Her iki grupta da SNpc büyük büyütmelerde değerlendirildiğinde GLT1 immünoaktivitesi nöropilde ağ benzeri bir yapı şeklinde görüntülandı (Şekil 4, 5). Çok sayıda GLT1-pozitif hücre uzantısı ve punkta şeklinde işaretlenme belirlendi (Şekil 4B, C, E, F ve Şekil 5B, E). Olasılıkla nöropilar GLT1 immünoaktivitesinin çok kuvvetli olması ve çekirdek boyamasının kullanılmaması nedeniyle astrositlerin hücre gövdelerindeki GLT1 ekspresyonu ayırt edilemedi. Üst üste çakıştırılan görüntülerde, özellikle astrositik uzantılarda GLT1 immünoaktivitesinin GFAP immünoaktivitesi ile kolokalize olduğu belirlendi (Şekil 5C, F). SF ve 6-OHDA grupları arasında semikantitatif olarak “ortalama gri değer” olarak değerlendirilen GLT1 ekspresyon yoğunluğu arasında farklılık gözlenmedi ($p=0,4557$) (Şekil 6).



Şekil 5.

Intranigral serum fizyolojik (A-C) ve 6-OHDA (D-F) uygulanan deneklerde GFAP (A, D) ve GLT1 (B, E) ekspresyon eden astrositlerin görünümü. Üst üste çakıştırılan görüntülerde (C, F) astrositlerde GLT1 ekspresyonu (sarı) izlenmektedir.



Şekil 6:

Deneklerin enjeksiyon taraflarındaki SNpc'deki GLT1 immünoaktivite yoğunluğunun karşılaştırması. Semikantitatif analiz iki grup arasında GLT1 immünoaktivitesinin yoğunluğu açısından fark olmadığını gösterdi. Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir ($p = 0,4557$).

Tartışma ve Sonuç

Az sayıda astrosit popülasyonu ile birlikte bulunan dopaminerjik nöronların dejenerasyona daha eğilimli

oldukları ve bu nedenle de oksidatif ve enflamatuvar saldırılara karşı hassas oldukları düşünülmektedir⁴⁸⁻⁵⁰. Sunulan çalışmada kullandığımız teknik ile SNpc'da dopaminerjik nöronlara eşlik eden çok az sayıda astrosit bulunduğu gösterilmiştir. Bu sonuç literatür bulguları ile paralellik göstermektedir⁵⁰. Ancak, SNpc'daki astrosit yoğunluğunun az olarak değerlendirilmesinin, astrositleri belirlemek için kullanılan GFAP antikorumun gri cevherde bulunan söz konusu hücrelerin distal uzantılarını işaretlemekte yetersiz kalmasından kaynaklandığını ve tüm hücre uzantılarını boyayan farklı bir astrositik belirteç ile tüm SN'nin astrositik uzantılarıyla dolu olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır⁸.

Normal bir beyinde astrositler, gerek nöronların sağ kalımı ve fonksiyonları için gerekli olan nörotrofik faktörler ve metabolik substratlar salgılayarak, gerekse ekstrasellüler sıvıdan potansiyel toksik ajanları uzaklaştırarak, nöroproteksiyonda anahtar rol oynayan hücrelerdir^{8,51}. MSS hasarlarında astrositler aktive olurlar (astrogliazis). Aktive olan astrositler (reaktif astrositler), morfolojik olarak hücre gövdesinin genişlemesi, astroglial uzantıların sayısında ve çaplarında artış ile karakterizedir. Bu yapısal değişikliklere Kir4.1, GLAST, astrositik intermediyet filamentler olan GFAP ile vimentin sentezinin up-regülasyonu ve nestinin reekspresyonu eşlik eder^{41,52,53}. Sunulan çalışmada, 6-OHDA uygulanan deneklerin SNpc'lerinde, literatürde idiyopatik Parkinson hastalığı (PH) tanısı almış hastaların postmortem örneklerinde⁵⁴ ve deneysel hayvan modelinde⁵⁵ olmadığı bildirilen, astroglial aktivasyon ve kantitatif olarak değerlendirilmemekle birlikte GFAP immünoaktivitesinde artış belirlendi. Bu veri, 6-OHDA ile nigral lezyon oluşturulan deneklerin kullanıldığı diğer çalışmaların sonuçları ile uyumluydu^{52,56-58}. GFAP immünoaktif astrositlerdeki artışın nedeni ile ilgili alternatif açıklamalar vardır. McGeer ve ark⁵¹ göre SNpr gibi çevre dokulardan astrositlerin göçü, Aponso ve ark⁵⁹ göre, lezyon alanındaki astroglionenez reaktif astrogliazisin nedenidir. Bazı araştırmacılar ise SN'deki astrositik reaksiyonun 6-OHDA'nın toksik etkisine ve pars kompakadaki dopaminerjik nöronların dejenerasyonuna bağlı olduğunu düşünmektedir^{47,60}. 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) fare modellerinde, SNpc'daki dopaminerjik nöron ölüm sürecinin, astrositik aktivasyonla paralellik göstermesi ve MPTP intoksikasyonu nedeniyle çok sayıda dopaminerjik nöronun ölümünden sonra bile GFAP ekspresyonu up-regüle kalması⁶¹, astrositik reaksiyonun nöronal hücre ölümünden sonra oluştuğunu düşündürmüştür⁶². Intranigral 6-OHDA enjeksiyonundan 12 saat sonra dopaminerjik nöronların dejenere olduğu bilgisi ışığı altında⁴³, sunulan çalışmada enjeksiyondan 15 gün sonra bile belirgin astroglial reaksiyonla birlikte GFAP ekspresyonunun yüksek olması reaktif gliozisin nöron ölümünden sonra olduğu yönünde değerlendirildi.

Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve GLT1

Reaktif astrositlerin seçici ablasyonunun travmatik nöronal hasarını şiddetlendirdiği, astrosit transplantasyonunun beyin hasarını azalttığı ve hasarlanmış beyinlerde nöron ölümünün astroglial reaksiyonun oluşmadığı alanlarda daha fazla olduğu bildirilmiştir⁴². Bu hücrelerin eksprese ettiği nörotrofik faktörler nöronal sağkalıma aracılık ederler ve lezyonlu MSS bölgesinde nöronal tomurcuklanmayı uyarırlar^{52,56,63}. Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1β'nin SN'ye enjeksiyonu sonrası astrosit aktivasyonunun gözlenmesi ve SNpc'daki dopaminerjik nöronların 6-OHDA toksisitesine karşı korunması, aktive astrositlerin nöroprotektif etkisini olduğu görüşünü desteklemektedir⁶⁴. Ek olarak, glutamat ve ROS'a karşı koruyucu trofik faktörlerin kaynağının glial yanıt olduğu bildirilmektedir⁴⁹. Chen ve ark⁶⁵, SN'de dopaminerjik nöronların korunmasında reaktif astrositlerin önemli rol oynadığını ileri sürmektedir. Ishida ve ark⁶⁵, astrositlerce eksprese edilen proteaz aktive reseptör-1'in miktarının SNpc'da yükselmesinin PH'nin progresyonunda nöroproteksiyon sağladığını göstermiştir. Bu literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde sunulan çalışmada nigral hasarda oluşan astroglizisin dopaminerjik nöronları destekliyor olması olasıdır.

Ekstrasellüler glutamat seviyesinin yüksek kalması eksisitotoksik nöron ölümü ile sonuçlanır. Bu nedenle impulsun iletiminden sonra, glutamatın sinaptik aralıktan uzaklaştırılarak glutamat konsantrasyonunun optimal seviyede kalması sağlanır. Bu süreçte astrositik glutamat taşıyıcıları işlev görür¹⁹. Astrositik GLT1, erişkin MSS'de sinaptik aralıktan glutamatın uzaklaştırılmasından asıl sorumlu glutamat taşıyıcı proteindir^{66,67}. İmmunofloresans işaretleme teknikleri, SN'nin rostrokaudal eksen boyunca GLT1 imünoreaktivitesinin homojen dağıldığını ve SNpc ve SNpr'te kabaca aynı seviyede olduğunu göstermiştir⁸. Yine aynı çalışma, immünoperoksidaz yöntemi ile boyanmış dokunun elektron mikroskopik incelemesi ile SN'deki GLT1-pozitif yapıların esas olarak nöropilde dağılmış astroglial uzantılara karşılık geldiğini doğrulamıştır⁸. Nörolojik hastalıklarla bağlantılı eksisitotoksitenin mekanizması tam olarak anlaşılacakla birlikte EAAT'lerin disregülasyonunun nöron ölümüyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur^{16,47,68-70}. Striatumun glutamaterjik girdilerinin denerve edildiği deneysel modellerde, GLT1 ekspresyonunun %50 oranında azaldığı⁷¹, benzer şekilde kortekste oluşturulan lezyonların GLT1 ve GLAST'ın %20-30 oranında down-regülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir⁷². Hayvan modellerinde parkinsonizm oluşturmak için kullanılan bir toksin olan MPTP, astrosit kültürlerine verildiğinde glutamat transportunun %39 azaldığı, MPTP'nin ortamdaki uzaklaştırılması ile taşıyıcı aktivitesinin geri geldiği gösterilmiştir⁷³. Dervan ve ark. (74), MPTP uygulanmış farelerde striatumda GLT1'in down-regüle olduğunu göstermiştir. GLT1 aktivitesinin blokajı ile nörodejenerasyon oluşması da glutamat taşıyıcılarının nörolojik hastalıkların gelişiminde rol

oynadıkları düşüncesini desteklemektedir. Substrat inhibitör PDC ve non-substrat inhibitör DL-TBOA'nın hipokampus ve striatuma direkt enjeksiyonu ile glutamat taşıyıcılarının inhibe edilmesinin nöron ölümüne neden olduğu⁷⁵ ve GLT1-seçici bloker WAY-855'in sıçan hipokampusunda in vivo ve in vitro nörotoksite oluşturulabileceği⁷⁶ gösterilmiştir. Sıçan ve farelerdeki homoloğu glutamat taşıyıcısı ilişkili protein 3-18 (GTRAP3-18) olan JWA geninin astrositlerdeki selektif delesyonunun, MPTP/probensid fare modelinde motor işlev bozukluğunu ve dopaminerjik nörodejenerasyonu şiddetlendirdiği ve GLT1 ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir³⁶. Deneysel sıçan ve fare Parkinson modellerinde GLT1 mRNA ve protein seviyeleri ile ilgili çelişen bulguları olan çalışmalar bulunmaktadır. 6-OHDA modelinde GLT1 mRNA seviyesinde değişiklik olmadığı bildirilirken,^{77,78} MPTP modelinde, astrosit sayısında artış ile birlikte GLT1 mRNA ve protein seviyelerinde azalma olduğu³⁶ gösterilmiştir. İntrastriatal 6-OHDA ile dopamin denervasyonundan sonra striatal GLT1 protein ekspresyonu azalırken, nigral ekspresyonun değişmediği gösterilmiştir⁴⁷. Ancak, bu çalışmada GFAP-IR astrositlerin kantitatif değerlendirmesi ile ilgili veriler açık değildir. Çalışmamızda, intranigral 6-OHDA ile oluşturulan dopaminerjik nöron hasarından sonra SNpc'da astroglial reaksiyon oluşmasına karşın GLT1 ekspresyonunun değişmediği immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir ve astroglial reaksiyona karşın GLT1 protein ekspresyon seviyesinin değişmemesi, GLT1 down-regülasyonu olarak değerlendirilmiştir. Ancak, kullandığımız yöntem ve analiz yaklaşımının olası bir GLT1 artışını belirleyebilecek hassaslıkta olmayabileceği de göz ardı edilemeyecek bir olasılıktır. Reaktif astrositlerin nöron ölümünden 15 gün sonra tüm SNpc'da belirgin olması, glial reaksiyonun yalnızca uygulanan maddenin toksik etkisine ve/veya nöron ölümüne bağlanamayacağı, aksine astrositlerin koruyucu etkisinin olabileceği yönündeki bulguları desteklemektedir.

Sonuç olarak; SNpc'da 6-OHDA ile oluşturulan dopaminerjik nöron hasarı sonrası immünohistokimyasal yöntemlerle belirlediğimiz astroglizis ve glial aktivasyona karşın GLT1 protein ekspresyonunun değişmemesi, astrositlerin ve/veya glutamat taşıyıcısı GLT1'in, SNpc'da dopaminerjik nöron ölümü ile karakterize Parkinson hastalığının etyopatolojinde rol oynayabileceği akla getirmiş ve astrositlerin sağkalımı ve/veya fonksiyonlarının korunmasının, nöron kaybı ile karakterize MSS hastalıklarının sağaltımı için yeni terapötik ajan arayışına yönelik çalışmalarda hedef yaklaşımlar olabileceğini düşündürmüştür.

Teşekkürler

Bu çalışma TÜBİTAK tarafından desteklenmiştir (106S029 [SBAG 3307]).

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi

Onay Tarihi: 29.12.2005

Karar No: 29.12.2005/1

Kaynaklar

- Chen LW, Wei LC, Lang B, Ju G, Chan YS. Differential expression of AMPA receptor subunits in dopamine neurons of the rat brain: a double immunocytochemical study. *Neuroscience* 2001;106:149-160.
- Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic Neurons. *Int J Biochem Cell Biol* 2005;37: 942-946.
- Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24:125-132.
- Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* 2007;30:194-202.
- Vivo M, Camon L, de Vera N, Martinez E. Lesion of substantia nigra pars compacta by the glur5 agonist ATPA. *Brain Res* 2002;955:104-114.
- Chatha BT, Bernard V, Streit P, Bolam JP. Synaptic localization of ionotropic glutamate receptors in the rat substantia nigra. *Neuroscience* 2000; 101:1037-1051.
- Fallon JH, Loughlin SE. Substantia Nigra. In: *The Rat Nervous System*. Paxinos G (ed). San Diego: Academic Press; 1995. 215-237.
- Kessler JP, Salin P, Kerkerian-Le Goff L. Glutamate transporter 1-expressing glia in the rat substantia nigra-Morphometric analysis and relationships to synapses. *Glia* 2020;68:2028-2039.
- Paladini CA, Tepper JM. Neurophysiology of substantia nigra dopamine neurons: modulation by GABA and glutamate. In: *Handbook of Basal Ganglia Structure and Function*. Steiner H, Tseng KY (eds). 2nd edition. London: Academic Press; 2016. 350.
- Iribe Y, Moore K, Pang KC, Tepper JM. Subthalamic stimulation-induced synaptic responses in substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1999;82:925-933.
- Geisler S, Wise RA. Functional implications of glutamatergic projections to the ventral tegmental area. *Rev Neurosci* 2008;19: 227-244.
- Watabe-Uchida M, Zhu L, Ogawa SK, Vamanrao A, Uchida N. Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 2012;74:858-873.
- Lobo MK, Itri JN, Cepeda C, Chavira CA, Levine MS. Ionotropic glutamate receptor expression and dopaminergic modulation in the developing subthalamic nucleus of the rat: an immunohistochemical and electrophysiological analysis. *Dev Neurosci* 2003;25:384-383.
- Kim JH, Min KJ, Seol W, Jou I, Joe EH. Astrocytes in injury states rapidly produce anti-inflammatory factors and attenuate microglial inflammatory responses. *J Neurochem* 2010; 115:1161-1171.
- Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte glutamate transport: review of properties, regulation, and physiological functions. *Glia* 2000; 32: 1-14.
- Maragakis NJ, Rothstein JD. Glutamate transporters: Animal models to neurologic disease. *Neurobiol Dis* 2004;15:461-473.
- Plaitakis A, Shashidharan P. Glutamate transport and metabolism in dopaminergic neurons of substantia nigra: Implications for the pathogenesis of Parkinson's Disease. *J Neurol* 2000;247(Suppl 2): II25-II35.
- Shimamoto K, LeBrun B, Yasuda-Kamatani Y, Sakaitani M, Shigeri Y, Yumoto N, Nakajima T. DL-Threo-beta-Benzyloxyaspartate, a potent bBlocker of excitatory amino acid transporters. *Mol Pharmacol* 1998;53:195-201.
- Pajarillo E, Rizor A, Lee J, Aschner M, Lee E. The role of astrocytic glutamate transporters GLT-1 and GLAST in neurological disorders: Potential targets for neurotherapeutics. *Neuropharmacology* 2019;161:107559.
- Walker CK, Roche JK, Sinha V, Roberts RC. Substantia nigra ultrastructural pathology in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2018;197:209-218.
- Kanai Y, Hediger MA. Primary structure and functional characterization of a high-affinity glutamate transporter. *Nature* 1992;360:467-471.
- Pines G, Danbolt NC, Bjoras M, Zhang Y, Bendahan A, Eide L, Koepsell H, Storm-Mathisen J, Seeborg E, Kanner BI. Cloning and expression of a rat brain L-glutamate transporter. *Nature*, 1992;360:464-467.
- Lehre KP, Levy LM, Ottersen OP, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. differential expression of two glial glutamate transporters in the rat brain: quantitative and immunocytochemical observations *J Neurosci* 1995;15:1835-1853.
- Holmseth S, Dehnes Y, Huang YH, Follin-Arbelet VV, Grutle NJ, Mylonakou MN, Plachez C, Zhou Y, Furness DN, Bergles DE, Lehre KP, Danbolt NC. The density of EAAC1 (EAAT3) glutamate transporters expressed by neurons in the mammalian CNS. *J Neurosci* 2012;32:6000-6013.
- Dehnes Y, Chaudhry FA, Ullensvang K, Lehre KP, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. The glutamate transporter EAAT4 in rat cerebellar Purkinje cells: a glutamate-gated chloride channel concentrated near the synapse in parts of the dendritic membrane facing astroglia. *J Neurosci* 1998;18:3606-3619.
- Yamada K, Watanabe M, Shibata T, Tanaka K, Wada K, Inoue Y. EAAT4 is a post-synaptic glutamate transporter at Purkinje cell synapses. *Neuroreport* 1996;7:2013-2017.
- Nagao S, Kwak S, Kanazawa I. EAAT4, a glutamate transporter with properties of a chloride channel, is predominantly localized in Purkinje cell dendrites, and forms parasagittal compartments in rat cerebellum. *Neuroscience* 1997;78:929-933.
- Sulzer D, Joyce MP, Lin L, Geldwert D, Haber SN, Hattori T, Rayport S. Dopamine neurons make glutamatergic synapses in vitro. *J Neurosci* 1998;18:4588-4602.
- Albers DS, Weiss SW, Iadarola MJ, Standaert DG. Immunohistochemical localization of N-Methyl-D-Aspartate and Alpha-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionate receptor subunits in the substantia nigra pars compacta of the rat. *Neuroscience* 1999; 89: 209-220.
- Zhang Y, Tan F, Xu P, Qu S. Recent Advance in the relationship between excitatory amino acid transporters and Parkinson's Disease. *Neural Plast* 2016;2016:8941327.
- Booth HDE, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's Disease pathogenesis. *Trends Neurosci* 2017;40:358-370.
- Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Rice MW, Conley RR, Roberts RC. Dopamine pathology in schizophrenia: analysis of total and phosphorylated tyrosine hydroxylase in the substantia nigra. *Front Psychiatry* 2012;3:31.
- Andreassen OA, Ferrante RJ, Aamo TO, Beal MF, Jørgensen HA. Oral dyskinesias and histopathological alterations in substantia nigra after long-term haloperidol treatment of old rats. *Neuroscience* 2003;122:717-725.
- Rao, VL, Bowen KK, Dempsey RJ. Transient focal cerebral ischemia down-regulates glutamate transporters GLT-1 and EAAC1 expression in rat brain. *Neurochem Res* 2001;26:497-502.

Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve GLT1

35. Hoshi A, Tsunoda A, Yamamoto T, Tada M, Kakita A, Ugawa Y. Altered expression of glutamate transporter-1 and water channel protein aquaporin-4 in human temporal cortex with Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:628-638.
36. Wang R, Zhao X, Xu J, Wen Y, Li A, Lu M, Zhou J. Astrocytic JWA deletion exacerbates dopaminergic neurodegeneration by decreasing glutamate transporters in mice. *Cell Death Dis* 2018;9:1-15.
37. Vanoni C, Massari S, Losa M, Carrega P, Perego C, Conforti L, Pietrini G. Increased internalisation and degradation of GLT-1 glial glutamate transporter in a cell model for familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Cell Sci* 2004;117(Pt 22):5417-5426.
38. Aoyama K, Matsumura N, Watabe M, Nakaki T. Oxidative stress on EAAC1 is involved in MPTP-induced glutathione depletion and motor dysfunction. *Eur J Neurosci* 2008;27:20-30.
39. Kobayashi E, Nakano M, Kubota K, Himuro N, Mizoguchi S, Chikenji T, Otani M, Mizue Y, Nagaishi K, Fujimiya M. Activated forms of astrocytes with higher GLT-1 expression are associated with cognitive normal subjects with Alzheimer pathology in human brain. *Sci Rep* 2018;8:1712.
40. Zhang Y, Meng X, Jiao Z, Liu Y, Zhang X, Qu S. Generation of a novel mouse model of Parkinson's Disease via targeted knockdown of glutamate transporter GLT-1 in the substantia nigra. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:406-417.
41. Joe EH, Choi DJ, An J, Eun JH, Jou I, Park S. Astrocytes, microglia, and Parkinson's Disease. *Exp Neurobiol* 2018;27:77-87.
42. Jeong HK, Ji KM, Min KJ, Choi I, Choi DJ, Jou I, Joe EH. Astroglisis is a possible player in preventing delayed neuronal death. *Mol Cells* 2014;37:345-355.
43. Tieu K. A guide to neurotoxic animal models of Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a009316.
44. Bjorklund A, Dunnett SB. The Amphetamine induced rotation test: A re-assessment of its use as a tool to monitor motor impairment and functional recovery in rodent models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2019;9:17-29.
45. Paxinos, G. and Watson, C. (eds) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* San Diego. Academic Press, 2004.
46. Sze, SC, Wong CK, Yung KK. Modulation of the gene expression of N-Methyl-D-Aspartate Receptor NR2B Subunit in the rat neostriatum by a single dose of specific antisense oligodeoxynucleotide. *Neurochem Int* 2001;39:319-327.
47. Chung EK, Chen LW, Chan YS, YungKK. Downregulation of glial glutamate transporters after dopamine denervation in the striatum of 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *J Comp Neurol* 2008; 511:421-437.
48. Hirsch EC. Glial cells and Parkinson's Disease, *J Neurol* 2000; 247(Suppl 2): II58-II62.
49. Vila M, Jackson-Lewis V, Guegan C, Wu DC, Teismann P, Choi DK, Tieu K, Przedborski S. The role of glial cells in Parkinson's Disease., *Curr Opin Neurol* 2001;14:483-489.
50. Ji KA, Eu M Y, Kang SH, Gwag BJ, Jou I, Joe EH. Differential neutrophil infiltration contributes to regional differences in brain inflammation in the substantia nigra pars compacta and cortex. *Glia* 2008;56:1039-1047.
51. McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2008; 23:474-483.
52. Gomide VC, Silveira GA, Chadi G. Transient and widespread astroglial activation in the brain after a striatal 6-OHDA-induced partial lesion of the nigrostriatal system. *Int J Neurosci* 2005;115:99-117.
53. Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* 2005;50:427-34.
54. Mirza B, Hadberg H, Thomsen P, Moos T. The absence of reactive astrocytosis is indicative of a unique inflammatory process in Parkinson's Disease. *Neuroscience* 2000;95:425-432.
55. Depino AM, Earl C, Kaczmarczyk E, Ferrari C, Besedovsky H, del Rey A, Pitossi FJ, Oertel WH. Microglial activation with atypical proinflammatory cytokine expression in a rat model of Parkinson's Disease, *Eur J Neurosci* 2003;18:2731-2742.
56. Rodrigues RW, Gomide VC, Chadi G. Astroglial and microglial reaction after a partial nigrostriatal degeneration induced by the striatal injection of different doses of 6-hydroxydopamine. *Int. J. Neurosci* 2001;109:91-126.
57. Rodrigues RW, Gomide VC, Chadi G. Astroglial and microglial activation in the wistar rat ventral tegmental area after a single striatal injection of 6-hydroxydopamine, *Int J Neurosci* 2004;114:197-216.
58. Knyihar-Csillik E, Chadaide Z, Mihaly A, Krisztin-PevaB, Fenyo R, Vecsei L. Effect of 6-hydroxydopamine treatment on kynurenine aminotransferase-I (KAT-I) immunoreactivity of neurons and glial cells in the rat substantia nigra. *Acta Neuropathol* 2006;112:127-137.
59. Aponso PM, Faull RL, Connor B. Increased progenitor cell proliferation and astrogenesis in the partial progressive 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson's Disease. *Neuroscience* 2008;151:1142-1153.
60. Gomide V, Bibancos T, Chadi G. Dopamine cell morphology and glial cell hypertrophy and process branching in the nigrostriatal system after striatal 6-OHDA analyzed by specific stereological tools. *Int J Neurosci* 2005;115:557-582.
61. Liberatore G, Jackson-Lewis V, Vukosavic S, Mandir AS, Vila M, McAuliffe WJ, Dawson VL, Dawson TM, Przedborski S. Inducible nitric oxide synthase stimulates dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. *Nat Med* 1999;5:1403-1409.
62. Przedborski S, Jackson-Lewis V, Djaldetti R, Liberatore G, Vila M, Vukosavic S, Almer G. The parkinsonian toxin MPTP: action and mechanism. *Restor Neurol Neurosci* 2000;16:135-142.
63. Chen LW, Yung KL, Chan YS. Reactive astrocytes as potential manipulation targets in novel cell replacement therapy of Parkinson's Disease. *Curr Drug Targets* 2005;6:821-833.
64. Saura J, Pares M, Bove J, Pezzi S, Alberch J, Marin C, Tolosa E, Marti MJ. Intranigral infusion of interleukin-1beta activates astrocytes and protects from subsequent 6-hydroxydopamine neurotoxicity, *J Neurochem* 2003;85:651-661.
65. Ishida Y, Nagai A, Kobayashi S, Kim SU. Upregulation of protease-activated receptor-1 in astrocytes in Parkinson Disease: Astrocyte-mediated neuroprotection through increased levels of glutathione peroxidase. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:66-77.
66. Danbolt NC. Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 2001;65:1-105.
67. Karki P, Smith K, Johnson Jr J, Aschner M, Lee E. Role of transcription factor yin yang 1 in manganese-induced reduction of astrocytic glutamate transporters: putative mechanism for manganese-induced neurotoxicity. *Neurochem Int* 2015;88:53-59.
68. Karki P, Lee E, Aschner M. Manganese neurotoxicity: a focus on glutamate transporters. *Ann Occup Environ Med* 2013; 25: 4.
69. Hazell AS, Rao KV, Danbolt NC, Pow DV, Butterworth RF. selective down-regulation of the astrocyte glutamate transporters GLT-1 and GLAST within the medial thalamus in experimental Wernicke's Encephalopathy. *J Neurochem* 2001;78:560-568.
70. Rao KV, Dogan A, Todd KG, BowenKK, Kim BT, Rothstein JD, Dempsey RJ. Antisense knockdown of the glial glutamate transporter GLT-1, but not the neuronal glutamate transporter EAAC1, exacerbates transient focal cerebral ischemia-induced neuronal damage in rat brain. *J Neurosci* 2001;21:1876-1883.

71. Ginsberg SD, Martin LJ, Rothstein JD. Regional deafferentation down-regulates subtypes of glutamate transporter proteins. *J Neurochem* 1995;65:2800-2803.
72. Levy LM, Lehre KP, Walaas SI, Storm-Mathisen J, Danbolt NC. Down-regulation of glial glutamate transporters after glutamatergic denervation in the rat brain. *Eur J Neurosci* 1995;7:2036-2041.
73. Hazell AS, Itzhak Y, Liu H, Norenberg MD. 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP) decreases glutamate uptake in cultured astrocytes. *J Neurochem* 1997;68:2216-2219.
74. Dervan AG, Meshul CK, Beales M, McBean GJ, Moore C, Totterdell S, Snyder AK, Meredith GE. Astroglial plasticity and glutamate function in a chronic mouse model of Parkinson's Disease. *Exp Neurol* 2004;190:145-156.
75. Montiel T, Camacho A, Estrada-Sanchez AM, Massieu L. Differential effects of the substrate inhibitor L-trans-pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (PDC) and the non-substrate inhibitor DL-Threo-Beta-Benzoyloxyaspartate (DL-TBOA) of Glutamate transporters on neuronal damage and extracellular amino acid levels in rat brain in vivo. *Neuroscience* 2005;133:667-678.
76. Selkirk JV, Nottebaum LM, Vana AM, Verge GM, Mackay KB, Stiefel TH, Naeve GS, Pomeroy JE, Petroski RE, Moyer J, Dunlop J, Foster AC. Role of the GLT-1 subtype of glutamate transporter in glutamate homeostasis: the GLT-1-preferring inhibitor WAY-855 produces marginal neurotoxicity in the rat hippocampus. *Eur J Neurosci* 2005;21:3217-3228.
77. Lievens JC, Salin P, Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L. Nigrostriatal denervation does not affect glutamate transporter mRNA expression but subsequent levodopa treatment selectively increases GLT1 mRNA and protein expression in the rat striatum. *J Neurochem* 2001;79:893-902.
78. Robelet S, Melon C, Guillet B, Salin P, Kerkerian-Le Goff L. Chronic L-DOPA treatment increases extracellular glutamate levels and GLT1 expression in the basal ganglia in a rat model of Parkinson's Disease. *Eur J Neurosci* 2004;20:1255-1266.

OLGU BİLDİRİMİ

Adolesanda Nadir Bir Genital Kitle Nedeni Olarak Yüzeyel Anjiyomiksoma*

Bilge TÜREDİ¹, Mehmet Uğur YILMAZ¹, Merve DEDE²,
Mehmet Mazhar UTANĞAÇ¹, Özlem SARAYDAROĞLU³,
Mehmet Emin BALKAN¹, Nizamettin KILIÇ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Bursa.

³ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Çocuklarda genital bölge kitlelerinin ayırıcı tanısında abseler, hemanjiomlar ve yumuşak doku kaynaklı kitleler yer alır. Labial anjiyomiksomalı adolesan hastayı sunmayı amaçladık. On dört yaşında kız hasta 9 ay içinde progresif büyüyen sağ labiumda sert, immobil, ağrısız bir kitle ile başvurdu. Yapılan manyetik rezonans incelemede sağ labium majus düzeyinde 42x33x38 mm boyutlu, multilokule, lobule konturlu kitlesel lezyon saptandı. Eksize edildi ve patolojisi anjiyomiksoma ile uyumlu saptandı. Hastanın lokal nüks açısından takipleri devam etmekte olup ameliyat sırasında ve sonrasında herhangi bir sorun yaşanmadı. Genitoüriner anjiyomiksomalı adolesanlarda nadiren görülür. Cerrahi eksizyonu ve lokal nüks açısından postoperatif yakın takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Adolesan. Anjiyomiksoma. Genital.

Superficial Angiomyxoma: A Rare Cause of Genital Mass in Adolescent

ABSTRACT

Abscess, hemangiomas and soft tissue masses are present in the differential diagnosis of genital masses in children. We aimed to present an adolescent patient with labial angiomyxoma. Fourteen years-old girl had a hard, immobile, painless mass in her right labium which has been growing progressively for last 9 months. Magnetic resonance imaging revealed a 42x33x38 mm sized, multiloculated and lobulated contoured mass in right labium. The mass was excised and the pathological examination was compatible with angiomyxoma. There are no intraoperative or postoperative complications. She had no local recurrence in postoperative 1 year-follow-up. Genitourinary angiomyxomas are rarely seen in adolescent patients. Close follow-up after surgical excision for local recurrence is essential.

Key Words: Adolescent. Angiomyxoma. Genital. Mass.

Geliş Tarihi: 25.Mayıs.2020

Kabul Tarihi: 27.Ekim.2020

* 10. Ulusal Pediatrik Üroloji Kongresi'nde (16-19 Mayıs 2019, Samsun) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Bilge TÜREDİ
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0 533 549 07 17
E-posta: blgtrd@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Bilge TÜREDİ: 0000-0003-3532-0912
Mehmet Uğur YILMAZ: 0000-0003-2468-1333
Merve DEDE: 0000-0003-2346-7802
Mehmet Mazhar UTANĞAÇ: 0000-0003-2129-0046
Özlem SARAYDAROĞLU: 0000-0002-4127-9656
Mehmet Emin BALKAN: 0000-0002-4845-9916
Nizamettin KILIÇ: 0000-0003-2931-1227

Yumuşak dokuda miksoid komponenti baskın olarak tümöral oluşumlar miksoma olarak adlandırılır ve zengin damarsal komponent içeren tiplerine de anjiyomiksoma adı verilir.¹ İlk olarak 1983 yılında Steeper ve Rosai tarafından genç kadınlarda tanımlanmış olan agresif anjiyomiksoma genital ve pelvik bölgede görülen, lokal invaziv ve rekürrens riski yüksek olan bir tümördür.² Tümör daha çok doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür ve 40 yaş civarında pik yapar.² Çocuk ve adolesanlarda nadiren görülür.² Literatürde yer alan ilk çocuk hasta 1994 yılında White ve arkadaşları tarafından vulvar anjiyomiksoma saptanan 11 yaşındaki kız olmuştur.³ Lezyonlar sıklıkla vulvar, perineal ya da pelvik yerleşimlidir. Çok nadir olmakla birlikte genital bölge dışı tutulum da bildirilmiştir.⁴ Klinik özellikleri ve radyolojik bulgular açısından ayırıcı tanısı zorlayıcı olabilir. Patolojik inceleme ve immunhistokimyasal çalışmalar ile tanı kesinleştirile-

bilir. Agresif seyir ve nüks riski nedeni ile erken tanı ve tedavisi çok önemlidir². Olgumuz, labium majusta kitle ile ortaya çıkan, total eksizyonu yapılan ve patolojik incelemesi anjiyomiksoma ile uyumlu saptanan bir adolesan hasta olup nadir görülmesi nedeniyle sunulmaktadır.

Olgu Sunumu

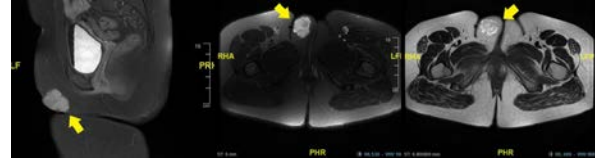
On dört yaşında kız hasta, 9 aydır sağ labium majusta kitle şikayeti ile başvurdu. Alınan öyküde kitlenin boyutlarının giderek arttığı, bölgeye herhangi bir travma ya da girişim öyküsü bulunmadığı, bölgeden herhangi bir akıntı olmadığı öğrenildi. Ek hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmadığı öğrenilen hastaya dış merkezde Bartholin absesi ön tanısı ile drenaj denenmiş ve farklı ajanlarla antibiyoterapiler uygulanmış ancak kitle boyutunda değişiklik izlenmemişti. Fizik incelemede sağ labium majus üst kesimde yerleşmiş yaklaşık 4x4 cm lik sert, düzgün sınırlı, immobil ve ağrısız kitle saptandı (Şekil 1). Kitle üzerinde hiperemi, hassasiyet, ısı artışı ya da spontan eksternal drenaj izlenmedi. Kitle haricinde genital muayenesinde ve diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Bölgesel lenfadenopati saptanmadı. Ultrasonografik incelemede solid vasküler kitle saptandı. Komşu dokulara uzanımı ve derinliğinin daha net ortaya konması amacıyla yapılan manyetik rezonans incelemede sağ labium majusta 42 x 33 x 38 mm çapında, lobüle, multiloküle, derin dokuya invazyonu olmayan, ön tanıda öncelikli olarak sinir kılıfı tümörü ve hemanjiyom düşündürülecek özellikle kitle saptandı (Şekil 2). Hasta Çocuk Onkoloji bölümüne konsulte edilerek cerrahi eksizyon kararı alındı. Kitle üzerine eliptik bir kesi yapılarak künt ve keskin diseksiyonlarla ilerlendi. Kapsülü olmayan, damarsal yapıdan zengin ve etraf dokudan inspeksiyonda kolaylıkla ayırt edilebilen düzgün sınırlı, yaklaşık 4x4x3 cm boyutlarındaki kitle total olarak eksize edilerek patolojik incelemeye gönderildi (Şekil 3). Kitlenin etraf normal dokudan inspeksiyonla ve diseksiyonla rahatça ayrılabilmesi nedeniyle frozen-section inceleme gereksinimi duyulmadı. Etraf dokularla damarsal bağlantısı saptanmayan kitle çıkarıldıktan sonra minör kılcal kanamalar koter ile kontrol edildi. Lokal kontrolün sağlandığı ve kanama riski olmadığı düşünülerek cerrahi alana dren yerleştirilmedi. Histopatolojik inceleme yüzeysel anjiyomiksoma ile uyumlu saptandı.

Makroskopik incelemede üzerinde deri elipsi bulunan 5,8 x 3,8 x 4,5 cm boyutlu parlak sarı renkli kısmen düzgün sınırlı tümöral lezyon saptandı. Mikroskopik incelemede retiküler dermis ve subkutan yağ dokusunda yerleşmiş, miksoid zeminde, iğsi-uzantılı şekilli hücreler ile çok sayıda ince damar yapılarından oluşan tümör izlendi. İmmunhistokimyasal olarak damar yapılarından ve yer yer iğsi hücrelerde vimentin ve CD34 ile pozitif boyanma saptandı (Şekil 4). SMA

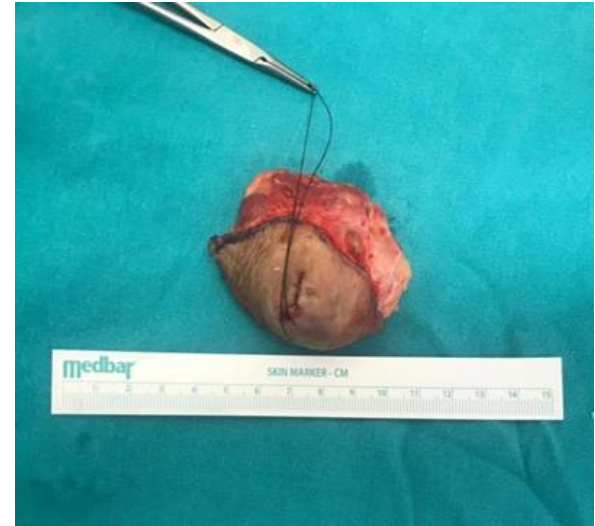
ve S100 ile fokal pozitif boyanma gözlemlendi. Desmin, EMA, CD99, ER (östrojen reseptörü) ve PR (progesteron reseptörü) ile boyanma gözlenmedi. Bu bulgularla lezyonun anjiyomiksoma olduğu düşünüldü.



Şekil 1:
Kitlenin preoperatif görünümü



Şekil 2:
Sağ labiumdaki kitlenin MR görüntülemesinde T2 sekansındaki heterojen intensite veren düzgün sınırlı lezyon şeklinde görünümü



Şekil 3:
Çıkarılan kitlenin makroskopik görünümü

Ameliyat sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyona rastlanmadı. Hasta lokal nüks açısından yakın takibe alındı ve postoperatif 1 yıllık takibi sorunsuz seyretti.

Adolesan Anjiyomiksoma



Şekil 4:

(A) Miksoid zeminde işsi hücreler ve damardan oluşan tümörün mikroskopik görünümü (HE X 200) (B) Retiküler dermiş ve subkutan yağ dokusunda tümörün mikroskopik görünümü (HE X 100) (C) Damar yapıları ve tümör hücrelerinde pozitif boyanma (CD34 X100)

Tartışma ve Sonuç

Yumuşak dokuda gelişen yoğun miksoid içeriğe sahip lezyonlara miksoma adı verilir.⁵ İnce duvarlı damarsal yapıları içeren formu anjiyomiksoma olarak tanımlanır. İlk olarak Steeper ve arkadaşları tarafından 1983 yılında kadınlarda genital bölgede yüksek nüks oranı ile seyreden kitleler agresif anjiyomiksoma olarak adlandırılmıştır.² Ardından 1998 yılında Allen ve arkadaşları tarafından makroskopik olarak benzeyen ancak iyi huylu davranış gösteren tipine ‘yüzeysel anjiyomiksoma’ adı verilmiştir.⁶ Günümüzde anjiyomiksomalar, agresif ve yüzeysel olarak iki gruba ayrılabilir. Agresif anjiyomiksomaları ayırmada bazı mikroskopik farklar göz önünde bulundurulmakla birlikte, immünohistokimyasal incelemede östrojen reseptörüne sahip olması ayırıcı tanıda en önemli özelliklerinden biridir.⁵

Agresif anjiyomiksomalar sıklıkla doğurgan çağdaki kadınlarda ve en sık 40 yaş civarında görülür. Postmenopozal kadınlarda görüldüğü nadir çalışmalar da literatürde vardır.⁷ Erkeklerde de görülebilir ancak sıklık oranı kadınlarda 6 kat daha fazladır.⁸

Yüzeysel anjiyomiksomalar yüzeysel dokudan kaynaklanır ve vücudun herhangi bir yerinde oluşabilir. Sıklıkla genital bölgede vulvar, vulvovajinal ya da labial yüzeysel dokudan kaynaklı yumuşak ve yavaş büyüyen kitleler olarak görülür.⁷

Radyolojik görüntülemelerde ultrasonografi ve gerekirse ileri kesitsel görüntülemeler yapılabilir. Ancak ayırıcı tanıdaki diğer patolojilerin ekarte edilebilmesi radyolojik olarak her zaman mümkün olamamaktadır. Olgumuzda radyolojik olarak ön tanı daha çok sinir kılıfı tümörü lehine iken cerrahi eksizyon sonrası yapılan histopatolojik ve immünohistokimyasal inceleme ile anjiyomiksoma tanısı kesinleştirilmiştir.

Ayırıcı tanıda fibroepitelyal polip, anjiyomyofibroblastoma, agresif anjiyomiksoma, miksoid nörofibroma ve miyofibrosarkoma gibi patolojiler akla gelmelidir. Tanıya varmada en önemli parametre histopatolojik inceleme özellikleridir.⁹ Agresif anjiyomiksoma yüzeysel anjiyomiksomalardan farklı olarak lokal rekürrens riski çok yüksek olan tümörlerdir. Literatürdeki çalış-

malarda %30 oranına varan rekürrens oranları bildirilmiştir.¹⁰ Histopatolojik olarak yüzeysel anjiyomiksomalar, küçük, ince duvarlı kan damarları ve stromal nötrofilleri içerir.¹¹ Bu vasküler pattern iyi belirlenmiş sınırlarla etraf dokudan ayrılır. Agresif anjiyomiksomalar daha çok kalın duvarlı damarlar ve infiltratif rezeksiyon sınırları içerir.¹² Histopatolojik incelemeye ek olarak immünohistokimyasal çalışmalar tanıyı kesinleştirmeye katkı sağlar. Yüzeysel anjiyomiksomalar çoğunlukla vimentin, CD34 pozitif östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve desmin negatif özellik gösterirler.⁸ Agresif anjiyomiksomalar ise çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptörleri açısından pozitifdir.⁸ Olgumuz, immünohistokimyasal incelemede vimentin ve CD34 pozitif, östrojen ve progesteron reseptörünün negatif olarak saptanması ile yüzeysel anjiyomiksoma tanısı almıştır.

Fetsch ve arkadaşları, genital yüzeysel anjiyomiksomalı premenopozal 13 hastayı inceleyen çalışmasında, total eksizyon yapılamamış hastalarda lokal rekürrens bildirmiştir.⁸ Lokal nüks yatkinlik nedeniyle tümörün cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde eksizyonu önerilmektedir.⁸ Olgumuzun total cerrahi eksizyonu yapılabilmiş olup patolojik incelemede cerrahi sınır negatif saptanmıştır.

Tümör çoğunlukla premenopozal kadınlarda görülmekte ancak literatürde bildirilmiş çocuk ve adolesan hastalar da mevcuttur.¹⁴ Gençlerde daha çok Gardner kisti, Bartholin kisti gibi yanlı tanımlar alabilmektedir. Yayınlanmış çalışmalarda adolesanlarda görülmüş tümörlerin çoğu agresif anjiyomiksoma olarak saptanmış ve lokal nüks oranı çok yüksek olduğundan yakın takibe alınmış. Olgumuzun histopatolojik inceleme yüzeysel anjiyomiksoma ile uyumlu olup agresif anjiyomiksomaya göre daha düşük olmakla birlikte lokal nüks riski olduğundan yakın takibe alınmıştır.

Cerrahi eksizyona alternatif hormonoterapi de denenmiş tedavi yöntemleri arasındadır. Tamoksifen, raloksifen ya da GnRH analogları bu amaçla kullanılmış. Yapılan çalışmalar eksizyon öncesi tümör boyutlarını küçültmede ve nükslerin tedavisinde etkili olabileceğini desteklemiştir.¹⁴ Anjiyografik embolizasyon da bir diğer alternatif yöntem olarak denenmiş ve tümör sınırlarının etraf dokudan daha kolay ayırt edilebilir hale geldiği saptanmıştır.¹⁵ Radyoterapi ve kemoterapi bu tümörlerin düşük mitotik indeksleri nedeniyle tedavide çok fayda gösterememiştir. Olgumuz total cerrahi eksizyona ek tedavi almamış olup postoperatif 1 yıllık takipte lokal nüks gelişmemiştir.

Yüzeysel anjiyomiksomalar çoğunlukla premenopozal kadınlarda görülen çoğunlukla genital bölgede yer alan iyi huylu tümöral kitleler olarak karşımıza çıkar. Ayırıcı tanısında görünüm olarak benzer kitleler olması nedeniyle cerrahi eksizyonu takiben histopatolojik ve immünohistokimyasal çalışmalarla tanı kesinleştirilebilir. Bazı alt tiplerinin agresif seyri nedeniyle çocuklarda ve adolesanlarda genital kitlelerin ayırıcı

tanısında akılda tutulmalıdır. Cerrahi eksizyon sonrası immünohistokimyasal tiplendirme ve lokal nüks açısından yakın takibi önemlidir.

Kaynaklar

1. Allen PW: Myxoma is not a single entity: a review of the concept of myxoma. *Ann Diagn Pathol* 2000, 4:99-123
2. Steeper TA, Rosai J. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum. Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft tissue neoplasm. *Am J Surg Pathol* 1983;7:463-75
3. White J, Chan YF Aggressive angiomyxoma of the vulva in an 11-year-old girl. *Pediatr Pathol* 1994;14(1):27-37
4. Wang Z, Liu Y, Yang L, et al. Maxillary aggressive angiomyxoma showing ineffective to radiotherapy: a rare case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;
5. Van Roggen JF, Van Unnik JA, Briaire-de Bruijn IH, Hogendoorn PC: Aggressive angiomyxoma: a clinicopathological and immunohistochemical study of 11 cases with long-term follow-up. *Virchows Arch* 2005, 446:157-163
6. Allen PW, Dymock RB, MacCormac LB: Superficial angiomyxomas with and without epithelial components. Report of 30 tumors in 28 patients. *Am J Surg Pathol* 1988, 12:519-530
7. Lee SH, Cho YJ, Han M, Bae JW, Park J-W, Oh SR, Kim S. Superficial angiomyxoma of the vulva in a postmenopausal woman: A case report and a Review of the literature. *J Menopausal Med* 2016;22:180-183
8. Fetsch JF, Laskin WB, Lefkowitz M, Kindblom L-G, Meis-Kinblom JM. Aggressive angiomyxoma: A clinicopathologic study of 29 female patients. *Cancer* 1996;78:1
9. Nucci MR, Fletcher CD. Vulvovaginal soft tissue tumors: update and review. *Histopathology* 2000; 36: 97-108
10. Calonje E, Guerin D, McCormick D, Fletcher CD. Superficial angiomyxoma: clinicopathologic analysis of series of distinctive but poorly recognized cutaneous tumors with tendency for recurrence. *Am J Surg Pathol* 1999; 23: 910-917
11. Graadt van Roggen JF, Hogendoorn PC, Fletcher CD. Myxoid tumours of soft tissue. *Histopathology* 1999; 35: 291-312
12. Amezcua, CA, Begleyt SJ, Matai N, Felix T, Ballardt CA. Aggressive angiomyxoma of the female genital tract: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:140-145.
13. McCluggage WG, Jamieson T, Dobbs SP, Grey A. Aggressive angiomyxoma of the vulva: dramatic response to gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 623-5
14. Magtibay PM, Salmon Z, Keeney GL, Podratz KC. Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: a case series. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 396-401

OLGU BİLDİRİMİ

İdrar İnkontinasının Nadir Nedeni Olan Ektopik Üreter Tanısında Anamnezin Yeri ve Tedavisinde Minimal İnvaziv Cerrahi Uygulaması*

Yavuz Mert AYDIN¹, Mehmet Çağatay ÇİÇEK¹, Başak ERDEMLİ GÜRSEL²,
Onur KAYGISIZ¹

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Bu olgu sunumunun amacı idrar kaçırma şikayeti ile başvuran kız çocuklarında ayrıntılı anamnez ile ektopik üreter tanısı konması ve minimal invaziv yöntemle tedavi edilerek şifa sağlanması konusunda bilgi vermektir. 11 yaşında kız hasta, tuvalet eğitiminin tamamlanmasından beri olan, idrar kaçırma şikayetiyle başvurdu. Hasta daha önce farklı merkezlerde birçok defa muayene edilmiş ve işeme disfonksiyonu tanısıyla tedavi edilmiş. Fakat tedaviden fayda görmemişti. Anamnezinde sürekli idrarı kaçırması mevcuttu. Urgency bulgusu yoktu. Fizik muayenede herhangi bir orta hat defekti saptanmadı. Yapılan üroflowmetri testinde patolojik bulgu yoktu. Hastanın üriner sistem ultrasonografisi tetkikinde patolojik bulgu yoktu. Bu bulgular ışığında ektopik üreter olasılığı düşünülerek Manyetik Rezonans (MR) Ürografi istendi. MR Ürografi tetkikinde; sol böbrek üst polünün displastik görünümünde olduğu, üst polü drene eden üreterin geniş olduğu ve sol üreterin vajina üst-arka duvarına ektopik olarak açıldığı görüldü. Statik Böbrek Sintigrafisi (DMSA) tetkikinde; sol böbrek üst poldeki displastik alanın nonfonksiyone olduğu görüldü. Bu bulgular sonucunda hastaya laparoskopik parsiyel nefrektomi + ureterektomi yapıldı. Ameliyat süresi 120 dakika, tahmini kan kaybı 40 ml olarak tespit edildi. Hastanın postoperatif birinci gününde sondası, ikinci gününde dreni çekilerek hasta şifa ile taburcu edildi. Ameliyat spesmeninin patoloji sonucu displastik böbrek ile uyumlu idi. Postoperatif 15. gün, 1. ve 3 aydaki kontrol muayenelerinde, hastanın inkontinans şikayetlerinin tamamen geçtiği görüldü. Sonuç olarak idrar kaçırma şikayeti ile başvuran hastalarda tedaviye yanıt yoksa, ayırıcı tanıda ektopik üreter mutlaka düşünülmelidir. Tedavisinde başarı oranı yüksek ve minimal invaziv bir yöntem olan laparoskopi tercih edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: İdrar kaçırma. Ektopik üreter. Displastik böbrek. Laparoskopi. Minimal invaziv tedavi.

The Importance of Anamnesis in Diagnosis of Ectopic Ureter that is a Rare Cause of Urinary Incontinence and its Minimal Invasive Surgery Application in the Treatment

ABSTRACT

The aim of this case report is to share a pediatric case with ectopic ureter opening into the vagina, which is a rare cause of medical treatment resisted female urinary incontinence and its minimally invasive treatment method. An 11-year-old girl presented with true urinary incontinence since her toilet training was completed. The patient had been treated medically many times in different centers before, but didn't benefit from the treatment. There was no pathological finding in physical examination, uroflowmetry and ultrasonography. MRI urography was planned in the differential diagnosis considering the ectopic ureter opening into the genital system. It was observed that the upper pole of the left kidney was dysplastic and the ureter draining the upper pole was opened ectopically to the upper-posterior wall of the vagina. In Static Kidney Scintigraphy (DMSA) examination; it was observed that the dysplastic area in the left kidney was nonfunctional. As a result of these findings, laparoscopic partial upper pole nephrectomy + ureterectomy was performed. The foley catheter was removed on the first postoperative day and the drainage catheter was removed on the second day. The patient was discharged on the second postoperative day. In the postoperative 15th day, 1st and 3rd month follow-up examinations, it was observed that the patient's incontinence completely disappeared. In conclusion, Ectopic ureter should be kept in mind as differential diagnosis in cases of urinary incontinence resistant to medical treatment and Laparoscopic partial nephrectomy should be preferred for treatment as a minimally invasive method with a high success rate.

Key Words: Urinary incontinence. Ectopic ureter. Dysplastic kidney. Laparoscopy. Minimally invasive treatment.

Geliş Tarihi: 03.Kasım.2020
Kabul Tarihi: 23.Kasım.2020

* 15. Türk Çocuk Ürolojisi Kongresi'nde (29 Kasım - 01 Aralık 2019, Antalya) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Dr. Yavuz Mert AYDIN
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Üroloji Anabilim Dalı,
Bursa.
Tel: 0506 956 77 45
E-posta: yavuzmertaydin@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:
Yavuz Mert AYDIN: 0000-0002-6287-6767
Mehmet Çağatay ÇİÇEK: 0000-0002-0471-5404
Başak ERDEMLİ GÜRSEL: 0000-0002-0047-1780
Onur KAYGISIZ: 0000-0002-9790-7295

Üreteral ektopi, üreter tomurcuğunun Wolfian kanalı üzerinde normalden daha sefalik bir pozisyonda yerleşmesi nedeni ile oluşur¹. Ektopik üreter olgularının çoğunda displastik böbrek de görülmektedir. Displazi çoğunlukla böbreğin üst polünde görülmektedir ve bu kısım zayıf fonksiyon gösterir veya nonfonksiyondedir². Normalde mesaneye yanlardan oblik bir şekilde girip, detrüsr kası içerisinde bir miktar ilerleyip, trigon hizasında sonlanması gereken üreterler farklı yerlerde sonlanırlar. Komplet üreter duplikasyonun semptomları; cinsiyet, ektopik orifisin açılım yeri ve eşlik eden anomalilere göre değişkenlik gösterir. Örneğin erkeklerde ektopik üreter genellikle eksternal sfinkterin proksimalinde, daha çok duktus deferens veya testise açıldığından dolayı inkontinans görülmez ama sık idrar yolu enfeksiyonu veya epididimit, orşit görülebilir³. Kızlarda ise ektopik üreter orifisi genelde eksternal sfinkterin distalinde, üretraya, vajinaya veya perineye açıldığından dolayı inkontinans görülür⁴. Sonuç olarak hastalar işeme disfonksiyonu, idrar yolu enfeksiyonları ve idrar kaçırma şikayetleri ile başvururlar³. Eğer ayırıcı tanıda ektopik üreter anomalisi düşünülmezse, bu hastalar kolaylıkla gözden kaçır ve verilen tedaviler başarısızlık ile sonuçlanır. Çünkü bu hastalar medikal tedaviden fayda görmezler. Bu olgu sunumu, idrar kaçırma şikayeti ile başvurmuş, etiyojide sık görülen sebeplere yönelik uygulanan tedavilerden fayda görmemiş hastalarda, ektopik üreter olasılığının ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gerektiğini vurgulamak için hazırlanmıştır.

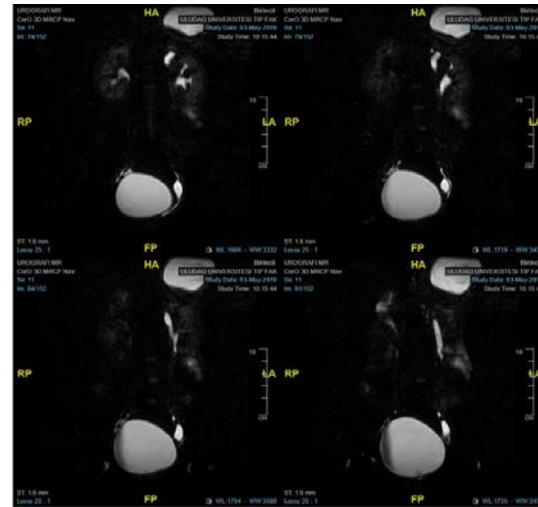
Olgu Sunumu

Bu olgu sunumunda yer alan olgudan ve ailesinden gerekli izinler alınmıştır. 11 yaşında kız hasta, tuvalet eğitimine başladığından beri olan sürekli idrar kaçırma ve sık tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinden birçok defa idrar kaçırma şikayeti ile muayene edilmiş, işeme disfonksiyonu ön tanısı ile tedavi edilmiş olduğu öğrenildi. Değişik dönemlerde Desmopresin 120 mcg günde bir defa, Oksibutin 5 mg günde iki defa ve Tolderodin 1 mg günde bir defa kullanmış; ama fayda görememiş. Hastanın anamnezinde sürekli idrar kaçırdığı, urgency bulgusunun olmadığı ve normal idrar yaptığı öğrenildi. Kabızlık şikayeti yoktu. Fizik muayenede herhangi bir orta hat defekti bulgusu saptanmadı. Yapılan üroflowmetri testinde azami akış; 21,89 ml/sn, ortalama akış; 16,46 ml/sn, toplam miksiyon hacmi; 246,3 ml ve rezidü idrar hacmi 20 ml olarak tespit edildi. Üroflowmetri eğrisinin paterni çan eğrisi şeklindeydi (Şekil 1). Hastanın İşeme Bozuklukları Semptom Skoru (İBSS) 14/2' idi. Hastanın yapılan Üriner Sistem Ultrasonografisinde bilateral pelvikaliektazi tespit edilmiş olup pelvis ön-arka çapı sağ böbrek için 9 mm, sol böbrek için 8 mm ölçülmüştü.



Şekil 1.
Hastanın üroflowmetri grafiği

Bu bulgulara dayanarak hastada ön tanı olarak ektopik üreter düşünüldü ve hastadan Manyetik Rezonans (MR) Ürografi tetkiki istendi. Hastanın MR Ürografi raporu; “Sol böbrek longitudinal boyutu 111 mm'dir, bu böbrekte komplet çift toplayıcı sistem mevcuttur. Üst pol displastik görünümündedir, üst polü drene eden üreter geniştir ve çok iyi demontre edilememekle birlikte solda vajina üst arka duvarına ektopik olarak açıldığı düşünülmektedir. Alt polü drene eden üreterde dilatasyon yoktur ve mesane trigonu yakınına açılmaktadır” şeklindedir. (Şekil 2,3). Hastanın Statik Böbrek Sintigrafisi (DMSA) tetkik raporu ise; “Sağ böbreğin sintigrafik boyutları 110x57 mm, sol böbreğin sintigrafik boyutları 98x50 mm'dir ve total fonksiyonel parankime sağ böbreğin katkısı %57, sol böbreğin katkısı ise %43'tür. Sol böbrek üst poldeki displastik alan nonfonksiyondedir” şeklindedir.



Şekil 2.
MR ürografi koronal görüntülerde sol üst poldeki ektopik üreter segmenti ve vajina ön duvara açılımı.

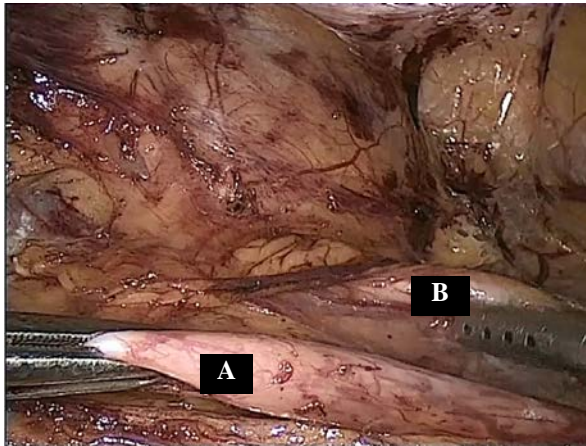
Ektopik Üreter Tanı ve Tedavisi



Şekil 3.

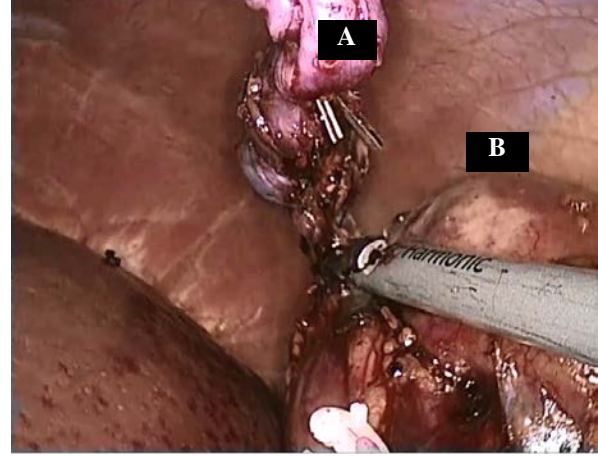
Ektopik üreter + sol displastik böbrek görüntüsünün anteriör (A), sagittal (B) ve posteriyör (C) reformat görüntüleri

Hastaya bu bulgular ışığında laparoskopik parsiyel nefrektomi + üreterektomi operasyonu planlandı. İlk olarak hastaya litotomi pozisyonu verildi ve alt polü drene eden üretere Double J (DJ) kateteri konuldu. Ardından hasta sol lombotomi pozisyonuna alındı. Veress iğnesi ile umbilikus simfizis pubis arası mesafenin 1/3 lateralinden pnömoperitonyum oluşturuldu. Umbilikus ile midklavikuler hattın birleştiği noktadan 10 mm kamera portu girildi. Ardından 12 kot sınırına sol çalışma portu, kamera portundan yaklaşık 4 cm çapraza sağ çalışma portu yerleştirildi. Toldt hattından retroperitona girildi. Kolon medialize edildi. Ektopik ve alt polü üreteri bulundu. Ektopik üreter superiora doğru disseke edildi ve böbrek üst polüne ulaşıldı (Şekil 4). Ektopik üreter distalden kesildi ve renal pedikül arkasından proksimale alındı. Üreter kılavuzluğunda displazik ve sağlam böbrek sınırı belirlendi. Displazik bölgeye giden 1 arter, 2 ven 2 adet hem-o-log L kliplerle kliplenerek endomakas yardımıyla kesildi. Displazik segment böbrek üst polü ve çevre dokulardan disseke edildi ve serbestlendi (Şekil 5). Ektopik üreterin distalde kalan kısmı vajen girişine kadar disseke edilip kesildi. 10 mm lik port deliğinden displazik böbrek ile ektopik üreter segmenti dışarı alındı. Kanama kontrolünün ardından operasyon lojuna 1 adet hemovak dren konuldu. Port insizyonları anatomiye uygun olarak kapatıldı. Vaka sonunda ipli DJ stent çekilerek işleme son verildi.



Şekil 4.

Ektopik (A) ve normal üreterin (B) görünümü. Normal üreter içindeki DJ stent endospirotör ile hissediliyor.



Şekil 5.

Ektopik böbreğin (A), sol böbrek üst polüsünden (B) ayrılması

Ameliyat süresi 120 dakika ve tahmini kan kaybı 40 ml olarak saptandı. Hastanın preoperatif kreatinin ve hemoglobin değerleri sırasıyla 0,68 mg/dL ve 13,6 g/dL; postoperatif kreatinin ve hemoglobin değerleri ise 0,65 mg/dL ve 11,5 g/dL idi. Hastanın Eritrosit süspansiyonu replasmanı ihtiyacı olmadı. Postoperatif birinci gün Foley sondası, ikinci gün ise operasyon lojundaki dreni çekildi ve hasta şifa ile taburcu edildi.

Patolojik değerlendirme sonucunda bulgular displastik böbrek ile uyumlu idi. Hastanın post operatif 15. gün, birinci ve üçüncü ay kontrollerinde inkontinans şikayeti kaybolmuştu.

Tartışma ve Sonuç

Displastik böbrek toplumda %0,8 oranında görülür ve üreterosele, vezikoüreteral reflü veya ektopik üreter ile ilişkilidir⁵. Ektopik üreter anomalisi ise toplumda %0,00025 oranında görülür ve kız çocuklarda erkeklerle göre daha sıktır (2-12 kat)⁶. Çoğu zaman tanı, yaşamın ilk yıllarında ultrasonografi ile konur². Daha büyük çocuklarda ise anamnez ve klinik semptomlar ayırıcı tanıda daha değerli bilgiler vermektedir². Hastamızın hikayesinde inkontinansın tuvalet eğitiminden itibaren başlaması, gün içinde sürekli çamaşır ıslatması, urgency bulguları olmaması ve tedavi amacıyla uygulanan yaşam tarzı değişiklikleri, üreteroterapi ve medikal tedaviye cevap alınmaması, inkontinans etyolojisinde ektopik üreterin de bulundurulması gerektiğini düşündürmelidir. Tanıda ilk olarak Üriner Sistem Ultrasonografisi tercih edilmelidir ancak ultrasonografik değerlendirmede üst poldeki displastik alan çoğu zaman gözden kaçabilmektedir². İntravenöz Üreterografi, Bilgisayarlı Tomografi (BT) Ürografi, Manyetik Rezonans (MR) Ürografi veya Retrograd Üreterografi yöntemlerinden biri veya birkaçı kullanılarak anatomik değerlendirme yapılabilir. İntravenöz

Ürografi nonfonksiyone displazik böbreği göstermede yetersiz kalabilir. Bununla birlikte BT Ürografi'nin nonfonksiyone böbreği boşaltan ektopik üreteri gösterme konusunda kontrastsız BT' ye göre üstünlüğü yoktur. Yumuşak doku rezolüsyonu yüksek bir teknik olan MR Ürografi, fonksiyon göstermeyen sıvı dolu üreterleri gösterebildiği için, vakamızda öncelikle tercih edildi. Ektopik üreterin orifisi trigondan uzaklaştıkça, drene ettiği böbrek parankiminde displazi gelişir. Operasyon planlanırken displastik böbrek parankiminin fonksiyone olup olmadığını tespit etmek için DMSA böbrek sintigrafisi yapılması uygun olur. Bu tetkikle böbrek parankimindeki skar alanları ve ektopik üreterle birlikteliği sık olan vezikoüreteral reflü varlığı da ortaya konabilir. Cerrahi tedavi yöntemleri arasında birbirine göre avantaj ve dezavantajları bulunan çeşitli teknikler vardır². Nonfonksiyone displastik böbrek varlığında veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda heminefektomi ve ektopik üreterin eksizyonu kür sağlayan bir tedavi yöntemidir². Fonksiyone displastik parankim varlığında ise; üreteral reimplantasyon, üreteroüreterostomi ve üreteropiyelostomi teknikleri uygulanabilir². Bununla birlikte vajene açılan nonfonksiyone displastik parankim varlığında tedavi heminefektomidir. Heminefektomi prosedürleri arasında; açık, laparoskopik veya robot destekli yöntemler bulunmaktadır^{7,8}. Laparoskopik yöntemde, kesilerin küçük olması, renal pedikülün tam kontrolü ve hastanede yatış süresinin kısa olması gibi avantajlar vardır. Biz de bu nedenlerle vakamızda laparoskopik yöntemi tercih ettik.

Normal işeme tarif eden, tuvalet eğitimi sonrası sürekli inkontinansı olan kız çocuklarında ektopik üreter varlığı ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Tanı

konması halinde cerrahi tedavi seçeneği olarak laparoskopik teknikler, başarı ile uygulanan minimal invaziv bir tedavi seçeneğidir.

Kaynaklar

1. Mendelsohn C Using Mouse models to understand normal and abnormal urogenital tract development Organogenesis. 2009 Jan;5(1):306-14
2. Radmayr C (Chair), Bogaert G, Dogan HS, Kocvara R, Nijman JM (Vice-chair), Stein R, Tekgül S Guidelines Associates: L.A. 't Hoen, J. Quaedackers, M.S. Silay, S. Undre EAU Guidelines on Paediatric Urology © European Association of Urology 2019
3. Alkan I, Ozveri H, Tas S, Ipekci T, Yılmaz S Rare cause of adult female incontinence: complete duplication of the collecting system and ectopic ureter of the kidney draining into the vagina treated by laparoscopic upper pole heminephrectomy and ureterectomy Int Urol Nephrol (2014) 46:1477–1480 DOI 10.1007/s11255-014-0702-5
4. Mandell J, Bauer SB, Colodny AH, Lebowitz RL, Retik AB. Ureteral ectopia in infants and children. J Urol. 1981 Aug;126(2):219-22 DOI:10.1016/s0022-5347(17)54452-3
5. Dönmez MI, Yazici MS, Abat D, et al. Laparoscopic upper pole heminephrectomy in Adults for treatment of duplex kidneys. Urol J 2015; 12:2074–7.
6. Albers P, Foster RS, Bihle R, Adams M, Keating MA. EUs and ureterocele in adults. Urology 1994; 45:870-4.
7. Biles MJ, Finkelstein JB, MV Silva, Lambert SM, Casale P. M.J. Innovation in Robotics and Pediatric Urology: Robotic Ureteroureterostomy for Duplex Systems with Ureteral Ectopia. J Endourol, 2016. 30: 1041. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27542552>
8. Herz D, Smith J, McLeod D, Schober M, Preece J, Merguerian P. Robot-assisted laparoscopic management of duplex renal anomaly: Comparison of Surgical outcomes to traditional pure laparoscopic and open surgery. J Pediatr Urol, 2016. 12: 44.e1.

OLGU BİLDİRİMİ

Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Sklerozan Stromal Tümör*

Seçil HASDEMİR¹, Fatma ÖZ ATALAY², Mehmet Aral ATALAY³

¹ Mardin Midyat Devlet Hastanesi, Tıbbi Patoloji Bölümü, Mardin.

² Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Bursa.

³ Özel Jimer Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa.

ÖZET

Sklerozan stromal tümör (SST) over seks kord stromal tümörleri arasında yer alan oldukça nadir görülen benign bir stromal tümördür. Bu olgu sunumunda sağ overde SST saptanan hastanın radyolojik bulguları ve histopatolojik özellikleri literatür eşliğinde kısaca tartışılmıştır. 23 yaşında kadın hasta, pelvik ağrı şikayeti ile başvurduğu dış merkezde yapılan abdominal ultrasonografisinde sağ adnekte kistik ve solid komponenti olan kitle lezyon saptanması üzerine ileri tanı ve tedavi için hastanemiz kadın doğum polikliniğine yönlendirildi. Cinsiyet değiştirme istemi de olan hastaya yapılan laboratuvar incelemelerinde herhangi bir hormonal anormallik saptanmadı. Kitlenin frozen incelemesi sonrasında total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO) yapılması kararlaştırıldı. Frozen kesitlerin incelenmesi sonucu "seks kord stromal tümör" olarak değerlendirilen tümörün mikroskopik incelemesinde, kollajenöz ve ödemli hiposellüler alanlar ile hipersellüler alanların oluşturduğu psödotobüler patern, belirgin vasküler proliferasyon izlendi. Morfolojik ve immunhistokimyasal bulgular ışığında sağ overde izlenen tümör "SST" olarak tanı almıştır. Sklerozan stromal tümör olgularının büyük bir kısmı vasküler açıdan zengin solid kitle olduğundan radyolojik olarak öncelikle malign tümör olasılığı akla gelmektedir. SST'nin benign biyolojik davranışa sahip olması ve konservatif cerrahinin gerekli olduğu genç hastalarda görülmesi nedeniyle intraoperatif patolojik tanısı oldukça önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Over. Seks Kord Stromal Tümör. Sklerozan Stromal Tümör.

Sclerosing Stromal Tumor: A Rare Case Report

ABSTRACT

Sclerosing stromal tumor (SST), an extremely rare benign stromal tumor, is a subtype of sexcord stromal tumors of the ovary. In this report, radiological and histopathological features of the case are briefly discussed in light of the literature. A 23-year-old female patient with a right adnexal mass showing cystic and solid components on abdominal ultrasonography, was referred to our center's obstetrics clinic for further diagnosis and treatment. The patient had no blood hormonal abnormalities and also had a request for gender change. Total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed after intraoperative examination of the mass. The diagnosis of sex cord stromal tumor was given intraoperatively and later histopathological examination revealed a pseudolobular pattern formed by collagenous and edematous hyper-hypocellular areas and marked vascular proliferation. Morphological and immunohistochemical findings of the the right ovarian tumor was consistent with "SST". Radiologically, SSTs are diagnosed as a malignant tumor because of the most of them are highly vascular solid masses. For this reason, intraoperative histopathological examination is crucial to prevent over-treatment, because SST has a benign biological behavior and occurs in young patients which conservative surgery is required.

Key Words: Ovary. Sex Cord Stromal Tumor. Sclerosing Stromal Tumor.

Geliş Tarihi: 27. Temmuz. 2020

Kabul Tarihi: 09. Aralık. 2020

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

Dr. Seçil HASDEMİR
Mardin Midyat Devlet Hastanesi,
Tıbbi Patoloji Bölümü,
Midyat, Mardin.
Tel: 0544 462 23 50
E-posta: secilalabay@gmail.com

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Seçil HASDEMİR: 0000-0003-1769-7484

Fatma ÖZ ATALAY: 0000-0002-7188-6115

Mehmet Aral ATALAY: 0000-0002-9685-956X

Seks kord stromal tümörler over tümörlerinin %8'ini oluşturur. Sklerozan stromal tümör (SST) ise overin seks kord stromal tümörlerinin %5'inden azını oluşturan oldukça nadir görülen bir varyantıdır¹. İlk kez 1973 yılında Chalvardjian ve Scully tarafından tanımlanmış benign over tümörleridir². Genellikle 2. ve 3. dekatta genç kadınlarda görülür³. Büyük çoğunluğu genç kadınlarda tek taraflı ve iyi sınırlı kitle olarak gelişim gösterir. En sık başvuru şikayeti menstrual düzensizlik ve karın ağrısıdır⁴. SST genellikle hormonal olarak inaktiftir. Ancak gebelik, androjenik semptomlar ve endometrium kanseri ile ilişkili bazı olgular bildirilmiştir⁵. Bu olgu sunumunda sağ overinde SST

bulunan TAH+BSO yapılmış hasta sunulmuş ve hastalığın epidemiyolojisi, radyolojik bulguları ve histopatolojik özellikleri ilgili literatür eşliğinde kısaca tartışılmıştır.

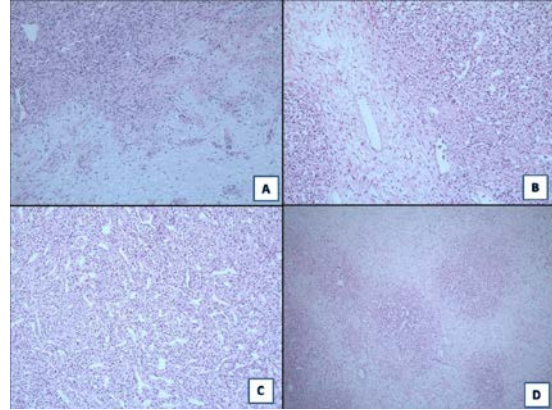
Olgu Sunumu

Cinsiyet değiştirme istemi bulunan 23 yaşında kadın hasta, pelvik ağrı nedeniyle başvurduğu dış merkezde yapılan pelvik ultrasonografisinde uterus anteriorunda 97x84mm boyutunda, santralinde kistik odaklar içeren solid lezyon 97x84 mm saptanması üzerine ileri tetkik ve tedavi amacı ile hastanemiz kadın doğum polikliniğine yönlendirildi. Çekilen pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde supravazikal fossada uterustan ayrı yerleşim gösteren, büyük boyutlu, ortası nekrotik, solid karakterde kitlesel lezyon görüldü. Yapılan laboratuvar incelemelerinde tümör belirteçlerinde yükselme ya da herhangi bir hormonal anormallik saptanmadı. Hastanın cinsiyet değiştirme istemi de olması nedeniyle frozen eşliğinde total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılması kararlaştırıldı. Frozen incelemeye gönderilen sağ adneksin makroskopik incelemesinde over 11,5x9x7,5 cm boyutunda, dış yüzey ve kapsülü intakt, kesit yüzü ağırlıklı olarak solid görünümde izlendi (Şekil 1A). Tümörün kesit yüzü yer yer jelatinöz kıvamda olup, içlerinde mukoid materyal bulunan kistik alanlar içermekteydi. Yer yer sarı turuncu renkte ve ortası beyaz renkteydi (Şekil 1B). Frozen kesitlerin incelenmesi sonucu “seks kord stromal tümör” olarak değerlendirildi. Hazırlanan kesitlerin mikroskopik incelemesinde, kollajenöz ve ödemli hiposellüler alanlar ile hipersellüler alanların oluşturduğu psödotobüler patern, belirgin vasküler proliferasyon izlendi. Hipersellüler alanların vakuolize sitoplazmalı yuvarlak poligonal hücreler ile daha az oranda fibroblast benzeri işsi hücrelerden oluştuğu görülmüştür (Şekil 2). İmmunhistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde inhibin, CD99, düz kas aktin (SMA) ve kalretinin fokal pozitif, epitelyal membran antijeni (EMA), S100 ve desmin negatif olarak saptandı (Şekil 3). Olguya morfolojik ve immunhistokimyasal bulgular ışığında “Sklerozan Stromal Tümör” tanısı verildi.



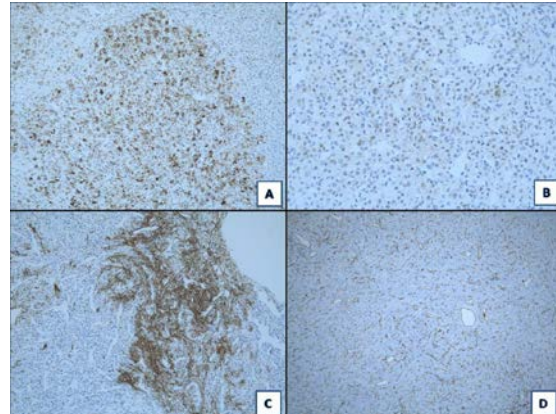
Şekil 1:

Sağ adneksin makroskopik incelemesinde over 11,5x9x7,5 cm boyutunda, dış yüzey ve kapsülü intakt, kesit yüzü ağırlıklı olarak solid görünümde izlendi (1A). Tümörün kesit yüzü yer yer jelatinöz kıvamda olup, içlerinde mukoid materyal bulunan kistik alanlar içermekteydi. Yer yer sarı turuncu renkte ve ortası beyaz renkteydi (1B).



Şekil 2:

Kollajenöz ve ödemli hiposellüler alanlar ile hipersellüler alanların (2A-2B) oluşturduğu belirgin vasküler proliferasyona (2C) sahip psödotobüler patern (2D) izlendi.



Şekil 3:

İmmunhistokimyasal incelemede tümör hücrelerinde inhibin (3A), kalretinin (3B), düz kas aktin (SMA) (3C) ve CD99 fokal pozitif, epitelyal membran antijeni (EMA) (3D), S100 ve desmin negatif olarak saptandı.

Tartışma ve Sonuç

Sklerozan Stromal Tümör Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015 sınıflamasında overin seks kord stromal tümörleri arasında pür stromal tümörler başlığı adı altında yer almaktadır⁶. Oldukça nadir görülen bu tümör diğer stromal tümörlerden klinik ve histopatolojik olarak farklılık göstermektedir. Genellikle unilaterale olup %70'ten fazlası sağ tarafta yerleşim gösterir⁷. Büyük çoğunluğu 20-40 yaş aralığında görülür ancak literatürde postmenapozal⁸ ve çocukluk döneminde⁹ görülen olgular bildirilmiştir. Bizim olgumuz da 23 yaşında olup tümör sağ over yerleşimliydi.

SST'lerin over stromasındaki pluripotent kök hücrelerden kaynaklandığı düşünülmekte olup etiyojisi tam olarak aydınlatılmamıştır¹⁰.

Klinik olarak en sık karın ağrısı, menstrüel düzensizlik ve pelvik kitlelerle prezente olurlar. Genellikle hormonal olarak inaktiftirler ancak hormon sentezleyen vakalar da bildirilmiştir. Bunlar da östrojenik ya da DHEA'dan türeyen androjenik tiptedir¹². Premenarşal dönemde ve gebelikte maskülenizasyon bulguları ile prezente olan vakalar bildirilmiştir¹³. Kaygusuz ve ark.'larının yayınlamış olduğu 7 olguluk seride ise 3 olgu gebelik sırasında tanı almıştır⁵. Özdemir ve ark.'ları literatür derlemesinde 9 virilize SST olgusundan bahsetmiştir¹⁰. Bizim olgumuz da karın ağrısı şikayeti ve cinsiyet değiştirme isteği ile hastanemize basvurmuştur. Radyolojik olarak SST olgularının büyük bir kısmı vasküler açıdan zengin solid kitle olduğundan radyolojik olarak öncelikle malign tümör olasılığı akla gelmektedir. Ultrasonografide düzensiz, kalın septalı hipoeoik ekojeniteli multilokule kistik ya da solid kitleler şeklinde görülürler. Magnetik rezonans görüntülemeye ise T2 ağırlıklı imajlarda tipik olarak santrali belirgin hiperintens periferi daha az yoğunlukta sinyal vermesi fibrom/tekom grubu diğer stromal over tümörlerinden ayırıda önemlidir¹⁴. Bizim olgumuzda da ultrasonografide santralinde kistik odaklar içeren solid lezyon ve MR görüntülemeye periferinde belirgin vaskülarizasyonun olduğu ortası nekrotik kitle izlendi.

Makroskobik olarak ortalama 10 cm çapında düzgün sınırlı, sarı renkte, yer yer ödemli ve kistik alanların görüldüğü solid kitleler şeklinde görülürler¹⁵. SST overin diğer stromal tümörlerine göre karakteristik histopatolojik özelliklere sahiptir. Bu tümörler kollajenöz ve ödemli hiposellüler alanlar ile hipersellüler alanların oluşturduğu psödotobüler patern ile hemanjioperistomatöz görünümde bazıları dallanan ince duvarlı belirgin vasküler proliferasyon içerir. Hipersellüler alanlarda vakuolize sitoplazmalı yuvarlak poligonal luteinize teka hücreleri ile daha az oranda fibroblast benzeri kollajen üreten işi hücrelerden oluşan iki hücre tipi izlenir. Mitoz nadirdir⁶. Bizim olgumuzda tümör 11,5 cm çapında olup benzer histopatolojik görünüme sahiptir.

Histopatolojik olarak ayırıcı tanıda tekom, fibrom, Krukenberg tümörü ve masif ovarian ödem yer alır. Fibrom ve tekom genellikle ileri yaş kadınlarda görülür ve lobulasyon paterni fibromlarda görülmez. Tekomlarda ise genellikle tek tip luteinize hücreler ve hyalen plaklar izlenir. Krukenberg tümörü taklit eden taşlı yüzük benzeri hücre varlığında epitelyal belirteçler ve müsin negatifliği ayırıcı tanıda önemli role sahiptir.

İmmunohistokimyasal olarak tümör hücreleri özellikle luteinize hücreler kalretinin pozitifdir. İnhibin, Desmin, SMA, Vimentin, CD10, östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) ile de pozitiflik görülebilir ancak epitelyal markerlar negatiftir¹⁶. Bizim olgumuzda da inhibin, CD99, SMA ve kalretinin ile fokal pozitiflik izlendi. Park ve ark.'larının SST'de TFE3 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmalarında %77.8 oranında orta ve şiddetli, %22,2 oranında vakada hafif TFE3 ekspresyonu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada luteinize tekom ve fibrom vakalarının hiçbirinde TFE3 ekspresyonu izlenmemiştir¹⁷.

Bizim hastamızda olduğu gibi cinsiyet değiştirme istemi olan hastalarda ayrıntılı psikiyatrik ve jinekolojik muayene ile hormon profili değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Hastamızda tedavi öncesi hormonal anormallik saptanmadı ancak bu gibi olgularda sklerozan stromal tumor gibi virilizan over tümörleri de akılda tutulmalı ve dışlanmalıdır.

Radyolojik olarak genellikle malign tümörler ile karışabilen SST'nin benign biyolojik davranışa sahip bir tümör olması ve konservatif cerrahinin gerekli olduğu genç hastalarda görülmesi nedeniyle intraoperatif patolojik tanısının doğru verilmesi hasta yönetimi açısından oldukça önemlidir.

Kaynaklar

1. Atram M, Anshu, Sharma S, Gangane N. Sclerosing stromal tumor of the ovary. *Obstet Gynecol Sci*. 2014;57(5):405-8.
2. Chalvardjian A, Scully RE. Sclerosing stromal tumors of the ovary. *Cancer* 1973;31:664-70.
3. Furukawa S, Kanno K, Kojima M, Ohara M, Soeda S, Suzuki S, Watanabe T, Nishiyama H, Honda T, Fujimori K. Sclerosing stromal tumor of the ovary treated with 2-incision total laparoscopic cystectomy. *Int J Surg Case Rep*. 2015; 9: 72-74.
4. Youm HS, Cha DS, Han KH, Park EY, Hyon NN, Chong Y. A case of huge sclerosing stromal tumor of the ovary weighing 10 kg in a 71-year-old postmenopausal woman. *J Gynecol Oncol*. 2008;19(4):270-4.
5. Kaygusuz EI, Cesur S, Cetiner H, et al. Sclerosing Stromal Tumour in Young Women: Clinicopathologic and Immunohistochemical Spectrum. *J Clin Diagn Res*. 2013 Sep; 7(9): 1932-5.
6. McCluggage WG, Kiyokawa T, Staats PN, Young RH. Sex cord-stromal tumours-pure stromal tumours: Sclerosing Adenosis In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH eds. *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Lyon, France: IARC Press, 2014(4):46-7.

7. Marelli G, Carinelli S, Mariani A, Frigerio L, Ferrari A. Sclerosing stromal tumor of the ovary. Report of eight cases and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1998 Jan;76(1):85-9.
8. Lee CM, Lim S, Cho HY, Lee JS, Shin JW. Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary in Postmenopausal Women: A Report of Two Cases. *J Menopausal Med.* 2015;21(2):115-9.
9. Squillaro AI1, Zhou S2, Thomas SM3,4, Kim ES1,5. A 10-Month-Old Infant Presenting With Signs of Precocious Puberty Secondary to a Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary in the Absence of Hormonal Elevation. *Pediatr Dev Pathol.* 2018 Dec 21:1093526618819605. doi: 10.1177/1093526618819605.
10. Ozdemir O, Sarı ME, Sen E, Kurt A, Ileri AB, Atalay CR. Sclerosing stromal tumour of the ovary: A case report and the review of literature. *Niger Med J.* 2014;55(5):432-7.
11. Khanna M, Khanna A, Manjari M. Sclerosing stromal tumor of ovary: a case report. *Case Rep Pathol.* 2012;2012:592836.
12. Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Najib FS, Namazi N. Different Presentations of Five Rare Cases of Sclerosing Stromal Tumor of the Ovary. *Indian J Surg Oncol.* 2018 Dec;9(4):581-584.
13. Park SM, Kim YN, Woo YJ, et al. A sclerosing stromal tumor of the ovary with masculinization in a premenarchal girl. *Korean J Pediatr.* 2011;54(5):224-7.
14. Naidu A, Chung B, Simon M, Marshall I. Bilateral Sclerosing Stromal Ovarian Tumor in an Adolescent. *Case Rep Radiol.* 2015;2015:271394.
15. Jaime Prat. Ovarian Sex Cord–Stromal and Steroid Cell Tumors: Sclerosing Stromal Tumor In: Mutter GL, Prat J eds. *Pathology of The Female Reproductive Tract.* Elsevier, 2014 (3);654-5.
16. Lim GSD, Oliva E. Sex Cord Stromal Tumors of the Ovary: Sclerosing Stromal Tumor In: Soslow RA, Tornos C eds. *Diagnostic Pathology of Ovarian Tumors.* Springer, 2011; 206-7.
17. Park CK, Kim HS. Clinicopathological Characteristics of Ovarian Sclerosing Stromal Tumor with an Emphasis on TFE3 Overexpression. *Anticancer Res.* 2017 Oct;37(10):5441-7.

OLGU BİLDİRİMİ

Nadir Görülen Tuber Kalkanei Kırığı Kaynamama Sonrası Çift Düğme İmplant ile Revizyon Cerrahisi Olgu Sunumu

Gürdal NUSRAN, Ali Osman TAŞOVA, Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Çanakkale.

ÖZET

Tuber kalkanei kopma kırıkları, genellikle indirekt travma sonrası oluşan ve nadir görülen kırıklardır. Osteoporoz ve diyabet, kırık gelişiminde risk faktörleridir. Bunlar, olası yara sorunları nedeniyle erken cerrahi girişim ile tedavi edilmesi gereken kırıklardır. Bu yazıda, kopma kırığı nedeni ile cerrahi tedavi uygulanan ve vida ile tespiti yapılan, takiplerinde osteoporoz, hasta uyumsuzluğu (erken yük verme), yara yeri problemleri nedeniyle sirküler alçı uygulanamaması gibi problemler nedeniyle erken dönemde implant yetmezliği ve kırık fragmanda redüksiyon kaybı gelişmesi üzerine çift düğme implantı ile revizyon cerrahisi yapılan bir olgu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Tüber kalkanei kırığı. Çift düğme implant. Osteoporoz. Travma.

A Case Report of Revision Surgery with a Double Button Implant After a Rare Tuber Kalkanei Fracture Non-Union

ABSTRACT

Avulsion fractures of tuberositas calcanei are rarely seen fractures which usually occur after an indirect trauma. Osteoporosis and diabetes mellitus are the risk factors for fractures. These are the fractures which should be treated by early surgical intervention due to possible scar problems. In this article, implant failure in the early period and loss of reduction in the fracture fragment due to problems such as osteoporosis, patient incompatibility (early weight-bearing), inability to apply circular plaster due to wound site problems, which were surgically treated for rupture fractures and fixed with screws. A case who underwent revision surgery with a double button implant is presented.

Key Words: Tuber kalkanei fracture. Double button implant. Osteoporosis. Trauma.

Tuber kalkanei kopma (avülsiyon) kırıkları, Aşil tendonunun ani kontraksiyonu sonucu gelişen nadir kırıklardır.^{1,2} Kalkaneus kırıkları tüm kırıkların %1.2'sini, tuber kalkanei kopma kırıkları da kalkaneus kırıklarının %1.3-2.7'sini oluşturur.³ Kalkaneus kopma kırığının oluşumunda osteoporoz ve diabetes mellitus önemli risk faktörüdür.⁴ Kadınlarda bu tür kırıkların görülme sıklığının kemik kalitesine bağlı olarak 7.

dekatta arttığı bildirilmiştir.^{5,6} Çoğu kalkaneus kırığı konservatif yöntemlerle tedavi edilirken, cerrahi tedavi gerektiren kırıklarda, yumuşak doku ve yara sorunlarından kaçınmak için cerrahi geciktirilir.⁷ Oysa tuber kalkanei kopma kırıklarında cerrahi tedavinin geciktirilmesi cilt nekrozuna ve yara sorunlarına neden olabilmektedir.⁷ Cerrahi tedavide tespit yöntemleri dikiş, dikiş çapa uygulaması, gergi bandı ve vida ile tespittir.^{5,6,8} Olgumuzda en sık kullanılan 2 vida ile açık redüksiyon ve fiksasyon sonrası kaynamama ve açık yara gelişmesi üzerine literatürde olmayan farklı bir yöntem denenmesi gerekmiştir.

Geliş Tarihi: 12.Kasım.2020
Kabul Tarihi: 15.Aralık.2020

Dr. Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU

Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,
Barbaros, Prof. Dr. Sevim Buluç Sk. No:2, 17110
Merkez/Çanakkale
Tel: 0536 298 01 40
E-posta: gorkemcikrikcioglu@comu.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Gürdal NUSRAN: 0000-0002-6412-012X
Ali Osman TAŞOVA: 0000-0001-9548-8747
Görkem ÇIKRIKÇIOĞLU: 0000-0002-9494-0129

Olgu Sunumu

Altmışdokuz yaşında kadın olgu, aynı seviyeden basit düşme sonrası sağ topuğunda ani ağrı ve şişme yakınması ile acil servise başvurdu. Muayenede sağ topuk arka bölgesinde ödem, ekimoz ve hassasiyet vardı. Hasta sağ ayak parmak ucunda durma hareketini yapamıyordu. Standart radyografide sağ kalkaneusun arkasında tek parça, ayrılmış kopma kırığı saptan-

dı (Şekil 1). Olgunun öyküsünde multipl skleroz ve hipertansiyon dışında ek hastalık yoktu. Olgu, ek sistemik hastalıkları ve antikoagülan kullanımı nedeniyle yatışının 4. gününde opere edildi. Arka dış cilt insizyonu ile girilerek kırık parça redükte edildi ve iki adet spongiöz vida yardımı ile tespit uygulandı (Şekil 2). Ameliyat sırasında Aşil tendonu da değerlendirildi ve sağlam olduğu görüldü. Ameliyat sonrası ayak ekin pozisyonunda iken kısa bacak atel alçıya alındı. Antikoagülan kullanımı nedeniyle preop ciddi hematomu ve yara yerinde ekimoz olması nedeniyle sirküler alçı uygulanmadı. İkinci hafta kontrolünde yapılan muayenede yara yerinde açılma (Şekil 4) ve kırık redüksiyonunun bozulduğu tespit edildi (Şekil 5). Hastaya tekrar cerrahi planlandı. Ameliyat sırasında kalkaneusda bulunan vidalar çıkartıldı. Çift düğme implantı (2 adet passing pin ve 2 adet askı asansör sistemi), eski vida deliklerinden gönderilerek kırık fiksasyonu sağlamak için kullanıldı (Şekil 6,7). Preop Plastik ve Rekonstruktif cerrahi görüşü alındı, kırık fiksasyonu sonrasında plastik cerrahi tarafından hastaya Rotasyonel flep uygulandı. Yara yeri problemleri nedeniyle sirküler alçı yapılamayan hastaya kısa bacak alçı atel uygulandı. İkişer haftalık aralıklarla ekinden nötral pozisyona doğru düzeltmeler uygulanarak altı hafta alçı atel uygulamasına devam edildi. Altıncı haftada alçı sonlandırıldı, ayak bileği egzersizlerine başlandı ve 8. haftada olgunun yük vererek yürümesine izin verildi. Olgunun ameliyat sonrası 3. ay kontrolünde klinik (Şekil 8) ve radyolojik görünümünün çok iyi olduğu görüldü (Şekil 9,10).



Şekil 2:
Ameliyat sonrası 1.gün AP grafi



Şekil 1:
Ameliyat öncesi lateral grafi



Şekil 3:
Ameliyat sonrası 1.gün lateral grafi

Tuber Kalkanei Kırığı Revizyon Cerrahisi



Şekil 4:
Ameliyat sonrası 2.hafta yara yeri ve ekspozite vida



Şekil 5:
Ameliyat sonrası 2.hafta lateral grafi



Şekil 6:
Revizyon ameliyatı sonrası 1.gün AP grafi



Şekil 7:
Revizyon ameliyatı sonrası 1.gün lateral grafi



Şekil 8:
Revizyon ameliyatı sonrası 3.ay flep uygulaması
sonrası iyileşen yara yeri



Şekil 9:
Revizyon ameliyatı 3. ay oblik grafi



Şekil 10:
Revizyon ameliyatı sonrası 3. ay lateral grafi

Tartışma ve Sonuç

Tuber kalkanei kopma kırıkları çok nadir görülen kırıklardır.^{1,3,8} Osteoporoz ve diabetes mellituslu hastalarda, özellikle 70 yaş ve üstü kadınlarda minör travma sonrası gelişebilir.⁴⁻⁶ Olgumuz erişkin bir kadın hasta idi ve risk grubunda yer almaktaydı. Kopma kırıkları, olgumuzda da olduğu gibi klasik olarak ayak üzerine düşme sonucu dorsifleksiyon ve Aşil tendonunun ani kontraksiyonu sonucu oluşur, direkt travma

ise daha az sıklıkla görülen nadir bir nedendir.^{1-3,9} Kalkaneus kopma kırıkları ilk olarak 1843 yılında Malgaigne tarafından tanımlanmıştır.¹⁰ Eski yayınlarda, Aşil tendonu yapışma yerinin daha proksimalinden olan tuber kırıkları (beak fracture) ve yapışma yerini içeren kopma kırıkları olarak iki farklı tip kırık tanımlanmıştır.³ Bu iki kırığın Aşil tendonunun farklı yapışma yerlerinden kaynaklanan aynı kırık olduğu düşünülmektedir.^{11,12} Olgumuzda kırık Aşil tendonu yapışma yerini içermekteydi. Tuber kalkanei kopma kırıklarının tanısında standart radyografi ve bilgisayarlı tomografiden yararlanılır. Bilgisayarlı tomografi, kırık tipini ve büyüklüğünü belirlemede, uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde yararlıdır.^{3,6} Tuber kalkanei kopma kırıklarında tedavi seçimi olgunun yaşına, sağlık durumuna, fonksiyonel kapasitesine ve kırığın ayrılma derecesine göre değişmektedir. Ayrılmamış veya 1 cm'den az ayrılmış kırıklarda fonksiyonel bot veya ekin pozisyonda alçı tedavisiyle tatminkar sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.⁵ Olgumuzda olduğu gibi Aşil tendonu yapışma yerini içeren ve 1 cm'den fazla ayrılmış kırıklar cerrahi olarak tedavi edilmelidir. Kalkaneus tüberkülü bölgesinde kan dolaşımı zayıf ve cilt ince olduğundan, dolaşım bozulmadan ve cilt sorunları gelişmeden erken cerrahi girişim önerilir.⁷ Ancak hastamızın ek sistemik problemleri ve antikoagülan kullanımı nedeniyle cerrahisi yatışının 4. gününde yapılabildi. Anatomik reduksiyon ve erken mobilizasyon cerrahi tedavinin avantajlarıdır.¹ Cerrahi tedavide tespit yöntemleri dikiş, dikiş çapa uygulaması, gergi bandı ve vida ile tespittir.^{5,6,8} Biz de olgumuzda ilk cerrahide vida ile tespit yöntemini kullandık. Kırık parçada olası rotasyonel hareketi engellemek ve daha sağlam tespit için 2 adet vida kullanıldı. Postop 2 hafta takibinde vidaların pull out olduğu kırığın deplase olduğu tespit edildi. Kırık fragmanın küçük parça olması ve daha önce 2 adet vida (4.5 mm) uygulanması nedeniyle ve Plastik cerrahi tarafından yara yeri için flep düşünüldüğünden dolayı kırık parçanın fiksasyonu için implant seçiminde özellikle ön - arka çapraz bağ ve genel olarak bağ tendon cerrahisinde kullanılan çift düğme implatı (askı asansör ve passing pin) kullanıldı. Eski vida deliklerinden uygulanan 2 adet implant vaka sırasında değerlendirildiğinde kırık hattında stabilite sağladığı görüldü.

Tuber kalkanei kopma kırıkları nadir görülen, erken cerrahi girişim ile tedavi edilmesi gereken kırıklardır. Osteoporoz, hasta uyumsuzluğu (erken yük verme), yara yeri problemleri nedeniyle sirküler alçı uygulanamaması vida ile stabil tespit sonrasında erken dönemde implant yetmezliği ve kırık fragmanda reduksiyon kaybına sebep olabilmektedir. Bu durumda seçilmesi gereken implant özellikle 2 adet vida (4.5 mm) ile daha önce tespit yapılmış ve pull out sırasında kemik defekti oluşan küçük kırık fragmana zarar vermeden stabil anatomik reduksiyonu sağlaması gerekmektedir. Osteoporotik kalkaneusa çapa ve dikiş yöntemlerinin yetersiz stabilizasyon sağlaması, tekrar

Tuber Kalkanei Kırığı Revizyon Cerrahisi

vida ile stabilizasyon ise kırık parçada oluşan kemik defektine ve kırık parçadaki kemik rezervinin az olması nedeniyle, gergi bandı mevcut yara yeri problemimiz ve uygulanacak flep nedeniyle revizyon vakamızda tercih edilmemiştir. Askı asansör sistemi daha önce ki vida deliklerinden (yeni kanal oluşturmadan) bikortikal tutunmayı sağlayarak yeterli stabiliteyi sağlamıştır. Sonuç olarak revizyon cerrahisi gerektiren özellikle osteoporotik, yara yeri problemi olan tuber kalkanei kırıklarında implant seçiminin önemli olduğunu ve çift düğme implantının kullanılabilceğini düşünüyoruz.

Kaynaklar

1. Gürkan İ, Atalar H, Kınık H, Mergen E. Kalkaneal tuberositasın avulsiyon kırığı (Olgu Sunumu). *Eklem Hastalık Cerrahisi* 1999;10:211-3.
2. Heckman JD. Fractures and dislocations of foot. In: Rockwood C, Gren D, editors. *Fractures in adults*. Vol 2, Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996. p. 2325-54.
3. Radzilani M, D'Alton E, Golele RG. Avulsion fracture of the calcaneal tubosity: A soft tissue complication from delayed treatment. *The Foot and Ankle Online Journal* 2010.
4. Hedlund LJ, Maki DD, Griffiths HJ. Calcaneal fractures in diabetic patients. *J Diabetes Complications* 1998;12:81-7.
5. Robb CA, Davies MB. A new technique for fixation of calcaneal tuberosity avulsion fractures. *Foot Ankle Surg* 2003;9:221-4.
6. Squires B, Allen PE, Livingstone J, Atkins RM. Fractures of the tuberosity of the calcaneus. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83:55-61.
7. Hess M, Booth B, Laughlin RT. Calcaneal avulsion fractures: complications from delayed treatment. *Am J Emerg Med* 2008;26:254.e1-4. doi: 10.1016/j.ajem.2007.04.033.
8. Beavis RC, Rourke K, Court-Brown C. Avulsion fracture of the calcaneal tuberosity: a case report and literature review. *Foot Ankle Int* 2008;29:863-6. doi: 10.3113/FAL2008.0000.
9. Lyngstadaas S. Treatment of avulsion fractures of the tuber calcanei. *Acta Chir Scand* 1971;137:579-81.
10. Schepers T, den Hartog D, Ginai AZ, Patka P. Posterior capsular avulsion fracture of the calcaneus: an uncommon avulsion fracture. *J Foot Ankle Surg* 2007;46:409-10.
11. Lowy M. Avulsion fractures of the calcaneus. *J Bone Joint Surg [Br]* 1969;51:494-7.
12. Protheroe K. Avulsion fractures of the calcaneus. *J Bone Joint Surg [Br]* 1969;51:118-22.

DERLEME

Anatomi Bilgisini Değerlendirmede Kullanılan Uygulama Sınavları

Senem TURAN ÖZDEMİR¹, Meriç YILDIZ YILMAZ^{1,2}

¹ Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa.

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Anatomi, Bursa.

ÖZET

Anatomi mezuniyet öncesi Tıp Eğitimi müfredatının önemli bir ayağıdır. Anatomi öğretme-öğrenme çıktılarının değerlendirilmesi süreci, bu temel bilim disiplini geniş bir konu olduğundan karmaşık bir iştir. Uygulamada kurumlar arası farklılıklar olmakla birlikte ölçme ve değerlendirme temel olarak üç alanı içerir: teorik bilgi, pratik bilgi ve klinik bilgi. Bu derlemede anatomi pratik bilgisinin ölçülmesinde kullanılan belli başlı uygulama sınav tipleri hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Anatomi. Değerlendirme. Sınav. Uygulama Sınavı.

Practical Exams Used in Evaluation of Anatomic Knowledge

ABSTRACT

Anatomy is an essential pillar of the Medical Education curriculum before graduation. Evaluating anatomy teaching-learning outcomes is a complex task, as anatomy is a broad and fundamental science discipline. Inter-institutional differences in practice, measurement, and evaluation mainly involve three areas: theoretical knowledge, practical knowledge, and clinical expertise. This review tried to give information about the main types of practice exams widely used to measure anatomy practical knowledge.

Key Words: Anatomy. Evaluation. Exam. Practical Examination.

Anatomi, Tıp Fakültesi'nde klinik öncesi müfredatının ana bileşeni olarak öğretilmektedir¹. Tıp öğrencilerine lisans eğitiminde öğretilen bir temel bilim disiplini olan anatomi, kapsamlı bir konudur ve öğretme-öğrenme çıktılarının değerlendirme süreci karmaşık bir iştir. Değerlendirme üç alanı içerir: teorik bilgi, pratik bilgi ve klinik bilgi¹. Anatomi bilgisini (öğrenme çıktılarını) değerlendirme yazılı, sözlü ve pratik yaklaşımların bir karışımı şeklinde gerçekleştirilir²⁻⁴. Yazılı sınavlarda klinik veya fonksiyonel bağlamları içeren temel anatomi bilgisi değerlendirilir. Bunlar genellikle çoktan seçmeli sorular, genişletilmiş eşleştirme soruları ve kısa cevaplı sorulardan oluşmaktadır.

Rowland, Ahmed, Davies ve ark. anatomi değerlendirme yöntemlerinin 1990'larda pratik temelli sınavlardan, daha teorik bilgiye dayalı sınavlara dönüştüğünü ifade etmişlerdir³. Bununla birlikte anatomi bilgisinin pratik yöntemler ile değerlendirilmesi yönünde güçlü öneriler vardır³. Son çalışmalar, pratik anatomi bilgisini beklenen öğrenme çıktılarına göre değerlendirmeyi önermektedir.

Anatominin pratik (uygulamalı eğitim) kısmının değerlendirilmesinde kadavra veya piyesler üzerinde işaretleyiciler kullanılarak gerçekleştirilen klasik spot testler, bilgisayar destekli spot testler, web-tabanlı laboratuvar sınavları, nesnel yapılandırılmış uygulama sınavları (Objective Structure Practical Examination=OSPE), nesnel yapılandırılmış klinik sınavlar (Objective Structure Clinical Examination=OSCE) ve sözlü sınavlar kullanılan farklı yöntemlerdir²⁻⁹. En sık klasik spot test ile Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları (NYUS) kullanılmaktadır²⁻⁹. Pratik sınavlar kadavra diseksiyonları ve plastik modeller üzerinde gross üç boyutlu oluşumlar ile öğrencilerin klinik ve fonksiyonel anatomik bilgileri ilişkilendirebilme yeteneklerini test etmektedir²⁻¹⁰. Buna ek olarak bu sınavlar, yazılı sınavlar gibi, radyolojik görüntüler, kesitsel görüntüler, yüzeysel anatomi ve laboratuvar araştırmaları üzerinden çekirdek anatomik bilgileri ilişkilendirme yeteneğini test edebilmektedir.

Geliş Tarihi: 24. Temmuz.2020
Kabul Tarihi: 27. Ekim.2020

Dr. Meriç YILDIZ YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim Araştırma Hastanesi, Anatomi,
Bursa.
Tel: 0544 690 40 34
E-posta: mericyildiz@uludag.edu.tr

Yazarların ORCID ID Bilgisi:

Senem TURAN ÖZDEMİR: 0000-0003-1769-7484
Meriç YILDIZ YILMAZ: 0000-0002-0407-3608

Anatomi uygulama sınavlarının Bloom taksonomisindeki yüksek bilişsel yetilerin değerlendirilebilmesine olanak sağlayacak şekilde iyileştirilmesi gereği ve ayrıca tıp müfredatı değişiklikleri ile uyumlu hale getirilmesi hususları üzerinde durulan konulardır. Bu derlemede anatomi pratik bilgisinin değerlendirilmesinde kullanılan belli başlı uygulama sınav şekilleri hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Geleneksel Spot Testler

Spot testler, pratik anatomi bilgisini test etmek için kullanılan en yaygın geleneksel değerlendirme yöntemlerinden biridir⁵⁻⁷. Öğrencilerin pratik anatomik bilgisi, anatomik oluşumları gösteren işaretleyiciler (oklar, iğneler veya etiketler) kullanılarak değerlendirilmektedir. İşaretli anatomik yapının tanınması anatomi öğrenme yolculuğunda önemlidir⁷. Bir spot test, genellikle 20 ila 30 ayrı istasyondan oluşmakta; her istasyonda öğrencilerden sınav kağıdına kemik, kas, sinir veya damar gibi işaretli oluşumları tanımlamaları istenmektedir. İstasyonda ayrıca işlevleri, oluşumlar arasındaki ilişki veya klinik önemi gibi ek bir soru da sorulabilmektedir. Genellikle her istasyon bir dakika ve her soru 30 saniye sürer. Spot sınavlarda istasyon sayısı, istasyon başına düşen soru sayısı ve verilen süre uygulayıcıların fiziki alt yapısı, mevcut öğrenci sayısı gibi etmenlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilmektedir^{6,7}.

Pratik anatomi bilgisini değerlendirmede kullanılan spot testlerin avantajları ve dezavantajları hakkında tartışmalar vardır^{5,7,10}. Gerçek insan örneklerinin kullanılması (kadavra, piyes), üç boyutlu kavrama ve oluşumların birbirleriyle ilişkisinin incelenmesi, oluşumların ayırt edilmesi, benzer yapıları ve anatomik varyasyonları tanıma gibi özellikler spot testlerin avantajlı yönleri olarak belirtilmektedir. Bu yöntem öğrencilerin uzaysal kavramasının değerlendirilmesine yardımcı olmakta, öğrencilerin oluşumlardaki anatomik ilişkiyi kurmalarına ve benzer yapıda olan anatomik varyasyonları ayırt etmelerine yardımcı olmaktadır. Ayrıca spot testler, görüntüler kullanılarak uygulamalı klinik anatomi bilgisini değerlendirmek için de kullanılabilir. Yine maketler üzerinden de işaretli yapının tanınması şeklinde gerçekleştirilebilmektedir. Spot testlerin genel özellikleri şu şekilde özetlenmiştir⁷.

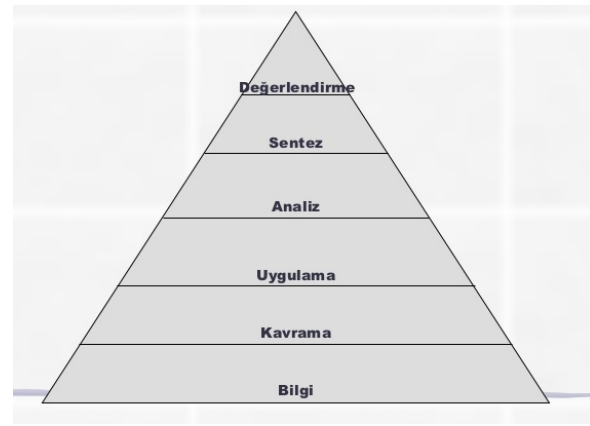
Spot Testin Genel Özellikleri:

- Klinik pratikte önemi olan gerçek insan örneklerini içerir.
- 3 boyutlu uzaysal anlamayı test eder.
- Öğrencilerin cerrahi müdahalelerde önemli olan oluşumların birbirleriyle ilişkisini anlamasını test eder.

- Klinik pratikte önemli damar ve sinir gibi benzer oluşumları ayırt edebilme yeteneğini test edebilir.
- Klinik görüntülemelerde teşhis ve tedavide önemli olan anatomik varyasyonların önemini test etmek için kullanılabilir.

Öğrencinin klasik olarak sorulan işaretli yapıyı tanımlaması sonrasında, oluşumun fonksiyonunu yazınız veya kasın proksimal tutunma yerini yazınız gibi ilave bir soruya daha yanıt vermek durumunda kaldığı uygulama sınavları Steeplechase (engelli yarışlar) sınavları olarak tanımlanmakta ve klasik spot testin bir versiyonu olarak kabul edilmektedir¹¹.

Geleneksel spot testleri, Bloom'un Taksonomisinin sadece ilk iki öğrenme alanını: "hatırlama ve anlama"yı değerlendirmekle eleştirilmektedir (Şekil 1)^{5,7}:

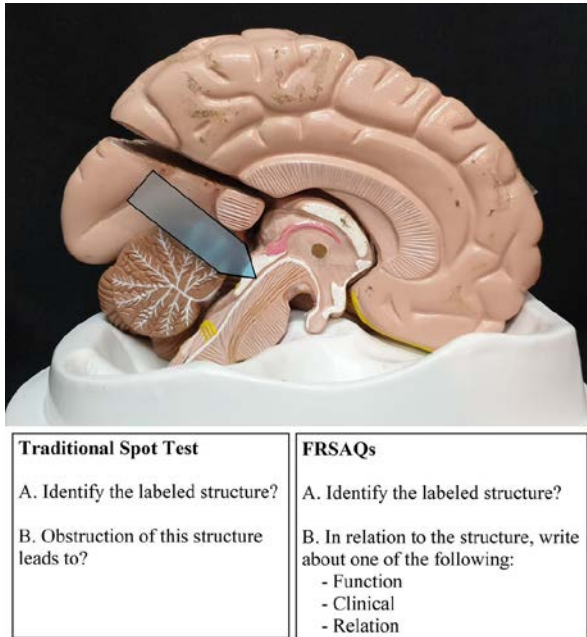


Şekil 1: Bloom taksonomisi öğrenme alanları.

Bloom ve arkadaşları farklı düzeylerden oluşan 3 farklı hedef alanı belirlemişlerdir. Bunlar; Bilişsel Alan= Zihinsel öğrenmenin çoğunlukta olduğu ve zihinsel becerilerin geliştirildiği alandır. Duyuşsal Alan= Hoşlanma, saygı, tutum, takdir, değer ve duygular konusunda hedefler içeren alandır. Psikomotor Alan= Uygulama ve manipülasyon gibi fiziksel faaliyetlerde kasların kullanımını ve koordinasyonunu gerektiren becerilerden oluşan alandır. Spot test, temel olarak hatırlamaya dayalı olduğu, düşük bilgi seviyesini ölçtüğü ve dersin öğrenme hedeflerinden uzaklaştığı savından dolayı eleştirilmektedir. Bu nedenle, pratik anatomi bilgisinin değerlendirilmesini iyileştirmek için literatürde farklı spot test versiyonları ortaya konmuştur^{9,12,13}. Geleneksel işaretleme sınavları, sadece öğrencinin bilgisini test etmek olarak tanımlanmıştır⁵. Zaman içinde sadece oluşumların basit bir şekilde tanımlanması dışında, yüksek öğrenme sistematiğini test etmek için geliştirildiği açıktır. Bunda literatürde tanımlanan üç farklı öğrenen profili etkin olmuştur: Yüzeysel öğrenen, derin öğrenen ve stratejik öğrenen¹⁴. Tirpude, Gaikwad, Tirpude, Jain ve Bora ortaya çıkan müfredat değişikliklerine uygun şekilde geleneksel spot testlerin daha yüksek taksonomi içerecek şekilde yeniden tasarlanmasını önermişlerdir⁹.

Spot Testin Yeni Versiyonları

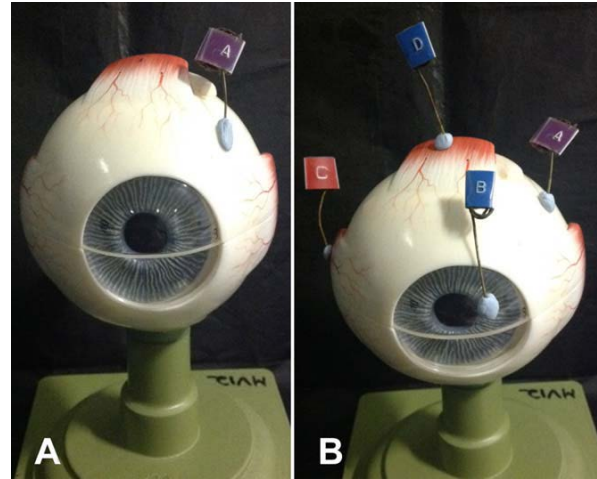
Anatomi pratik bilgisinin değerlendirilmesini iyileştirmeye yönelik olarak literatürde farklı spot test versiyonları ortaya konmuştur. Altı basamağı tanımlanan Bloom taksonomisinin üst seviyelerde yer alan yetilerin öğrencilere kazandırılması gereği bu arayışların kaynağını oluşturmaktadır^{9,12,13,15}. Bu yeni sınavlar yüksek bilgi düzeyini ölçmeye yönelik testler ve mevcut uygulama sınav yönteminin iyileştirilmesine dayanan gayretlerdir. Spot testin orijinal versiyonunun korunması yanında yani “oluşumun adını yazınız” şeklinde yapıyı tanımlamaya yönelik soruların yanı sıra “açık uçlu kısa cevaplı sorular” gibi farklı formatta soruların eklenmesi ile Bloom taksonomisinin üst seviyelerdeki yetilerinin kazandırılması literatürde spot testin farklı versiyonu olarak sunulmuştur. İşaret edilen yapının tanınması sonrasında yapıyla ilişkili ilave sorular yöneltilmektedir. Örneğin; işaretli damarın isminin yazılmasından sonra, damarın orijini, beslediği alan veya klinik önemi gibi (Şekil 2).



Şekil 2:

A: Geleneksel spot test soru örneği. B: Spot testin yeni versiyonuna ait soru örneği. Alraddadi ve arkadaşlarının, *Surgical and Radiologic Anatomy* dergisinde 2020'de yayınlanan “Introducing free response short answer questions in anatomy spot tests: experiment study.” isimli makalesinden aynen alınmıştır.

Literatürde Akıllı Anatomi Spot Sınavları (Intelligent anatomy spotter) şeklinde tanımlanmış ve yine Bloom taksonomisindeki yüksek bilişsel yetilerin kazandırılmasının hedeflendiği sınav şekilleri mevcuttur. Akıllı spot test olarak sunulan bu sınavda klasik spot test (A) ile yeni versiyon spot test (B) soru örneği göz modeli üzerinde gösterilmiştir (Şekil 3).



Şekil 3:

A: Geleneksel spot teste ait soru örneği. B: Yeni versiyon spot test (B) soru örneği. Göz modeli üzerinde işaretlemeler gösterilmiştir. Choudhury ve arkadaşlarının, *Anatomical Science Education* dergisinde 2016'da yayınlanan “The intelligent anatomy spotter: A new approach to incorporate higher levels of Bloom's taxonomy” isimli makalesinden aynen alınmıştır¹².

A: KLASİK SPOT TEST

A ile işaretli yapı ile ilgili olarak 3 soru yöneltilmiştir.

- 1: Yapıyı tanımlayınız (oluşumun adını yazınız).
- 2: Yapının bir fonksiyonunu yazınız.
- 3: Oluşumu delen yapılardan birinin ismini yazınız.

B: SPOT TESTİN YENİ VERSİYONU

Klasik spot testten farklı olarak model üzerinde 4 oluşum işaretlenmiştir (A, B, C, D)

- 1: Lamina cribrosa hangi işaretli yapının zayıf bir parçasıdır? Cevap: A
- 2: Etiketli yapılardan hangisi avasküler bir yapıdır? Cevap: B
- 3: İşaretli yapılardan hangisi ekstraoküler göz kasları için tutunma yeri görevi görür? Cevap A

Sonuç olarak spot testin bu yeni versiyonları Bloom taksonomisinin yüksek seviyelerindeki bilişsel yetileri ölçmeye yönelik olarak, uygulanan klasik yöntemin iyileştirilmesi esasına dayanan sınavlar olarak görülmektedir.

Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları (NYUS) (Objective Structure Practical Examination=OSPE)

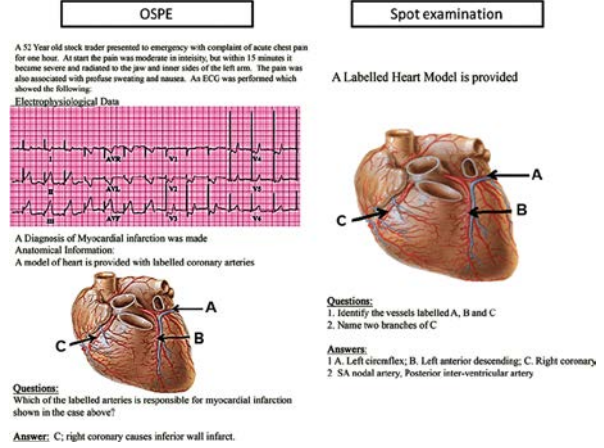
Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları (NYUS), öğrencilerin pratik bilgilerinin değerlendirilmesinde kullanılan çok yönlü, çok amaçlı bir değerlendirme aracıdır. NYUS, Harden ve ark. tarafından 1975'te ve

1979'da tarif edilen Nesnel Yapılandırılmış Klinik Sınav (Objective Structure Clinical Examination=OSCE)'la aynı kökten gelmektedir. NYUS yeterliliği, klinik becerileri ve kognitif bilgiyi tatmin edici bir şekilde standart olarak değerlendirme şekli olarak ifade edilmektedir^{5,6,8,15}. NYUS, tıp müfredatının ilk aşamasında pratik veya laboratuvar temelli temel bilimleri değerlendirmede popüler bir yöntemdir¹⁶. Tıp müfredatının klinik öncesi aşamasında öğrencilerin anatomi laboratuvarı becerilerini değerlendirmek için kullanılan bir araç olan NYUS, ilk olarak Nayar, Malik, Bijlani tarafından fizyoloji dersindeki öğrencilerin pratik becerilerini değerlendirmek için kullanılmıştır¹⁷. NYUS genellikle belirli bir hedef etrafında tasarlanmış birden fazla istasyonla uygulanmaktadır^{5,6,8}. NYUS kapsamında test edilen hedefler arasında daha yüksek bilişsel ve psikomotor beceriler bulunmaktadır. NYUS 'nın normal işleyişi, temel hedefi belirlemek ve ardından bilişsel ve psikomotor düzeyleri değerlendirmekle başlamaktadır^{5,6}. Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları, yapının sadece isminin hatırlanmasının sağlandığı klasik spot testin ötesinde bir uygulama değerlendirme şekli olarak kabul edilmektedir^{5,6,15}. Sıklıkla iki aşamalı olarak kurgulanan bu sınavlarda öğrencilere birinci istasyonda klasik olarak bir anatomik yapının tanımlanması şeklinde soru yöneltilirken, ikinci istasyonda klinik ile ilişkilendirilmiş bir soru yöneltilmektedir.

Spot testler ile Nesnel yapılandırılmış Uygulama Sınavları pek çok fakültede temel bilimler disiplinlerinde kullanılmakla beraber, bu iki uygulama arasındaki farklılıklar tam olarak bilinmemektedir. Şekil 4 de iki sınava dair soru örneği sunulmuş ve Tablo I de bu iki uygulama sınav yöntemi arasındaki farklar özetlenmiştir⁵.

Tablo I. Spot Sınavlar ile Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları arasındaki farklar:

Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları	Spot Sınavlar
Bir istasyonda belirli bir amaç test edilmektedir.	Multiple ve çoğunlukla ilişkisiz oluşumlar bir istasyonda test edilir. Örn; m. pectoralis major ile v. saphena magna gibi.
İleri seviye bilginin değerlendirildiği beyin alanları test edilir.	Daha düşük seviyede bilginin değerlendirildiği beyin alanları test edilmektedir.
Kadavra prosectionları ve modellerdeki oluşumların tanımlanması ve oluşumu klinik ve laboratuvar verileriyle ilişkilendirebilme yeteneği test edilir.	Kadavra ve modellerdeki oluşumların tanımlanması test edilir.
Radyolojik görüntülerdeki yapıları tanımlama ve hastalığın klinik yönleri ile ilişkilendirme becerisi test edilir.	Radyolojik görüntülerdeki oluşumların tanımlanması test edilir.
İstasyonlar multidisipliner ve entegre bir sınav sağlayacak şekilde düzenlenmiştir	Bilgi tek disiplin, düzende test edilir.
Her soru/istasyon, sınav tasarımının amaçlarına uygun olarak yerleştirilmiştir.	Sorular/istasyonlar, entegre dersin amaçlarına uygun olmasına gerek olmadan rastgele dağıtılmıştır.



Şekil 4:

Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları (OSPE/NYUS) ile Spot sınavlara ait soru örnekleri. Yağınuddin ve arkadaşlarının, *Anatomical Science Education* dergisinde 2013'te yayınlanmış "What is an objective structured practical examination in anatomy?" isimli makalesinden aynen alınmıştır (5)

Nesnel Yapılandırılmış Klinik Sınavlar

(Objective Structure Clinical Examination=OSCE),

Bu sınavlar daha çok klinik staj döneminde kullanılan sınavlardır. Bu sınavlarda öğrencilerin değerlendirildiği pek çok istasyon bulunmaktadır^{5,6,10,15}. Bu istasyonlar işlem istasyonları ve soru istasyonları olarak iki gruptur. İşlem istasyonlarında iletişim, fizik muayene, tıbbi girişim, laboratuvar ve diğer bölümler yer almaktadır; soru istasyonlarında ise klinik akıl yürütme işlemi uygulanmaktadır. Öğrencilerin klinik becerilerinin ve pratiklerinin değerlendirildiği bu sınavlarda standart veya simüle hastalardan (özel olarak yetiştirilmiş hastalar/kişiler) yararlanılmakta ve her bir istasyona 5-30 dakikalık süreler ayrılmaktadır. OSPE ve OSCE arasındaki farklar Tablo II'de gösterilmiştir.

Entegre Anatomi Pratik Sınavı

(The Integrated Anatomy Practical Paper)

Bu sınavlar, günümüzde Anatomi Eğitimi için sağlam bir değerlendirme yöntemi olarak görülmektedir⁷. Entegre anatomi pratik sınavı (IAPP) eski "işaretleme"nin ve nesnel yapılandırılmış klinik sınavın hibriti bir sınav olarak sunulmaktadır⁷. Klinikle birlikte daha yüksek taksonominin değerlendirilebildiği ve diğer disiplinlerle iyi entegre olduğu gösterilmiştir⁷. Önemli olarak, IAPP'nin güvenilir ve pratik olduğu gösterilmiştir. Bu sınav formatı entegre bir değerlendirme şekli üretmek için anatomi bilgisini değerlendirmeyi diğer ana konularla (fizyoloji, patoloji, klinik anatomi vb.) birleştirmeyi öngörmektedir⁷. "Entegre Anatomi Uygulama Sınavı" olarak adlandırılan bu değerlendirme yönteminin, esas olarak öğrencilerin bilgilerini sınıflandırmadan anatomiye diğer konularla ilişkilendirmelerini zorunlu kılan birçok yararı olduğu vurgulanmıştır⁷. Ayrıca bu sınavlar ile Bloom taksonomi-

Anatomi Uygulama Sınavları

sinde daha yüksek seviyedeki bilişsel yetilerin değerlendirildiği ifade edilmektedir. Entegre anatomi sınavları ile ilgili değerlendirme şekli Tablo III'te gösterilmiştir⁷.

Tablo II. Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları (NYUS/OSPE) ve Amaca Uygun Yapılandırılmış Klinik Sınavlar (OSCE) arasındaki farklar:

Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları	Amaca Uygun Yapılandırılmış Klinik Sınavlar
Kadavra prosectionları ve modellerdeki oluşumların tanımlanması ve oluşumu klinik ve laboratuvar verileriyle ilişkilendirebilme yeteneği test edilir.	Anatomik bilgilerin klinik muayenede kullanılması test edilir. Örn: precordium'un oskültasyonu.
Radyolojik görüntülerdeki yapıları tanımlama ve hastalığın klinik yönleri ile ilişkilendirme becerisi test edilir.	Anatomik bilgilerin klinik bir işlemden kullanılması test eder. Örn: lomber ponksiyon, endotracheal entübasyon vb.
İstasyonlar, multidisipliner ve entegre bir sınav sağlayacak şekilde düzenlenmiştir	İstasyonlar, anatomi ile klinik becerileri bütünleştirmek amacıyla düzenlenmiştir.
Kontrol listeleri yoktur.	Kontrol listeleri vardır.
Gözcüler bulunmaktadır.	Bazı istasyonlarda gözcüler bulunmaktadır. (İnteraktif olarak)
Daha az zaman ve istasyon gereklidir.	Daha çok zaman ve istasyon gereklidir.
İleri seviye bilginin değerlendirildiği beyin alanları test edilir.	Bütün psikomotor alanlar test edilir.

Tablo III. 2012 - Dönem 4 Entegre Anatomi Uygulama Sınavı'nda Kullanılan Örnek Sorular:

Disiplin (Bilim Dalı)	Kullanılan Kaynak Materyaller	Soru	Cevap ve Puanlar (m)
Anatomi	Karın arka duvarını gösteren kadavra örneği	"B"deki renal taşın gelen ağrı hangi bölgelere yansır?	Lomber ve inguinal bölge (2 m) T10-L1 (2m) Kural: (1 m) tamamlanmamışsa, (0 m) işaret yoksa
Anatomi	Sagittal kadavra kesiti örneği	Bu bölgeden girildiğinde periton boşluğunun hangi kısmına girilir?	Rectouterine boşluk/ Douglas Pouch'u (2m)
Fizyoloji	Erkek genital sistem modeli	"A" oluşumundan salgılanan sekresyonun iki görevini yazınız.	Asidik vagina'ya karşı alkalın spermin korunmasına yardımcı olur; sperm için enerji, besin sağlar; pıhtılaşmayı önler; spermin transportuna, hareketliliğine yardımcı olur; antibakteriyeldir: sitrik asit; fosfatazlar, çinko içerir. Herhangi biri 2, (1 m) her biri, (2m) maksimum.
Farmakoloji	Sagittal kadavra kesiti örneği	Erken doğumda (24-33 haftalık) "A" noktasındaki kasılmayı önlemek için kullanılan iki ilaç (veya ilaç sınıfını) yazınız.	Beta-2 adrenoseptör agonisti (örn., Salbutamol, terbutalin), (1 m); kalsiyum kanalı antagonisti (örn., nifedipin), (1 m); MgSO4 (1 m); NSAID (örn., İndometasin) veya prostaglandin inhibitörleri (1 m); oksitosin reseptör antagonisti (örn., atosiban), (1 m).
Patoloji	Fotomikrograf (mikroskop altında çekilmiş fotoğraf)	Fotomikrograftaki en olası tanı nedir?	Diyabet (mellitus) (2 m); glomerülo- nefrit (1 m); glomerüloskleroz (0 m).
Uygulamalı Klinik	Fetal kafatası örneği	Canlı bebekte "A" da görülebilen bir klinik belirtiyi yazınız.	Artmış kafa içi basıncı (2 m); dehidratasyon (2 m); hidrosefali (2 m); ve meningitis (2 m).

Bilgisayar Destekli Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavı

(Computer Objective Structure Practical Examination=COSPE)

Bilgisayar ve yazılım teknolojisindeki ilerlemeler, tıp eğitiminde bilgisayarlı sınavın geliştirilmesi ve yönetimi için çeşitli avantajlar sunmaktadır. NYUS 'nın uygulanmasında daha pratik bir yöntem olarak tanımlanan Bilgisayar Destekli Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavı (COSPE) (bilgisayar destekli OSPE) geliştirilmiştir¹⁸. NYUS'nın zaman alıcı oluşu ve daha fazla alan gerektirmesi, gelişen teknolojik olanaklar ile birlikte yenilikçi sınav yaklaşımlarını da beraberinde getirmektedir. Bu yöntem tüm öğrencilerin tek bir seansta değerlendirilmelerine olanak sağlamış, daha az zahmetli ve daha az zaman alan bir sınav olarak, gelecekteki nesnel yapılandırılmış uygulama sınavlarına göre avantajlı olarak değerlendirilmiştir¹⁸. Torke ve ark., NYUS ve Bilgisayar Destekli Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları'nı öğretim üyelerine yaptıkları bir anket çalışması ile karşılaştırmışlardır¹⁹. Çalışmada "5 puanlı Likert ölçeği" kullanılmışlardır ve değerlendirme sonuçları Tablo IV'te gösterilmiştir¹⁹. Anatomi öğretimi, zaman kısıtlamaları, kadvraların sınırlı mevcudiyeti, üç boyutlu modelleme ve bilgisayar destekli öğrenme alanlarındaki teknolojik gelişmeler nedeniyle önemli değişiklikler geçirmektedir. Herhangi bir öğretim programının başarısı, öğrencilerine mevcut sürede maksimum uygulanabilir bilgi ve becerileri kazanmalarına olanak tanıyan bir müfredat planlanmasında yatmaktadır.

Tablo IV. Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları ile Bilgisayar Destekli Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları'nın karşılaştırması:

Değerlendirme Metodu	Ortalama puan	
	Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları	Bilgisayar Destekli Nesnel Yapılandırılmış Uygulama Sınavları
Daha az hantal	1.5	4.6
Daha az zaman almaktadır.	1.5	4.5
Yönetimi kolaydır.	1.6	4.7
Hazırlık öğretim üyesinin daha az zamanını almaktadır.	2.6	4
Bütün sınıf tek tip değerlendirilmektedir.	1.3	5
Her istasyon için zamanı takip etmeye gerek yoktur.	1.5	4.8
Bir soru bankası meydana gelmektedir.	2.8	4.3
Laboratuvar olanaklarına gerek yoktur.	1.1	4.8
Daha az fakülte ve bölüm içi koordinasyon gerektirir.	2.1	4.3
Öğretim üyelerine yapılan ankette derecelendirmeler 5 puanlık Likert ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir (5 kesinlikle katılıyorum ve 1 kesinlikle katılmıyorum).		

Online (Çevrim İçi) Sınavlar

Anatomi eğitimi, sadece öğretme ve öğrenmede değil, değerlendirme formatlarında da modernleşmektedir. Geleneksel "steepchase" sınavlarının yerini çevrimiçi gross anatomi sınavları almaktadır. Bilgisayar tabanlı (çevrimiçi) değerlendirmeler, üçüncü nesil kurumlarda temel bilim ve klinik derslerinde kullanılmaya başlamıştır²⁰. Öğrencilerin çoğu, bilgisayarla uygulanan sınavları "yardımcı", "daha iyi", "eğitici", "verimli", "daha bilgilendirici", "daha az zaman alıcı" ve "daha eğlenceli" olarak tanımlamıştır²⁰. Bilgisayar tabanlı değerlendirmenin avantajları ve dezavantajları, AMEE Guide 39: Online eAssessment'da kapsamlı bir şekilde incelenmiştir²¹.

Gross anatomide pratik sınav yönetiminin birkaç yolu vardır. Kadavralardan elde edilen yüksek çözünürlüklü fotoğraflar kullanılarak çevrimiçi "spotter" gross anatomi uygulama sınavları yapılmaktadır^{22,23}. Elektronik ortamda gerçekleştirilen uygulamalı sınavlardaki ortalama puanın, orijinal sınavdan %20 daha yüksek olduğu ve anatomi pratik sınavını hazırlayan personel için hazırlık süresini önemli ölçüde azalttığı vurgulanmıştır. Daly (2010), Inuwa ve ark. (2011), tıp fakültelerinde kadavraların az olmasının, anatomi "steepchase" çevrimiçi sınavlarının yenilikçi gelişimine yol açtığını bildirmiştir^{22,24}. Pratik anatomi sınavlarının iki farklı türüne yönelik algı ve tutumlar incelendiğinde, geleneksel "steepchase" sınavlara göre çevrimiçi olan daha fazla tercih edilmiştir²⁵. Çevrimiçi sınavı tercih eden öğrencilerin en sık öne sürdüğü iki neden, "zaman yönetimi" ve "iyi örnek kalitesi" olarak belirtilmiştir²⁵.

Çevrimiçi sınavlar WebCTTM ve MoodleTM öğrenme yönetimi yazılımları kullanılarak uygulanmaktadır²⁴. Çevrim içi sınavlarda değerlendirme "objeleri" anatomi öğretimi için mevcut materyallerden oluşturulmuştur. Kadavradan elde edilen fotoğraflar, radyolojik ve parçalanmış örneklerin dijital görüntüleri, soruların hazırlanmasında kaynak olarak kullanılmıştır²⁴. Kas hareketlerini gösteren 30 saniyelik kısa video klipler oluşturulmuş ve bu videolar da sınav materyali olarak kullanılmıştır²⁴. Çevrimiçi görüntüleme için optimize edilen sınav materyalleri daha sonra öğrenme yönetimi yazılımına yüklenmiştir. Çoktan seçmeli veya kısa cevap tipi sorulardan oluşan bir soru bankası oluşturularak değerlendirme nesnelere linke bağlanılmıştır. Yöntemin, kadavranın sürekli bulunmasının imkansız olduğu kurumlar için avantaj sağlayıcı olduğu vurgulanmış; başlangıçta zaman alıcı olsa da sorular çevrimiçi olarak kurulduktan sonra, gelecekte özellikle büyük öğrenci gruplarının olduğu yerlerde kullanımının pratik olacağı belirtilmiştir²⁴. Buna ek olarak çevrimiçi ortamın, görüntü kalitesi, incelemenin psikometrik analizi ve geleneksel "steepchase"

se"e kıyasla hazırlık süresinin kısa olması açısından belirgin avantajlar sunduğu da vurgulanmıştır²⁴.

Sonuç

Anatomi öğretimi üç boyutlu modelleme ve bilgisayar destekli öğrenme alanlarındaki teknolojik gelişmeler, zaman kısıtlılığı ve kadavranın sınırlı bulunabilirliği nedeniyle önemli değişiklikler geçirmektedir. Herhangi bir öğretim programının başarısı, öğrencilerin mümkün olan en kısa sürede uygulanabilir bilgi ve becerileri kazanmalarını sağlayan bir müfredat planlamasında yatmaktadır. Müfredata uygun olarak şekillendirilen ölçme ve değerlendirme yöntemleri temel olarak üç alanı içerir: teorik bilgi, pratik bilgi ve klinik bilgi. Spot test, pratik anatomi bilgisini test etmek için halen pek çok eğitim kurumunda yaygın olarak kullanılan bir değerlendirme şeklidir. Geleneksel kadavra, piyes veya anatomik modeller üzerinde işaretlenen yapının tanınması, değerlendirme aracı olarak yoğun bir şekilde ölçme ve değerlendirmede yerini almaktadır. Bununla beraber ezber dayalı bir yöntem oluşu ve Bloom taksonomisinin sadece ilk iki basamağını test edebildiği eleştirileri nedeniyle, spot testi iyileştirmeye yönelik yeni arayışlar içerisine girilmiştir. Ayrıca artan öğrenci sayıları nedeniyle, bu tür sınavları yapmak için gereken sürenin fazla uzun olması sorunlar arasında görülmektedir. NYUS, anatominin klinik veya fonksiyonel kısmı ile entegre olduğu bir sistemde anatomik bilginin pratik yönlerini değerlendirmek için en etkili araç olmaya devam etmektedir. Bu yöntemi geliştirmek için, bilgisayar destekli OSPE (COSPE) kavramı literatüre girmiştir. Değişen koşullar, artan öğrenci sayıları, uygulama sınavlarına ayrılan uzun zaman, kurumlarda görülen kadavra temini sorunları gibi durumlar uygulama sınavlarında yeni arayışları beraberinde getirmektedir. Yakın zamanda artan öğrenci sayıları, uygulamada kullanılacak örneklerin sınırlı olması gibi nedenlerle teknolojiye ihtiyaç daha da artacak ve uygulama sınavlarının online sınavlar şeklinde planlanması daha çok gündeme gelecek gibi durmaktadır.

Kaynaklar

1. Turney BW. Anatomy in a modern medical curriculum. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89:104-7.
2. Lukić IK, Glunčić V, Katavić V, Petanjek Z, Jalšovec D, Marušić A. Weekly quizzes in extended-matching format as means of monitoring students' progress in gross anatomy. *Ann Anat* 2001;183:575-9.
3. Rowland S, Ahmed K, Davies DC, Ashrafiyan H, Patel V, Darzi A, Paraskeva PA, Athanasiou T. Assessment of anatomical knowledge for clinical practice: perceptions of clinicians and students. *Surg Radiol Anat* 2011;33:263-9.
4. Sagoo MG, Smith CF, Gosden E. Assessment of anatomical knowledge by practical examinations: The effect of question design on student performance. *Anat Sci Educ* 2016;9:446-52.

Anatomi Uygulama Sınavları

5. Yaqinuddin A, Zafar M, Ikram MF, Ganguly P. What is an objective structured practical examination in anatomy? *Anat Sci Educ* 2013;6:125–33.
6. Zafar M, Yaqinuddin A, Ikram F, Ganguly P. Practical Examinations OSPE, OSCE and SPOT. In: Ganguly P (eds). *Education in Anatomical Sciences*. New York: Nova Publishers; 2013. 223-37.
7. Smith CF, McManus B. The integrated anatomy practical paper: A robust assessment method for anatomy education today. *Anat Sci Educ* 2015;8:63–73.
8. Ranjan R, Jain A, Bhujade R. OSPE in anatomy: New dimensions in assesment. *Int J Anat Res* 2016;4(1):1789-94.
9. Tirpude AP, Gaikwad M, Tirpude PA, Jain M, Bora S. Retrospective analysis of prevalent anatomy spotter's examination: an educational audit. *Korean J Med Educ* 2019;31(2):115-24.
10. Schoeman S, Chandratilake M. The anatomy competence score—A new marker for anatomical ability. *Anat Sci Educ* 2012;5:33-40.
11. Chirculescu AR, Chirculescu M, Morris JF. Anatomical teaching for medical students from the perspective of European Union enlargement. *Eur J Anat* 2007;11:63-5.
12. Choudhury B, Gouldsbrough I, Shaw FL. The intelligent anatomy spotter: A new approach to incorporate higher levels of Bloom's taxonomy. *Anat Sci Educ* 2016;9:440–5.
13. Alraddadi A, Khawaji B, Alharbi Y, Agha S, Masuadi E, Magzoub ME. Introducing short answer questions in anatomy spot test. 35th Annual Meeting of American Association of Clinical Anatomists. Atlanta. 2018
14. Newble DI, Entwistle NJ. Learning styles and approaches: implications for medical education. *Med Educ* 1986;20(3):162-75.
15. Choudhury B, Freemont A. Assessment of anatomical knowledge: Approaches taken by higher education institutions. *Clinical Anatomy* 2017;30:290–9.
16. Chakravarty M, Latif NA, Abu-Hijleh MF, Osman M, Dharap AS, Ganguly PK. Assessment of anatomy in a problem-based medical curriculum. *Clin Anat* 2005;18(2):131-6.
17. Nayar U, Malik SL, Bijlani RL. Objective structured practical examination: a new concept in assessment of laboratory exercises in preclinical sciences. *Med Edu* 1986;20(3):204-9.
18. Cherian SB. COSPE in anatomy: An innovative method of evaluation. *Int. J. Adv. Res.* 2017;5(5):325-7.
19. Torke S, Upadhya S, Abraham RR, Ramnarayan K. Computer-assisted objective-structured practical examination: an innovative method of evaluation. *Adv Physiol Educ.* 2006;30(1):48-9.
20. Meyer AJ, Innes SI, Stomski NJ, Armson AJ. Student performance on practical gross anatomy examinations is not affected by assessment modality. *Anat Sci Educ.* 2016;9(2):111-20.
21. Dennick R, Wilkinson S, Purcell N. Online eAssessment: AMEE guide no. 39. *Med Teach.* 2009;31:192–206.
22. Daly FJ. Use of electronic anatomy practical examinations for remediating “at risk” students. *Anat Sci Educ.* 2010;3:46–9.
23. Inuwa IM, Taranikanti V, Al-Rawahy M, Habbal O. Anatomy practical examinations: How does student performance on computerized evaluation compare with the traditional format? *Anat Sci Educ.* 2012;5:27–32.
24. Inuwa IM, Al Rawahy M, Taranikanti V, Habbal O. Anatomy “steepchase” online: Necessity sometimes is the catalyst for innovation. *Anat Sci Educ.* 2011;4:115–8.
25. Inuwa IM, Taranikanti V, Al-Rawahy M, Habbal O. Perceptions and attitudes of medical students towards two methods of assessing practical anatomy knowledge. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2011;11:383–90.

CİLT 46 KONU DİZİNİ

SAYI 1

- Acil Servise Başvuran Akut BiliyerPankreatitli Hastalarda Nötrofil/Lenfosit Oranının İncelenmesi, 43
- Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite, 129
- B12 Vitamini Eksikliğinin Depresyon İle İlişkinin Değerlendirilmesi, 71
- Çocuklarda Herpes Zoster: 55 Olgudan Oluşan Retrospektif bir Çalışma, 59
- Deliryumun Değerlendirilmesinde Sık Kullanılan Ölçüm Araçlarının İncelenmesi, 113
- Diabetes Mellitusun Donuk Omuz Tedavisinde Uygulanan İnterskalen Blok Altında Rehabilitasyon Başarısına Etkisi - Retrospektif Çalışma, 39
- Ekstramedüller Hematopoez Odakları İçeren Uterin Leiomyoma: Olgu Sunumu, 97
- Endonazal Endoskopik İnverted Papillom Cerrahisinde Uludağ Deneyimi, 53
- Farklı Histolojik Boyama Yöntemlerinin Kıkırdak Dokusunda Karşılaştırılması, 9
- Güncel Kılavuz Önerileriyle İnflamatuvar Barsak Hastalıklarında Semptom Yönetimi, 101
- Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Kranial Metastaz Gelişen Olgularda Metastazektomi Yapılan ve Sistemik Tedavi Alan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, 21
- Laparoskopik Nefrektomide Ağrı Kontrolünde Transvers Abdominis Plane (TAP) Blok Etkinliğinin Retrospektif Olarak İncelenmesi, 31
- Malign Peritoneal Mesotelyoma Hastalarının Retrospektif Değerlendirilmesi, 25
- Multipl Skleroz Hastalarının Atak ve Atak Dışı Dönem Bulgularının Karşılaştırılması, 15
- Nedeni Açıklanamayan İnfertilite Olgularında Sperm DNA Bütünlüğünün Fertilizasyon Başarısı ve Erken Embriyoner Gelişime Etkisi, 77
- Nörojenik Yutma Bozukluğu Olan Erişkin Hastalarda Duygu Durum ve Yaşam Kalitesi, 123
- Plevral Glukoz ve Adenozin Deaminaz: İntraplevral Streptokinaz Sonrası Cerrahi Gerekliğini Öngören Belirteçler, 65
- Sıçan Ovaryum Dokusunda Doksorubisin ile İndüklenmiş Folliküler Apoptotik Aktivasyonda Dialil Disülfid'in Koruyucu Etkisi, 1
- Spiküle Meme Kanserlerinin Histopatolojik Moleküler Biyobelirteçler ve Manyetik Rezonans Görüntüleme Arasındaki Korelasyonu, 91
- Trafik Kazası ile Gelen Pediatrik Hastalarda, Kaza Oluş Şekilleri ile Travma Skorlarının Değerlendirilmesi, 47
- Yüksek Doz Hızlı Brakiterapi Cihazının Kalite Kontrol Testlerinde 2D-Array İyon Odası Sisteminin Kullanılabilirliği: Dozimetrik Fizibilite Çalışması, 85

SAYI 2

- 66 Yaşında Kadın Hastada Yeni Tanı ALCAPA Sendromu, 221
- Acil Serviste Yapılan Kan Transfüzyonları Acil Servis İşleyişini Etkiliyor mu?, 139
- Behçet Hastalarının Uyku Kalitesi, Depresyon Düzeyi ve Etkileyen Faktörler, 145
- Birinci Düzey Travma Merkezinde Pediyatrik Servikal Travmaların Tedavisi, 157
- Geç Başlangıçlı Alzheimer Hastalığı ve Hepatosellüler Karsinom ile İlişkili Ortak Moleküler Yolakların ve Anahtar Biyobelirteçlerin Biyoinformatik Analizlerle Araştırılması, 161
- Hemodiyaliz Tedavisi Gören Diyabetik Hastalarda Ölçülen HbA1c Değerlerindeki Değişkenliğin Sağlıkla İlişkisi, 189
- İmmunoterapi ve Radyoterapi Kombinasyonu, 225
- Kisspeptin'in Gelişimsel Döneme Bağlı Olarak Dişi Sıçanlarda Medial Preoptik Bölgede in Vitro Noradrenalin Salıverilmesi Üzerine Etkisi, 181
- Luteal Fazda Vajinal Laktobasil Desteğinin IVF/ICSI Sikluslarında Taze Embriyo Transferi Uygulanan Hastalarda İmplantasyon Oranlarına Etkisi, 177
- Mide Kanserinde Pozitif Lenf Nodu Oranının Prognostik Önemi, 203
- Mukoza Bağışıklığının Anahtar "M" Hücreleri, 247
- Nörodejeneratif Hastalık Araştırmalarında *Drosophilamelanogaster* Modeli, 237
- Pediyatrik Kaudal Anestezi Uygulamalarının Değerlendirilmesi: Ulusal Anket Çalışması, 209
- Psödosarkomatöz Bir Antite Olarak Sellüler Schwannoma: Ayırıcı Tanıda Potansiyel Bir Tuzak, 135
- Relapsing Remitting Multipl Skleroz Hastalarında Ekstrakraniyal ve İntrakraniyal Venöz Yapıların Doopler Sonografi, Kranial MR Venografi ve Selektif Venografi ile Değerlendirilmesi ve Sağlıklı Kontroller ile Karşılaştırılması, 169
- Siborg Teknolojisi ve Uygulamalarının Tıp Etiği Açısından Değerlendirilmesi, 255
- Vücut Geliştirme Sporu Yapan Bireylerde Alt ve Üst Ekstremitte İşlevsel Performans Düzeyi ile Beden Algısı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, 151
- Yeni Tanı Akut Myeloblastik Lösemide Femur Başı Avasküler Nekrozu Benzeri Görünüm, 217
- Yetmiş Beş Yaş ve Üstü Hastalarda Kemik İliği Değerlendirmesinin Klinik Yaklaşımına Katkısı Var mıdır?, 195

SAYI 3

- 6-OHDA ile Oluşturulan Parkinson Hastalığı Modelinde Astroglizis ve Glutamat Taşıyıcı Protein GLT1 Ekspresyonu, 385
- Abdominal Aort Anevrizmalarının Konvensiyonel ve Endovasküler Tamir Sonuçlarının Karşılaştırılması, 299
- Adolesanda Nadir Bir Genital Kitle Nedeni Olarak Yüzeyel Anjiyomiksoma, 395
- Alt ve Üst Ekstremitte Damar Yaralanmaları: On İki Yıllık Deneyimiz, 337
- Anatomi Bilgisini Değerlendirmede Kullanılan Uygulama Sınavları, 413
- Covid-19 Pandemisinin Hemşirelik Öğrencilerinin Beslenme ve Hijyen Alışkanlıklarına Etkisi, 305
- Fukoidanın Diyabetik Sıçan Testis Dokularındaki PCNA, INSL3, JNK, TGF- β 1, IL-1 β ve Akt İfadelerine Etkisi, 277
- Gastroenteroloji Kliniğine Başvuran Akut Üst Gastrointestinal Sistem Kanamalı Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi, 343
- İdrar İnkontinasının Nadir Nedeni Olan Ektopik Üreter Tanısında Anamnezin Yeri ve Tedavisinde Minimal İnvaziv Cerrahi Uygulaması, 399
- İkinci Trimester Tarama Ultrasonografisinde Anöploidi ve Sonografik Belirteçler, 365
- İntramedüller Çivi Uygulaması Sonrası Kırık Kaynama Problemi Olan Tibia Kırığı Vakalarında Uygulanan Farklı Dinamizasyon Tekniklerinin Karşılaştırılması, 329
- Jinekolojik Kanselerde Yeni Nesil DNA Dizi Analizi ile Saptanan Mutasyon Profilleri: Tek Merkez Vaka Serisi Sonuçlarımız, 349
- Kanser Hastalarında ABO ve Rhesus Kan Gruplarının Dağılımı, 379
- Karpal Tünel Sendromu Semptomları ile Başvuran Hastalarda Fibromiyalji Sıklığı, 271
- Laringeal Mask Airway Kullanımı ile İlgili Komplikasyonların Prospektif Olarak Değerlendirilmesi, 313
- Löfgren Sendromunda Kas-iskelet Sistemi Bulgularının Değerlendirildiği Klinik Araştırma, 291
- Metastatik Tiroid Medüller Karsinom Olgularında Vandetanib Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi, 263
- Nadir Görülen Bir Over Tümörü: Sklerozan Stromal Tümör, 403
- Nadir Görülen Tuber Kalkanei Kırığı Kaynamama Sonrası Çift Düşme İmplant ile Revizyon Cerrahisi Olgu Sunumu, 407
- Oksitosin Nöronlarında Kainat Reseptör Alt Birimlerinin Sentezi: İmmünohistokimyasal Çalışma, 357
- Osteogenezis İmperfekta Tanılı Bireylerde Teriparatid Tedavisinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi, 373
- Temporomandibular Eklem Bozukluklarında Yağ Grefti ve Trombositten Zengin Fibrinin Doku Onarımı Üzerine Kombine Etkisi, 321
- Tıp Fakültesi Son Sınıf Öğrencilerinin Anafilaksi Bilgi Düzeyleri, 285

CİLT 46 YAZAR DİZİNİ

SAYI 1

Akbaş A, 1
Akesen S, 31
Akyol S, 97
Altın S, 31
Atalay M.A, 97
Atıcı T, 39
Atik D, 47
Avcı B, 1, 77
Bayramoğlu A, 47
Begen S.N, 123
Bekar A, 21
Biltekin F, 85
Boz Seferoğlu M, 15
Bulut B, 47
Cander B, 47
Coşkun F, 65
Çubukçu E, 21, 25
Dakiki B, 25
Deligönül A, 21, 25
Demir U.L, 53
Demirdöğen E, 65
Dikmetaş C, 47
Dilektaşlı A.G, 65
Ege E, 65
Erbay Ö, 113
Evrensel T, 21, 25
Gökalp G, 91
Guven R, 47
Hafizoğlu M, 71
İşbil N, 129
Kahveci Z, 1
Karadağ M, 65
Kasapoğlu I, 77
Kaya H, 43, 47
Kelebek Girgin N, 113
Koca N, 15
Melek H, 21, 65
Ocak B, 25
Odman H.U, 25
Önal A, 1
Öz Atalay F, 97
Özçelik S, 59
Özgürsoy Uran B.N, 101
Saribal Saygı S,1
Sarıhan S, 21
Serel Arslan S, 123
Sert E, 47
Sırmalı ř.A, 9
şahin A.B, 21, 25
şahintürk S, 129
şen E, 1, 9
Tezcan E, 77
Uncu G, 77
Ursavaş A, 65
Yavaşcaoğlu B, 31
Yüksel M, 43

SAYI 2

Altunyuva O, 157
Araz C, 145
Arık N, 189
Aslan K, 177
Avcı B, 177
Avcı Ö, 135
Aygün H, 139
Aytan P, 195
Bican Demir A, 169
Bilici A.E, 203
Boğa C, 195
Bora G, 237
Bulut F, 255
Bulut M, 139
Büyükuysal R.L, 181
Çelik E, 221
Dağdeviren T, 247
Doğan ř, 157
Eraybar Atmaca S, 139
Erdem-Yurter H, 237
Eser Ocak P, 157
Gül Z, 181
Güner A, 145
Güneş H, 221
Hakyemez B, 169
Hazır C, 237
Işık S, 203
Kantarcıoğlu Coşkun S, 135
Kaplan M.A, 203
Karakurt Eryılmaz M, 203
Kasapoğlu I, 177
Kaya H, 139
Kaygılı Öksüz E, 169
Kerkütlioğlu M, 221
Kır S, 189
Koçer E.N, 195
Kuşpınar G, 177
Müsri Ö.C, 203
Özkan G, 255
Öztürk B, 221
Pehlivan S, 145
Pehlivan Y, 145
Pirim D, 161
Sarıhan S, 225
Sayaca Ç,151
Sayar A, 135
Sevgili Y.E, 151
Sungur M.A, 135
Taşkapılıoğlu M.Ö, 157
Taşkapılıoğlu Ö, 169
Tazegül G, 203
Topal Ü.H, 209
Turan Ö.F, 169
Turgutkaya A, 217
Uncu G, 177

Uysal C, 189
Ünver Saraydın S, 247
Yalçın Müsri F, 203
Yalçinkaya Ü, 135
Yavaşcaoğlu B, 209
Yavaşoğlu İ, 217
Yeral M, 195
Yerebakan Akesen S, 209
Yılmaz E.B, 161
Yüksel M, 139

SAYI 3

Albuz B, 349
Aran T, 365
Atalay M.A, 403
Ayar K, 291
Aydemir E, 373
Aydın Y.M, 399
Aydoğan Ünsal Y, 263, 373
Bayram Ş, 277
Biçer M, 337
Bilgin H, 313
Kaya F.N, 313
Cander S, 263
Ünsal O, 263
Cander S, 373
Canitez Y, 285
Çalapkulu M, 343
Çekiç Ş, 285
Çerkez kayabekir A, 277
Sapmaz Metin M, 277
Çıkrıkçıoğlu G, 407
Çiçek M.Ç, 399
Çitoğlu G, 299
Dağtaş M.Z, 329
Dayıoğlu E, 299
Dede M, 395
Dinç G, 365
Erdemli Gürsel B, 399
Kaygısız O, 399
Ermurat S, 291
Ersoy C, 263, 373
Ersoy O, 277
Ersoy S, 321
Ertürk E, 263, 373

Eyigör Ö, 357, 385
Gören B, 385
Gülten M, 343
Hasdemir S, 403
İnci F, 379
Kahveci R, 321
Kan İ.İ, 337
Karaca T, 277
Karalı Z, 285
Karatay F, 379
Kavuklu B.C, 285
Güney İ.G, 285
Kılıç N, 395
Kızılay Özfidan G, 277
Köse M, 321
Minbay Z, 357, 385
Moğol E, 313
Nusran G, 407
Öz Atalay F, 403
Öz Gül Ö, 263, 373
Özçakır Ş, 271
Özdemir A, 305
Özkan Karacaer K, 349
Sağıroğlu M.F, 343
Sapan N, 285
Saraydaroğlu Ö, 395
Balkan M.E, 395
Sılan F, 349
Şahin H.Ö, 349
Taşova A.O, 407
Tok M, 337
Şenkaya Sıgnak I, 337
Turan Özdemir S, 413
Türedi B, 395
Uran İ, 313
Utangaç M.M, 395
Ünal E, 305
Ünal Ö.K, 329
Ünsal O, 373
Yalçın M, 337
Yavaş S.E, 321
Yerebakan Akesen S, 313
Yıldız Yılmaz M, 413
Yılmaz M.U, 395
Yolgösteren A, 337
Yüksel Kaçan C, 305