



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi

MEDICAL JOURNAL OF MUĞLA SITKI KOÇMAN UNIVERSITY

İndeks / Indexing



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Adli Tıp Polikliniğinde Adli Rapor Düzenlenen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi** 116
The Evaluation of Pediatric Patients with Forensic Reports in a Forensic Medicine Out Patient Clinic
Burcu ERSOY, Yasemin BALCI, Yeşim GÖK, Ümit UNÜVAR GÖÇEOĞLU
- **The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum** 124
Sistemik İnflamatuar Belirteçlerin Hyperemesis Gravidarum Tanısındaki Rolü
Süleyman Cemil OĞLAK, Mehmet OBUT
- **Acil Servise Başvuran İntihar Olgularının Geriye Dönük Analizi** 128
The Evaluation of the Patients with Suicidal Attempt Who Admitted to Emergency Department
Ahmet Yunus HATİP, Kıvanç KARAMAN, Hamit Hakan ARMAĞAN
- **Saçlı Hücreli Lösemi Tedavisinde Kladrinin Prognosta Etkisi** 131
Cladribine Treatment in Hairy Cell Leukemia
Senem MARAL, Murat ALBAYRAK, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK, Abdulkemil YILDIZ, Pınar CÖMERT, Buğra SAĞLAM, Mesut TİĞLİOĞLU, Merih Reis ARAS
- **The Efficacy of Blood Parameters and Its Derivatives in the Diagnosis of Acute Cholecystitis** 135
Akut Kolesistit Tanısında Kan Parametreleri ve Türelerinin Tanı Koymadaki Etkinliği
Levent ŞAHİN, Hüseyin Fatih GÜL, Turgut DOLANBAY, Mustafa MAKAV, Murat ARAS
- **Could Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio Predict Missed Abortion?** 141
Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Trombosit Volümünün Lenfosit Sayısına Oranı Missed Abortusu Öngörebilir Mi?
Melike Nur AKIN
- **Kolorektal Kanselerde HER-2/neu Ekspresyonunun Histopatolojik ve Prognostik Parametrelerle Korelasyonu** 145
Correlation of HER-2/neu Expression with Histopathological and Prognostic Parameters in Colorectal Cancers
Serkan Yaşar ÇELİK, Leyla TEKİN
- **Dijital Sinir Tamir Sonuçları ve Etkileyen Faktörler** 150
Digital Nerve Repair Results and Affecting Factors
Bilgehan ÇATAL
- **Deneyel Kolon Anastomoz Kaçağı Modeli: Sütür Sayısı Azaltılarak Yapılan Anastomoz Deneyel Anastomoz Kaçağı Modeli** 155
Experimental Colon Anastomosis Leakage Model: Anastomosis by Reducing The Number of Sutures Experimental Anastomosis Leakage Model
Özcan DERE, Cenk YAZKAN, Okay NAZLI

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **İleri Evre Orofarenks Kanseri Bir Hastada Nekroze Enfekte Tümöral Kitlede Cedecea Lapagei Süperenfeksiyonu: Olgu Sunumu (Cedecea lapagei süperenfeksiyonu)** 159
Cedecea Lapagei Superinfection in a Tumoral Mass of Locally Advanced Oropharyngeal Carcinoma: a Case Report (Cedecea lapagei superinfection)
Özgür TANRIVERDİ, Kerim Kaan SANDAL, Sedef ATEŞ, Selçuk UYLAŞ, Hatice DUMAN, Ayşe Ferhan AKGÜL, Ali ALKAN
- **Karaciğerde Granülatöz Enfeksiyon Zemininde Gelişen Hepatolitiiazis: Olgu Sunumu** 163
Hepatolithiasis in Liver Based on Granulomatous Infection: Case Report
Arda Şakir YILMAZ, Mustafa SALIŞ
- **İdiyopatik İnflamatuar Medial Meatal Fibrozis: Olgu Sunumu Ve Kısa Literatür Derlemesi** 166
Idiopathic Inflammatory Medial Meatal Fibrosis: A Case Report and A Brief Literature Review
Gançe ÖZTÜRK YILMAZ, Erdem Atalay ÇETİNKAYA, Ömer Tarık SELÇUK, Gökhan YILMAZ, Özer Erdem GÜR

DERLEME / REVIEW

- **Eritrositlerde Oksidatif Stres Oluşumunda Rol Oynayan Özgül Mekanizmalar ve Koruyucu Antioksidan Sistemler** 170
Specific Mechanisms and Protective Antioxidant Systems Playing Role in Occurring Oxidative Stress in Erythrocytes
Onur ELMAS, Sinem ELMAS

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



Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi



Sahibi

Owner

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

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

Yayın Dili

Language of the Journal

Türkçe ve İngilizce / *Turkish and
English*

Yayın Türü

Type of Publication

Ulusal Hakemli Dergi / *Periodical
Publication*

Baskı

Printing

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

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

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

Editörler Kurulu

Editorial Board

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

Buğra HARMANDAR, MD

Deniz AKPINAR, PhD

Serkan ERGÖZEN, MD

Burak Can DEPBOYLU, MD

Egemen KAYA, MD, PhD

Eda ÜSTÜNEL, PhD

Burcu KASAP, MD

Kürşad TOSUN, PhD

Fulden CANTAŞ TÜRKİŞ, MSc

Abstracting & Indexing



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

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

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

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

İletişim / Correspondence

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

Tel : +90 252 211 48 00

Faks / Fax : +90 252 211 13 45

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

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



Yayın Kurulu / Publication Committee

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

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

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

Danışma Kurulu / Advisory Board

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

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

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



AMAÇ VE KAPSAM

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

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

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

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

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

AIMS AND SCOPE

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

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

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

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

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

Editörler Kurulu (Editorial Board)

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

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

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

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

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



YAZARLARA BİLGİ

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

Genel Bilgiler

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

Bilimsel Sorumluluk

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

Etik Sorumluluk

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi, etik ve bilimsel standartlara uygun yazıları yayımlayarak bilimin doğru bir şekilde ilerlemesine katkı sağlamayı hedeflemektedir. Bu kapsamda, çalışmaların bilimsel etiğe uygunluğu önemlidir. Etik ilkeler COPE (Committee on Publication Ethics) tarafından hazırlanan yönerge

(<https://publicationethics.org/resources/resources-and-further-reading/international-standards-editors-and-authors>) temel alınarak Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi tarafından benimsenmiş ve yazarlar, hakemler ve editörler tarafından da benimsenmesi önerilmektedir. Bu önerilerin bir kısmı aşağıda verilmiştir.

Yazarların Etik Sorumlulukları:

- Çalışmayla ilişkili veri kayıtlarını düzenli tutmak ve olası bir talep üzerine bu verilere erişim verebilmelidir.
- Gönderdiği makalenin başka bir yerde yayınlanmadığından veya kabul edilmediğinden emin olmalıdır.
- İnsan veya hayvan denek içeren tüm çalışmalar için ulusal ve uluslararası yasalara ve yönergelere uygun olmasını sağlamak, (örneğin, WMA Helsinki Bildirgesi, NIH Laboratuvar Hayvanlarının Kullanımına İlişkin Politika, Hayvanların Kullanımına İlişkin AB Direktifi) gerekli onayların alındığını onaylamak, denek mahremiyete saygı göstermek. Çalışmasına dair ilgili etik kurul onaylarını ve araştırma detaylarını çalışmanın "Gereç ve Yöntem" kısmında belirtmek.
- Herhangi bir çıkar çatışması durumunda, makalesiyle ilgili etik bir ihlal tespit ettiğinde bunu editör ve yayıncı ile paylaşmak, hata beyanı, zeyilname, tazminat bildirimini yayınlamak veya gerekli görüldüğü durumlarda çalışmayı geri çekmelidir.

Hakemlerin Etik Sorumlulukları:

- Editörün karar verme sürecine katkıda bulunmak için makaleyi objektif olarak zamanında incelemeli ve sadece

uzmanlık alanı ile ilgili çalışma değerlendirmeyi kabul etmelidir.

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

Editörlerin Sorumlulukları:

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

Tüm araştırma makalelerinde (retrospektif çalışmalarda dahil olmak üzere), çalışma için Etik Kurul Onayı alınmalı ve Etik Kurul Onayının alındığı yer, tarih (gün, ay ve yıl olarak) ve onay numarası Gereç ve Yöntem bölümünde belirtilmelidir. İnsan ile ilgili tüm çalışmalarda Helsinki Deklarasyonu'na (World Medical Association Declaration of Helsinki <http://www.wma.net/en/30/publications/10policies/b3/index.html>) göre çalışmanın yapıldığı mutlaka belirtilmelidir. Olgu sunumlarında, hastadan (ya da yasal vasisinden) tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı hasta onam belgesi alındı cümlesinin hasta onam tarihi ile birlikte belirtilmesi gereklidir. Hayvan deneyleri için laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal veya ulusal yönergelerin takip edilmeli ve bildirmelidirler. Yazarların çalışmalarında kullandıkları cümlelerinden editör ve yayın kurulu sorumlu değildir. Bilimsel, hukuki ve etik sorumluluğu yazarlara aittir.

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



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

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

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

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

Lisan

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

Telif Hakkı Bildirimi

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

Yazı Tipleri

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

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

Olgu Sunumu: Tıbbın her alanındaki önemi olan olgu sunumlarını yayınlanır. Türkçe özet, İngilizce özet, giriş, olgu, tartışma, kaynaklardan oluşmalıdır.

Yazı Gönderimi

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

Yazının Hazırlanması

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

başlık sayfasında yazarlara ait isim ve kurum bilgileri yer almamalıdır.

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

Başlık sayfası: Bu sayfada çalışmanın tam Türkçe ve İngilizce ismi ve kısa başlığı olmalıdır. Katkıda bulunanların tüm yazarların isimleri, çalıştıkları kurumları ve ORCID numaraları listelenmelidir. Ücretsiz olarak bireysel ORCID numaraları <http://orcid.org> adresinden alınabilmektedir. Basım sürecinde dergi editörü ile iletişimde bulunacak olan yazışma yazarı belirtilmelidir. Çalışmanın bir kısmı kongrede sözlü veya poster bildirisi olarak sunuldu ise başlık sayfasında kongre adı, yer ve tarih verilerek belirtilmesi gereklidir.

Özet ve Anahtar Kelimeler: Özet 250 kelimeyi geçmemelidir. Çalışmanın amacını, yöntemi, bulgu ve sonuçları özetlemelidir. En fazla 5 anahtar kelime verilmelidir. Kelimeler birbirlerinden virgül (,) ile ayrılmalıdır. İngilizce kelimeler Index Medicus'taki Medical Subjects Headings listesine uygun olmalıdır www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html. Türkçe anahtar kelimeler Türkiye Bilim Terimleri (TBT)'ne uygun olarak verilmelidir www.bilimterimleri.com

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

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

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

Sonuçlar: Sonuçlar metin, tablo ve şekiller kullanılarak sunulmalıdır. Tablo ve metinler tekrarlanmamalıdır. p değeri yazı içinde belirtilmelidir (p=0.014 gibi).

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

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

Tablo, Resim, Şekil ve Grafikler: Tüm tablo, resim, şekil, grafik ve diğer görseller ana metin içinde geçiş sıralarına uygun şekilde, ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Kullanılan görsellerde hasta ve doktor kimlikleri içeren bilgiler ve kurum adları görülmeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Tablolar ana metin içinde kaynak listesinin sonrasında sunulmalıdır. Tablolar JPEG, TIFF veya diğer görsel formatlarda gönderilmemelidir. Mikroskopik şekillerde açıklayıcı



bilgilere ek olarak, büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği de belirtilmelidir. Görseller sisteme minimum 300 DPI çözünürlükte yüklenmelidir. Şekil, resim, grafik ve fotoğrafların her biri ayrı .jpg veya .gif dosyası olarak sisteme eklenmelidir. Şekiller metin içinde kullanım sıralarına göre Arabik (1, 2, 3, v.b.) rakamla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Grafiklerde kullanılan çizgiler yayın hazırlığı aşamasında yeniden boyutlandırma sırasında meydana gelecek bozulmaları engellemek amacıyla yeterli kalınlıkta olmalıdır. Tablolarda kullanılan kısaltmalar tablo altlarında tanımlanmalıdır. Tablo ve şekil başlıklarında ve tablonun yazı içinde anılmasında Roma (I, II, III, v.b.) rakamları kullanılmalıdır.

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

Dergi makaleleri için örnek

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

Komite veya yazar grupları için örnek

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

Kitaptan konu için örnek

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

Kitap için örnek

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

Kontrol Listesi

Kontrol listesinde eksiklik(ler) olduğu takdirde çalışmanız değerlendirme sürecine alınmayacaktır.

- Kapak Mektubu
- Başlık sayfası
- Türkçe başlık
- İngilizce başlık
- Öz (250 kelimedenden az olmalı)
- Abstract (250 kelimedenden az olmalı)
- Anahtar kelimeler (En fazla 5 kelime olmalı)
- Keywords (En fazla 5 kelime olmalı)
- Tüm yazarların e-posta ve iletişim adresleri, Tüm yazarlar sisteme girilmelidir
- Sorumlu yazar belirtilmelidir.
- Metin içindeki ondalık sayılar nokta (.) ile ayrılmalıdır (0.25 gibi)
- Alt indisler uygun şekilde yazılmalıdır (SPO2 gibi)
- P değerleri metin içerisinde tam olarak verilmelidir (p=0.035 gibi)
- Tablo açıklamaları yapılmalıdır
- Şekil, resim, grafik açıklamaları yapılmalıdır
- Kaynaklar dergi yazım kurallarına uygun şekilde yazılmalıdır
- Kaynaklar metin içerisinde parantez içerisinde yazılmalıdır (1,3,5-8) gibi
- Makalelerde etik kurul onayının alındığı yer, tarih ve sayı belirtilmelidir
- Olgu sunumlarında hasta onayının alındığı tarih yazılmalıdır.



INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

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

General Information

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

Scientific Responsibility

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

Ethical Responsibility

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

Ethical Responsibilities of Authors:

- Authors should be able to keep the data records related to the research and give access to this data upon a possible request.
- Make sure that the article is not published or accepted elsewhere.
- To ensure compliance with national and international laws and guidelines for all research involving human or animal subjects (for example, the WMA Helsinki Declaration, the NIH Laboratory Animal Policy, the EU Directive on Animal Use), to confirm that the necessary approvals have been obtained, to respect the subject's privacy. To specify the relevant ethics committee approvals and research details regarding the research in the "Materials and Methods" section of the study.
- In the event of any conflict of interest, whenever the author detects an ethical violation related to article, should share it with the editor and publisher, publish a bug addendum, compensation notice, or withdraw the work when deemed necessary.

Ethical Responsibilities of Reviewers:

- To contribute to the decision-making process of the editor, they should review the article objectively in time and only accept the evaluation of the research related to his/her area of expertise.
- Evaluate objectively only on the content of the study.
- They should consider working without regard to religious, political and economic interests.
- They should provide guidance to help improve the quality of the article to be published and scrutinize the study. Reviewer should convey the comments constructively and kindly to the author.
- They should protect the confidentiality of the information provided by the editor and the author.
- Be aware of potential conflicts of interest (financial, institutional, collaborative, or other relationship between the author and the author) and, if necessary, alert the editor to withdraw their help for this article.

Ethical Duties and Responsibilities of Editors:

- They should act in a balanced, objective and fair manner while performing their duties, without discrimination on gender, religious or political beliefs, and ethnic or geographical origin of the authors.
- They should evaluate the studies submitted according to their content and should not show any privilege to any author.
- Take the necessary precautions to prevent possible conflicts of interest and evaluate existing statements.
- In case of an ethical complaint, they should follow the journal's policies and procedures and follow the necessary procedures. They should give the authors an opportunity to respond to the complaint, and should not avoid applying the necessary sanctions regardless of whoever the study belongs to.
- If the submitted study is not in line with the purpose and scope of the journal, it must be rejected.

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

The corresponding author should state that the submitted manuscript is not published elsewhere and is not in the process of being evaluated in another journal at the same time. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place



and date. Accepted manuscripts become the permanent property of the journal and may not be published elsewhere without permission.

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

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

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

Language

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

Copyright Statement

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

Article Types

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

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

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

Manuscript Submission

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

Preparation of Manuscripts

Submissions should be doubled-spaced and typed in Times New Roman 12 points with line numbers. All pages should be numbered consecutively in the bottom right-hand corner, beginning with the title page. The title page should not include the names and institutions of the

authors. Manuscript must be prepared as a word file (*.doc, *.docx).

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

Title Page: On the title page, provide the complete title and a running title. List each contributor's name, institutional affiliation and ORCID number. The individual ORCID number can be obtained from <http://orcid.org>. Corresponding Author is the contributor responsible for the manuscript and proofs. This is the person to whom all correspondence and reprints will be sent. The corresponding author is responsible for keeping the Editorial Office updated with any change in details until the paper is published. If part of the study was presented as an oral or poster presentation in the congress, the title page should be specified by giving the name of the congress, place and date.

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

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

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

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

Results: Results must be presented in a logic sequence with text, tables and illustrations. Tables and text should not duplicate each other. p values must be given in the manuscripts (as p=0.014).

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

Acknowledgements: Authors must acknowledge individuals who do not qualify as Authors but who contributed to the research. Abbreviations: The



abbreviation of a word or word sequence is given in the first appearance within a bracket after the word or word sequence. The abbreviation is used through the main text

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

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

Format for Journal Articles:

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

Format for Committees and Groups of Authors:

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

Format for Chapter from a Book:

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

Format for Books and Monographs:

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

ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

- **Adli Tıp Polikliniğinde Adli Rapor Düzenlenen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi** 116
The Evaluation of Pediatric Patients with Forensic Reports in a Forensic Medicine Out Patient Clinic
Burcu ERSOY, Yasemin BALCI, Yeşim GÖK, Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU
- **The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum** 124
Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Hyperemesis Gravidarum Tanısındaki Rolü
Süleyman Cemil OĞLAK, Mehmet OBUT
- **Acil Servise Başvuran İntihar Olgularının Geriye Dönük Analizi** 128
The Evaluation of the Patients with Suicidal Attempt Who Admitted to Emergency Department
Ahmet Yunus HATİP, Kıvanç KARAMAN, Hamit Hakan ARMAĞAN
- **Saçlı Hücreli Lösemi Tedavisinde Kladrininin Prognosta Etkisi** 131
Cladribine Treatment in Hairy Cell Leukemia
Senem MARAL, Murat ALBAYRAK, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK, Abdülkerim YILDIZ, Pınar CÖMERT, Buğra SAĞLAM, Mesut TIĞLIOĞLU, Merih Reis ARAS
- **The Efficacy of Blood Parameters and Its Derivatives in the Diagnosis of Acute Cholecystitis** 135
Akut Kolesistit Tanısında Kan Parametreleri ve Türevlerinin Tanı Koymadaki Etkinliği
Levent ŞAHİN, Hüseyin Fatih GÜL, Turgut DOLANBAY, Mustafa MAKAV, Murat ARAS
- **Could Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio Predict Missed Abortion?** 141
Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Trombosit Volümünün Lenfosit Sayısına Oranı Missed Abortusu Öngörebilir Mi?
Melike Nur AKIN
- **Kolorektal Kanselerde HER-2/neu Ekspresyonunun Histopatolojik ve Prognostik Parametrelerle Korelasyonu** 145
Correlation of HER-2/neu Expression with Histopathological and Prognostic Parameters in Colorectal Cancers
Serkan Yaşar ÇELİK, Leyla TEKİN
- **Dijital Sinir Tamir Sonuçları ve Etkileyen Faktörler** 150
Digital Nerve Repair Results and Affecting Factors
Bilgehan ÇATAL
- **Deneysel Kolon Anastomoz Kaçağı Modeli: Sütür Sayısı Azaltılarak Yapılan Anastomoz Deneysel Anastomoz Kaçağı Modeli** 155
Experimental Colon Anastomosis Leakage Model: Anastomosis by Reducing The Number of Sutures Experimental Anastomosis Leakage Model
Özcan DERE, Cenk YAZKAN, Okay NAZLI

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

- **İleri Evre Orofarenks Kanseri Hastada Nekroze Enfekte Tümöral Kitlede Cedecea Lapagei Süperenfeksiyonu: Olgu Sunumu (Cedecea lapagei süperenfeksiyonu)** 159
Cedecea Lapagei Superinfection in a Tumoral Mass of Locally Advanced Oropharyngeal Carcinoma: a Case Report (Cedecea lapagei superinfection)
Özgür TANRIVERDİ, Kerim Kaan SANDAL, Sedef ATEŞ, Selçuk UYLAŞ, Hatice DUMAN, Ayşe Ferhan AKGÜL, Ali ALKAN
- **Karaciğerde Granülatöz Enfeksiyon Zemininde Gelişen Hepatolitiazis: Olgu Sunumu** 163
Hepatolithiasis in Liver Based on Granulomatous Infection: Case Report
Arda Şakir YILMAZ, Mustafa SALIŞ
- **İdiyopatik İnflamatuvar Medial Meatal Fibrozis: Olgu Sunumu Ve Kısa Literatür Derlemesi** 166
Idiopathic Inflammatory Medial Meatal Fibrosis: A Case Report and A Brief Literature Review
Gamze ÖZTÜRK YILMAZ, Erdem Atalay ÇETİNKAYA, Ömer Tarık SELÇUK, Gökhan YILMAZ, Özer Erdem GÜR

DERLEME / REVIEW

- **Eritrositlerde Oksidatif Stres Oluşumunda Rol Oynayan Özgül Mekanizmalar ve Koruyucu Antioksidan Sistemler** 170
Specific Mechanisms and Protective Antioxidant Systems Playing Role in Occurring Oxidative Stress in Erythrocytes
Onur ELMAS, Sinem ELMAS

Adli Tıp Polikliniğinde Adli Rapor Düzenlenen Çocuk Hastaların Değerlendirilmesi

The Evaluation of Pediatric Patients with Forensic Reports in a Forensic Medicine Out Patient Clinic

Burcu ERSOY, Yasemin BALCI, Yeşim GÖK, Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Bu çalışmada bir üniversite hastanesi adli tıp polikliniğine adli nitelikte başvuran çocuk olguların sosyodemografik özelliklerini ortaya koymak, yaş gruplarına göre adli tıbbi değerlendirmelerde dikkat edilecek hususları belirlemek ve koruyucu hekimlik adına öneriler geliştirmek amaçlanmıştır. 01.06.2014-31.12.2018 tarihleri arasında düzenlenen, 18 yaş altındaki olgulara ait raporlar retrospektif olarak taranmıştır. Olgular yaş, cinsiyet, hangi tür olay nedeniyle rapor talep edildiği, rapor talep eden birimler, olay tarihi, daha önce aynı konuda rapor düzenlenip düzenlenmediği, travma olgularında yaralanma ağırlığı ve rapor sonuçları açısından değerlendirilmiştir. Toplam 7556 rapordan 1107'si (%14.6) 18 yaşından küçük çocuk olgular için düzenlenmiştir. Olguların 657'si (%59.3) erkek, 450'si (%40.7) kadındır. Olguların %41.8'i 12 yaşın altındadır. Başvuruların büyük bölümü (%63.4) il merkezinden yapılmıştır. Rapor talebi en fazla adli kolluk birimlerince (%85.1) yapılmıştır. Olgular en sık Kasım ayında ve sonbahar mevsiminde, en çok travmatik olaylar nedeniyle başvurmuştur. Travma, cinsel istismarlar ve adli psikiyatrik olgular 12 yaş ve üstünde, intoksikasyonlar 11 yaş ve altında anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Çocukların sağlıklı bir şekilde yetişmesi için tüm olumsuz faktörlerin belirlenmesi ve önleme çalışmalarının yapılması adına adli muayeneler de çocukları koruma girişimleri açısından önemli fırsatlar olabilir. Çocukların sağlıklı yetişebilmesi, adli olaylar, travma ve şiddet olaylarına karışmalarının en aza indirilebilmesinde aile, eğitim kurumları ve hükümetlere önemli görevler düşmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adli Rapor, Adli Tıp, Çocuk

Abstract

In this study, it was aimed to reveal the sociodemographic characteristics of pediatric cases admitted to a forensic medicine outpatient clinic of a university hospital, to determine the issues to be considered in forensic medical evaluations according to age groups and to make recommendations for preventive medicine. The reports of the patients under the age of 18, which were organized between 01.06.2014-31.12.2018, were reviewed retrospectively. The cases were evaluated in terms of age, sex, type of incident, requesting units, event date, history of forensic report subject, severity of injury and results of reports. Of the total 7556 reports, 1107 (14.6%) were prepared for those under the age of 18. 657 (59.3%) were male, 450 (40.7%) were female. 41.8% of the cases were under the age of 12. The majority of the applications (63.4%) applied from the city center. The most frequently requested by police units (85.1%). Most of the cases were presented in November and in the autumn season. The applications were mostly due to traumatic events. 12 years and over were significantly higher in trauma, sexual abuse and forensic psychiatric cases, whereas 11 years and under were significantly higher in intoxications. For the purpose of identifying all negative factors and conducting prevention studies, forensic examinations can also be important opportunities for child protection initiatives. Families, educational institutions and governments have important duties in keeping children healthy and minimizing their involvement in forensic events, trauma and violence.

Keywords: Forensic Report, Forensic Medicine, Child

Giriş

Ulusal ve uluslararası mevzuata göre 18 yaşını tamamlamamış tüm bireyler çocuktur. Çocuklar, karşı karşıya kaldıkları tehlikeler sonucu maruz kaldıkları fiziksel, cinsel ve ruhsal travmalar ya da suça sürüklenme durumlarında adli olgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Adli tıp olguları içinde çocuk olgular kayda değer bir yer tutmakta olup kendi içinde özellikleri bulunmaktadır. Daha önce farklı illerde yapılan çalışmalarda da çocuk adli olgular değerlendirilmiştir.

Çocuk adli olguların başvuru nedenleri bölgesel ve başvurduğu hastaneye göre farklılıklar gösterebilmektedir (1-5). Bu çalışmada, Muğla

Sıtkı Koçman Üniversitesi, Eğitim-Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğine yansıyan çocuk adli olguların değerlendirilmesi ile adli nitelikli başvuran çocuk olguların bölgesel özelliklerini ortaya koyabilmek, olgu gruplarına göre adli tıbbi değerlendirmelerde dikkat edilecek hususların belirlenmesi ve koruyucu hekimlik adına öneriler geliştirebilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, 01.06.2014-31.12.2018 tarihleri arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Adli Tıp Polikliniğinde düzenlenen, 18 yaş altındaki olgulara ait raporlar retrospektif olarak incelenmiştir. Olgular yaş, cinsiyet, hangi tür olay nedeniyle rapor talep edildiği, rapor talep eden birimler, olay tarihi, daha önce aynı konuda rapor düzenlenip düzenlenmediği, travma olgularında yaralanma ağırlığı ve rapor sonuçları açısından değerlendirilmiştir.

Olguların yaşları, okula başlama yaşı, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayıp algılamadığı veya davranışlarını yönlendirme

	ORCID No
Burcu ERSOY	0000-0002-4933-8470
Yasemin BALCI	0000-0002-5995-9924
Yeşim GÖK	0000-0002-4829-4293
Ümit ÜNÜVAR GÖÇEOĞLU	0000-0003-1646-7492
Başvuru Tarihi / Received:	07.11.2019
Kabul Tarihi / Accepted :	21.08.2020
Adres / Correspondence :	Burcu ERSOY
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Muğla	
e-posta / e-mail :	burcu.ersoy66@gmail.com

yeteneğinin yeterince gelişmiş olup olmadığı konusunda değerlendirilmesinin gerektiği ya da gerekmediği yaş aralıklarına göre, 0-6, 7-11, 12-14 ve 15-17 olarak gruplandırılmıştır.

Olay türleri; travmalar, cinsel istismar, intoksikasyonlar, adli psikiyatrik olgular ve diğer olmak üzere beş gruba ayrılmıştır. Çalışma grupları;

1-Travma grubu; etkili eylem, trafik kazası, eş/partner şiddeti, iş kazası, düşme, ateşli silah yaralanması, diğer kazalar, kesici-delici alet yaralanması, hayvan saldırısı, elektrik çarpması olgularını kapsamıştır.

2-İntoksikasyonlar grubu; intihar girişimleri, karbonmonoksit zehirlenmeleri ve diğer intoksikasyon nedenli başvuran olguları kapsamıştır.

3-Cinsel istismar grubu; bir cinsel istismar/saldırı olayının mağduru olan çocuk olguları kapsamaktadır.

4-Adli psikiyatri olguları grubu; evlilik iptali, akıl sağlığının belirlenmesi, fiilin hukuku anlam ve sonuçlarını kavrama ve davranışlarını yönlendirme yeteneği gibi adli psikiyatrik değerlendirme talep edilen olguları kapsamaktadır.

5-Diğer grubu; alkol tetkiki, malpraktis, yaş tahmini, uyuşturucu- uyarıcı madde tetkiki gibi olgular diğer grubunda değerlendirilmiştir.

Elde edilen veriler SPSS 22 paket istatistik programı kullanılarak analiz edilmiş; frekans ve yüzde analizleri yanı sıra cinsiyete göre, yaş gruplarına ve mevsimlere göre olay türlerinin dağılımı karşılaştırmalı tablolar halinde verilmiştir.

Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu'nun 26.07.2019 tarih ve 119 karar numaralı onayı alınmıştır.

Bulgular

01.06.2014-31.12.2018 tarihleri arasında Adli Tıp Polikliniğinde toplam 7556 rapor düzenlenmiş olup bunların 1107'si (%14.6) 18 yaşından küçük çocuk olgulardır. Çocuk olguların 657'si (%59.3) erkek, 450'si (%40.7) kadındır.

Adli tıp polikliniğine yansıyan çocuk olgular içinde en büyük grubu 17 yaşındaki çocuklar (%15.6) oluşturmaktadır. Bunu sırasıyla 16, 15 ve

14 yaşındaki çocuklar izlemektedir. Toplam olguların %58.2'sini 12 yaş ve üzerindeki çocuklar oluşturmaktadır.

Olguların büyük bölümü (n=702, %63.4) polikliniğe il merkezinden başvurmuştur. Bunu sırasıyla Köyceğiz (n=80, %7.2), Ula (n=78, %7.1) ve Yatağan (n=69, %6.2) ilçeleri takip etmiştir. Olguların gönderildikleri ilçelere göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olguların gönderildikleri ilçelere göre dağılımı

Geldiği İlçe	n	%
Merkez	702	63.4
Köyceğiz	80	7.2
Ula	78	7.1
Yatağan	69	6.2
Bodrum	42	3.8
Ortaca	30	2.7
Milas	29	2.6
Kavaklıdere	19	1.7
Marmaris	14	1.3
Dalaman	14	1.3
Datça	11	1.0
Fethiye	11	1.0
Seydikemer	2	.2
Diğer	6	.5
Toplam	1107	100.0

Olguların rapor talebinde bulunan birimlere göre dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur. Olguların %85.1'inde (n=943) adli kolluk birimlerince rapor talebi olmuştur.

Olguların %82.5'inde daha önceden en az bir adli rapor düzenlenmiş olduğu tespit edilmiştir. Direkt adli tıp polikliniğinde rapor düzenlenme oranı %17.5'dir.

Tablo 2. Rapor talep eden makamların dağılımı

Makam	n	%
Polis	687	62.0
Jandarma	256	23.1
Yargı	126	11.4
Cezaevi	18	1.6
Diğer*	20	1.8
Toplam	1107	100.0

* :Diğer iller ya da Kurumlardan

Polikliniğe müracaat ettirilen çocuk olguların büyük bölümüne (%72.2) hastanede yatmayı gerektirmeyecek nedenlerle rapor düzenlenmiştir.

Cinsiyete göre rapora konu olan olay türlerinin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların cinsiyetine göre olay türlerinin dağılımı

	Travma		İntoksikasyon		Cinsel İstismar		Adli Psikiyatri		Diğer		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Erkek	443	67.4	121	18.4	25	3.8	55	8.4	13	2.0	657	100.0
Kadın	225	50.0	112	24.9	68	15.1	24	5.3	21	4.7	450	100.0
Toplam	668	60.4	233	21.0	93	8.4	79	7.1	34	3.1	1107	100.0

Adli tıp polikliniğine başvuran çocuk olgular içinde en büyük grubu (n=668, %60.4) travma olguları oluşturmaktadır. Bu olgular, vücut dokunulmazlığına karşı suçlar kapsamında, travma ağırlığının belirlenmesi açısından, rapor düzenlenmesi amacıyla polikliniğimize yönlendirilmiş olgulardır. Bunu %21.0 oranıyla intoksikasyonlar izlemektedir.

Cinsiyete göre olay türleri değerlendirildiğinde, travma ve adli psikiyatrik açıdan değerlendirilen olgular içinde erkekler kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazla iken cinsel istismar olguları içinde ise kadın olgular erkekler

Tablo 4. Olguların yaş gruplarına göre olay türlerinin dağılımı (n)

Yaş grubu	Travmalar	İntoksikasyonlar	Cinsel İstismarlar	Adli Psikiyatrik	Diğer	Toplam n (%)
0-6	135	133	9	1	4	282 (25.5)
7-11	135	23	18	4	1	181 (16.4)
12-14	121	21	28	61	7	238 (21.5)
15-17	277	56	38	13	22	406 (36.6)
Toplam	668	233	93	79	34	1107 (100.0)

Mevsimsel olarak olay türlerinin dağılımı ise Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların ay ve mevsimlere göre dağılımı

Aylar	n	%	Mevsimler	n	%
Aralık	96	8.7	Kış	238	21.5
Ocak	69	6.2			
Şubat	73	6.6			
Mart	102	9.2	İlkbahar	269	24.3
Nisan	64	5.8			
Mayıs	103	9.3			
Haziran	91	8.2	Yaz	273	24.7
Temmuz	98	8.9			
Ağustos	84	7.6			
Eylül	89	8.0	Sonbahar	327	29.5
Ekim	95	8.6			
Kasım	143	12.9			
Toplam	1107	100.0	Toplam	1107	100.0

Çocuk olgularda rapor düzenlenmesini gerektiren olaylar en çok Kasım ayında (% 12.9) en az ise Nisan ayında (%5.8), mevsimsel olarak en fazla sonbahar (%29.5), en az kış (%21.5) mevsiminde olmuştur. Travma ve cinsel istismar olgularının en sık sonbahar aylarında, intoksikasyonların en çok kış aylarında, adli psikiyatrik açıdan değerlendirilen olguların ise en sık ilkbahar ve yaz aylarında görüldüğü saptanmıştır.

Travmalar: Travma ağırlığının belirlenmesi amacıyla rapor düzenlenen olgularda, travma türlerinin dağılımı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Travma nedeniyle yapılan başvurular içinde en fazla trafik kazası (%47.3) yer alırken ikinci sırayı etkili eylem (%32.8) almıştır. Trafik kazası olgularının 203'ü erkek (%64.2), 113'ü kadın (%35.8), etkili eylem olgularının 159'i erkek (%72.6), 60'ı kadındır (%27.4).

Travma olgularında yaralanma ağırlığı ile ilgili hususların dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır (Kikare:69.13, df:4, p=0.000).

Olguların yaş gruplarına göre olay türlerinin dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir. En büyük grubu 15-17 yaş aralığındaki olgular (%36.6) oluşturmaktadır. Yaş gruplarına göre olay türleri değerlendirildiğinde; intoksikasyon olgularının 0-6 grubunda diğer yaş gruplarına göre oldukça fazla olduğu (%57.1), cinsel istismar olgularının ise 7 yaş ve üzerindeki gruplarda daha fazla olduğu (%90.3), adli psikiyatrik olguların ise 12-14 yaş grubunda yoğunlaştığı (%77.2) görülmektedir.

Tablo 6. Travmalı olgularda, travma türlerinin dağılımı

Travma Türü	n	%
Trafik kazası	316	47.3
Etkili Eylem	219	32.8
Diğer kaza	39	5.8
Düşme	33	4.9
Aile içi şiddet (2'si eş)	30	4.5
Ateşli silah yaralanması	9	1.4
İş kazası	8	1.2
Hayvan saldırısı	6	0.9
Kesici-delici alet yaralanması	4	0.6
Elektrik çarpması	4	0.6
Toplam	668	100.0

Travma olgularının 440'ında (%65.9) meydana gelen yaralanmanın basit bir tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte olduğu, 60'ında (%9) yaşamsal tehlikeye neden olduğu saptanmıştır. Yüzde sabit iz açısından; olguların 617'sinin yüzde sabit iz niteliğinde olmadığı, 49 olgu için meydana gelen yaralanmanın yüzde sabit iz niteliği taşıyıp taşımadığının belirlenmesi açısından 6 ay sonra tekrar muayene edilmesi gerektiği, sadece 2 olguda (%0.3) yaralanmanın yüzde sabit iz niteliğinde olduğu yönünde rapor düzenlenmiştir. 67 olguda, duyu veya organlarından birinin işlevinin sürekli zayıflaması ya da yitilmesi açısından 18 ay sonra yeniden değerlendirilmesinin uygun olacağı, 3 olguda (%0.5) işlevde sürekli zayıflık/işlev yitimi meydana geldiği şeklinde rapor düzenlenmiştir. Travma olgularının 160'ında (%24.0) vücutta kemik kırığı meydana geldiği, bunların 27'sinde meydana gelen kemik kırıklarının hayat fonksiyonlarına etkisinin hafif olduğu, 76'sında orta, 57'sinde ağır olduğu belirlenmiştir.

Tablo 7. Travma olgularında yaralanma ağırlığının dağılımı

BTM* ile giderilebilecek nitelikte;	n	%
Hafif olduğu	440	65.9
Hafif olmadığı	228	34.1
Yaşamsal Tehlike		
Yok	608	91.0
Var	60	9.0
Yüzde sabit iz		
Yok	617	92.4
6 ay sonra değerlendirilmeli	49	7.3
Var	2	0.3
Kalıcı işlev kaybı/yitimi		
Yok	598	89.5
18 ay sonra değerlendirilmeli	67	10.0
Var	3	0.5
Kemik kırığı		
Yok	508	76.0
Hafif (1 puanlı)	27	3.1
Orta (2-3 puan)	76	11.4
Ağır (4-5-6 puan)	57	8.5

İntoksikasyonlar: Çocuk yaş grubundaki intoksikasyon olgularında zehirlenme etkenlerin dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

Çocuk yaş grubu intoksikasyon olgularında zehirlenme etkeni açısından sıklık sırasına göre ilk 3 sırayı ilaç ve madde kullanımı, koroziv maddelere maruz kalma ve gıda intoksikasyonları almaktadır. Bunu karbonmonoksit zehirlenmeleri takip etmektedir. Tıbbi belge ve raporlarda etkeni kayıtlı olmayan zehirlenme olgularının da çoğunluğunun ilaç olduğu tahmin edilmektedir. Bilinmeyen olgular çıkarıldığında ilaç alma oranı %39.5’tir. İntoksikasyon olgularının sadece 9’unda (%3.9) yaşamsal tehlike olduğu, 6’sında (%2.6) oluşan sağlık zararının basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif olmadığı, geri kalanlarında ise (%97.5) basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif nitelikte olduğu belirlenmiştir. Yaşamsal tehlike oluşan 9 olgunun tamamı karbonmonoksit zehirlenmesidir. Basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif olmayan intoksikasyon olgularının da 3’ü ilaç alımı, 2’si karbonmonoksit maruziyeti, 1’i de koroziv madde alımıdır.

Çocuk intihar girişimleri: Adli rapor düzenlenen çocuk olguların 32’sinde (%2.9) intihar girişimi öyküsü vardır. Bunların 25’i ilaç/madde alımı olup intoksikasyonlar içinde değerlendirilmiştir. Geri kalan 7 olguda kesici/kesici-delici alet kullanımı söz konusudur. Kesici/kesici-delici alet kullanan olguların birinde yaşamsal tehlike oluşmuş, birinde de yaralanma basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif olmayıp diğerleri hafif yaralanma olarak değerlendirilmiştir.

Cinsel istismar olguları: Toplam 93 cinsel istismar olgusunun 25’i erkek (%26.9), 68’i kadındır (%73.1). 34’ü olaydan sonra 10 gün içinde görülen akut sayılabilecek olgulardır. 20 olguda, iç beden muayenesinde cinsel istismarı düşündürülen bulgu saptanmıştır. Buna karşılık 61 olguda,

muayene ve adli görüşme sonucu ulaşılan bulgular ya da soruşturma evraklarının incelenmesiyle ulaşılan bilgiler neticesinde, cinsel istismar düşünüldüğü belirtilmiştir. 12 olguda olayın adli tahkikatla aydınlatılması uygun bulunmuştur. Cinsel istismar iddiasıyla muayene edilen olguların yaşları 1-17 arasında değişmekte olup 9 olgu 7 yaşından küçüktür.

Tablo 8. Çocuk yaş grubundaki intoksikasyon olgularında zehirlenme etkenlerin dağılımı

Zehirlenme Etkeni	n	%
İlaç /madde*	77	33.0
Koroziv maddeler	37	15.9
Gıda	31	13.3
Karbonmonoksit	21	9.0
Zirai ilaçlar	7	3.1
Diğer etkenler	22	9.4
Bilinmeyen	38	16.3
Toplam	233	100.0

Adli psikiyatrik olgular: Adli psikiyatrik değerlendirmesi yapılan toplam 79 olgunun 66’sı (%83.5), Türk Ceza Kanunu 31. madde kapsamında ‘küçüğün, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayıp algılamadığı veya davranışlarını yönlendirme yeteneğinin yeterince gelişip gelişmediği’, 5 kadın olgu için ruhen ve bedenen evliliğe hazır olup olmadığı, 4 olgunun ceza sorumluluğunun olup olmadığı, 3 olgunun beden ve ruh bakımından kendini savunup savunamayacağı, 1 olgunun ifadelerine itibar edilip edilemeyeceği hususunda rapor düzenlenmiş olup, tüm olgulardan ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanlarından konsültasyon alındığı görülmüştür.

Diğer olgular: Diğer olgular içinde en fazla yaş tayini istenen olgular mevcuttur. Diğer grubundaki 34 olgunun 20’si (%58.8) yaş tayini istenen olgulardır. Olguların 7’sinde alkol tetkiki, 2’sinde hekim hatası olup olmadığını aydınlatılması istemiş geri kalan olgularda da DNA incelemesi yapıp yapılamayacağı, küçüğün kimin yanında kalmasının uygun olacağı gibi seyrek karşılaşılan sorular sorulmuştur.

Tartışma

Çocuklar, trafik kazaları, zehirlenme, düşme, her türlü istismar ve ihmal, etkili eylem, ateşli silah yaralanmaları ve delici-kesici alet yaralanmaları gibi biyo-psiko-sosyal açıdan sağlıklarını etkileyen birçok adli olayla karşılaşabilmektedir. Bu olayların bir kısmı çeşitli nedenlerle herhangi bir sağlık kuruluşuna yansımamakta, yansıyanların ise bir kısmı adli olgu olarak değerlendirilmemektedir. Bu çalışmada, 4,5 yıllık süreçte adli olgu olarak değerlendirilip adli rapor düzenlenmesi amacıyla Adli Tıp Polikliniğine yönlendirilen olgular değerlendirilmiştir. Adli Tıp Polikliniğinde rapor düzenlenen olguların %14.6’sı çocuktur. Çocuk adli olgu oranının verildiği çalışmalarda, tüm adli olgular içinde çocuk oranının %18 ile %36.6

arasında olduğu bildirilmiştir (1-3,6). Çalışmamızdaki çocuk olgu oranının diğer çalışmalara göre nispeten düşük olmasının nedeni ilin sosyokültürel özellikleri olabileceği gibi bir neden de diğer çalışmaların acil servislere yansıyan çocuk olguları kapsamı olabilir.

Olguların büyük bölümü (%63.4) polikliniğe il merkezinden başvurmuştur. Bunu sırasıyla Köyceğiz (%7.2), Ula (%7.1) ve Yatağan %6.2) ilçeleri gibi il merkezine daha yakın olan ilçeler takip etmiştir (Tablo 1). Yapılan benzer çalışmalarda da il merkezinden yapılan başvuruların çoğunlukta olduğu belirtilmiştir (7,8). Olguların %85'inde adli kolluk birimlerince rapor talebinde bulunulmuştur (Tablo 2). Yargı organlarından gelen talebin daha düşük olmasının nedeni; yargı birimlerinin raporları genellikle polis veya jandarma aracılığıyla aldıkları ve adli tıp polikliniklerinin UYAP sistemine dâhil olmamasına bağlanmıştır. Erzurum'da yapılan bir çalışmada; Adli Tıp Şube Müdürlüğüne gelen adli rapor taleplerinin %91.6'sının Cumhuriyet Başsavcılıklarından yapıldığı bildirilmiştir (9). Keza Adli Tıp Şube Müdürlüklerinden raporlar UYAP üzerinden talep edilmektedir.

Adli rapor düzenlenen çocuk olgularda erkek sayısının fazlalığına işaret eden çalışmalar (3-5,10) olduğu gibi kadın-erkek oranının birbirine yakın olduğu (1,2) çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda, Adli Tıp Polikliniğinde rapor düzenlenen çocuk olguların %59.3'ünün erkek olduğu görülmektedir.

Olguların % 82.5'inde daha önceden en az bir adli rapor düzenlenmiş olduğu saptanmıştır. Genellikle ilk başvuru yapılan yerlerde geçici rapor verilmesi bu duruma yol açmaktadır. Poliklinikte rapor düzenlenen çocuk olguların %72'sinin hastanede yatışının olmadığı saptanmıştır. Çoğunluğu basit bir tıbbi müdahale ile giderilebilir ölçüde hafif nitelikte ve yaşamsal tehlikeye yol açmayan yaralanmalar olduğu göz önüne alındığında, bu olgulara ilk başvuru yeri olan sağlık birimlerinde geçici rapor verilmesi yargı sürecini gereksiz yere uzatmaktadır. Basit nitelikli adli olgularda ilk başvuru yeri olan acil servislere yargıyı tatmin edecek raporların verilebilmesi için gerekli eğitim ve düzenlemeler yapılmalıdır.

Adli tıp polikliniğine başvuran çocuk olgular içinde en büyük grubu (%60.4) travma olguları alırken bunu sırasıyla intoksikasyonlar (%21), cinsel suç olguları (%8.4) ve adli psikiyatrik olgular (%7.1) takip etmektedir. Cinsiyete göre olay türleri değerlendirildiğinde, erkeklerde travma ve adli psikiyatrik değerlendirme gerektiren olgular, kadınlarda ise intoksikasyon ve cinsel istismar olguları diğer cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha fazladır (p<0.001) (Tablo 3). Sonuçlar literatürdeki benzer çalışmalarla uyumludur (10-17).

Adli tıp polikliniğine yansıyan çocuk olgular içinde en büyük grubu 15-17 yaşındaki olgular (%36.6) oluşturmaktadır. Çocuk olgularda yaş grubunun değerlendirildiği diğer çalışmalarda, bizim çalışmamızdan farklı olarak 0-5 yaş, 0-6 yaş veya 7-10 yaş arasındaki olguların çoğunlukta olduğu bildirilmiştir (2-4,10). Bu farklılığın nedeni diğer çalışmaların çoğunlukla acil servise yansıyan çocuk olguları kapsamına ve çalışma dizaynı farklılığına bağlanmıştır. Özellikle küçük yaş grubunu ilgilendiren intoksikasyon ve kazalara ait olgularda, yargı mensuplarının acil servis raporlarıyla yetinildiği düşünülmüştür. Çalışmamızda, intoksikasyon olgularının 0-6 yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre oldukça fazla olduğu (%57.1), cinsel istismar olgularının ise 7 yaş ve üzerindeki gruplarda daha fazla olduğu (%90.3), adli psikiyatrik olguların ise 12-14 yaş grubunda yoğunlaştığı (%77.2) görülmektedir (Tablo 4). Olgu türüne göre yaş grupları değerlendirildiğinde çalışmamız literatürle uyumlu bulunmuştur (15,16). 0-6 yaş grubu çocukların oluşabilecek tehlikeli durumları algılayamamaları ve özellikle oral dönemde her şeyi ağızlarına götürme eğilimleri, kaza sonucu zehirlenme riskini arttırmaktadır. Ergen grupta ise cinsel istismar olgularındaki fazlalık literatürle uyumlu bulunmuştur (18). Adli psikiyatrik olguların 12-14 yaş grubunda yoğunlaşmasının nedeni, Türk Ceza Kanunu'na göre, bu yaş grubunda, işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayıp algılamadığı veya davranışlarını yönlendirme yeteneğinin yeterince gelişip gelişmediğinin tespitinin gerekli olmasıdır. Aydın'da yapılan bir çalışmada adli tıp ve çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları polikliniklerine yansıyan olgular değerlendirilmiş, olguların %75'ini 12-15 yaş grubunun oluşturduğunun bildirilmiştir (5).

Mevsimsel dağılıma bakıldığında; çocuk adli olgulara en çok sonbahar aylarında (% 29.5), en az kış aylarında (%21.5) karşılaşıldığı saptanmıştır. Mevsimsel dağılımla ilgili benzer sonuçların bildirildiği çalışmalar olduğu gibi bölgesel farklılıkların bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (6,7,9,19,20). Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalına ve Erzurum Adli Tıp Şube Müdürlüğü'ne en fazla kış mevsiminde adli olgu müracaat ettiği bildirilirken (7,9), adli olayların en sık yaz aylarında meydana geldiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (3,8,21,22). Olayların en az kış mevsiminde görülüyor olması açısından, bulgularımız Diyarbakır ve Erzurum'da yapılan çalışmalar dışında literatürle uyumaktadır (2-4,8,19,20). Gerek iklimsel gerekse diğer nedenlerle olan nüfus hareketleri adli olgu sayısını etkilemektedir. Travma olguları ve cinsel istismar olguları en sık sonbahar aylarında görülürken, intoksikasyonlar en çok kış aylarında, adli psikiyatrik olgular en sık ilkbahar ve yaz aylarında görülmüştür (Tablo 5). Yaz aylarında, nüfusun bir

kısının, şehir merkezinden turizm amaçlı olarak ilçelere yönelmesi ve sonbahar mevsiminde özellikle okulların açılmasıyla birlikte günlük hayatta oluşan hareketliliğin, hem genel olgu sayısında, hem de travma ve cinsel suç olgularının sayısında artışa neden olabileceği düşünülmüştür. İntoksikasyon olgularının kış aylarında daha fazla görülmesinin de, ısınma ihtiyacı nedeniyle kış mevsiminin karbonmonoksit zehirlenmelerine açık olması, evlerde daha çok zaman geçirilmesi ve mevsimsel olarak ruhsal durumun olumsuz etkilemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Travma nedeniyle yapılan başvurular içinde en fazla trafik kazası (%47.3) yer alırken ikinci sırayı etkili eylem (%32.8) almıştır. Trafik kazası olgularının %64.2'si, etkili eylem olgularının %72.6'sı erkektir (Tablo 6).

En sık görülen olayın trafik kazası olması benzer çalışmalarla uyumlu bulunurken diğer olguların sıralaması değişkenlik gösterebilmektedir (6,10,21,22,). Genel olarak tüm travma olguları yanı sıra, trafik kazaları ve etkili eylem sonucu başvuran olguların da çoğunluğu literatürle uyumlu şekilde erkek cinsiyetlidir (1,6,10-21,23,24). Sonuçların, ev dışında ve trafikte daha fazla vakit geçirmelerine, ayrıca erkek çocuklara öğretilen toplumsal cinsiyet rolleri, riskli davranışlara daha meyilli olmaları ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Travma olguları: Travmalı çocuk olguların %65.9'unda meydana gelen yaralanmanın basit bir tıbbi müdahale ile giderilebilecek ölçüde hafif nitelikte olduğu belirlenirken, yaşamsal tehlike oranı %9 bulunmuştur. Travma olgularının %24'ünde vücutta kemik kırığı meydana geldiği, sadece 2 olguda (%0.3) yaralanmanın yüzde sabit iz niteliğinde olduğu, 3 olguda (%0.5) işlevde sürekli zayıflık/işlev yitimi meydana geldiği yönünde rapor düzenlenmiştir (Tablo 7). Adli tıbbi sonucun kaydedildiği çalışmalarda yaşamsal tehlike oranı daha yüksek bulunmuştur (7,8,25,26). Bu çalışmalar tüm adli olguları kapsamaktadır. Çalışmamızda yüzde sabit iz ve kalıcı işlev zayıflığı/işlev yitimi saptanma oranının düşük olmasının nedeni, polikliniğimizde düzenlenen ilk rapordan sonra sabit iz için 6 ay sonra, işlev kaybı/zayıflığı için 18 ay sonra yapılacak değerlendirmelerin çoğunun yargı birimlerince UYAP üzerinden Adli Tıp Şube Müdürlüğüne yönlendirilmesi ile açıklanmıştır.

Çocuk yaş grubu intoksikasyonlar: Bu olgularda zehirlenme etkeni açısından sıklık sırasına göre ilk 3 sırayı ilaç ve madde kullanımı, koroziv maddelere maruz kalma ve gıda intoksikasyonlarının alması, bu konuda yapılan çalışmalarla uyumludur (13,15,21,27). Çocukların ev içinde ilaçlara ulaşımının kolaylığının ilaç kaynaklı intoksikasyonlarda rolü olduğu söylenebilir. Sürekli kullanılması gereken ve acil durumlarda kullanılabilecek ilaçlar dışında evde ilaç

bulundurulmaması ve ilaçların çocukların ulaşabileceği şekilde saklanmaması gerektiği düşünülmüştür. İntoksikasyon olgularının büyük kısmının, zehirlenme olguları açısından adli tıbbi kriterler çerçevesinde belirlenen yaşamsal tehlike ölçütlerini karşılamadığı, sadece 9'unda (%3.9) yaşamsal tehlike olduğu, 6'sında (%2.6) oluşan sağlık zararının basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif olmadığı, geri kalanlarında ise (%97.5) basit tıbbi müdahale ile giderilebilecek derecede hafif olduğu belirlenmiştir. Yaşamsal tehlike oluşan 9 olgunun tamamı karbonmonoksite maruz kalan olgulardır (Tablo 7).

Çocuk intihar girişimleri: Adli rapor düzenlenen çocuk olguların 32'sinde (%2.9) intihar girişimi öyküsü mevcut olup bunların büyük çoğunluğu (n=25) ilaç/madde alımı şeklindedir. Çocuk acil servise zehirlenme nedeniyle başvuran olguların değerlendirildiği çalışmalarda, orijini özkıyım olan zehirlenme oranı, bizim çalışmamıza göre oldukça yüksek olup bir çalışmada %12, diğerinde %22 bildirilmiştir (28,29). Bu sonuç, çocuk acil servise yansıyan her olgunun adli tıp polikliniğine yansımamış olmasından kaynaklanabilir.

Cinsel istismar olguları: Toplam 93 cinsel istismar olgusunun yaklaşık dörtte üçü kadındır. Olguların 20'sinde, iç beden muayenesinde cinsel istismarı düşündürülen bulgu saptanmamıştır. 61 olguda, muayene ve adli görüşme sonucu ulaşılan bulgular ya da soruşturma evraklarının incelenmesi ile ulaşılan bilgiler neticesinde, cinsel istismar düşünüldüğü belirtilmiştir. Bu durum, fizik muayeneye ek olarak, yeterli bir öykü alma, ruhsal değerlendirme, adli ve tıbbi evrakın incelenmesinin önemi açısından literatürle uyumlu bulunmuştur (11,30). Diğer yandan, cinsel istismar olgularında, bulguların elde edilmesi ve raporlanması açısından olay sonrası erken dönemde başvuru yapılması önemlidir (31).

Adli psikiyatrik olgular: Bu olguların çoğunluğunda (%83.5), Türk Ceza Kanunu kapsamında, küçüğün işlediği fiilin hukuki anlam ve sonuçlarını algılayıp algılamadığı veya davranışlarını yönlendirme yeteneğinin yeterince gelişip gelişmediğinin sorulmuş olması ve bu olguların çoğunluğunun erkek olması da literatürle uyumludur (32-37). Bu durum, erkeklerin kadınlara göre, aile gözetiminden daha uzak olması, ev dışı yaşantılarının genellikle daha fazla olması ve suça daha meyilli yapıda olması ile açıklanabilir. Evlilik için uygun olup olmadığı sorulan 5 olgunun tamamının kadın olması da, benzer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (36). Evliliğe uygun olup olmadığı sorulan kadınların eş adayları genellikle 18 yaşından daha büyük olduğundan bu sorun, bir kadın sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sonuç olarak, okul öncesi dönem başta olmak üzere, küçük yaşta çocukların kaza nedenli zehirlenmelere karşı gözetim altında bulundurulmaları, evlerde gereksiz ilaç

bulundurulmaması, ilaçların çocukların erişemeyeceği yerlere konulması, yaralanmalı trafik kazalarının azaltılması için alınacak kurumsal önlemler yanı sıra toplumsal olarak farkındalık çalışmaları yapılması, özellikle ergenlerin ateşli silah ve kesici-delici aletlerden uzak durmaları, iletişim ve kişilerarası şiddeti önlemeye yönelik programlar yapılması, suça sürüklenen çocukların topluma kazandırılabilmesi için diğer tüm çocuklardan daha fazla ve farklı bir eğitime tabi tutulması, toplumsal cinsiyet eşitliği ve cinsel dokunulmazlık konularında hem çocuklar hem yetişkinlere farkındalık eğitimleri yapılması gerekmektedir. Dezavantajlı çocuklara rapor düzenleme sorumluluğu olan adli tıp çalışanları ile çocukların korunması konusunda sorumluluğu olan

birimlerin işbirliği ve etkileşim içinde olması yararlı olacaktır.

Çocukların sağlıklı bir şekilde yetişmesi için tüm olumsuz faktörlerin belirlenmesi ve önleme çalışmalarının yapılması adına adli muayeneler de çocukları koruma girişimleri açısından önemli fırsatlar olabilir (35). Çocukların sağlıklı yetişebilmesi, adli olaylar, travma ve şiddet olaylarına karışmalarının en aza indirilebilmesinde aile, eğitim kurumları ve hükümetlere önemli görevler düşmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar ve Yayın Etiği Kurulu'nun 26.07.2019 tarih ve 119 karar numaralı onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Çınar O, Acar YA, Çevik E, ve ark. Acil Servise Başvuran 0-18 Yaş Grubu Adli Olguların Özellikleri. *Anatol J Clin Investig.* 2010;4(3):148-51.
2. Büken E, Yaşar ZF. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Acil Servisine başvuran çocuk adli olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bül.* 2015;20(2):93-8.
3. Turla A, Aydın B. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran adli nitelikteki çocuk olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bül.* 2007;12(3):106-11.
4. Sever M, Saz EU, Koşargelir M. Bir üçüncü basamak hastane acil servisine başvuran adli nitelikli çocuk hastaların değerlendirilmesi. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2010;16(3):260-7.
5. Aksu H, Demirkaya SK, Özgür BG, Gün B. Aydın ilinde bir yıldaki çocuk ve ergen adli olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Psikiyatri Derg.* 2013;14:369-77.
6. Türkmen N, Akgöz S, Çoltu A, Ergin N. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *Uludağ Üni Tıp Fak Derg.* 2005;31(1):25-9.
7. Tıraşçı Y, Durmaz U, Altınal A, ve ark. Dicle Üniversitesi Adli Tıp Anabilim Dalınca 2012-2015 yılları arasında düzenlenen adli raporların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Derg.* 2016;43(3):424-30.
8. Uluçay T, Ziver A, Zeyfeoglu Y, ve ark. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Polikliniğine başvuran olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg.* 2006;20(2):22-9.
9. Ketenci HÇ, Kır MZ, Başbulut AZ, ve ark. Erzurum Adli Tıp Şube Müdürlüğü'ne müracaat eden olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg.* 2013;27(2):87-93.
10. Demir ÖF, Aydın K, Turan F, Yurtseven A, Erbil B, Güllap B. Analysis of pediatric forensic cases presented to emergency department. *Turk Arch Ped.* 2013;48(3):235-40.
11. Kara B, Biçer Ü, Gökalp A. Çocuk istismarı. *Çocuk Hast Sağlığı Derg.* 2004;47(2):140-51.
12. Herrmann B, Navratil F. Sexual abuse in prepubertal children and adolescents. *Endocr Dev.* 2012;22:112-37.
13. Güngörer V, Yıldırım NK. Evaluation of intoxicated patients hospitalized in a newly-opened level two pediatric intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51:35-9.
14. Ünlü G, Aksoy Z, Ersan EE. İntihar girişiminde bulunan çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi. *Pam Med J.* 2014;7(3):176-83.
15. Even KM, Armsby CC, Bateman ST. Poisonings requiring admission to the pediatric intensive care unit: a 5-year review. *Clinical Toxicol.* 2014;52(5):519-24.
16. Demirci Ş, Doğan KH, Erkol Z, Deniz İ. Konya'da cinsel istismar yönünden muayenesi yapılan çocuk olguların değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Foren Med.* 2008;5(2):43-9.
17. Barutçu N, Yavuz MF, Çetin G. Cinsel saldırı sonrası mağdurun karşılaştığı sorunlar. *Adli Tıp Bülteni.* 1999;4(2):41-53.
18. Asirdizer M, Sunay YM, Emre A, Gürol C. Infant and adolescent deaths due to home accidents in İstanbul. *Turkish J Pediatrics.* 2005;47(2):141-9.
19. Güven FMK, Bütün C, Beyaztaş FY, Eren ŞH, Korkmaz İ. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *ADÜ Tıp Fak Derg.* 2009;10(3):23-8.
20. Karanfil R, Zeren C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalına 2009-2010 yıllarında başvuran olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg.* 2011;25(2):183-90.
21. Yavuz FM, Basturk P, Yavuz SM, Yorulmaz C. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *Adli Bilimler Derg.* 2002;1(2):21-6.
22. Duramaz BB, Yıldırım HM, Kılıç HS, Yeşilbaş O, Şevketoglu E. Evaluation of forensic cases admitted to pediatric intensive care unit. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(3):145-50.
23. Serinken M, Özen M. Characteristics of injuries due to traffic accidents in the pediatric age group. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg.* 2011;17(3):243-7.
24. Tambay G, Satar S, Kozacı N, ve ark. Retrospective analysis of pediatric trauma cases admitted to the emergency medicine department. *JAEM.* 2013;12(1):8-12.
25. Altun G, Azmak D, Yılmaz A, Yılmaz G. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne başvuran adli olguların özellikleri. *Adli Tıp Bülteni.* 1997;2(2):62-6.
26. Korkmaz T, Erkol Z, Kahramansoy N. Acil servise gelen pediatrik adli olguların değerlendirilmesi: retrospektif bir çalışma. *Medical Bulletin Haseki.* 2014;52:271-7.
27. Bozlu G, Kuyucu N. Çocuk acil servise son beş yılda gelen zehirlenmeler: 1734 olgunun değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni.* 2018;23(2):106-9.
28. Demirkan EB, Erol M, Demirkan S, Yiğit Ö, Türkay M. Çocuk acil polikliniğine başvuran ilaç ile zehirlenme olgularının retrospektif değerlendirilmesi. *Okmeydanı Tıp Derg.* 2014;30(3):128-134.
29. Yorulmaz A, Akbulut H, Yahya İ, Aktaş R, Emiroğlu HH, Peru H. Çocuk acil servisine zehirlenme nedeni ile başvuran olguların geriye dönük olarak değerlendirilmesi. *J Pediatr Emerg Intensive Care Med.* 2017;4:96-103.
30. Gümüş AE. Çocuk cinsel istismarı şüphesinin bildirimi öncesinde çocukla yapılacak ilk görüşme. *Klinik Psikiyatri.* 2017;20(1):45-58.
31. Özdemir B, Celbis O. Cinsel saldırıya uğramış çocukta erken ve geç muayene bulgularının değerlendirilmesi. *Medicine Science.* 2012;1(1):55-64.
32. Bilgin NG, Avcı A, Çekin N, Savran B. Farik-i mümeyyizlik muayenesi için gönderilen çocukların biyopsikososyal özellikleri. *Adli Tıp Bülteni.* 2001;6(3):103-10.

33. Kurtuluş A, Salman N, Günbet G, Boz B, Cenger CD, Acar K. Denizli İli'nde 12-15 yaş arasındaki suça sürüklenen çocukların sosyodemografik özellikleri. *Pam Med J.* 2009;2(1):8-14.
34. Cantürk G. Çocuk suçluluğunda adli psikiyatrik değerlendirme. *STED.* 2005;14(2):31-4.
35. Dokudan EY, Uzunyayla Z, Bilgi S, Ünüvar GÜ. Juvenile Delinquency and Medico-Legal Perspective for Promoting Children's Health. *Eastern J Medical Science.* 2019;4(1):1-6.
36. Ayaz M, Ayaz AB, Soyulu N. Çocuk ve ergen adli olgularda ruhsal değerlendirme. *Klinik Psikiyatri.* 2012;15(1):33-40.
37. Göker Z, Hesapçıoğlu ST, Sarp KS, Kandil ST. KTÜ Tıp Fakültesi Çocuk-Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniğine, son iki yılda başvuran adli olguların değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg.* 2006;20(3):1-5.28. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology.* 2000;55(15):629-35.
29. Kucukgoncu S, Tek C, Bestepe E, Musket C, Guloksuz S. Clinical features of night eating syndrome among depressed patients. *Eur Eat Disord Rev.* 2014; 22(2):102-8.
30. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res.* 1991;37(1):11-23.
31. Ligthart L, Nyholt DR, Penninx BW, Boomsma DI. Headache shared genetics of migraine and anxious depression. *Headache.* 2010;50(10):1549-60.
32. Breslau N, Andreski P. Migraine, personality, and psychiatric comorbidity. *Headache.* 1995;35(7):382-6.
33. Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurol Sci.* 2007;28(2): 161-5.
34. Young WB, Peres MFP, Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia.* 2001;21(8):842-9.
35. Cady R, Schreiber C, Farmer K, Sheftellet F. Primary headaches: a convergent hypothesis. *Headache.* 2002;42(2): 204-16.
36. Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009;72(5):3-7.
37. Winter A, Berger K, Buring E, Kurth T. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia.* 2008;29(2):269-78.

The Role of Systemic Inflammatory Markers in the Diagnosis of Hyperemesis Gravidarum

Sistemik İnflamatuvar Belirteçlerin Hyperemesis Gravidarum Tanısındaki Rolü

Süleyman Cemil OĞLAK¹, Mehmet OBUT²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Diyarbakır
²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık Uygulama Ve Araştırma Merkezi, Ankara

Abstract

This study was aimed to investigate the diagnostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (PLR), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) and red cell distribution width (RDW) in patients with hyperemesis gravidarum (HG). We conducted this retrospective study in a tertiary center between August and December 2019. A total of 72 pregnant patients with HG and 78 pregnant women without nausea and vomiting were included in the study. Hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, RDW, PDW, MPV, PCT, and CRP values were all derived from patients' medical files. The student's t-test was used to compare the normally distributed data. Mann-Whitney U test was used to compare the non-normally distributed data. The median NLR value of the HG group was 3.4 (1.1-7.2), and the control group was 1.98 (1.0-4.6). This difference was statistically significant ($p < 0.05$). The median PLR value of the HG group (152.6 [69.8-338.1]) was significantly higher ($p < 0.05$) than the PLR value of the control group (88.1 [48.3-201.2]). The results of this study suggest that NLR and PLR can be used as effective markers in the diagnosis of HG. The increased values of NLR and PLR also indicate that inflammation may act a crucial role in the pathogenesis of HG.

Keywords: Hyperemesis Gravidarum, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, Systemic Inflammatory Markers

Öz

Bu çalışmada hiperemesis gravidarumu olan hastalarda nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), trombosit dağılım genişliği (TDG), ortalama trombosit hacmi (OTH), plateletcrit (PKT) ve eritrosit dağılım genişliğinin (EDG) tanısal değeri araştırılmıştır. Bu retrospektif çalışmayı üçüncü basamak bir merkezde Ağustos ve Aralık 2019 tarihleri arasında gerçekleştirdik. Çalışmaya hiperemesis gravidarumu olan 72 hasta ve bulantı ve kusması olmayan 78 gebe dahil edildi. Hemoglobin (Hb), EDG, TDG, OTH, PKT ve C-reaktif protein (CRP) değerleri hastaların tıbbi dosyalarından elde edildi. Normal dağılım gösteren verileri karşılaştırmak için Student's t testi, normal dağılıma uymayan verileri karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi kullanıldı. HG grubunun ortanca NLO değeri 3.4 (1.1-7.2), kontrol grubunun 1.98 (1.0-4.6) idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.05$). HG grubunun ortanca PLO değeri (152.6 [69.8-338.1]), kontrol grubunun PLO değerinden (88.1 [48.3-201.2]) anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Bu çalışmanın sonuçları NLO ve PLO'nun HG tanısında etkili belirteçler olarak kullanılabilirliğini düşündürmektedir. Artan NLO ve PLO değerleri, inflamasyonun HG patogenezinde önemli bir rol oynuyor olabileceğini de göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hiperemesis Gravidarum, Nötrofil-Lenfosit Oranı, Platelet-Lenfosit Oranı, Sistemik İnflamatuvar Belirteçler

Introduction

Nausea and vomiting are common problems of pregnancy, especially in the first trimester, 50-80% of pregnant women reported nausea, and 50% reported vomiting (1). The onset of these symptoms is 4-6th gestational weeks, peaks at 9-16th weeks of gestation, and usually dissolve by the 22nd weeks' gestation (2). Hyperemesis gravidarum (HG), which is excessive vomiting that requires medical attention, affects 0.3-2% of pregnancies and defined as fluid, electrolyte and acid-base imbalance, the presence of ketonuria without any other cause, nutrition deficiency and weight loss of more than 5% of the patient's pre-pregnancy body weight (3,4). The etiology of HG is not clearly known. Genetic causes,

hyperthyroidism, high concentrations of beta-chorionic gonadotropin (multiple pregnancies, molar pregnancy), gastrointestinal dysmotility, *Helicobacter pylori* infection, and psychosocial factors serve a function in its occurrence (5).

During pregnancy, there is an increase in systemic inflammation (6). Regulated inflammation is crucial in every stage of pregnancy (7). Human pregnancy can be described as the implantation of the semi-allogeneic fetus into the endometrium (8). Physiologic regulation of immune response prevents the rejection of the semi-allogeneic fetus, and this is principally regulated by changes in cytokine levels (6). Complicated pregnancies such as hyperemesis gravidarum, preeclampsia, preterm delivery, intrahepatic cholestasis of pregnancy, frequently have an excessive inflammatory response due to the deregulation of this mechanism (9). Although the role of inflammation in the pathogenesis of HG has not been entirely enlightened, a significant association has been reported between HG and inflammation markers such as C-reactive protein (CRP), vaspin, interleukin-6 (IL-6) and sirtuin-1 (10-13). However, the technical difficulties and high cost of evaluating inflammatory markers in the blood sample limited the use of these investigations in

ORCID No
Süleyman Cemil OĞLAK 0000-0001-7634-3008
Mehmet OBUT 0000-0002-6925-4784

Başvuru Tarihi / Received: 19.01.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 07.06.2020

Adres / Correspondence : Süleyman Cemil OĞLAK
Department of Obstetrics and Gynecology, Health Science University, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Diyarbakır
e-posta / e-mail : sampson_21@hotmail.com

clinical practice. Parameters such as red cell distribution width (RDW), platelet distribution width (PDW), mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT), platelet-lymphocyte ratio (PLR) and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), which are readily available as systemic inflammation markers from complete blood count (CBC), are widely used in the diagnosis of many inflammatory diseases (14,15). In accordance with this knowledge, this study aimed to investigate the diagnostic value of NLR, PLR, PDW, MPV, PCT, and RDW in HG patients.

Material and Method

This retrospective study included 72 pregnant patients with HG and 78 pregnant women without nausea and vomiting who admitted to Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital obstetrics clinic between August 2019 and December 2019. HG was diagnosed in the presence of the following symptoms: persistent nausea and vomiting, weight loss of more than 5% of pre-pregnancy body weight, at least one positive ketonuria (>80 mg/dL) in a random urine dipstick test. The control group consisted of pregnant women without HG and was matched with the study group in terms of age, body mass index (BMI), gravida, parity, and gestational week. The exclusion criteria for enrolled patients were as follows: multiple gestations, smoking, molar pregnancy, a history of ovulation induction, thyroid disorders, gastrointestinal disorders, eating disorders, urinary tract infections, diabetes mellitus, liver, renal or heart failure or other chronic diseases. The approval of the study was obtained from the ethics committee of the same hospital.

Age, gestational week, gravida, parity, bodyweight, and height were obtained by examining the medical records of patients. The gestational week was determined by sonographic measurement. BMI was calculated by dividing the bodyweight (in kilograms) by the square of the height (m²).

Blood samples were obtained by the time of application to the hospital, where the symptoms were most severe. The CBC values of the patients were measured with Mindray BC 6800, an automatic blood counting device using laser and impedance measurement techniques. Hemoglobin (Hb), white blood cell count (WBC), neutrophil count, lymphocyte count, platelet count, RDW, PDW, MPV, PCT, and CRP values were all derived from patients' medical files. The NLR was calculated by dividing the neutrophil count by the lymphocyte count. The PLR was calculated by dividing the platelet count by the lymphocyte count.

IBM SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) statistical package program was used for statistical evaluation of our research data. Measured variables were presented as

mean±standard deviation (std), and categorical variables were presented as numbers and percentages (%). Kolmogorov-Smirnov test was used to determine whether the numerical data matched the normality distribution. The student's t-test was used to compare the normally distributed data. Mann-Whitney U test was used to compare the non-normally distributed data. P-value <0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 72 patients with HG and 78 patients with no HG were included in this study. The demographic and clinical features of the groups are summarized in Table 1. There was no significant difference between the HG group and the control group in terms of age, BMI, gravida, parity, and gestational week.

Table 1. Demographic and clinical features of the groups

Variables	Hyperemesis gravidarum (n=72)	Control group (n=78)	P value
Age (years)*	24 (17-40)	27 (18-40)	0.253
BMI (kg/m ²)**	22.98±3.51	23.11±3.75	0.168
Gravida*	3 (1-4)	4 (1-6)	0.647
Parity*	1 (0-4)	1 (0-5)	0.810
Gestational week*	10 (7-14)	9 (7-13)	0.326

*: median (minimum-maximum), **: mean±standard deviation

The laboratory values of the groups are displayed in Table 2. There was no statistically significant difference between the median hemoglobin and RDW values of the two groups. When the WBC values of both groups compared, there was no statistical difference between them. However, the median number of the neutrophil count was significantly higher (p=0.023), and the median number of lymphocyte count was significantly lower (p=0.037) in the HG group than the control group.

The mean platelet count, PDW, MPV, PCT, and CRP values of the HG group and those of the control group were statistically similar.

The median NLR value of the HG group was 3.4 (1.1-7.2), and the control group was 1.98 (1.0-4.6). This difference was statistically significant (p<0.001).

The median PLR value of the HG group (152.6 [69.8-338.1]) was significantly higher (p<0.001) than the PLR value of the control group (88.1 [48.3-201.2]).

Discussion

In patients with HG, weight loss, dehydration, electrolyte, and acid-base imbalance occur due to severe nausea and vomiting, and hospitalization is often required (16). If this clinical picture deteriorates, it may lead to adverse maternal outcomes such as Wernicke's encephalopathy and

central pontine myelinolysis, and adverse fetal outcomes such as bleeding diathesis due to vitamin K deficiency (17). Therefore, early diagnosis and appropriate treatment of HG are crucial in preventing maternal and fetal morbidity and mortality. However, as the etiology of HG is not clearly known, these patients are treated empirically, and the effectiveness of the treatment is temporary.

Table 2. Laboratory values of the groups

Variables	Hyperemesis gravidarum (n=72)	Control group (n=78)	P value
Hemoglobin (g/dL)*	12.2 (8.5-13.5)	11.6 (9.2-12.9)	0.476
RDW (%)**	11.9±1.3	12.4±1.8	0.461
WBC (/mm ³ ×10 ³)**	9.6±2.7	8.3±2.1	0.181
NEU (×10 ³ /uL)**	4.48±1.35	3.32±1.27	0.023
LYM (×10 ³ /uL)*	1.69 (0.43-3.12)	2.25 (0.98-4.01)	0.037
Platelet (/mm ³ ×10 ³)*	267.3 (138.0-437.0)	259.0 (172.0-413.0)	0.227
PCT (%)*	0.188 (0.10-0.36)	0.19 (0.12-0.33)	0.671
MPV (fL)*	8.6 (6.6-10.9)	8.7 (6.9-10.8)	0.548
PDW (%)*	15.3 (15.3-17.8)	15.8 (11.7-16.8)	0.272
NLR*	3.4 (1.1-7.2)	1.98 (1.0-4.6)	<0.001
PLR*	152.6 (69.8-338.1)	88.1 (48.3-201.2)	<0.001
CRP (mg/L)	6.1 (0.4-31.0)	5.3 (0.3-41.2)	0.137

*: median (minimum-maximum), **: mean±standard deviation

Inflammation is thought to play an essential role in the pathogenesis of HG, although the mechanism has not been fully elucidated (11). Kaplan et al. reported that serum tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) levels were significantly higher in patients with HG than in healthy pregnant and nonpregnant women (18). Therefore, they suggested that TNF-alpha may be involved in the etiology of HG. In the study of Kiyokawa et al., the proportion of interleukin-4 secreting cells was found to be significantly increased, and the T-helper-1/T-helper-2 (Th1/Th2) ratio was significantly lower in the HG group than the control group (19). In another study, serum paraoxonase-1 (PON-1) activity was significantly lower in HG patients than in healthy pregnant women (20). This result might be associated with increased oxidative stress and inflammation. In patients with HG, the increase of vaspin, a pro-inflammatory cytokine, suggests that HG is an inflammatory disorder (12). In the study of Caglayan et al., serum sirtuin-1 level, an inflammatory marker, was found to be significantly higher in HG patients than those in the control group (13).

Inflammatory markers, which are associated with HG in various studies, are not available in all centers

due to technical difficulties and high costs. The diagnostic value of systemic inflammatory markers such as NLR, PLR, PDW, MPV, PCT, RDW in many diseases such as preeclampsia, coronary artery disease, autoimmune diseases, inflammatory diseases has already been shown in several studies (21,22). However, there are few studies and insufficient data in the literature on the association of these markers with HG. In this study, we planned our study to evaluate whether these markers, which can be easily available with the complete blood count, have changed in patients with HG.

High RDW values are thought to reflect increased inflammation and oxidative stress (23). However, in two recent studies, the RDW value of patients with HG was similar to that of the control group (24,25). In our study, similar results were obtained from these two studies.

In addition to their central role in hemostasis, studies have shown that platelets are potent immune modulators and effectors (26). PDW, MPV, and PCT are regarded to be markers of platelet activation (27). Tayfur et al. reported that PCT was higher in the HG group compared with that of the control group (28). Also, they found that PCT level was related to the HG severity. However, Beyazit et al. showed that MPV and PDW values in patients with HG were similar to healthy pregnant women (24). In the study of Cintesun et al., there was no significant difference between the HG group and the control group in terms of PCT, PDW, and MPV (25). In our study, PDW, MPV, and PCT values of both groups were similar. This result and several concordant studies suggest that platelet activation may not have a major role in the pathogenesis of inflammation in HG.

The physiological response of the immune system results in an increase of neutrophils and a decrease in lymphocyte counts in most of the inflammatory diseases and malignancies (24). This result has led to the widespread use of PLR and NLR values in the diagnosis and evaluation of the prognosis of inflammatory diseases (15). Tayfur et al. reported that PLR is an effective inflammatory marker for predicting the presence of HG (28). Kurt et al. found that NLR levels are increased in HG patients compared to control group subjects (29). In the study of Cintesun et al., both NLR and PLR values were significantly higher in the HG group than those of the control group (25). In this study, when the groups were compared, NLR and PLR values were significantly higher in the HG group than in the healthy pregnant women.

There are some limitations to this study. This study has been designed retrospectively and has the potential to contain limitations of such studies. The other limitation is the relatively low sample size. The CBC results included in the study were the values at the time when the patients admitted to the hospital, and the symptoms were most severe. Post-treatment CBC results may indicate whether systemic

inflammatory markers are useful in monitoring the efficacy of treatment. While the median gravida number of groups is three or four, the median parity numbers are one in both groups. This result suggests that patients may have experienced miscarriage. Although there is no difference between the two groups in terms of parity number, this is one of the limitations since it has not been investigated whether there are infections or immune system disorders in these patients. Another limitation is the absence of pro-inflammatory cytokines such as TNF-alpha, vaspin, IL-6, which have been previously identified with HG. A study by correlating the results of systemic inflammatory markers with these cytokines may provide more insight into the pathogenesis of HG.

In conclusion, the results of this study suggest that NLR and PLR can be used as effective markers in the diagnosis of HG. The increased values of NLR and PLR also indicate that inflammation may act a crucial role in the pathogenesis of HG.

Ethics Committee Approval: Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 14.01.2020 and numbered 428.

References

1. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 189: Nausea And Vomiting Of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):15-30.
2. Bustos M, Venkataramanan R, Caritis S. Nausea and vomiting of pregnancy - What's new? *Auton Neurosci.* 2017;202:62-72.
3. Zur E. Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the pathology and compounding opportunities. *Int J Pharm Compd.* 2013;17(2):113-23.
4. Groleau D, Benady-Chorney J, Panaitoiu A, Jimenez V. Hyperemesis Gravidarum in the context of migration: when the absence of cultural meaning gives rise to "blaming the victim". *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):197.
5. London V, Grube S, Sherer DM, Abulafia O. Hyperemesis Gravidarum: A Review of Recent Literature. *Pharmacology.* 2017;100(3-4):161-71.
6. Oğlak SC, Aydın MF. Are neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio clinically useful for the prediction of early pregnancy loss? *Ginekolo Pol.* 2020;91(9):524-7.
7. Nadeau-Vallée M, Obari D, Palacios J, et al. Sterile inflammation and pregnancy complications: a review. *Reproduction.* 2016;152(6):277-92.
8. Christiansen OB, Nielsen HS, Kolte AM. Inflammation and miscarriage. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):302-8.
9. Kalagiri RR, Carder T, Choudhury S, et al. Inflammation in Complicated Pregnancy and Its Outcome. *Am J Perinatol.* 2016;33(14):1337-56.
10. Kuscü NK, Yıldırım Y, Koyuncu F, Var A, Uyanık BS. Interleukin-6 levels in hyperemesis gravidarum. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;269(1):13-5.
11. Niemeijer MN, Grooten IJ, Vos N, Bais JM, van der Post JA, Mol BW. Diagnostic markers for hyperemesis gravidarum: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(2):150.e1-15.
12. Engin-Ustun Y, Tonguç E, Var T, et al. Vaspın and C-reactive protein levels in hyperemesis gravidarum. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(1):138-40.
13. Çağlayan EK, Engin-Ustun Y, Gocmen AY, et al. Is there any relationship between serum sirtuin-1 level and neutrophil-lymphocyte ratio in hyperemesis gravidarum? *J Perinat Med.* 2016;44(3):315-20.
14. Tang J, Gao X, Zhi M, et al. Platelecri: a sensitive biomarker for evaluating disease activity in Crohn's disease with low hs-CRP. *J Dig Dis.* 2015;16(3):118-24.
15. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2285-90.
16. Dear CR, Shemar M, Ostrowski GAU, Painter RC. Management of severe pregnancy sickness and hyperemesis gravidarum. *BMJ.* 2018;363:k5000.
17. Practice Bulletin Summary No. 153: Nausea and Vomiting of Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):687-8.
18. Kaplan PB, Gücer F, Sayın NC, Yüksel M, Yüce A, Yardım T. Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnancy. *Fertil Steril.* 2003;79(3):498-502.
19. Kiyokawa Y, Yoneyama Y. Relationship between adenosine and T-helper 1/T-helper 2 balance in hyperemesis gravidarum. *Clin Chim Acta.* 2006;370(1-2):137-42.
20. Verit FF, Erel O, Celik H. Paraoxonase-1 activity in patients with hyperemesis gravidarum. *Redox Rep.* 2008;13(3):134-8.
21. Kim MA, Han GH, Kwon JY, Kim YH. Clinical significance of platelet-to-lymphocyte ratio in women with preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 2018;80(1):e12973.
22. Wada H, Dohi T, Miyauchi K, et al. Mean platelet volume and long-term cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2018;277:108-12.
23. Wincup C, Parnell C, Cleanthous S, et al. Red cell distribution width correlates with fatigue levels in a diverse group of patients with systemic lupus erythematosus irrespective of anaemia status. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37(5):852-54.
24. Beyazıt F, Öztürk FH, Pek E, Ünsal MA. Evaluation of the hematologic system as a marker of subclinical inflammation in hyperemesis gravidarum: a case control study. *Ginekolo Pol.* 2017;88(6):315-9.
25. Cintesun E, Akar S, Gul A, et al. Subclinical inflammation markers in hyperemesis gravidarum and ketonuria: A case-control study. *J Lab Physicians.* 2019;11(2):149-53.
26. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets.* 2015;26(4):286-92.
27. Karateke A, Kurt RK, Baloğlu A. Relation of platelet distribution width (PDW) and platelet crit to preeclampsia. *Ginekolo Pol.* 2015;86(5):372-5.
28. Tayfur C, Burcu DC, Gulen O, et al. Association between platelet to lymphocyte ratio, platelecri and the presence and severity of hyperemesis gravidarum. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(3):498-504.
29. Kurt RK, Güler A, Silfeler DB, Özçil MD, Karateke A, Hakverdi AU. Relation of inflammatory markers with both presence and severity of hyperemesis gravidarum. *Ginekolo Pol.* 2014;85(8):589-93.

Acil Servise Başvuran İntihar Olgularının Geriye Dönük Analizi

The Evaluation of the Patients with Suicidal Attempt Who Admitted to Emergency Department

Ahmet Yunus HATİP¹, Kıvanç KARAMAN², Hamit Hakan ARMAĞAN²

¹Isparta Şehir Hastanesi, Acil Servis, Isparta
²Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Isparta

Öz

İntihar, dünya genelinde özellikle genç yaş grubunda önemli bir ölüm nedenidir ve acil tıp pratiğinde de intihar vakaları önemli bir yer kaplamaktadır. Bu çalışma ile bir üniversite hastanesi üçüncü basamak acil servisine başvuran intihar vakalarının klinik ve demografik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Erişkin acil servise 20/04/2015-20/04/2018 tarihleri arasında başvuran hastalar içinden intihar girişimi, kendine zarar verme amacı güden davranışlar (X01-X84, Y87, Z91.5) tanı kodlarından herhangi biri girilen hastaların dosyaları tarandı ve dosya bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, intihar girişiminde kullanılan yöntem ve hasta sonlanımları olgu rapor formlarına kaydedildi. Çalışmamıza 97 (%32.9) erkek, 198 (%67.1) kadın olmak üzere toplam 295 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması erkek hastalarda 29.7±15.3 yıl, kadın hastalarda 25.0±12.2 yıl, tüm hasta grubunda 26.5±13.4 yıl olarak hesaplandı. Başvurulan yöntemlerin incelenmesinde en sık yönteminin 258 (%87.4) ile yüksek doz ilaç alımı olduğu görüldü. Vakalar sonlanımları açısından değerlendirildiğinde; 20 (%6.8)'si acil servisten 202 (%68.5)'si hastaneden olmak üzere toplam 222 (%75.3) hastanın taburcu edildiği, 19 (%6.4) hastanın başka kurumlara sevk edildiği, 10 (%3.4) hastanın hayatını kaybettiği, 44 (%14.9) hastanın ise tedavi reddi ile hastaneden ayrıldığı saptandı. Çalışmamızda intihar girişimi genç yaş ve kadın hastalarda daha sık gözlenmiştir. Daha önemli bir bulgu olarak da intihar girişiminin mevsimsel değişiklikler ile bağlantılı olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, İntihar, Ölüm

Abstract

Suicide is an important cause of death worldwide, especially in the young age group, and occupies an important place in emergency medicine practice. With this study, it was aimed to reveal the clinical and demographic characteristics of suicidal attempt cases who admitted to the emergency department. Patients who admitted to the adult emergency department between 20.04.2015 and 20.04.2018 were scanned and patients whose diagnostic codes (X01-X84, Y87, Z91.5) off suicidal attempts or behaviors aimed at self-harm were included in the study. Patients' demographic and clinical data such as age, gender, date of admission, method used for suicide attempt and outcome were recorded in the case report forms. A total of 295 patients, 97 (32.9%) male and 198 (67.1%) female, were included in our study. Average age was 29.7±15.3 years in male patients, 25.0±12.2 years in female patients, and 26.5±13.4 years in total. When attempt methods are examined, the most common method was high dose drug intake with 258 (87.4%) cases. When the cases are evaluated in terms of their outcomes; it was found that 222 (75.3%) patients were discharged from hospital, 19 (6.4%) patients were transferred to other hospitals, 10 (3.4%) patients were died and 44 (14.9%) patients were left the hospital with refusal of the treatment. Suicidal attempts were observed more frequently in young and female patients. As a more important finding, it was observed that suicidal attempt was not associated with seasonal changes.

Keywords: Death, Emergency Department, Suicide

Giriş

İntihar; amacının bilincinde olan kişinin, farklı derecelerde ölümcül maksatlı kendine zarar vermesi olarak tanımlanmıştır (1). İntihar, dünya genelinde özellikle genç yaş grubunda önemli bir ölüm nedenidir ve önemli bir halk sağlığı problemi olarak ortaya çıkmaktadır (1). Aynı zamanda acil tıp pratiğinde de intihar vakaları önemli bir yer kaplamaktadır (2).

Bu çalışma ile acil servise başvuran intihar vakalarının klinik ve demografik özelliklerinin ortaya konması amaçlanmıştır. Bu sayede intihar vakalarının önlenmesi için yapılacak çalışmalara ışık tutacak veriler ortaya konmaya çalışılacaktır.

Ahmet Yunus HATİP	ORCID No 0000-0002-7595-2175
Kıvanç KARAMAN	0000-0002-4105-2785
Hamit Hakan ARMAĞAN	0000-0002-5749-3753
Başvuru Tarihi / Received:	01.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted :	23.06.2020
Adres / Correspondence :	Kıvanç KARAMAN Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Isparta
e-posta / e-mail :	kiwanckaraman@hotmail.com

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif, tanımlayıcı nitelikte planlanmış ve yılda yaklaşık 50.000 hastanın başvurduğu üçüncü basamak bir üniversite hastanesi acil servisine gerçekleştirilmiştir. Yerel etik kurul onayı 110 protokol numarası ile 04.07.2018 tarihinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. Erişkin acil servise 20/04/2015-20/04/2018 tarihleri arasında başvuran hastalar içinden intihar girişimi, kendine zarar verme amacı güden davranışlar (X01-X84, Y87, Z91.5) tanı kodlarından herhangi biri girilen hastaların dosyaları tarandı ve dosya bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılabilen hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru tarihi, intihar girişiminde kullanılan yöntem ve hasta sonlanımları (taburculuk, yatış, ölüm, tedavi reddi, sevk) olgu rapor formlarına kaydedildi.

İstatistiksel hesaplamalar için Statistical Package For Social Sciences (SPSS) for Windows (Version 22.0; IBM, Chicago, USA) programı kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi.

Normal dağılıma uygun olan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda bağımsız gruplarda t testi, normal dağılıma uygun olmayan değişkenler için istatistiksel karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikleri ortalama \pm standart sapma biçiminde gösterildi. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler vaka sayısı (%) olarak gösterildi. $p < 0.05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 97 (%32.9) erkek, 198 (%67.1) kadın olmak üzere toplam 295 hasta dahil edildi. Yaş ortalaması erkek hastalarda 29.7 ± 15.3 yıl, kadın hastalarda 25.0 ± 12.2 yıl, tüm hasta grubunda 26.5 ± 13.4 yıl olarak hesaplandı. Kadın hastalarda yaş ortalamasının anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0.010$).

Başvurulan yöntemlerin incelenmesinde en sık intihar yönteminin 258 (%87.4) ile yüksek doz ilaç alımı olduğu görüldü. Şiddet içeren yöntemlerin daha az sıklıkta tercih edildiği gözlemlendi (Tablo 1).

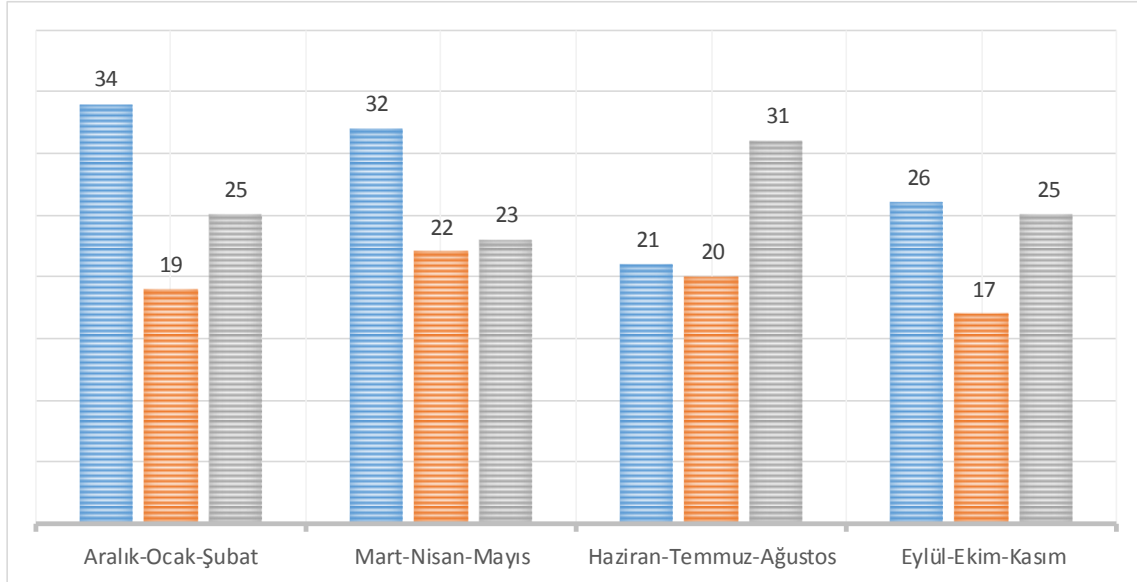
Tablo 1. Hasta sonlanımı ve seçilen yöntemlerin karşılaştırılması

	Taburcu	Eksitus	Sevk	Tedavi reddi	Toplam
İlaç İçimi	202	1	14	41	258 (%87.4)
Ası	2	1	2	1	6 (%2.1)
Koroziv Madde Alımı	7	2	-	-	9 (%3)
Yüksekten Atlama	1	1	1	-	3 (%1)
Tarım İlacı Alımı	2	1	1	2	6 (%2.1)
Kesici Alet	6	-	1	-	7 (2.3)
Ateşli Silah	2	4	-	-	6 (%2.1)
Toplam	222 (%75.3)	10 (%3.4)	19 (%6.4)	44 (%14.9)	295 (%100)

İntihar vakalarının en sık aralık ayında en az ise ekim ayında görüldüğü, mevsimsel olarak ise en fazla vakanın kış en az vakanın sonbahar aylarında görüldüğü ortaya kondu. Vakaların ay ve mevsimlere göre dağılımı Grafik 1'de verilmiştir.

Vakalar sonlanımları açısından değerlendirildiğinde; 20 (%6.8) acil servisten, 202

(%68.5) hastaneden olmak üzere toplam 222 (%75.3) hastanın taburcu edildiği, 19 (%6.4) hastanın başka kurumlara sevk edildiği, 10 (%3.4) hastanın hayatını kaybettiği eksitus olduğu, 44 (%14.9) hastanın ise tedavi reddi ile hastaneden ayrıldığı saptandı. Hasta sonlanımı ile seçilen yöntemlerin ayrıntılı karşılaştırması Tablo 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Vakaların mevsim ve aylara göre dağılımı

* Sütunlar, ayların yazım sırasına göre sıralandırılmıştır.

Tartışma

Çalışmamızda hastanemize başvuran intihar vakalarının demografik ve klinik özelliklerinin

ortaya konması amaçlanmaktaydı. Ortaya konulan bulgular ışığında intihar vakalarının kadın cinsiyette ve genç erişkin yaş grubunda daha sık görüldüğü saptandı. Literatür incelendiğinde kadın cinsiyette intihar oranının erkeklere göre yaklaşık 2

kat fazla olduğu bildirilmiştir (3). Ayrıca intihar olguları her iki cinsiyette de genç erişkin yaş grubunda daha sık olmakla birlikte kadın cinsiyette daha genç yaşta olduğu gösterilmiştir (4). Çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

İntihar vakaları seçilen yöntemler açısından incelendiğinde dünyanın birçok yerinden araştırmada en sık yöntemin aşırı doz ilaç alımı olduğu bildirilmiştir (5-7). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer olarak en sık yöntemin aşırı doz ilaç alımı olduğu görüldü. Bu yöntemin sık tercih edilmesinin nedeni ilaçlara ulaşmanın kolay olması ve yöntemin ağrısız olması olabileceği gibi girişimlerin çoğunda ölümün temel gaye değil, hastanın içinde bulunduğu duruma dikkat çekme isteği olması olabilir. Bizim çalışmamızda da aşırı doz ilaç alımı olan vakalarda mortalite oranı %0,5 saptanmıştır. Buna paralel olarak ölümlerle sonuçlanan intihar girişimlerinde daha çok yüksekten atlama, ası, ateşli silah veya keskin cisimle yaralama gibi şiddet içeren yöntemlerin tercih edildiği gösterilmiştir (5,8). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ölüm görülen 10 vakanın 6'sında şiddet içeren yöntemlerin tercih edildiği gözlemlendi.

Woo ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede intihar girişimlerinin ilkbahar ve yaz aylarında arttığı bildirilmiştir (9). Bizim çalışmamızda ise intihar vakalarının mevsimlere göre dağılımının birbirine çok yakın olduğu görüldü (Grafik 1). Buna göre mevsimsel değişikliklerin insanların duygu durumunu etkileyerek intihara sebep olması tezinin geçerli olmadığı görüşündeyiz. Ancak unutulmamalıdır ki bu çalışma belli bir bölgede yapılmıştır, mevsimsel değişikliklerin etkisinin değerlendirilmesi için daha geniş coğrafyaları kapsayan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızdaki en önemli kısıtlayıcı faktörler retrospektif karakterde ve tek merkezli olmasıdır. Bunun yanında zaman aralığı olarak geniş bir çerçevede değerlendirilmiş olmasına rağmen vaka sayısının görece düşük olması da bir diğer kısıtlayıcı faktördür. Kurumumuzun bilgi işlem sisteminin değiştirildiği tarihten itibaren mümkün

olan en geniş zaman aralığında hasta taraması yapılmıştır ve ulaşılan vaka sayısının literatüre anlamlı katkı yapmaya yetecek düzeyde olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda intihar girişimi genç yaş ve kadın hastalarda daha sık gözlenmiştir. Ancak daha önemli bir bulgu olarak çalışmamızda intihar girişiminin mevsimsel değişiklikler ile bağlantılı olmadığı görülmüştür. Bu konuda literatürde de yeterli veri olmadığı düşünüldüğünde çalışmamızın daha sonra yapılacak derlemeler için önemli bir veri kaynağı olabileceği düşünülmektedir.

Etik Kurul Onayı: Yerel etik kurul onayı 110 protokol numarası ile 04.07.2018 tarihinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır.

Kaynaklar

1. Saxena S, Krug EG, Chestnov O, World Health Organization, editors. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: World Health Organization; 2014. 89 p.
2. Lonqvist JK. Epidemiology and Causes of Suicide. In: New Oxford Textbook of Psychiatry. 2000; 1033-39. Oxford University Press.
3. Dilbaz N, Sengül CB, Çetin MK, ve ark. Genel bir hastanede intihar girişimlerinin değerlendirilmesi. Kriz Derg. 2005;13(2):1-10.
4. Kerkhof AJFM, Arensman E. Attempted suicide and deliberate self-harm: Epidemiology and risk factors. In: MG Gelder, JJ Lopez-Ibor, NC Andreasen, eds. New Oxford Textbook of Psychiatry. 2000; 1039-45. 1a ed. Oxford: Oxford University Press.
5. Şenol V, Ünal D, Avşaroğulları L, İkızceli İ. İntihar girişimi nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı'na başvuran olguların incelenmesi. Anadolu Psikiyatri Derg. 2005;6(1):19-29.
6. Alptekin K, Duyan V, Demirel S. Adıyaman'da intihar girişimleri. Anotolian J Psychiatry. 2006;7(3):150-6.
7. Nguyen TV, Dalman C, Le TC, Nguyen TV, Tran NV, Allebeck P. Suicide attempt in a rural area of Vietnam: Incidence, methods used and access to mental health care. Int J Ment Health Syst. 2010;4:3.
8. Zihlerl S, Zalar B. Risk of suicide after attempted suicide in the population of Slovenia from 1970 to 1996. Eur Psychiatry. 2006;21(6):396-400.
9. Woo JM, Okusaga O, Postolache TT. Seasonality of suicidal behavior. Int J Environ Res Public Health. 2012;9(2):531-47.

Saçlı Hücreli Lösemi Tedavisinde Kladrinin Prognosa Etkisi

Cladribine Treatment in Hairy Cell Leukemia

Senem MARAL, Murat ALBAYRAK, Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK, Abdulkemir YILDIZ, Pınar CÖMERT, Buğra SAĞLAM, Mesut TIĞLIOĞLU, Merih Reis ARAS

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Ankara

Öz

Saçlı hücreli lösemi (SHL) nadir görülen kronik lenfoproliferatif hastalıklar arasında yer alan, relaps ve remisyonlar ile seyreden indolent bir lenfomadır. Tedavisinde purin analogu (PA) kullanımı ile hastaların prognoz ve sağ kalımında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmamızda ilk basamakta kullanılan purin analogu tedavisinin iki farklı protokol ile verilmesinin nüks ve sağ kalım üzerine etkisini araştırdık. Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında SHL nedeniyle PA ile tedavi edilen 20 vakayı retrospektif olarak inceledik. Bunlardan tek siklus PA uygulanan hastalar ile iki siklus ardışık PA tedavisi alan hasta gruplarını tanı anındaki klinik özellikleri, laboratuvar bulguları yanıt ve nüks oranları açısından karşılaştırdık. Her iki grupta yanıt oranları eşit olmakla birlikte, ilk basamak tedaviye tam yanıt oranı %90, kısmi yanıt oranı %10 olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın median takip süresi 69 aydır ve bu süre içerisinde her iki gruptan birer hastada nüks izlenmiştir. Tek siklus tedavi alan hastalardan 1 tanesi hastalık dışı nedenle eks olmuştur. Ardışık iki siklus 2Cd-A uygulanmasının yanıt ve nüks oranı ilişkili üstünlüğü gösterilememiştir. İlk basamak tedavide uygulanan 2Cd-A, yüksek yanıt oranı ile etkili bir ajandır.

Anahtar Kelimeler: Kladrinin, Prognoz, Saçlı Hücreli Lösemi

Abstract

Hairy cell leukemia (HCL), which is a rare chronic lymphoproliferative disease, progresses with relapses and remissions. With the introduction of purine analogues (PA) in the treatment, significant improvements have been achieved in the prognosis and survival of patients. In this study, we investigated the effect of PA on relapse and survival in the first line treatment with two different protocols. We retrospectively analyzed 20 HCL patients who treated with PA between 2009-2019. We compared the patients who were treated with single cycle PA and two cyclic consecutive PA treatment according to clinical features at the time of diagnosis, laboratory findings, response and relapse rates. Complete Remission (CR) and Partial Remission (PR) were achieved with equal rates in both groups (90% and 10%, resp.). Relapse was observed in one patient in each group during the 69 months of median follow-up time. A patient who was treated with one cycle PA was exitus due to non-disease cause. The superiority of two consecutive cycle 2Cd-A administration could not be demonstrated in relation to the response and relapse rates. 2Cd-A is highly effective agent as a first-line treatment option with a high response rate.

Keywords: Cladribine, Prognosis, Hairy Cell Leukemia

Giriş

Saçlı Hücre Lösemi(SHL) tüm lösemilerin %2'sini oluşturan, nadir hematolojik maligniteler arasında yer alır (1). Düşük dereceli kronik bir lenfoproliferatif hastalık olan SHL, adını sitoplazmik saçsı çıkıntılara sahip olan malign B hücrelerinden almaktadır. Malign B hücrelerin kemik iliği, lenf nodu, dalak ve karaciğerde birikimi sonucunda sitopeni, organomegali, lenfadenopati kliniği gelişmektedir. Sonucunda hastalar halsizlik yorgunluk, kanama, sık enfeksiyon geçirme öyküsü, karında şişlik ve dolgunluk hissi, erken doyma, kilo kaybı ve ele gelen şişlik şikayetleri ile başvurmaktadır (2). Asemptomatik hastalar tedavisiz izlenirken, semptomatik hastalar için

tedavi gereksinimi doğmaktadır (3,4).

Özellikle purin analoglarının (PA) kullanıma girmesi ile hastalığın tedavisinde olumlu gelişmeler elde edilmiştir. Kladrinin (2-CdA) ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir PA'dır. Literatür verileri 2-CdA monoterapisi ile %90 üzerinde tam yanıt oranı elde edilmekle birlikte, elde edilen yanıtın korunamadığını göstermektedir (5,6). İlk basamakta PA tedavisine yanıt alınan hastalarda bir süre sonra nüks nedeni ile tedavi ihtiyacı gerekmektedir (7-10). Bu hastalarda halen kür sağlanamamakta, yaşam boyu relaps ve remisyonlarla seyreden klinik izlenmektedir. Çalışmamızda ilk basamak tedavide kullanılan 2-CdA monoterapisinin iki farklı protokol ile verilmesinin yanıt ve nüks oranı üzerine etkisini araştırdık.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimizde 2009-2019 yılları arasında SHL tanısı ile takip edilen 24 hastadan, ilk basamakta PA ile tedavi edilen 20 vakayı retrospektif olarak inceledik. Bunlardan tek siklus 2-CdA uygulanan hastalar ile iki siklus ardışık 2-CdA tedavisi alan hasta gruplarını yanıt ve nüks oranları açısından karşılaştırdık. İki hasta grubunun demografik özellikleri, tanı anındaki başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları ve laboratuvar değerleri incelendi.

	ORCID No
Senem MARAL	0000-0003-4766-1861
Murat ALBAYRAK	0000-0003-4025-741X
Hacer Berna AFACAN ÖZTÜRK	0000-0001-9386-7604
Abdulkemir YILDIZ	0000-0002-9596-4042
Pınar CÖMERT	0000-0003-3829-289X
Buğra SAĞLAM	0000-0001-8342-990X
Mesut TIĞLIOĞLU	0000-0002-4111-2004
Merih Reis ARAS	0000-0002-9161-5582

Başvuru Tarihi / Received: 17.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 21.08.2020

Adres / Correspondence : Senem MARAL

Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi, Şehit Halis Ömer Cad. Altındağ /Ankara

e-posta / e-mail : senemmaral@gmail.com.tr

SHL tanısı Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre kemik iliği veya perifer kandan yapılan morfolojik ve akım sitometrik yöntemlere göre konmuştur (11). Tedavi kararı alınan hastalarda sitopeni varlığı (hb<11 gr/dl, wbc<1000/mm³, plt<100000/mm³) sık enfeksiyon geçirme öyküsü, masif organomegali ve konstitüsyonel semptomların varlığı göz önünde bulundurulmuştur (5). Ardışık iki kür tedavi alan hastalar ilk kür sonrası yanıt değerlendirmesi yapılmaksızın 3 ay içerisinde 2. siklus 2-CdA tedavisi uygulandı. Yanıt değerlendirmesi için tüm hastalara son tedavi bitiminden 3-6 ay sonra kemik iliği aspirasyon ve biyopsi ile ultrason görüntüleme yapıldı. Tam yanıt (TY) hastalar değerlendirilirken; sitopeninin düzelmesi, organomegali ve lenfadenopatide gerileme, periferde saçlı hücre izlenmemesi kriterlerinin hepsini karşılaması göz önünde bulundurulmuştur. Kısmi yanıt (KY) ise kemik iliği ve periferde saçlı hücre sayısında %50 oranda azalma, sitopenide düzelmeye, organomegali ve LAP boyutunda %50 gerileme olarak belirlenmiştir.

İki grup tedavi sonrası nötropeni süresi, nötropenik ateş atağı geçirme öyküsü, granulosit stimule edici faktör (GCSF) kullanımı açısından ayrıca incelendi.

18.06.2019 tarih ve 65/14 sayılı etik kurul onayı Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan alınmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen (n=20) hastaların %30'u kadın (n=6), %70'i erkek (n=14) cinsiyete sahipti. Vakaların yaşları 34-79 arasında değişmekte ve yaş ortalaması 50.55±11.80 olarak saptanmıştır. Hastaların %70'inde halsizlik (n=14), %25'inde karında dolgunluk (n=5) ve %35'unda B semptomu (n=7) tanı anındaki şikayetler arasında yer almaktadır. Ayrıca 3 hasta (%15), herhangi bir şikayet olmaksızın kan tablosundaki düşüklük nedeni ile hematoloji bölümüne yönlendirilmesi sonucunda tanı almıştır. Splenomegali hastaların tümünde tanı anında saptanırken, 1 hastada periferik lenfadenopati saptanmıştır. Hastaların tanı anındaki demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Detaylı laboratuvar verileri Tablo 2'de yer almaktadır.

Tablo 1. Demografik veriler

Parametre	Grup 1, n=10 (%)	Grup 2, n=10 (%)	Toplam, n=20 (%)
Cinsiyet			
Kadın	2 (%20)	4 (%40)	6 (%30)
Erkek(%)	8 (%80)	6 (%60)	14 (%70)
Yaş (ortalama±ss)	53.50±4.18	47.46±3.16	50.55±11.80
Komorbidite	3 (%30)	1 (%10)	4 (%20)
Başvuru şikayeti			
Halsizlik	8 (%80)	6 (%60)	14 (%70)
Karında dolgunluk hissi	1 (%10)	4 (%40)	5 (%25)
Konstitüsyonel semptomlar	5 (%50)	2 (%20)	7 (%35)
Asemptomatik	1 (%10)	2 (%20)	3 (%15)
Kemik iliği incelemesi			
Fibrozis skoru 1	0 (%0)	4 (%40)	4 (%20)
Fibrozis skoru 2	5 (%50)	4 (%40)	9 (%45)
Fibrozis skoru 3	4 (%40)	1 (%10)	5 (%25)
Periferde saçlı hücre varlığı	2 (%20)	3 (%30)	5 (%25)
Periferik LAP varlığı	1 (%10)	0 (%0)	1 (%5)
Tedavi Öncesi (ortalama±ss)			
Dalak boyutu, mm	166.9±34.01	195.7±42.8	181.10±40.43
Karaciğer boyutu,mm	155.7±10.0	174.9±38.4	165.30±29.40
Tedavi sonrası (ortalama±ss)			
Dalak boyutu,mm	132.0±12.65	136.7±26.38	134.60±20.22
Tedavi sonrası			
GCSF desteği ihtiyacı	6 (%60)	7 (%70)	13 (%65)
FEN atağı	6 (%60)	6 (%70)	12 (%60)

Tanısal amaçlı hastaların tümüne kemik iliği biyopsisi yapılmış, ayrıca 8 hastada kemik iliği aspirasyon örneğinden akım sitometrik yöntem ile

tanı doğrulanmıştır. BRAF-V600E mutasyonu 3 hastada araştırılmış ve pozitif bulunmuştur. Tanısal amaçlı bazı vakalara kemik iliği örneğinde TRAP

(n=8), aneksin (n=6) ve retikülün (n=20) histokimyasal boyamaları uygulanmıştır. Varyant SHL tanısı alan hastamız bulunmamaktadır.

Hastalarımızın tümünde ilk basamak tedavide seçilen PA, Kladrinin (2-CdA) olduğu gözlenmiştir. Protokolde 0.10 mg/kg 7 gün intravenöz(iv) veya subkutan(sk), 0.14 mg/kg 5 gün iv şeklinde uygulanmıştır. Hastaların yarısı (n=10) tek doz 2-CdA monoterapisi alırken, diğer hastalar (n=10) ardışık iki doz 2-CdA monoterapisi almıştır.

Her iki grup için ilk basamak tedaviye TY oranı %90, KY oranı %10 ve yanıtlar her iki grupta eşit

olarak değerlendirilmiştir. Hastalarımızın medyan takip süresi 69 aydır ve bu süre içerisinde nüks izlenen 2 hasta olup, 1 hasta SHL dışı nedenle eks olmuştur (Tablo 3).

Uzamış nötropeni vakalarının %65'inde (n=13) izlenmiş ve tümünde GCSF desteğine başvurulmuştur. Nötropenik olduğu süreçte febril nötropeni (FEN) atağı nedeni ile başvuran hasta oranı % 60 (n=12) olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Laboratuvar özellikleri

Parametre	Grup 1	Grup 2	Toplam
Tedavi Öncesi Hemogram, Ortanca (min-max)			
Hemoglobin, gr/dl	7.55 (4.1-15.9)	9.45 (6.9-13.2)	9.2 (4.1-15.9)
Beyaz Küre, x10 ³ /µL	3050 (1070-2630)	2515 (1120-13900)	2735 (1030-26300)
Nötrofil, x10 ³ /µL	760 (130-8410)	815 (160-2700)	8150 (130-8410)
Lenfosit, x10 ³ /µL	1520 (810-12100)	1195 (800-10500)	1430 (800-12100)
Monosit, x10 ³ /µL	100 (0-5440)	250 (20-6100)	100 (0-610)
Trombosit, x10 ³ /µL	47500 (16000-130000)	69000 (19000-173000)	56500 (16000-175000)
Tedavi Sonrası Hemogram, Ortanca (min-max)			
Hemoglobin, gr/dl	14.5 (10.9-17.0)	13.2 (10.9-16.0)	13.65 (10.9-17.0)
Beyaz Küre, x10 ³ /µL	5035 (4360-7260)	3915 (400-9600)	5035 (400-9600)
Nötrofil, x10 ³ /µL	3175 (1210-5600)	2940 (100-7000)	3175 (100-7000)
Lenfosit, x10 ³ /µL	1480 (730-3200)	420 (200-1400)	1000 (200-3200)
Monosit, x10 ³ /µL	455 (280-1430)	350 (0-940)	400 (0-1430)
Trombosit, x10 ³ /µL	185000 (92000-254000)	122500 (72000-225000)	157000 (72000-254000)
Biyokimyasal Değerler, Ortanca (min-max)			
Vitamin B12, ng/L	307 (84-473)	180 (86-615)	218 (84-615)
Ferritin, ug/L	197 (20-492)	91.5 (24-300)	113 (20-493)
LDH, U/L	154 (130-385)	200 (115-258)	186 (118-389)
Sedimentasyon, mm/saat	70.5 (7-107)	22.5 (7-62)	26 (7-107)

Tablo 3. Yanıt, nüks ve yaşamsal veriler durumu

Parametre	Grup1 (n=10)	Grup 2 (n=10)
Yanıt		
Tam yanıt	9	9
Kısmi yanıt	1	1
Medyan takip süresi, ay	69	69
Takip süresi, ay (min-max)	69 (16-101)	57 (35-96)
Nüks olan vaka	1	1
Nükse kadar geçen süre, ay	25	31
Eksitus	1	0

Tartışma

Literatür verileri ile karşılaştırıldığında tedavi alan SHL hastalarımız demografik, morfolojik ve patolojik özellikler açısından benzer özellikler sergilemektedir (12,13). Klinik çalışmalar 1/4 hastanın rastlantısal tanı aldığını bildirmektedir. Merkezimizde takip ettiğimiz vakaların %15'inin asemptomatik olup, rastlantısal tanı almasına rağmen tedavi gereksinimi olduğunu gözlemledik. Splenomegali hastalarımızda en sık saptadığımız fizik muayene bulgusu iken halsizlik en sık başvuru şikayetidir. Başvuru anında hemogram bulgularından en sık pansitopeni görülmektedir. Medyan sedimentasyon değerinin laboratuvar aralığımızın üstünde izlenmesi, lokopeni sonucunda

sık geçirilen enfeksiyon kliniği ile ilişkilendirilmiştir.

Hastalarımızın tedavi ihtiyacı ortalama 6. dekatta olmaktadır. Fakat genç yaşta tedavi alan hastalarımız da vardır. En genç tedavi ettiğimiz hastamız 34 yaşındadır. Literatürde 40 yaş altı hastaların verilerinin sunulduğu çalışmalarda dikkati çeken bu hasta grubunun yanıt süresinin kısa olmasıdır (14). 40 yaş altı tedavi alan iki hastamızda tam yanıt elde edilmiş ve yanıt korunmaktadır.

İlk basamak tedavide toplam yanıt oranı (TY+KY) %90'ın üzerinde ve TY oranı yaklaşık %80 kaydedilmektedir (9,10). Çalışmamızda gruplar arasında yanıt açısından farklılık olmamakla birlikte literatür verileri ile benzer bulunmuştur. Klinik pratikte, SHL tedavisinde 2Cd-A iv infüzyon ve sk olmak üzere 2 farklı şekilde uygulanmakta ve uygulanma şeklinin etkinlik açısından farklılık olmadığını göstermiştir (15,16). Vakalarımız sağ kalım ve nüks açısından incelendiğinde 2Cd-A tek siklus uygulanması ile ardışık iki siklus uygulanmasının yanıt ve prognoz açısından farklılık oluşturmadığı görülmüştür.

Else ve arkadaşlarının çalışmasında ilk basamakta PA ile tedavi edilen hastaların %4'ünde

yanıtsızlık, %20 sinde kısmi yanıt izlenmiştir (9,10). Ayrıca 2Cd-A ile tedavi sonrasında 10 yıllık izlemde hastaların %30-40 oranda nüks ettiği ve yeniden tedavi ihtiyacı doğduğu gösterilmiştir (7-10). Nüks vakalarda 2-CdA ile yeniden tedavi uygulandığı takdirde ortalama %40-75 oranda tam remisyon elde edilmektedir (17). Çalışmamızda takip süremiz içerisinde her iki gruptan birer hastamızda nüks gelişmiş ve yeniden aynı ajan ile tedavi uygulanmıştır. Nüks olan 2 hastamızda tedaviden 2 yıl sonra gelişmiş ve birisinde ilk basamak tedavi ile KY elde edildiği görülmüştür. TY elde eden hastaların, KY elde edenlere göre anlamlı derecede daha uzun medyan hastaliksiz sağkalm gösterilmiştir (18). Nüks nedeni ile yeniden tedavi alan hastalarımızda TY elde edilmiştir.

Tedavi edilen hastalarımızın anemi ve trombositopeni değerlerinin düzeldiğini gözlenmiştir. Lökopeni açısından tek siklus tedavi alan hastalarda lokosit düzeyi ilk 3 aylık period içerisinde normal sınırlara gelirken, iki siklus tedavi alan hasta grubunda uzamış lökopeni ve nötropeni gözlemlenmiştir. Bu durum hastalara uygulanan ardışık PA ile ilişkilendirilmiştir. Uzamış nötropeni iki siklus uygulanan hastalarda daha sık rastlanmasına rağmen her iki grupta GCSF ihtiyacı ve FEN atağı sayılarında farklılık izlenmemiştir.

2Cd-A tedavisinin uzun dönemde sekonder malignite gelişimine neden olabileceği konusunda tartışılabilir veriler mevcuttur (19,20). Medyan 5 yılın üzerindeki takip süremiz içerisinde hastalarımızda sekonder malignite gelişimi gözlenmemiştir.

Hematolojinin nadir görülen hastalıklardan olması nedeniyle az sayıda hastanın çalışmaya dahil edilmesi çalışmamızın kısıtlayıcı özelliğidir. Tek merkez verilerini kapsayan az sayıda veriler için istatistiksel olarak anlamlı yanıt oranları hesaplanamamıştır. Ayrıca çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeni ile tanınasal amaçlı uygulanması gereken akım sitometrik incelemeler ve genetik mutasyon taraması her vakada gerçekleştirilememiştir. Hastalık prognozunda önemli olduğu gösterilen minimal kalıntılı hastalık değerlendirilmesi teknik yetersizlikler nedeni gösterilememiştir.

Sonuç olarak ilk basamak tedavide uygulanan 2Cd-A, yüksek yanıt oranı ile etkili bir ajandır. Ardışık iki siklus 2Cd-A uygulanmasının yanıt oranı ve hastaliksiz sağ kalım ilişkili üstünlüğü gösterilememiştir. Geniş sayıda vakanın dahil edildiği klinik çalışmaların sunulması verilemizin güçlendirilmesi açısından yol gösterici olacaktır.

Etik Kurul Onayı: Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan

18.06.2019 tarih ve 65/14 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

Kaynaklar

1. Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood*. 1958;13(7):609-30.
2. Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: A clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*. 1978;89(5 Pt 1):677-83.
3. Savoie L, Johnston JB. Hairy cell leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2001;2(3):217-24.
4. Allsup DJ, Cawley JC. The diagnosis and treatment of hairy cell leukemia. *Blood Rev*. 2002;16(4):255-62.
5. Saven A, Burian C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998;92(6):1918-26.
6. Tadmor T, Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2015;28(4):175-9.
7. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003;21(5):891-96.
8. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients: a French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17(1):45-51.
9. Else M, Ruchlemer R, Osuji N, et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. *Cancer*. 2005;104(11):2442-8.
10. Else M, Dearden CE, Matutes E, et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. *Br J Haematol*. 2009;145(6):733-40.
11. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
12. Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br J Cancer*. 2011;105(11):1684-92.
13. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. *Blood*. 2010;115(1):21-8.
14. Rosenberg JD, Burian C, Waalen J, Saven A. Clinical characteristics and long-term outcome of young hairy cell leukemia patients treated with cladribine: a single-institution series. *Blood*. 2014;123(2):177-83.
15. Juliusson G, Haldal D, Hippe E, et al. Subcutaneous injections of 2-chlorodeoxyadenosine for symptomatic hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 1995;13(4):989-95.
16. Robak T, Błasińska-Morawiec M, Krykowski E, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in 2-hour versus 24-hour intravenous infusion in the treatment of patients with hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 1996;22(1-2):107-11.
17. Tallman MS. Current treatment strategies for patients with hairy cell leukemia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2002;6(4):389-450.
18. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL, Swansbury GJ, Catovsky D. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. *Br J Haematol*. 1999;106(2):515-9.
19. Au WY, Klasa RJ, Gallagher R, Le N, Gascoyne RD, Connors JM. Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in british columbia: a 20-year experience. *Blood*. 1998;92(4):1160-4.
20. Hisada M, Chen BE, Jaffe ES, Travis LB. Second cancer incidence and cause-specific mortality among 3104 patients with hairy cell leukemia: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(3):215-22.

The Efficacy of Blood Parameters and Its Derivatives in the Diagnosis of Acute Cholecystitis

Akut Kolesistit Tanısında Kan Parametreleri ve Türevlerinin Tanı Koymadaki Etkinliği

Levent ŞAHİN¹, Hüseyin Fatih GÜL², Turgut DOLANBAY¹, Mustafa MAKAV³, Murat ARAS¹

¹Kafkas University, School of Medicine, Health Practice and Research Hospital, Emergency Medicine Department, Kars

²Kafkas University, School of Medicine, Medical Biochemistry, Kars

³Kafkas University, School of Veterinary Medicine, Physiology, Kars

Abstract

The aims of our study are to evaluate the demographic data of patients admitted to the emergency room with acute cholecystitis and determine the sensitivity and specificity of various infection parameters and ratios, primarily the neutrophil lymphocyte ratio (NEU/LYM), in diagnosis. 59 patients diagnosed with acute cholecystitis (the cholecystitis group) and 66 patients not diagnosed with acute cholecystitis (the control group) were viewed. Both groups were admitted to the emergency room with abdominal pain. The demographic data of the patients such as age, gender, complaints during their admission, and their laboratory parameters were recorded on their forms and their statistical analyses were conducted. There were 22 (37.3%) female patients and 37 (62.7%) male patients in the cholecystitis group. Considering the age distribution, 30.5% of the total patient group was over the age of 65. When the admission complaints were evaluated, the most frequent complaint (92.2%) was abdominal pain. The increase in white blood cells (WBC), NEU, c-reactive proteins (CRP), NEU/LYM, WBC/mean platelet volume (MPV) levels and decrease in WBC/NEU levels in the control group were found to be statistically significant ($p < 0.05$). As a result of comparing the cholecystitis group with the control group, a ROC analysis was conducted and the cut-off values were determined as; WBC: $7.25 \times 10^3/\mu\text{L}$, lymphocyte: 2.07×10^3 cells/ μL , neutrophil: $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, CRP: 0.17 mg/L, WBC/NEU: 1.62, NEU/LYM: 2.06, WBC/MPV: 0.873 and CRP/LYM: 0.06. We think that WBC, neutrophil, CRP, NEU/LYM, WBC/MPV and CRP/LYM ratios in acute cholecystitis, can be beneficial in clinical use in terms of the diagnosis.

Keywords: Cholecystitis, C-reactive Protein, Emergency, Neutrophil Lymphocyte Ratio

Introduction

When all of the patients admitted to the emergency room were examined, it was seen that the number of admissions with abdominal pain was quite high. Acute cholecystitis, which is one of the most important and frequent causes of abdominal pain, is a disease that results from the obstruction of

Öz

Çalışmadaki amaçlarımız, akut kolesistitli hastaların demografik verilerini değerlendirmek ve nötrofil lenfosit oranı (NEU/LYM) başta olmak üzere çeşitli enfeksiyon parametreleri ve oranlarının tanı koymadaki sensitiviteyi ile spesifiteyi belirlemektir. Karın ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran akut kolesistit tanısı konulan (kolesistit grubu) 59 hasta ile akut kolesistit tanısı almayan karın ağrısı şikayeti ile gelen (kontrol grubu) 66 hasta incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet, başvuru anındaki şikayetleri gibi demografik verileri ve laboratuvar parametreleri çalışma formlarına kayıt edildi ve istatistiksel analizleri yapıldı. Kolesistit grubunda 22 (%37.3) kadın hasta, 37 (%62.7) erkek hasta vardı. Yaş dağılımına bakıldığında bakıldığında toplam hasta grubunun %30.5'i 65 yaş üstü hastalardı. Başvuru şikayetlerine göre değerlendirildiğinde en sık karın ağrısı (%92.2) şikayeti vardı. Kontrol grubunda white blood cell (WBC), NEU, c-reaktif protein (CRP), NEU/LYM, WBC/mean platelet volume (MPV) oranı ve CRP/LYM oranı değerlerindeki artış ve WBC/NEU değerindeki düşüş istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Kolesistit grubunun, kontrol grubuyla karşılaştırılması sonucu ROC analizi yapılmış ve cut off değerleri; WBC: $7.25 \times 10^3/\mu\text{L}$, lenfosit: 2.07×10^3 cells/ μL , nötrofil: $4.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, CRP: 0.17 mg/L, WBC/NEU: 1.62, NEU/LYM: 2.06, WBC/MPV: 0.873 ve CRP/LYM: 0.06 olarak tespit edilmiştir. Akut kolesistitte WBC, nötrofil, CRP, NEU / LYM, WBC / MPV ve CRP / LYM oranlarının klinik kullanımda tanı açısından faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Acil, C-reaktif Protein, Kolesistit, Nötrofil Lenfosit Oranı

the cystic duct, commonly with a gallstone (95%), and ends with the inflammation and distension of the gallbladder (1). The gallbladder and biliary tracts being obstructed because of gallstones is one of the most commonly seen biliary system emergencies (2). When the patients with cholelithiasis were examined, the presence of cholecystitis was observed in approximately 20% of them (3). While its etiology remains partially unknown, cholecystitis is more frequently seen in cases such as burns, major trauma, sepsis, diabetes mellitus (DM), organ failure, major surgical intervention and vasculitis (4). When the clinical results of patients with acute cholecystitis are examined, nausea, vomiting, and upper right quadrant ache are frequently observed. Ultrasonography (USG) is the primary imaging method used in the evaluation of gallbladder pathologies. Contrast computer tomography (CT) is also used for differential diagnosis in diagnosis and staging (5).

	ORCID No
Levent ŞAHİN	0000-0003-0193-4393
Hüseyin Fatih GÜL	0000-0002-9828-1298
Turgut DOLANBAY	0000-0002-4092-1192
Mustafa MAKAV	0000-0003-1879-8180
Murat ARAS	0000-0002-4329-4147

Başvuru Tarihi / Received: 27.04.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 11.07.2020

Adres / Correspondence : Levent ŞAHİN
Kafkas University, School of Medicine, Health Practice and Research Hospital, Emergency Medicine Department, Kars

e-posta / e-mail : levsahin44@gmail.com

In addition to imaging methods that have a place in the diagnosis of acute cholecystitis such as CT and USG, many biochemical blood tests and derivative blood parameters derived from them are utilized since they are cheap and give quick results. It is known that especially WBC, CRP and MPV from the biochemical blood parameters are efficient and useful indicators in the laboratory diagnosis of acute cholecystitis (6).

In clinics, the neutrophil (NEU) and lymphocyte (LYM) ratio is a derived blood parameter easily obtained with the ratio of the two parameters detected with a complete blood cell count and are indicators of inflammation. When recent studies are reviewed, although they are shown as prospective indicators for the diagnosis of various diseases, particularly DM, appendicitis, coronary heart diseases, there is not a lot of information about the diagnostics of these derived parameters in the preliminary diagnosis of acute cholecystitis yet (7,8).

The aims of the present study are to examine the demographic data of patients who were admitted to the emergency room and were diagnosed with acute cholecystitis, and investigate the efficacy of values such as WBC, LYM, CRP, CRP/LYM, WBC/NEU, NEU/LYM and WBC/MPV ratio in diagnosis.

Material and Method

The ethics committee approval for our study was received from Kafkas University Medical Faculty Ethics Committee with the decision dated 30.10.2019 and numbered 80576354-050-99/235. The data of 125 patients over the age of 18 admitted to the emergency room with abdominal pain and diagnosed with cholecystitis during the last 1-year period (between 01.11.2018-01.11.2019) were collected from the hospital automation system and patient files and they were examined retrospectively. All patients who had abdominal pain due to post-trauma, cancer, metastases, endocrine and metabolic diseases, patients whose data were not completely accessible and the patients who were under the age of 18 were excluded from the study. According to the abdominal USG and/or abdomen CT results of the 125 patients who were included in the study, patients were divided into two groups; 59 patients having acute cholecystitis as group 1, 66 healthy patients not having acute cholecystitis or abdominal pain secondary to an infection as group 2. While the age and gender from the demographic features of the cholecystitis and control group were being evaluated, the average WBC, NEU, LYM levels from the complete blood parameters and CRP levels from routine biochemical markers were examined in addition to their derivatives, NEU/LYM, WBC/NEU, WBC/MPV and CRP/LYM ratios. Since all patients were included

in the study, it was not found necessary to conduct a power analysis.

The data obtained in the study were analyzed using the statistics program Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The data that fit the normal distribution was determined as average \pm standard deviation. The difference between groups was analyzed by conducting the Student's t-test between the control group and the cholecystitis group. Correlation analysis was used to evaluate the relationship between WBC, neutrophil, CRP, WBC/NEU, NEU/LYM, WBC/MPV and CRP/LYM ratios. Blood parameters and the cut-off values of their ratios were calculated for the ROC analysis. Then, for each of the blood parameters of group 1 with 59 patients and group 2 with 66 patients, a wide range of analyses about the estimated value of each tested parameter were carried out using the ROC curve extracted from the receiver operating characteristic curve AUC the area that falls under the ROC curve.

A graph was drawn for each analyzed result for every value (WBC, lymphocyte, neutrophil, CRP, WBC/NEU, NEU/LYM, WBC/MPV and CRP/LYM), thus a ROC curve was created. In the ROC curve analysis, the sensitivities, specificities, AUC values were analyzed. The value $p < 0.05$ was accepted as significant in all statistical analyses.

Results

When 436 patients who referred to our clinic with abdominal pain were examined one by one, it was seen that of 59 patients were diagnosed with cholecystitis, 22 of them (37.3%) were female, 37 (62.7%) of them were male. When the age distribution of the patients was examined, it was found that 30.5% of the total patient group consisted of patients over the age of 65. As for the control group, there were 26 males and 40 females. When the patients were evaluated according to the admission complaints, it was observed that the most common complaint was abdominal pain (92.2%). It was followed by nausea and vomiting (42.3%). In approximately 30% of the patients, there was more than one complaint during the admission. There were 2 patients who had abdominal pain, nausea-vomiting and fever complaints together. The laboratory parameters of the cholecystitis group and the control group were examined.

While the average blood parameter and ratio values in the cholecystitis group were respectively found as; WBC: $9.54 \pm 3.54 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, lymphocyte: $2.27 \pm 3.55 \cdot 10^3$ cells/uL, neutrophil: $7.91 \pm 8.05 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, CRP: 3.31 ± 5.03 mg/L, WBC/NEU: 1.44 ± 0.35 , NEU/LYM: 5.12 ± 4.54 , WBC/MPV: 1.13 ± 0.46 and CRP/LYM: 2.97 ± 5.53 . These values for the control group were respectively found as; WBC: $7.19 \pm 1.68 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, lymphocyte:

4.59±19.33 10³ cells/uL, neutrophil: 4.44±1.32 10³/µl, CRP: 0.15±0.11 mg/L, WBC/NEU: 1.66±0.25, NEU/LYM: 2.29±1.12, WBC/MPV: 0.84±0.22 and CRP/LYM: 0.08±0.08 (Table 1). When the control group and the cholecystitis group was compared, the increase in WBC, NEU, CRP,

NEU/LYM, CRP/LYM values in the cholecystitis group and the decrease in the WBC/NEU value were found to be statistically significant (p<0.05) (Table 1).

Table 1. The average values and p values of blood parameters and their derivations in the control group and cholecystitis group

Blood parameters and Ratios	Groups	Average and Standard deviation	P value
WBC (10 ³ /µl)	Control	7.19 ± 1.68	0.000
	Cholecystitis	9.54 ± 3.54	
LYM (10 ³ cells/uL)	Control	4.59 ± 19.33	0.367
	Cholecystitis	2.27 ± 3.55	
NEU (10 ³ /µl)	Control	4.44 ± 1.32	0.002
	Cholecystitis	7.91 ± 8.05	
CRP (mg/L)	Control	0.15 ± 0.11	0.000
	Cholecystitis	3.31 ± 5.03	
WBC/NEU	Control	1.66 ± 0.25	0.000
	Cholecystitis	1.44 ± 0.35	
NEU/LYM	Control	2.29 ± 1.12	0.000
	Cholecystitis	5.12 ± 4.54	
CRP/LYM	Control	0.08 ± 0.08	0.000
	Cholecystitis	2.97 ± 5.53	
WBC/MPV	Control	0.84 ± 0.22	0.000
	Cholecystitis	1.13 ± 0.46	

The data from the WBC, CRP, NEU, WBC/NEU, NEU/LYM, WBC/MPV and CRP/LYM ratios were found to be statistically significant (p<0.05). In the cholecystitis group; a statistically significant positive correlation between the LYM and WBC values was observed when the NEU values were examined. A statistically significant negative correlation between the patients' WBC/NEU ratio and WBC, LYM, NEU was observed. A statistically significant positive correlation was observed between the MPV, CRP and NEU/LYM ratios when the patients' CRP/LYM ratio was examined. A negative correlation between patients' WBC/MPV ratio and MPV and WBC/NEU, a statistically significant positive correlation between NEU and WBC was found. A negative correlation between NEU/LYM and WBC/NEU, a statistically significant positive correlation between CRP and the WBC/MPV ratio was observed.

As a result of comparing the cholecystitis group with the control group, ROC analysis was conducted and the cut-off values were determined as WBC: 7.25 10³/µl, lymphocyte: 2.07 10³ cells/uL, neutrophil: 4.5 10³/µl, CRP: 0.17 mg/L, WBC/NEU: 1.62, NEU/LYM: 2.06, WBC/MPV: 0.87 and CRP/LYM: 0.06 (Figure 1).

Both sensitivity and specificity values were taken into consideration while conducting the ROC analysis. In the ROC analysis, sensitivity, specificity, 95% confidence interval for sensitivity, 95% confidence interval for specificity, cut-off values and AUC values were examined for the blood parameters and ratios. CRP was found to be

the highest in sensitivity (89.83%) and specificity (69.70%) (Table 2). While LYM was found to be the lowest in sensitivity (64.41%), WBC and WBC/MPV were the lowest in specificity (50.00%).

Discussion

When the cholecystitis cases were examined according to the age and gender, cholecystitis was most frequently found between the ages 30-60 and in women (3). The age of occurrence in our study was consistent with the literature. We attribute the reason for a higher number of male patients, unlike the literature, to a habit of eating out a lot and irregular eating habits in terms of meat and fats.

It was found that approximately 5-10% of the patients admitted to the emergency room with the complaint of abdominal pain were patients diagnosed with acute cholecystitis (9). In our study, when all of the abdominal pain cases (n=436) determined as the reference in our study were examined, the ratio of patients diagnosed with acute cholecystitis was 7.39%, consistent with the literature.

Cholecystitis, which occurs as a result of inflammation in the gallbladder, has some systemic symptoms; these are high fever, CRP and WBC. CRP is an acute phase reactant frequently used in clinical practice. It is found in high levels in many infectious, autoimmunity and neoplastic diseases, including acute cholecystitis. Similar to our study, in the Bedel's study, when the cholecystitis group was compared to the control group the WBC, CRP,

NEU/LYM values of the cholecystitis group were found to be significantly higher than those of control group ($p < 0.001$) (10).

In another study conducted about the patients with acute cholecystitis, it was argued that high NEU/LYM can be used in diagnosis. In this Lee's study, the patients were evaluated separately as under the age of 50 and over the age of 50, and it was observed that the patients over the age of 50 had higher NEU/LYM (11). Also, it has been suggested in another study that having NEU/LYM results as ≥ 3 is an indicator of the disease's severity. NEU/LYM can be easily calculated with routine blood tests from patients. However the

determined value for the diagnosis of acute cholecystitis has not been revealed yet (12).

In Başol's study, the mean NEU/LYM was determined as 5.37 ± 4.9 , and the NEU/LYM value was found to show no significant difference regarding gender and age groups ($p > 0.05$) (13). In Beliaev's study, they found the WBC number as $12.2 \cdot 10^3/\mu\text{l}$ on average, NEU/LYM as 8.5 on average (14). It was WBC: $9.54 \pm 3.54 \cdot 10^3/\mu\text{l}$, NEU/LYM: 5.12 ± 4.54 in our study. It was determined as high in proportion with the infection and can be considered to use as an inflammatory marker.

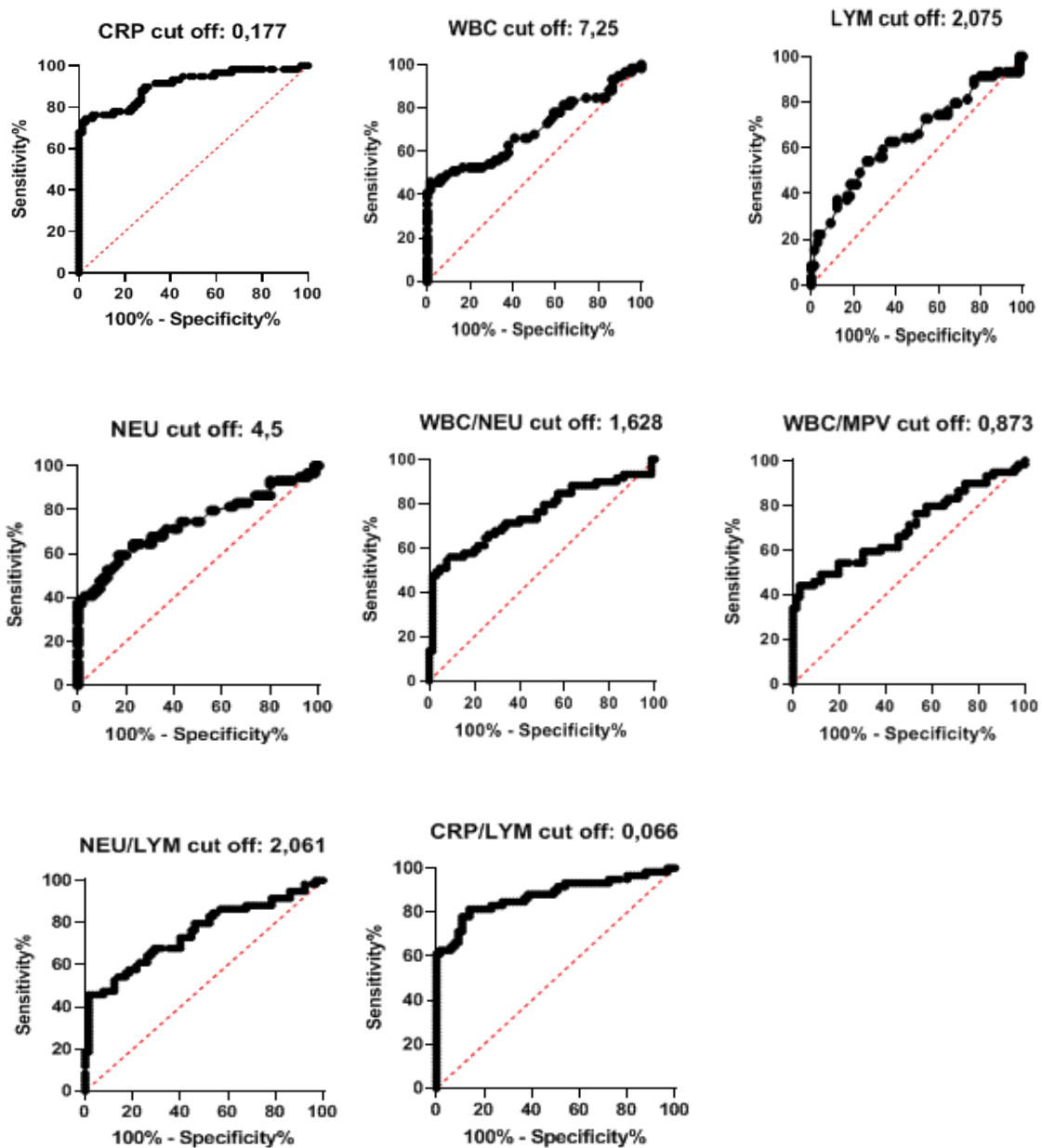


Figure 1. The ROC curve for the values of blood parameters and its derivatives

Table 2. Sensitivity, specificity and AUC values of blood parameters and ratios used in ROC analysis in cholecystitis patients

	WBC	NEU	LYM	CRP	WBC/NEU	NEU/LYM	WBC/MPV	CRP/LYM
Sensitivity	67.80%	71.19%	64.41%	89.83%	72.88%	74.58%	69.49%	88.14%
SN, 95% CI	55.11-78.31	58.62- 81.16	51.66-75.40	79.54- 95.26	60.40- 82.56	62.20- 83.94	56.85-79.75	77.48- 94.13
Specificity	50.00%	58.46%	52.31%	69.70%	52.31%	55.38%	50.00%	61.54%
SP, 95% CI	38.27-61.73	46.34-69.64	40.38-63.98	57.78- 79.45	40.38- 63.98	43.34- 66.83	38.27-61.73	49.38- 72.40
AUC	0.698	0.736	0.652	0.906	0.752	0.751	0.7013	0.876
AUC, 95% CI	0.603- 0.794	0.646-0.827	0.554-0.749	0.852-0.960	0.663-0.842	0.664- 0.839	0.607-0.795	0.810- 0.941
Cut-off	7.250	4.500	2.075	0.170	1.628	2.061	0.873	0.066

In a study conducted about the hemogram parameter levels in acute cholecystitis, the average LYM number was found as 1.5 ± 1.15 K/uL $10^3/\text{mm}^3$ when the blood count results of the patients were examined (15). These values were consistent with the literature in our study.

In a study conducted on CRP levels in patients diagnosed with acute cholecystitis, the CRP level was calculated as 6.79 ± 1.25 mg/L (16). On the other hand, it was determined that the CRP levels in our study were higher than the normal reference range.

In Cardall's study, the sensitivity of the WBC number was found as 76% and its specificity was found as 52% in the diagnosis of acute cholecystitis, and clinicians were suggested not to use this parameter as an indicator in the diagnosis (17). In our study, the sensitivity for WBC in acute cholecystitis patients was found as 67.80%, while the specificity was observed to be consistent with this study (50%).

In Bedel's study, for the laboratory parameters in the diagnosis of acute cholecystitis, the sensitivity, specificity and AUC values for WBC, with the cut-off value accepted as 8.95, was found as 66.4%, 72.8% and 0.716%, respectively. For CRP, whose cut-off value was accepted as 9.5, sensitivity, specificity and AUC values were found as 70%, 73.2% and 0.716% respectively. In our study, when the ROC analysis was conducted by comparing the result of cholecystitis group with the control group, the sensitivity and AUC value for WBC was found to be similar to the results of the study carried out by Bedel's study, while the specificity percentage was found to be lower (50%). On the other hand, the specificity percentage for CRP was found to be consistent with the literature (10).

In a study, where a ROC analysis for NEU/LYM with a cut-off value of 6.56 was conducted, the sensitivity was found as 77.5%, specificity as 67.5% and AUC value as 0.736 in the cholecystitis group (18). In our study, while the sensitivity and AUC values showed similarities, specificity was found to be lower.

When a literature review was carried out for the CRP/LYM ratio, the ROC analysis results for acute cholecystitis could not be obtained. In acute cholecystitis patients, it was found as high CRP/LYM sensitivity (88.14%) and specificity

(61.54%) in the ROC analysis evaluation in our study. We believe that this study can give a parameter since ratios not available in the literature and shed light for the studies to be conducted about this topic.

In conclusion; currently many indicators are being used to diagnose acute cholecystitis. Especially during the first stage of evaluating the patient, examining hemogram and biochemical blood tests accelerates the diagnosis process since it is cheaper, easier and more accessible compared to imaging methods. In the blood tests that are given to patients, who refer to the emergency room, the WBC, NEU, CRP, NEU/LYM, CRP/LYM, WBC/NEU and WBC/MPV ratio can be beneficial in clinical use for the diagnosis. It is necessary that the indicators in the study are analyzed in a more comprehensive sample.

Ethics Committee Approval: The ethics committee approval for this study was received from Kafkas University Medical Faculty with the decision dated 30.10.2019 and numbered 80576354-050-99/235.

References

1. Fialkowski E, Halpin V, Whinney RR. Acute cholecystitis. *BMJ Clin Evid.* 2008; 2008;12:0411.
2. Aufderheide TJ, Brady WJ, Tintinalli JE. Cholecystitis and Biliary Colic. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide.* 5th ed. 2000:576-580. USA: McGraw-Hill.
3. Chen CL, Shapiro ML, Angood PB, Makary MA. Patient Safety. In: Brunicaardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Pollock RE, eds. *Schwartz's Principles of Surgery.* 9th ed. 2009. New York: McGraw-Hill.
4. Yusoff IF, Barkun JS, Barkun AN. Diagnosis and management of cholecystitis and cholangitis. *Gastroenterol Clin N Am.* 2003;32(4):1145-68.
5. Hwang H, Marsh I, Doyle J. Does ultrasonography accurately diagnose acute cholecystitis? Improving diagnostic accuracy based on a review at a regional hospital. *Can J Surg.* 2014;57(3):162-8.
6. Sayit AT, Gunbey PH, Terzi Y. Is the mean platelet volume in patients with acute cholecystitis an inflammatory marker?. *J Clin Diagn Res.* 2015;9(6):TC05.
7. Chen Q, Yang LX, Li XD, et al. The elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor prognosis in intrahepatic cholangiocarcinoma patients undergoing hepatectomy. *Tumour Biol.* 2015;36(7):5283-9.
8. Prajapati JH, Sahoo S, Nikam T, Shah KH, Maheriya B, Parmar M. Association of high density lipoprotein with platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios in coronary artery disease patients. *J Lipids.* 2014. 2014:686791.

9. Yeniocak S, Turkmen S, Uzun O, et al. Akut karın ağrısıyla acil servise başvuran hastaların analizi. JAEM. 2012;11:212-5.
10. Bedel C. Can we use neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis?. *Ortadoğu Med J.* 2019;11(4):404-8.
11. Lee SK, Lee SC, Park JW, Kim SJ. The utility of the preoperative neutrophil to lymphocyte ratio in predicting severe cholecystitis: a retrospective cohort study. *BMC Surg.* 2014;14(1):100.
12. Castro E, Lozano R, Olmos D. Neutrophil to lymphocyte ratio: another drop in the ocean of CRPC biomarkers? *Ann Oncol.* 2015;26(4):622-3.
13. Başol N, Çiğşar G, Karaman S, Özsoy Z, Özdemir MB. Acil serviste akut kolesistit tanısı konulan hastaların NEU/LYM oranı ve epidemiyolojik açıdan değerlendirilmesi: Üç yıllık analiz. *FNG & Bilim Tıp Derg.* 2015;1(3):145-9.
14. Beliaev AM, Angelo N, Booth M, Bergin C. Evaluation of neutrophil-to-lymphocyte ratio as a potential biomarker for acute cholecystitis. *J Surg Res.* 2007;209:93-101.
15. Doğan M. Acil Servise Başvurup Akut Kolesistit Tanısı Almış Hastaların Muayene ve Laboratuvar Sonuçlarının Tanı Üzerindeki Değerlerinin Belirlenmesi. T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Acil Tıp Kliniği. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2017.
16. Şakalar Ş. Blood Procalcitonin Level in Determining The Severity of Acute Cholecystitis in The Emergency Department. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in Department of Emergency Medicine. Eskişehir. 2015.
17. Cardall T, Glasser J, Guss DA. Clinical value of the total white blood cell count and temperature in the evaluation of patients with suspected appendicitis. *Acad Emerg Med.* 2004;11(10):1021-7.
18. Ay S, Tanrikulu CS. Diagnostic utility of neutrophil lymphocyte ratio in acute complicated cholecystitis. *Ann Med Res.* 2019;26(2):135-8.

Could Red Cell Distribution Width and Mean Platelet Volume to Lymphocyte Ratio Predict Missed Abortion?

Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Trombosit Volümünün Lenfosit Sayısına Oramı Missed Abortusu Öngörebilir Mi?

Melike Nur AKIN

Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla Sıtkı Kocman University School of Medicine, Muğla

Abstract

Missed abortion (MA) is a common pregnancy complication; however, the pathophysiology of MA is still not entirely clear. Mean platelet volume (MPV), and red cell distribution width (RDW) have been found to be associated with obstetrics disorders such as first trimester miscarriage and recurrent miscarriage. We evaluated the association between RDW, MPV to lymphocyte (MPV/L) ratio and MA. A total of 230 cases were included in the present study. Patients were selected from women who had missed abortion (n=125) and controls were selected from the women who had given birth at term (> 37 weeks of gestation) to healthy infants (n=105). In all cases, blood samples were drawn at admission before starting any medication. The MPV, RDW, WBC, L/M ratio and MPV/L ratio levels were significantly higher in the MA group than in the control group. Using multivariate logistic regression analysis, we found that RDW [odds ratio (OR)=1.737, 95% confidence interval (CI)=1.346-2.242, p<0.001] and MPV/L ratio [odds ratio (OR)=1.518, 95% confidence interval (CI) =1.047-2.199, p=0.028] were independent predictors of MA. RDW may be a strong independent predictor of MA. MPV/L ratio was also an independent predictor of MA and it showed superior predictive value than MPV.

Keywords: Lymphocyte, Mean Platelet Volume, Missed Abortion, Red Cell Distribution Width

Öz

Missed abortus (MA) yaygın görülen bir gebelik komplikasyonu olmasına karşın patofizyolojisi tam aydınlatılmamıştır. Ortalama trombosit volümü (MPV) ve eritrosit dağılım genişliği (RDW) ilk trimester düşüklüğü ve tekrarlayan gebelik kayıpları gibi obstetrik patolojilerle ilişkili bulunmuştur. Biz de RDW ile MPV'nin lenfosit (MPV/L) oranı ve MA arasındaki ilişkiyi araştırdık. Toplamda 230 hasta çalışmaya alındı. Hastalar çalışma grubu olarak missed abortus olan gebeler (n=125) ve kontrol grubu olarak miadında (> 37 gebelik haftası üzeri) sağlıklı doğum yapmış gebeler (n=105) olmak üzere ikiye ayrıldı. MA'lı gebelerin başvuru esnasındaki hemogram parametreleri ve kontrol grubunda olan gebelerin de ilk trimesterde vermiş oldukları hemogram parametreleri çıktı. MPV, RDW, WBC, L/M oranı ve MPV/L oranı seviyeleri MA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Multivaryat lojistik regresyon analizi kullanarak RDW [Olasılık oranı (OR)=1.737, %95 güven aralığı CI=1.3462.242, p <0.001] ve MPV/L oranının [OR=1.518, %95 güven aralığı CI=1.047-2.199, p=0.028] MA'nın bağımsız prediktörleri olduğu saptandı. Çalışmamızda RDW'nin, MA'nın güçlü bir bağımsız belirleyicisi olabileceği görülmüştür. MPV/L oranı da aynı zamanda MA'nın bağımsız bir öngörücüsüdür ve MPV'den daha üstün prediktif değer göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit Dağılım Genişliği, Lenfosit, Missed Abortus, Ortalama Trombosit Volümü

Introduction

Missed abortion, a common and unpredictable complication of early pregnancy, is defined as intrauterine fetal death before twenty weeks' gestation in which the cervical os remains closed and no bleeding (1). MA is very common pregnancy complication, which occurs approximately 15 % of all pregnancies (2). The underlying pathophysiological mechanisms of MA are not clearly explained yet. Most common cause of MA is chromosomal abnormalities, especially trisomies which account for approximately 50% of all miscarriages (3). Some other possible pathophysiological mechanisms that are involved in the MA include acquired thrombophilia, immune disorders, diabetes and radiation exposure (4).

RDW reflects variation in the size of circulating red blood cells (coefficient of variability of red blood cell volume) (5). Serum RDW level increases over time during the last 4–6 weeks leading up to the onset of labor but not between 16 and 34 weeks' gestation (6). This unexpected increase in serum RDW level suggests that RDW could predict impending parturition. Recent clinical studies suggest a possible association of red cell distribution width (RDW) with preeclampsia and recurrent pregnancy loss (7,8). Mean platelet volume (MPV), which is a simple marker of platelet function and systemic inflammation, has been found to be associated with obstetrics disorders such as first trimester miscarriage and recurrent miscarriage (9,10). However, MPV to lymphocyte (MPV/L) ratio has been emerged as a new simple marker of platelet function. Only a few recent studies have evaluated the association between MPV/L ratio and coronary artery disease (11,12). To our best of knowledge, there are no published data on the association of RDW and MPV/L ratio with MA. Early and simple prediction of MA is important if we want to improve the management and prognostic of this complication. Therefore, in this study, we aimed

Melike Nur AKIN
ORCID No
0000-0001-6794-846X

Başvuru Tarihi / Received: 22.06.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 07.08.2020

Adres / Correspondence : Melike Nur AKIN
Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla Sıtkı Kocman University School of Medicine, Muğla
e-posta / e-mail : drmelikenur80@hotmail.com

to determine the association between hematological markers such as RDW and MPV/L ratio, and MA.

Material and Method

The present case-control study has been conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and approved by the Muğla Sıtkı Koçman University Clinical Research Ethics Committee (26/10/2017-18/I). Medical records of 230 patients admitted to the Department of Obstetrics and Gynecology of our tertiary center, November 2015 between and November 2017, were retrospectively reviewed. Patients were selected from women who had a missed abortus (MA group) and controls were selected from the women who had given birth at term (>37 weeks of gestation) to healthy infants (control group). Women with multiple pregnancies (as per ultrasonography), bleeding subsequent to a local pathology (e.g. a tear or a polyp), or an ectopic pregnancy were excluded. We also excluded patients with chronic inflammatory diseases and coronary artery disease.

In all cases, blood samples were drawn at admission before starting any medication. All laboratory tests were performed immediately after sampling. Blood samples were collected in EDTA tubes. Hemoglobin, monocyte, and white blood cell (WBC) count were measured on Cell-Dyne counter of Abbott Laboratories (Cell-dyne 3700 Abbott Laboratories, IL, USA). The N/L ratio was obtained by dividing total count of neutrophils by lymphocytes count. The MPV/L ratio was obtained by dividing total count of MPV by lymphocytes count. The L/M ratio was obtained by dividing total count of lymphocytes by monocyte count. All measurements were performed at the hospital's central laboratory.

All analyses were performed using SPSS 20.0 (released 2011, IBM statistics for Windows version 20, IBM Corp., Armonk, NY). All data are presented as mean±standard deviation unless otherwise stated. Comparison of parametric values between the 2 groups was performed by means of independent samples t test. Comparisons of non-parametric values between the 2 groups were performed by the Mann-Whitney U test. Categorical variables were compared by the Chi-square test. Logistic regression analysis was used to assess the predictors of MA. Those variables with $p < 0.1$ by univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis model and the respective odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (CI) were calculated. The capacity of the RDW and MPV/L ratio values in predicting MA were analysed using ROC (Receiver Operating Characteristics) curve analyses. When a significant cut-off value was observed, the sensitivity and specificity values were presented. All statistical tests were two-sided and statistical significance was determined at a p -value < 0.05 .

Results

Demographic and clinical properties of patients in groups are shown in Table 1. Among the 230 participants, 125 patients had MA with a mean age of 30.4 ± 6 , and 105 had almost normal pregnancy with a mean age of 27.9 ± 5 . Both groups did not differ from each other by means of number of pregnancy, number of parity, history of miscarriage, hemoglobin, N/L ratio and PDW. Mean gestational week (8.9 ± 2.8 vs. 8.2 ± 1.8 , $p = 0.033$) and the number of gravidity (2.4 ± 1.2 vs. 2 ± 1 , $p = 0.012$) were higher in the MA group than in the control group. The RDW and MPV/L ratio were significantly higher in the MA group than in the control group. (15.8 ± 2.4 vs 13.9 ± 1.1 , $p < 0.001$ and 5.5 ± 1.8 vs 4.9 ± 1.4 , $p = 0.004$, respectively) (Figure 1). The MPV, Platelet count and L/M ratio were also significantly higher in the MA group than in the control group. The monocyte count was significantly lower in the MA group than in the control group (0.48 ± 0.1 vs 0.55 ± 0.1 , $p = 0.002$).

Table 1. Baseline clinical and laboratory characteristics of control and MA groups

	Control (n=105)	MA (n=125)	P value
Age, years	27.9±5	30.4±6	0.001
Gravidity	2±1	2.4±1.2	0.012
Parity	0.8±0.7	1±0.9	0.101
Gestational week	8.9±2.8	8.2±1.8	0.033
Abort	0.25±0.3	0.45±0.4	0.066
Hemoglobin (g/dl)	12.7±0.9	12.5±1.1	0.232
WBC, x 10 ³ /mm ³	8.9±2	8.1±2	0.006
Platelet count, x 10 ³ /mm ³	241±51	258±64	0.035
Mean platelet volume (fl)	8.9±1	9.3±1	<0.001
PDW, %	16.5±2.3	16.5±1.8	0.878
RDW, %	13.9±1.1	15.8±2.4	<0.001
N/L ratio	3.4±1.9	3.4±1.4	0.963
Monocyte count	0.55±0.1	0.48±0.1	0.002
L/M ratio	3.7±1.3	4.1±1.4	0.032
Mpv/r	4.9±1.4	5.5±1.8	0.004

Abbreviations: L/M ratio; lymphocyte/monocyte ratio; MPV, mean platelet volume; MPV/L ratio, mean platelet volume /lymphocyte ratio; N/L ratio, neutrophil/lymphocyte ratio; RDW, red cell distribution width; WBC, white blood cell.

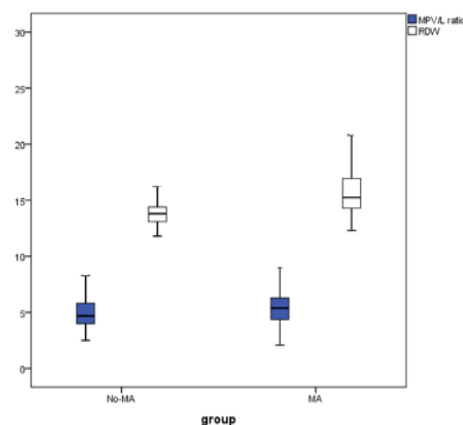


Figure 1. RDW and MPV/L ratio of patients with MA and control group

To further explore the independent predictor(s) of MA, various regression models were analyzed based on risk factors affecting MA. By univariate logistic regression analyses, risk factors associated with the MA at the $p < 0.05$ level included age, gravidity, gestational week, MPV, RDW, WBC, monocyte count, L/M ratio and MPV/L ratio (Table 2). After adjusting for all covariates, MA was independently associated with RDW [odds ratio (OR)=1.737, 95% confidence interval (CI)=1.346-2.242, $p < 0.001$] and MPV/L ratio [odds ratio (OR)=1.518, 95% confidence interval (CI)=1.047-2.199, $p = 0.028$].

Table 2. Independent predictors of MA in multivariate logistic regression analysis.

Variables	Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
Age	1.077	1.017-1.149	0.027
Gravidity	0.964	0.591-1.592	0.877
Gestational week	0.873	0.730-1.030	0.094
WBC, $\times 10^3/\text{mm}^3$	30.902	0.751-1.080	0.258
Platelet count, $\times 10^3/\text{mm}^3$	1.008	1.000-1.015	0.051
Mean platelet volume (fl)	1.145	0.693-1.882	0.581
RDW, %	1.737	1.346-2.242	<0.001
Monocyte count	1.113	0.019-66.43	0.960
L/M ratio	1.256	0.744-2.123	0.393
MPV/L ratio	1.5	1.047-2.199	0.028

Abbreviations: L/M ratio; lymphocyte/monocyte ratio, MPV/L ratio; mean platelet volume /lymphocyte ratio; RDW, red cell distribution width; WBC, white blood cell

The ROC analysis yielded a cut-off value of 14.1, for RDW to predict MA with 78% sensitivity and 74% specificity (ROC area under curve: 0.766, 95% CI=0.703-0.828, $p < 0.001$). The area under the ROC curve of the MPV/L ratio was 0.600 (0.520-0.676, $p = 0.010$) to predict MA. The best cutoff value of the MPV/L ratio to predict MA was 48, (61% sensitivity and of 57% specificity) (Figure 2).

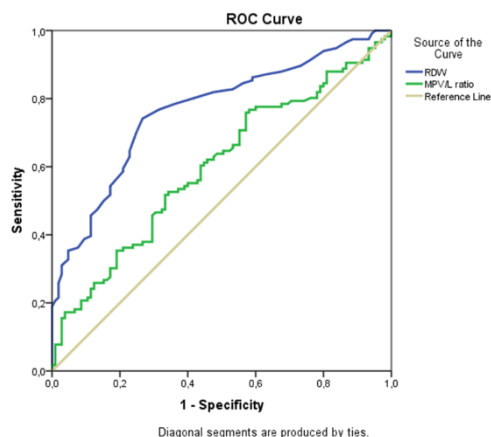


Figure 2. Receiver operating characteristic (ROC) curve for RDW and MPV/L ratio as a predictors of MA.

Discussion

In our study, we found a significant association between RDW and MA. We also found that serum MPV and MPV/L ratio levels were significantly higher in the MA group but only MPV/L ratio was independent predictor of MA in the regression analysis.

It was reported that RDW increases over time during pregnancy. Shehata et al. (6) investigated the RDW changes in pregnancy. In their study serum RDW level was significantly increased during the last 4-6 weeks leading up to the onset of labor although the mechanism remains unclear. Their study suggests that RDW may be a simple important marker of impending parturition.

Although the exact precise mechanism of MA remains unclear, inflammation may play an important role in the pathophysiology of MA. It was reported that, there is an increased inflammatory state in normal pregnancy compared with the non-pregnant state, but this inflammatory reaction was excessive in women presenting with miscarriage (13). Mollamahmutoglu et al. (14) reported that, maternal serum CRP levels were significantly higher in the missed abortion patients when compared with normal pregnancy. A previous study investigating the role of Th1 type immune response in the pathophysiology of MA, found an increased Th1 type of immune response in patients with MA and threatened miscarriage (15). Paradisi et al. (16) reported that maternal serum levels of pro-inflammatory cytokines particularly interleukin (IL)-12 were increased in patients with missed and threatened abortion. Previous studies suggest that RDW may be a simple marker of inflammation. Inflammation may inhibit erythropoietin-induced erythrocyte maturation and impair iron metabolism. (17,18) As a result inflammation may contribute to increased serum RDW levels. In a recent study, RDW has been linked with recurrent pregnancy loss (8). Consistently, in our study RDW was found to be an independent predictor of MA.

Pregnancy itself is a prothrombotic state as natural prothrombotic events are physiological variations observed during pregnancy. Exaggerated prothrombotic state which may change the hemostatic balance in placental vessels has been proposed as one of the main causes of MA. It was reported that, women with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again have reduced platelet function (19). Recently Flood et al. (20) showed that, patients with unexplained RM have significantly increased platelet aggregation in response to arachidonic acid. Mean platelet volume (MPV), an accurate measure of platelet size, represents platelet function. Larger platelets with higher MPV values are more reactive, have more granules, aggregate more rapidly with collagen, and produce higher amounts of the

prothrombotic factor thromboxane A 2. In contrast, relatively low lymphocyte counts have been found to be associated with inflammation and thrombosis (12). Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio has been found to be associated with thrombus burden and poor short- and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction (12,21). In the present study, MPV/L ratio but not MPV was found to be significantly associated with MA.

In conclusion, RDW and MPV/L ratio are independent predictors of MA. MPV was significantly higher in patients with MA, but it was not found as an independent predictor of MA. RDW and MPV/L ratio, which are inexpensive and easily measurable laboratory variables, could be used as novel risk markers of MA. With frequent follow-up we can prevent unregarded cases and with early diagnosis improve the quality of life and prognosis of high risk patients.

Ethics Committee Approval: Muğla Sıtkı Koçman University Clinical Research Ethics Committee Permission was obtained with the letter dated 26/10/2017 and numbered 18/I.

References

1. Januiaux E, Burton GJ. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005;26:114-23.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:1103-11.
3. Hu H, Yang H, Yin Z, et al. Chromosome examination of missed abortion patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95:2837-40.
4. Askerov R. Embryoscopic diagnostics of endometrial defects in missed abortion after IVF. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32 (suppl 2):62-3.
5. Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Dı'az NB. Red cell distribution width (RDW): its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(1):17-22.
6. Shehata HA, Ali MM, Evans-Jones JC, Upton GJ, Manyonda IT. Red cell distribution width (RDW) changes in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62(1):43-6.
7. Yılmaz ZV, Yılmaz E, Küçüközkan T. Red blood cell distribution width: A simple parameter in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2016;6(4):285-7.
8. Dundar O, Pektas MK, Bodur S, Bakır LV, Cetin A. Recurrent pregnancy loss is associated with increased red cell distribution width and platelet distribution width. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(4):551-8.
9. Akin MN, Kasap B, Yuvaci HU, Turhan N. Association between platelet indices and first trimester miscarriage. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27(5):526-30.
10. Yılmaz M, Delibas IB, Isaoglu U, Ingec M, Borekci B, Ulug P. Relationship between mean platelet volume and recurrent miscarriage: a preliminary study. *Arch Med Sci*. 2015;11(5):989-93.
11. Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1097-102.
12. Kurtul A, Acikgoz SK. Usefulness of Mean Platelet Volume-to-Lymphocyte Ratio for Predicting Angiographic No-Reflow and Short-Term Prognosis After Primary Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2017;120(4):534-41.
13. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum Reprod*. 2012;27(2):349-57.
14. Mollamahmutoglu L, Kalyoncu S, Engin-Ustun Y, Moraloğlu O, Danişman N, Buyukkagnici U, Deveer R. Troponin I, C-reactive protein and fibrinogen levels in missed abortions. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2011;38(1):60-2.
15. Calleja-Agius J, Muttukrishna S, Pizzey AR, Jauniaux E. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):83.e8-16.
16. Paradisi R, Porcu E, Venturoli S, Maldini-Casadei M, Boni P. Maternal serum levels of pro-inflammatory cytokines in missed and threatened abortion. *Am J Reprod Immunol*. 2003;50(4):302-8.
17. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med*. 1988;167(3):1211-27.
18. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest*. 2004;113(9):1271-6.
19. Dempsey MA, Flood K, Burke N, et al. Platelet function in patients with a history of unexplained recurrent miscarriage who subsequently miscarry again. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:61-5.
20. Flood K, Peace A, Kent E, et al. Platelet reactivity and pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):281.e1-5.
21. Hudzik B, Szkodziński J, Lekston A, Gierlotka M, Poloński L, Gąsior M. Mean platelet volume-to-lymphocyte ratio: a novel marker of poor short- and long-term prognosis in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1097-102.

Kolorektal Kanserlerde HER-2/neu Ekspresyonunun Histopatolojik ve Prognostik Parametrelerle Korelasyonu

Correlation of HER-2/neu Expression with Histopathological and Prognostic Parameters in Colorectal Cancers

Serkan Yaşar ÇELİK¹, Leyla TEKİN¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla

Öz

Kolorektal kanser gastrointestinal kanserlerin en sık görülen tipidir, kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü en yaygın görülen kanserdir ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sıradadır. Prognoz birçok klinik ve patolojik parametre ile ilişkili olsa da en önemli faktör TNM sınıflamasına göre olan evresidir. Ancak aynı patolojik evrede olmasına rağmen prognozlar arasında farklılıklar da bulunmaktadır. Bu durum TNM evresi dışında yeni prognostik ve prediktif faktörlere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır. C-erbB-2 olarak da bilinen, tirozin kinaz aktivitesi ile bir transmembran proteini kodlayan gen olan HER-2/neu, epidermal büyüme faktörü ile biyolojik olarak yakından ilişkili bir protoonkogendir. HER2/neu'nun aşırı ekspresyonu akciğer, prostat, mesane, pankreas ve meme gibi birçok epitelyal malignitelerde tespit edilmiştir. Bu çalışmanın amacı; kolorektal kanserlerde HER-2/neu onkogeni ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntemlerle belirlemek, aşırı ekspresyonu ile çeşitli prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi incelemektir. Çalışmamızda 2013-2020 tarihleri arasında hastanemizde kolorektal kanser tanısı alan 111 olguya ait rezeksiyon materyallerinden seçilen tümürlü bloklardan Leica Bond-Max cihazında, anti-C-erbB-2 antikorunu (Leica) kullanılarak otomatik sistemle immunohistokimyasal boyama yapıldı. HER-2/neu'nun aşırı ekspresyonu patolojik evre, tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çevre(radial) cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı. Bu sonuçlar, kolorektal kanserli hastalarda HER-2/neu ekspresyonunun tespitinin, hastalığın prognozunu öngörmede ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: HER-2/neu, Kolorektal Kanser, Prognoz

Abstract

Colorectal cancer is the most common type of gastrointestinal cancers. It is the second most common cancer in women and the third in men and it is the third leading cause of cancer-related death. Although prognosis is associated with many clinical and pathological parameters, the most important factor is TNM stage. However, despite the same pathological stage, there are also differences between prognoses in different patients. This situation reveals the need for new prognostic and predictive factors except the TNM stage. HER-2/neu, also known as C-erbB-2, is a gene that encodes a transmembrane protein with tyrosine kinase activity and closely related to the epidermal growth factor. Overexpression of HER-2/neu has been detected in many epithelial malignancies such as lung, prostate, bladder, pancreas and breast. The aim of this study is to determine the expression of HER-2/neu oncogene in colorectal cancers by immunohistochemical methods, to evaluate the relationship between overexpression and various prognostic factors. In our study, we selected resection materials of 111 patients diagnosed as colorectal cancer in our hospital between 2013 and 2020, and performed immunohistochemical staining automatically with anti-C-erbB-2 antibody (Leica) in Leica Bond-Max device. Overexpression of HER-2/neu was found to be significantly associated with pathological stage, tumor differentiation, lymphovascular invasion, perineural invasion, radial surgical margin positivity, lymph node involvement and presence of distant metastases. These results suggest that the detection of HER-2/neu expression in patients with colorectal cancer may be helpful in predicting the prognosis of the disease and determining the treatment protocols.

Keywords: Colorectal Cancer, HER-2/neu, Prognosis

Giriş

Kolorektal Kanser (KRK) gastrointestinal kanserlerin en sık görülen tipidir. Yaşam tarzındaki değişiklikler nedeniyle, kolorektal kanser insidansı dünya çapında giderek artmaktadır. 2018 yılı itibarıyla dünya çapında 1849518 yeni vaka olduğu tahmin edilen KRK, kadınlarda ikinci, erkeklerde üçüncü en yaygın görülen kanserdir (1). KRK, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında üçüncü sıradadır (2). Görülme sıklığı yüksek gelir düzeyli ülkelerde en yüksek oranlarda iken, düşük ve orta

gelir düzeyli ülkelerde de KRK insidansı hızla artmaktadır. Avustralya, Kanada ve ABD'de genç yetişkinlerde insidans artış eğilimleri bildirilmiştir (1).

KRK gelişiminde ve progresyonunda gen mutasyonları, onkogenleri içeren genetik faktörler, çevresel faktörler gibi multifaktörler etkili olmaktadır. Prognoz; yaş, cinsiyet, tümör yerleşim yeri, tümör boyutu, tümörün tek veya çok odaklı oluşu, makroskopik tipi, tıkanıklık ve perforasyona yol açıp açmaması, mikroskopik tümör tipi, mikroskopik tümör derecesi, invazyon derinliği, vasküler ve perinöral invazyon olup olmaması, peritümöral lenfositik infiltrasyon, lenf nodu tutulumu, tümör evresi gibi birçok klinik ve patolojik parametre ile ilişkili olsa da en önemli faktör TNM sınıflamasına göre olan evresidir. Ancak aynı patolojik evrede olmasına rağmen hastaların prognozları arasında farklılıklar da bulunmaktadır. Bu durum TNM evresi dışında yeni prognostik ve prediktif faktörlere olan ihtiyacı ortaya koymaktadır (3).

	ORCID No
Serkan Yaşar ÇELİK	0000-0001-6557-1451
Leyla TEKİN	0000-0003-1172-5536

Başvuru Tarihi / Received: 10.07.2020
Kabul Tarihi / Accepted: 28.07.2020

Adres / Correspondence : Serkan Yaşar ÇELİK
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : sycelik@gmail.com

Son zamanlarda monoklonal antikorların ortaya çıkışı ve bu konudaki gelişmelerle tedavi rejimlerinde ilerlemeler kaydedilmektedir. Bu durum prognostik belirteç ve tedavide hedef ajan arayışı açısından moleküler ve biyolojik ajanlara yönelik araştırmalara ağırlık verilmesine yol açmaktadır. Araştırmacılar son zamanlarda prognostik belirteçler ve tedavi hedefleri olarak olası rollerini ortaya koymak için biyolojik ve moleküler hedeflere yönelmektedir. C-erbB-2 olarak da bilinen HER-2/neu onkogeni, kromozom 17q21'de lokalizedir. HER1, HER3 ve HER4 gibi epidermal büyüme faktör reseptörleri ile benzer şekilde, tirozin kinaz reseptör ailesinin bir üyesidir ve transmembran epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ile homologdur. HER-2/neu'nun aktivasyonu, hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan MAPK/P13K/AKT gibi sinyal yollarının uyarılmasına yol açar. Bu nedenle neoplastik hücrelerin büyümesinde ve progresyonunda rol oynar. HER2/neu'nun aşırı ekspresyonu akciğer, prostat, mesane, pankreas ve meme gibi birçok epitelyal malignitelerde tespit edilmiştir. Örneğin meme kanserli olguların %25-35'inde HER-2/neu aşırı ekspresyonu tespit edilmiştir. Bu hastaların bir anti-HER-2/neu monoklonal antikor olan trastuzumab (Herceptin) ile tedavisinin, tümör hacmini azalttığı, kemoterapinin etkisini artırdığı, primer ve metastatik meme kanserinde sağ kalım oranını artırdığı gösterilmiştir. Meme kanserinde anti-HER-2/neu tedavisinin başarısı, aralarında KRK'inde yer aldığı birçok tümörde HER-2/neu ekspresyonunun araştırılmasına yol açmıştır. KRK'da ekspresyonu ile ilgili olarak %0-%80 arasında değişen oranların olduğu yayımlar vardır (4-8).

Bu çalışmanın amacı; kolorektal kanserlerde HER-2/neu onkogeni ekspresyonunu immunohistokimyasal yöntemlerle belirlemek ve aşırı ekspresyonunun; yaş, cinsiyet, lokalizasyon, patolojik evre(pT evre), histolojik derece, tümör boyutu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınırların durumu, lenf nodu metastazı, uzak metastaz gibi prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 24.07.2018 tarih ve 129 sayılı yazı ile izin alınmıştır. Bu çalışmaya 2013-2020 yılları arasında Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenen ve kolorektal karsinom tanısı alan 111 kolorektal rezeksiyon materyali dahil edildi. Olgulara ait yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, uzak organ metastazı, yaşam süresi gibi klinik bilgiler hastanemiz otomasyon sistemindeki hastaların izlem dosyalarından elde edildi. Ayrıca tümör boyutu, lenfovasküler ve

perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınırların durumu, lenf nodlarının durumu gibi bulgular hastaların patoloji raporlarından elde edildi. Tümörlerin histolojik alt gruplara ayrılması ve patolojik evrelemesi (pT evre) Dünya Sağlık Örgütü'nün Sınıflandırmasına göre yapıldı.

Rutin yöntemlerle fikse edilmiş (%10'luk tamponlanmış formalinde tespit edilmiş) ve parafin bloklara gömülmüş tümörlü doku örneklerine ait HE boyalı lamlar histolojik olarak revize edildi ve ilgili parafin bloklar arşivden alındı. İmmünohistokimya için seçilen tümörlü parafin bloklardan 3-4 mikron kalınlığında kesitler alındı ve boyama prosedürü Leica Bond-Max cihazında anti-HER2/neu antikoruna (Leica) kullanılarak otomatik sistemle boyandı.

C-erb-B2 immunreaktivitesinin değerlendirilmesi için daha önce bildirilmiş bir yarı kantitatif skorlama sistemi uygulandı ve membranöz boyanma dikkate alındı. Lamalar subjektif yanlılığı önlemek için iki deneyimli patoloji uzmanı tarafından birbirinden bağımsız olarak ışık mikroskopunda değerlendirildi ve skorlandı. İmmunreaktivitenin değerlendirilmesi: 0, reaktivite yok veya tümör hücrelerinin <%10'unda membranöz boyanma; 1+, tümör hücrelerinin >%10'unda zayıf parsiyel membranöz boyanma; 2+, tümör hücrelerinin >%10'unda hafif-orta düzeyde tam membranöz boyanma; 3+, tümör hücrelerinin >%10'unda şiddetli tam membranöz boyanma olarak skorlandı. HER-2/neu için, 0 ve 1+ skorları negatif, 2+ ve 3+ skorları pozitif ekspresyon olarak kabul edildi (4-7).

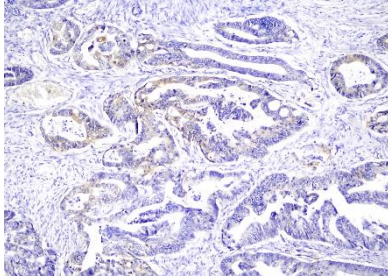
İstatistiksel Değerlendirme: Her iki grubun klinik özellikleri SPSS ile karşılaştırıldı (Statistical Package for Social Sciences) v22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Yaş ve tümör boyutu gibi numerik değişkenler ortalama ± standart şekilde hesaplandı. Histopatolojik özellikler var/yok şeklinde belirtildi. Evre ve diferansiyasyon güncel DSÖ kriterlerine göre sınıflandırıldı. Lokalizasyon ise tümör yeri şeklinde belirtildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak belirlendi.

Bulgular

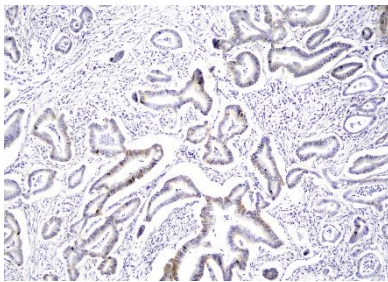
Çalışmaya dahil edilen 111 olgunun ortalama yaşı 65.4±11.2 (38-95 yaş aralığı) ve 72'si erkek (%64.9), 39'u kadın (%35.1) idi. Olguların demografik verileri ve tümör özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

İmmünohistokimyasal çalışmada; 26 (%23.4) olgu reaktivite yok veya tümör hücrelerinin <%10'unda membranöz boyanma (skor 0), 33 (%29.7) olgu tümör hücrelerinin >%10'unda zayıf parsiyel membranöz boyanma (skor 1), 30 (%27) olgu tümör hücrelerinin >%10'unda hafif-orta düzeyde tam membranöz boyanma (skor 2), 22

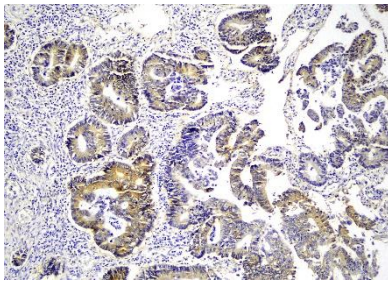
(%19.8) olgu tümör hücrelerinin >%10'unda şiddetli tam membranöz boyanma (skor 3) olarak skorlandı. Boyanma paternleri Resim 1,2,3,4'te görülmektedir [Resim 1: Skor 0 (Anti HER-2/neu x200), Resim 2: Skor 1 (Anti HER-2/neu x100), Resim 3: Skor 2 (Anti HER-2/neu x200), Resim 4: Skor 3 (Anti HER-2/neu x200)].



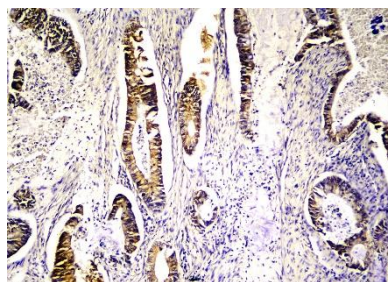
Resim 1. Skor 0 (Anti HER-2/neu x200)



Resim 2. Skor 1 (Anti HER-2/neu x100)



Resim 3. Skor 2 (Anti HER-2/neu x200)



Resim 4. Skor 3 (Anti HER-2/neu x200)

HER-2/neu ekspresyonu için, 59 (%53.15) olgu negatif (skor 0 ve 1), 52 (%46.85) olgu pozitif (skor 2 ve 3) olarak kabul edildi. HER-2/neu aşırı ekspresyonu patolojik evre, tümör diferansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çevre (radial) cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı. Yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, distal-proksimal cerrahi sınırların durumu ve sağkalım ile korelasyon saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

	n	%
Yaş		
<60Y	35	31.5
≥60Y	76	68.5
Cinsiyet		
Erkek	72	64.9
Kadın	39	35.1
Lokalizasyon		
Sağ kolon	33	29.7
Transvers kolon	15	13.5
Sol kolon	7	6.3
Sigmoid-rektosigmoid	26	23.4
Rektum	30	27
pT Evre		
1	3	2.7
2	16	14.4
3	51	45.9
4	41	36.9
Diferansiyasyon (Histolojik Derece)		
İyi	24	21.6
Orta	77	69.4
Kötü	10	9
Lenfovasküler invazyon		
Yok	52	46.8
Var	59	53.2
Perinöral invazyon		
Yok	48	43.2
Var	63	56.8
Çevre(radial) cerrahi sınır		
Negatif	84	75.7
Pozitif	27	24.3
Proksimal cerrahi sınır		
Negatif	110	99.1
Pozitif	1	0.9
Distal cerrahi sınır		
Negatif	111	100
Pozitif	0	0
Lenf nodu metastazi		
Yok	54	48.6
Var	57	51.4
Uzak metastaz		
Yok	85	76.6
Var	26	24.4
Sağkalım		
Ex	29	26.1
Yaşıyor	82	73.9

Tartışma

Tirozin kinaz aktivitesi ile bir transmembran proteini kodlayan gen olan HER-2/neu, epidermal büyüme faktörü (EGFR) ile biyolojik olarak yakından ilişkili bir protoonkogendir. Gen amplifikasyonu, protein ekspresyon seviyeleri ile oldukça korele olduğundan, HER-2/neu reseptör proteinlerini belirlemek için immunohistokimyasal yöntemler tercih edilebilir. HER-2/neu amplifikasyonunu saptamak için floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve kromojenik in situ hibridizasyon (CISH) analizleri gibi in situ DNA hibridizasyon yöntemleri de kullanılır (6). HER-2/neu'nun aşırı ekspresyonu meme, mide, akciğer ve mesane kanserleri gibi pek çok kanserde tanımlanmıştır(5,9). Pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. Kolorektal kanserler için prognostik biomarker olarak kullanılabileceği yönünde çalışmalar giderek ön plana çıkmaktadır (1,5).

Tablo 2. HER-2/neu immünreaktivitesinin demografik ve klinikopatolojik verilerle karşılaştırılması

HER-2/neu immünreaktivitesi	Negatif n=59	Pozitif n=52	P
Yaş			
<60Y	21	14	
≥60Y	38	38	0.327
Cinsiyet			
Erkek	42	30	
Kadın	17	22	0.198
Lokalizasyon			
Sağ kolon	14	19	
Transvers kolon	10	5	
Sol kolon	4	3	
Sigmoid-rektosigmoid	13	13	
Rektum	18	12	0.515
pT Evre			
1	2	1	
2	14	2	
3	29	22	
4	14	27	0.002
Diferansiyasyon (Histolojik Derece)			
İyi	15	9	
Orta	43	34	
Kötü	1	9	0.014
Lenfovasküler invazyon			
Yok	47	5	
Var	12	47	<0.001
Perinöral invazyon			
Yok	36	12	
Var	23	40	<0.001
Çevre(radial) cerrahi sınır			
Negatif	53	31	
Pozitif	6	21	<0.001
Lenf nodu metastazi			
Yok	45	9	
Var	14	43	<0.001
Uzak metastaz			
Yok	56	29	
Var	3	23	<0.001
Sağkalım			
Ex	11	18	
Yaşıyor	48	34	0.090

Li ve arkadaşlarının 317 KRK olgusunda yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada HER-2/neu'nun ekspresyonu ile tümör çapı ve uzak metastaz varlığı ile korelasyon bulunmuşken, sağkalım arasında korelasyon saptanmamıştır (4). Albayrak ve arkadaşlarının 50 hastada yaptıkları çalışmada HER-2/neu ekspresyonu histolojik tip ve lenfositik infiltrasyon ile korele iken, tümör boyutu, tümör büyüme paterni, tümör lokalizasyonu, evre, lenf nodu tutulumu, lenfatik invazyon ile korelasyon bulunmamıştır(5). Farzand ve arkadaşlarının mide (11), ince barsak(8) ve kolorektal (31) kansinömlü toplam 50 olgudan oluşan çalışmasında tümör derecesi ile HER-2/neu aşırı ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (8).Yun-Feng Yao ve arkadaşları 106 KRK olgusunda HER-2/neu ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, tümör regresyon derecesi, TNM evresi, lenfovasküler invazyon varlığı ve tümör diferansiyasyonu arasında korelasyon bulunmazken, uzak metastaz varlığı ile anlamlı ilişki saptamışlardır (9). Benzer şekilde, Feng-Juan Gao ve arkadaşları da uzak metastaz

varlığı ile HER-2/neu aşırı ekspresyonunun korele olduğunu rapor etmişlerdir (10). Sun ve arkadaşları, 4942 KRK'lu, 521 sağlıklı kontrol grubunu içeren 30 çalışmanın meta-analizini yaptıkları araştırmada, HER-2/neu ekspresyonunun KRK'lu olgularda kontrol grubuna göre daha şiddetli olduğu ve lenf nodu metastazı olan KRK olgularında metastaz olmayanlara göre HER-2/neu ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespitini yapmışlar, HER-2/neu ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında net bir korelasyon olduğunu ve bu nedenle HER-2/neu'nun KRK tanısında ve prognozunu tahmin etmede potansiyel bir biyolojik belirteç olabileceğini belirtmişlerdir (15). Li ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada over metastazı olan KRK olgularında primer tümörde HER-2/neu ekspresyonunun, metastaz olmayan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve HER-2/neu pozitif over metastazlı KRK hastalarında sağkalım süresinin HER-2/neu negatif olanlara göre daha kısa olduğunu tespit etmişlerdir (16).

Öte yandan, Drecoll ve arkadaşları HER-2/neu ekspresyonu ile tümör derinliği, tümör lokalizasyonu, diferansiyasyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (11). Benzer şekilde Sayadnejad ve arkadaşları 50 olguluk çalışmalarında, yaş, tümör boyutu, cinsiyet, lokasyon, derece ve evre ile HER-2/neu ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır(13). Priyanka ve arkadaşları ise çalışmalarına dahil ettikleri 25 kolorektal kanserli olgunun tamamında HER-2/neu ekspresyonunu negatif saptamışlardır (14). Madani ve arkadaşları ise 182 olguluk seride HER-2/neu ekspresyonu ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı ilişki tespit etmişlerdir, ancak diğer çalışmalardan farklı olarak iyi diferansiye tümörlerde ekspresyon şiddetinin arttığını rapor etmişlerdir (12).

Sonuç olarak günümüze kadar yapılan birçok çalışmada HER-2/neu ekspresyonunun prognoz üzerine etkisi ve klinikopatolojik parametrelerle korelasyonu hakkında tartışmalar devam etmekte olup, sonuçlar arasında farklılıklar olmaktadır. Bizim çalışmamızda HER-2/neu aşırı ekspresyonu ile patolojik evre, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, çevre (radial) cerrahi sınır pozitifliği, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı gibi klinikopatolojik ve kötü prognostik parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmiş olup, KRK'lu hastalarda HER-2/neu ekspresyonu tespitinin, hastalığın prognozunu öngörmeye ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Etik Kurul Onayı: Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 24.07.2018 tarih ve 129 sayılı yazı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours, 5th Edition. 158-191. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer, 2019.
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival and risk factors. Gastroenterol Rev. 2019;14(2):89-103.
3. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. St Louis, MO: St Louis Mosby, 2011:731-803.
4. Li Q, Wang D, Li J and Chen P. Clinicopathological and prognostic significance of HER-2/neu and VEGF expression in colon carcinomas. BMC Cancer. 2011;11:277.
5. Albayrak A, Gürsan N, Gündoğdu C. Kolorektal kanserlerde c-erbB-2 ve p53 ekspresyonunun prognostik önemi. JCEI. 2014;5(1):80-5.
6. Yıldırım S, Dandin O, Durmus M ve ark. C-erbB-2(Her2/neu) Expression Rate And its Association with Clinicopathologic Parameters in Gastric Cancer. UHOD. 2012;22(3):156-62.
7. Valorta E, Martino C, Sartore-Bianchi A ve ark. Assessment of a HER2 scoring system for colorectal cancer: results from a validation study. Modern Pathol. 2015; 28: 1481-91.
8. Farzand S, Siddique T, Saba K, Bukhari MH. Frequency of HER2/neu overexpression in adenocarcinoma of the gastrointestinal system. World J Gastroenterol. 2014;20(19):5889-96.
9. Yao YF, Du CZ, Chen N, Chen P, Gu J. Expression of HER-2 in rectal cancers Treated With preoperative Raditherapy:a potential Biomarker Predictive of Metastasis. Dis Colon Rectum. 2014;57:602-7.
10. Gao FJ, Chen JY, Wu HY ve ark. Lgr5 over-expression is positively related to the tumor progression and HER2 expression in stage pTNM IV colorectal cancer. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(4):1572-9.
11. Drecoll E, Nitsche U, Bauer K ve ark. Expression analysis of heat shock protein 90(HSP90) and Her2 in colon carcinoma. Int J Colorectal Dis. 2014;29:663-71.
12. Madani SH, Sadeghi E, Rezaee A ve ark. Survey of HER2-neu Expression in Colonic Adenocarcinoma in the West of Iran. Asian Pac J Cancer Prev. 2015; 16(17):7671-4.
13. Sayadnejad N, Firouzjahi A, Shafae S ve ark. Immunohistochemical Study of HER2/neu Expression in colorectal Cancer and its Relation to other Clinicopathological Criteria and Prognostic Factors. Int J Cancer Manag. 2017;10(5):e5700.
14. Priyanka G, Joseph LD, Barathi G, Kumbhat M. HER 2/neu as a theranostic marker in colorectal carcinoma and its relationship with histopathological correlates-A pilot study. Indian J Pathol Oncol. 2017;4(3):446-9.
15. Sun SJ, Lin Q, Sun Q et al. High HER-2 protein levels correlate with clinicopathological features in colorectal cancer. J Can Res Ther. 2016;12(1):323-33.
16. Li JL, Lin SH, Chen HQ et al. Clinical significance of HER2 and EGFR expression in colorectal cancer patients with ovarian metastasis. BMC Clinical Pathol. 2019;19:3.

Dijital Sinir Tamir Sonuçları ve Etkileyen Faktörler

Digital Nerve Repair Results and Affecting Factors

Bilgehan ÇATAL

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Öz

Çalışmamızın amacı dijital sinir onarımı sonrası başarının objektif olarak değerlendirilmesi ve başarıyı etkileyen faktörlerin incelenmesidir. Çalışmaya 3 yıllık bir süre içinde tedavi edilen ve kontrole gelen 51 hastadaki 73 dijital sinir onarımı retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, dominant eli, yaralanan dijital sinirin lokalizasyonu, yaralanma ile ameliyat arasında geçen süre, sinir yaralanmasına eşlik eden diğer el yaralanmaları, yaralanma tipi ve sigara içme alışkanlıkları kayıt edilmiştir. İyileşmenin değerlendirilmesinde birincil olarak iki nokta diskriminasyon testi kullanılmış bunun yanında monofilament, diyapazon, ten, kavrama ve çimdikleme testleri de uygulanmıştır. Çalışmamızda sinir onarımlarının %84.9'unda iki nokta diskriminasyon testine göre iyi ve çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Monofilament testine göre %72.6 normal ve azalmış hafif dokunma olarak bulunmuştur. Diyapazon testinde pozitiflik oranı %89 iken ten testine göre hastaların %86.3'ü istenen seviyede idi. Yaş, sigara kullanımı, yaralanma tipi ve duysal iyileşme arasında negatif bir ilişki vardı. Dijital sinir tamirleri yüksek iyileşme potansiyeli ile tatminkâr sonuçlar vermektedir. Hastanın yaşı, sigara kullanımını ve yaralanma tipi dijital sinir tamir sonuçlarını kötü etkilemekle birlikte, yaş dışında kalan epidemiyolojik özellikler, ameliyatta kadar geçen süre, takip süresi, eşlik eden diğer el yaralanmaları ve yaralanmanın olduğu parmak iyileşme üzerine anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Anahtar Kelimeler: Dijital Sinir, İyileşme, Tamir

Abstract

The aim of this study is to evaluate the success of the digital nerve repair and to examine the factors affecting recovery. Seventy-three digital nerve repairs in 51 patients who were treated over a 3-year period were retrospectively included in the study. Patients' age, gender, profession, dominant hand, localization of the injured digital nerve, the time between injury and surgery, other hand injuries accompanying nerve injury, injury type and smoking habits were recorded. In the evaluation of the nerve recovery, two point discrimination test was used primarily, besides monofilament, tuning fork, skin, grip and pinch tests were also applied. In this study, 84.9% of nerve repairs were evaluated as good and very good according to the two-point discrimination test. According to the monofilament test, 72.6% was normal and decreased light touch. The positivity rate in the tuning fork test was 89% and according to the skin test, 86.3% of the patients were at the desired level. There was a negative relationship between age, smoking, injury type, and sensory recovery. Digital nerve repairs provide satisfactory results with high healing potential. Patient age, smoking, and type of injury negatively affect digital nerve repair results. Epidemiological features other than age, time to surgery, follow-up time and other accompanying hand injuries do not have a significant effect on healing.

Keywords: Digital Nerve, Recovery, Repair

Giriş

Dijital sinirler yaralanmaları el cerrahisi pratiğinde sık rastlanan bir durumdur. Dijital sinirler en sık yaralanan periferik sinirdir (1). Basit bir kesiden ciddi el yaralanmalarına kadar birçok sebep dijital sinir hasarına neden olabilir. Hasar sonrası onarım sağlanmadığında el fonksiyonlarının önemli bir parçası olan dokunarak tanıma (taktil gnostizm) kaybı olmaktadır. Özellikle başparmak, 2. ve 5. parmak için önemli olan koruyucu duyu kaybolmakta buna bağlı ısı yaralanmalarında artma gözükülebilmekte ayrıca çimdikleme (pinching) işlevi de yapılamamaktadır. Bunun yanı sıra sinir kesisinin uçlarında gelişebilecek nörinomlar ağrıya sebep olup hastanın yaşam kalitesini düşürmektedir (2). Elin beceriklilik gerektiren ince motor işlevlerinin yerine getirilmesi içinde dijital sinirlere önemli görevler düşmektedir. Eldeki becerikli hareketin

sağlanabilmesi için motor ve duyunun sentezi gerekmektedir (3).

Sinir iyileşmesini etkileyen çeşitli faktörler mevcuttur. Hastanın yaşı, yaralanma ile tamir arasında geçen süre, sinirin nasıl yaralandığı ve nasıl tamir edildiği gibi değişkenler sinir iyileşmesini etkileyen faktörlerdir (4).

Çalışmamızın amacı dijital sinir onarımı sonrası başarının objektif olarak değerlendirilmesi ve başarıyı etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız için, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.09.2020 tarih ve 675 sayılı yazı ile izin alınmıştır. Çalışmamıza İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği'nce 3 yıllık bir süre içinde tedavi edilen kontrole gelen 51 hastadaki 73 dijital sinir dahil edilmiştir. Çalışmaya yaralanma şekli, zamanı ve eşlik eden diğer el yaralanmalarına bakılmaksızın kliniğimizde cerrahi mikroskop ile uç uca epinöral olarak tamir edilen dijital sinir yaralanmaları retrospektif olarak dahil edilmiştir. Tüm hastalara ameliyat sonrası atelleme yapılarak 3 hafta immobilizasyon uygulandı, postoperatif 1. günde pasif parmak egzersizleri başlandı ve

Bilgehan ÇATAL ORCID No
0000-0002-4883-4317

Başvuru Tarihi / Received: 08.09.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 18.12.2020

Adres / Correspondence : Bilgehan ÇATAL
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve
Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
e-posta / e-mail : drbilgehancatal@yahoo.com

immobilizasyonun sonlandırılmasını takiben aktif parmak egzersizleri ile rehabilitasyona devam edilmiştir. 10 yaş altı pediatrik hastalar, mental yetersizliği olan erişkin hastalar, takip süresi 6 aydan kısa olan hastalar, uç uça epinöral tamir dışında bir teknik ile sinir onarımı yapılan hastalar, standart rehabilitasyon programına uymayan hastalar ve tümöre bağlı dijital sinir yaralanması olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, mesleği, dominant eli, yaralanan dijital sinirin lokalizasyonu, yaralanma ile ameliyat arasında geçen süre, sinir yaralanmasına eşlik eden diğer el yaralanmaları, yaralanma tipi ve sigara içme alışkanlıkları kayıt edilmiştir. Çalışmamızda ilk 24 saat içinde yapılan tamirler primer, 2. gün – 17. gün arasında yapılanlar gecikmiş, 17. günden sonra yapılanlar ise sekonder sinir tamiri olarak kabul edildi. İyileşmeyi değerlendirmek için iki nokta diskriminasyon testi, Semmes Weinstein monofilament testi, diyapazon testi, ten testi, yaralanan ve sağlam elin pinchmetre ve dinamometre ile ölçüm değerleri kullanıldı.

İki nokta diskriminasyon ölçümünde Disk-Criminator (Baseline Evaluation Industry, White Plains NY 10602 USA) aleti kullanıldı. En geniş aralıktan en dar aralığa kadar yapılan ölçümlerde tek nokta hissedilen en dar aralık ölçüm değeri olarak kaydedildi. Kaydedilen değerler Mackinnon sınıflaması kullanılarak çok iyi (6 mm ve altı), iyi (7-15 mm), zayıf (15-30 mm) ve yok (>30 mm) olarak değerlendirildi (5). Semmes Weinstein monofilament testi beş ayrı monofilament ile gerçekleştirildi (Baseline Evaluation Industry, White Plains NY 10602 USA). Monofilamentler, inceden kalında doğru plastik deformasyon oluşturmadan tutulup olgunun hissettiği değer kaydedildi. Diyapazon testi için 256 Hz frekans aralığındaki diyapazon cihazı (Bmed Device) kullanıldı. Sert bir cisim ile diyapazona vurulup titreştirildikten sonra ilgili dijital sinirin innerve ettiği parmağın tırnak yatak proksimali hizasına yerleştirildi ve hastanın titreşimi hissedip hissetmemesine göre pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Ten testi yapılırken hastaların dijital sinir tamiri yapılan parmaklarına ve kontralateral sağlam parmaklarının aynı tarafına pamuk tutuldu. Sağlam taraftaki hissetme gücünün 10 puan olarak kabul edilmesi ve dijital sinir tamiri yapılmış taraftaki pamuğu hissetme gücünü buna göre 1'den 10'a kadar puanlandırmaları istendi ve hastaların beyan ettiği değer kayıt edildi. Kavrama testi için dinamometre cihazı (Baseline Evaluation Industry, White Plains NY 10602 USA) kullanıldı. Ölçümler üç tekrarlı olarak yapıldı, aritmetik ortalaması kayıt edildi. Ölçümler omuz addüksiyonda, dirsek 90° fleksiyonda, ön kol nötral pozisyonda yapıldı. Birim olarak kilogram alındı. Çimdikleme testi pinchmetre cihazı (Baseline Evaluation Industry, White Plains NY 10602 USA) ile yapılmıştır. Ölçümler üç tekrarlı olarak yapıldı, aritmetik ortalaması kayıt edildi.

Değerlendirme testlerinin sonuçları eşlik eden el yaralanmalarına, hastanın sigara içme alışkanlığına, hastanın takip süresine, ameliyat ile yaralanma arasında geçen süreye hastanın yaşına ve yaralanma tipine göre incelenerek dijital sinir iyileşmesinde etkili olan faktörler araştırıldı.

Çalışmanın istatistikleri SPSS 15.0 sürümü (SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Parametrik değerler ortalama, en düşük ve en yüksek değer olarak non-parametrik değerler ise yüzde olarak verildi. Grupların karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 51 hastanın yaş ortalaması 31.7 (11-55) ve %81'ini 3. ve 4. dekattaki hasta grubu oluşturmakta idi. Hastaların 40'ı (78%) erkek 11'i ise (22%) kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 13.1 (6-50) ay idi. Yaralanma ile ameliyat arasından geçen süre ortalama 7.9 (1-49) gün idi. Yetmiş üç dijital sinir kesisinin 47'sine (64.3%) primer sinir onarımı, 15'ine (20.5%) gecikmiş sinir onarımı ve 11'ine (15%) sekonder sinir onarımı uygulandı. 51 hastanın 33'ü (64.7%) yaralanmadan sonraki ilk 12 saat içinde ameliyat edildi.

Hastaların tamamının dominant eli sağ taraf idi ve yaralanmaların 33%'ü dominant elde 67%'si non-dominant elde gerçekleşmiştir. Çalışmamızda en sık yaralanan dijital sinir 22% ile non-dominant elin başparmağı idi. 51 hastadaki 73 dijital sinir kesisinin eşlik eden diğer el yaralanmalarına ve hasarlanma şekline göre ayrıntısı Tablo 1'de verilmiştir.

Hastaların iki nokta diskriminasyon değerlendirme ortalamaları 7.5 (2-25) mm idi ve Mackinnon Sınıflamasına göre sinir onarımlarının 29'u (39.7%) çok iyi, 33'ü (45.2%) iyi, 11'i (15.1%) zayıf olarak değerlendirildi. Monofilament testi değerlendirmesine göre sinir onarımlarının 32'si (43.9%) normal, 21'inde (28.7%) azalmış hafif dokunma, 12'sinde (16.5%) azalmış koruyucu duyu kaybı, 5'inde (6.8%) koruyucu duyu kaybı ve 3'ünde (4.1%) derin basınç hissi sonucu bulundu. Hastaların diyapazon testi sonuçlarına göre, 65 sinir onarımında (89%) test pozitif, 8 (11%) sinir onarımında ise test negatif olarak bulundu. Ten testi değerlendirmesinde genel ortalaması 7.55 (1-10) idi. 63 sinir onarımında (86.3%) değerler 10 üzerinden 5 ve üstü, 10 (13.7%) sinir onarımında ise değerler 5'in altında idi.

Eşlik eden yaralanmaya göre hastaların değerlendirme test sonuçları karşılaştırıldığında eşlik eden yaralanmanın iki nokta diskriminasyon ($p=0.067$) ve monofilament testinde ($p=0.062$) istatistiksel bir farka sebep olmadığı fakat diyapazon testinde ($p=0.031$) anlamlı olarak fark yarattığı ve eşlik eden yaralanmanın şiddeti arttıkça diyapazon testi pozitifliğinin azaldığı görüldü. Sigara içme alışkanlığı olan hastalarda ($n=22$) iki nokta

Tablo 1. Dijital sinir yaralanmalarının eşlik eden diğer el yaralanmalarına ve yaralanmanın şekline göre sınıflandırılması

Eşlik eden yaralanma	Hasta sayısı	Hasarlanan sinir	Temiz kesi	Ezilme yaralanması
İzole sinir kesisi	15 (%29.4)	15 (%20.5)	14 (%28)	1 (%1.9)
Sinir + Tendon Kesisi	25 (%49)	33 (%45.2)	22 (%43.1)	3 (%5.9)
Sinir + Tendon kesisi + Parmak Kırığı	4 (%7.8)	11 (%15.1)	0	4 (%7.9)
Parmak Amputasyonu	7 (%13.8)	14 (%19.2)	2 (%3.4)	5 (%9.8)
Toplam	51 (%100)	73 (%100)	38 (%74.5)	13 (%25.5)

Tablo 2. Dijital sinir iyileşmesine etki eden faktörler

	Ortalama İki Nokta Diskriminasyon (mm)	Nokta Sonucu	Monofilament Testi (Normal ve Azalmış Duyu Olan Sinir Yüzdesi)	Diyapazon Testi (Pozitif Hasta Yüzdesi)	Ortalama Ten Testi Puanı (Ortalama)
Eşlik eden yaralanma					
- İzole sinir	5.2/ çok iyi		%80	%100	7.3
- Sinir + tendon kesisi	6.3/ çok iyi		%78.7	%94	7.8
- Sinir + tendon kesisi + parmak kırığı	9.1/ iyi	p=0.067	%45.5	p=0.067 %63.6	5.5
- Parmak amputasyonu	11.2/ iyi		%57	%64.2	6.2
Sigara alışkanlığı					
- İçiyor	8.7/ iyi	p<0.001*	%64.2	p=0.321	
- İçmiyor	6.7/çok iyi		%76.2		
Takip süresi					
- <12 ay	7.2 / iyi	p=0.076	%74	p=0.051 %93.7	8.2
- ≥12 ay	7.9/ iyi		%69	%83	7.3
Yaralanmadan Ameliyata Kadar Geçen Süre					
- <17 gün	7.4/ iyi	p=0.349	%73	p=0.350 %90.4	7.9
- ≥17 gün	7.9/ iyi		%70.4	%85	7.7
Yaş					
- <34 yaş	6.5/ çok iyi	p=0.004*	%81	p=0.441 %85	8.3
- ≥34 yaş	9.8/ iyi		%69	%73	7.1
Yaralanma şekli					
- Temiz kesi	6.6/ çok iyi	p<0.001*	%79	p=0.003* %98	7.9
- Ezilme yaralanması	10.2/ iyi		%66	%73	6.2

diskriminasyon testinde anlamlı olarak ($p<0.001$) bozulmaya sebep olduğu görüldü. Hastalar takip süresine göre 12 aydan uzun ve kısa olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hasta takip süresinin iyileşme üzerinde anlamlı etkisi olmadığı görüldü. Ameliyat ile yaralanma arasında geçen sürenin iyileşmeye etkisini araştırma için 17 gün medyan değer olarak alındı ve primer-geç primer onarım ile sekonder onarım karşılaştırıldı. Ameliyat ile yaralanma arasında geçen sürenin istatistiksel olarak iyileşmeyi etkilemediği görüldü. Hasta yaşının sinir iyileşmesindeki etkisini araştırmak için 34 yaş medyan değer olarak alınıp hastalar karşılaştırıldı. Hasta yaşı arttıkça iki nokta diskriminasyon testinde anlamlı ($p=0.004$) olarak bozulma olduğu görüldü. Yine yaralanma şeklinin iyileşme üzerine etkili olduğu ve ezilme yaralanmalarında iki nokta diskriminasyon testinde ($p<0.001$), monofilament testinde ($p=0.003$), diyapazon testinde ($p=0.002$) ve ten testinde ($p<0.001$) daha kötü sonuçlara neden olduğu saptandı. İyileşmeyi etkileyen faktörlerin detayı Tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

Dijital sinir yaralanmaları en sık karşılaşılan periferik sinir yaralanmaları olup el cerrahisi pratiğinde geniş bir yer kaplamaktadır. Duyu taşıma

görevinin yanı sıra elin ince motor hareketlerinde de önemli rolü bulunmaktadır bu nedenle dijital sinir yaralanmaları beraberinde el fonksiyon kaybını da getirmektedir. Çalışmamızdaki en önemli bulgu dijital sinir tamirlerinin genel olarak iyi sonuçlar verdiği, ek yaralanma miktarının artmasının, ileri yaşın, sigara içmenin ve ezilme yaralanmasına maruz kalmanın iyileşmeyi olumsuz etkilediğidir.

Dijital sinir yaralanmalarının en sık olarak 3. 4. dekattaki erkek hastalarda görüldüğü bildirilmiştir (6,7). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 31.7, %78'i erkek ve %81'i 3.-4. dekat yaş grubunda idi. Hem mevcut çalışma hem de literatür dijital sinir hasarına en çok maruz kalan grubun çalışan erkekler olduğunu göstermektedir. Yaralanmalarının birçoğunun (67%) non-dominant elde olduğu saptandı. Hastaların dominant elleri ile kesici aleti tutup diğer ellerini yaraladıklarını düşünüyoruz. Epidemiyolojik faktörlerin iyileşme ile ilişkisi değerlendirildiğinde, hastanın cinsiyetinin, elin dominant veya non-dominant olmasının ve yaralanan sinirin lokalizasyonunun iyileşmeyi etkilemediğini gördük. Literatürdeki benzer çalışmalarda yine hastanın cinsiyetinin ve yaralanan sinirin ulnar veya median sinir kökenli olmasının iyileşmeyi etkilemediği gösterilmiştir (8-10). Kallio ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada başparmaktaki dijital sinir yaralanmalarının küçük

parmağa göre daha iyi iyileştiğini belirtmişlerdir (11). Hastanın yaşı dışındaki epidemiyolojik özelliklerin iyileşme üzerinde etkisi olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda sinir iyileşmesinin değerlendirilmesinde temel olarak iki nokta diskriminasyon testi kullanılmıştır. Literatürde bu testin sinir iyileşmenin değerlendirilmesinde kolay uygulanabilir ve güvenilir bir yöntem olduğu bildirilmiştir (12-14). Çalışmamızda sinir onarımlarının %84.9'unda (n=62) iki nokta diskriminasyon testine göre iyi ve çok iyi olarak değerlendirilmiştir. Benzer çalışmalarda bu oran %72 ile %90 arasında bildirilmiştir (15-18). Hem literatür hem de mevcut çalışma dijital sinir tamirlerinin iyi sonuçlar verdiğini göstermiştir. Dijital sinir tamir sonuçlarının tatminkâr olmasında hedef organa yakınlığın ve izole duyu siniri taşınmasının etkili olduğunu düşünüyoruz.

Takip süresinin özellikle proksimal sinir yaralanmalarında iyileşmeyi etkileyen bir faktör olduğu değerlendirilmektedir. Çalışmamızda medyan takip süresi 12 ay olarak alıp incelendiğinde takip süresi ile iyileşme arasında bir ilişki saptamadık. Sullivan dijital sinir iyileşmesi için 6 ayın yeterli olduğu ve bu süreden sonra daha fazla iyileşmenin görülmeyeceğini belirtmiştir (19). Mermans ve arkadaşları ise takip süresinin uzamasının dijital sinir iyileşmesini pozitif etkilediğini belirtirken Weinzwieg ve arkadaşları bunun tam tersini beyan etmişleridir (9,20). Proksimal sinir iyileşmesinde takip süresinin önemli olduğunu düşünmekle birlikte üst ekstremitenin en distal siniri olan dijital sinirlerin hedef organ yakınlıkları nedeniyle takip süresinin çok uzamasının sonucu değiştirmeyeceği düşüncesindeyiz.

Dijital sinir yaralanmalarına çoğu zaman tendon, kemik ve total ampütasyon gibi diğer doku yaralanmaları da eşlik etmektedir. Çalışmamızda izole sinir yaralanmalarından total ampütasyona doğru gidildikçe iyileşme parametrelerinde azalma olmakla birlikte diyapazon testi dışında bu azalmanın istatistiksel olarak bir fark yaratmadığını gördük. Weinzwieg sadece kemik kırıklarının eşlik etmesi durumunda iyileşmenin kötü etkilendiğini bildirmiştir (8). Çalışmamızda iki nokta diskriminasyon ve monofilament testi gibi objektif testlerde eşlik eden yaralanma ve iyileşme arasında fark gösterilemezken diyapazon testinde fark çıkmasının bu testin subjektifliğinden kaynaklandığını düşünüyoruz. Yine çalışmamızda yaralanma şeklinin iyileşme üzerine etkisine bakıldığında ezilme yaralanmalarında temiz kesilere göre anlamı olarak iyileşmenin bozulduğunu gözlemledik. Efstathopoulos, Al-Ghazal ve Berger yaptıkları çalışmalarında mevcut çalışmamızın bulgularına benzer çıkarımlar yapmışlar ve eşlik eden yaralanmanın iyileşme üzerine etkisi olmadığını fakat yaralanma şeklinin iyileşmeye

etkisi olduğunu beyan etmişlerdir (15,21,22). Ezilme yaralanmalarında doku hasar şiddetinin artmasının iyileşmeyi olumsuz etkilediğini düşünüyoruz.

Sigara içme alışkanlığının kas iskelet sistemindeki iyileşme üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Çalışmamızda sigara içme alışkanlığı olan hastaların iki nokta diskriminasyon testi sonuçlarının istatistiksel olarak daha kötü olduğu görüldü. Literatürde hem dijital sinir iyileşmesinin hem de üst ekstremitte sinir iyileşmesinin sigara içme alışkanlığı ile bozulduğu hem klinik hem de deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir (21,23-25). Sigaranın mikroanjyopatiye neden olarak iyileşme için gerekli olan öncü hücrelerin yaralanma bölgesine göçünü yavaşlatarak iyileşmeyi olumsuz etkilediğini düşünüyoruz.

Vücuttaki tüm dokularda rejenerasyon kapasitesi yaş ile ilişkilidir ve yaş ilerledikçe bu kapasite azalır. Yaşın dijital sinir iyileşmesindeki etkisini araştırmak için 34 yaş medyan olarak alıp incelediğimizde yaş ile iki nokta diskriminasyon testi sonuçları arasında anlamlı ilişki sağladık. Genç hastalarda sinir iyileşmesinin daha iyi olduğunu gördük. Weinzwieg, Mailänder ve Chaise yaptıkları çalışmada yaşın dijital sinir iyileşmesini etkileyen önemli bir faktör olduğunu ve yaşlanma ile birlikte iyileşmenin azaldığını belirtmişlerdir (9,13,17). Efstathopoulos ise dijital sinir tamiri sonrası tam iyileşmenin daha çok çocuk yaş grubunda gözlemlendiğini belirtmiştir (4). Segalman ve arkadaşları ise 60 yaş üstü hasta grubunda dijital sinir tamir sonuçlarını incelemiş ve iyileşmenin genç hasta popülasyonuna göre daha az olmasında rağmen yaşlı hasta grubunda da kabul edilebilir oranda iyileşme olduğunu belirtmişlerdir (26).

Sinir onarımları konusunda genel görüş primer sinir onarımlarının gecikmiş tamirlere göre daha iyi sonuç verdiği yönündedir (27,28). Çalışmamızda primer ve geç primer ile sekonder tamirler karşılaştırıldığında iyileşme bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Literatürde de dijital sinirin tamirlerine bu konunun etkisi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Weinzwieg, Mermans ve Weber çalışmalarında lezyon yaşı ile iyileşme arasında bir fark bulamamışken, Altissimi, Wang, Walton ve Kallio gibi araştırmacılar primer tamirin iyileşme konusunda sekondere göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir (8,9,11,16,20,29,30). Genel olarak uç uca dijital sinir onarımı yapılan hastalarda primer tamir üstün sonuç verirken sinir grefti ve kondiut ile tamir yapılan çalışmalarda primer ve sekonder tamir arasında fark çıkmamıştır. Bu durum, gecikmeye bağlı gelişen retraksiyonun tamir hattında oluşturduğu gerginliğin, lezyonun yaşından daha fazla iyileşmeyi etkilediğini düşündürmektedir. Çalışmamızda primer ve sekonder tamirler arasında fark çıkmamasının nedeninin ise ortalama tamir süremizin kısalığından (ortalama: 7,9 aralık: 1-49 gün) kaynaklandığını düşünüyoruz. Temiz bir yaralanmadan sonra ya hemen onarımın yapılmasını

ya da ideal şartların oluşturulduğu en erken zamanda cerrahinin yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın birkaç tane limitasyonu vardır. Birinci olarak mevcut çalışma retrospektiftir olarak yapılmıştır, prospektif çalışmaların sonuçlarına göre daha kesin yargılara varılabilir. İkinci olarak tüm cerrahiler aynı cerrah tarafından yapılmamıştır. Aynı cerrah tarafından yapılan tamirlerin değerlendirilmesi ile cerrahi tekniğe bağlı doğabilecek farklılıklar ortadan kaldırılabılır. Sonuncu olarak hasta grubumuz heterojendir. Daha homojen hasta grupları ile yapılan çalışmalar farklı çıkarımlara sebep olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda yaşın, sigara kullanımının ve yaralanma tipinin dijital sinir tamir sonuçlarını etkileyen faktörler olduğunu saptadık. Yaş dışında kalan epidemiyolojik özelliklerin, ameliyatta kadar geçen sürenin, takip süresinin, eşlik eden diğer el yaralanmalarının ve yaralanmanın olduğu parmağın iyileşme üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını saptadık. Değerlendirme sonuçlarımıza göre dijital sinir tamirleri yüksek iyileşme potansiyeli ile tatminkâr sonuçlar vermektedir.

Etik Kurul Onayı: İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 03.09.2020 tarih ve 675 sayılı yazı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Lohmeyer JA, Sommer B, Siemers F, Mailänder P. Nerve injuries of the upper extremity-expected outcome and clinical examination. *Plast Surg Nurs.* 2009;29(2):88-93.
2. Herndon JH. Neuromas. In: Green DP. *Green's Operative Hand Surgery.* 1988; 1405-1423. 4th Ed. New York: Churchill-Livingstone.
3. Pedretti LW, Early MB. *Occupational therapy practice skills for physical dysfunction,* 5th Ed. St. Louis: Mosby, 2001.
4. Efstathopoulos D, Gerostathopoulos N, Misitzis D, Bouchlis G, Anagnostou S, Daoutis NK. Clinical assessment of primary digital nerve repair. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1995;264(23):45-7.
5. Bulut T, Akgun U, Ozcan C, Unver B, Sener M. Inter- and intra-tester reliability of sensibility testing in digital nerve repair. *J Hand Surg Eur Vol.* 2016;41(6):621-3.
6. Young L, Wray RC, Weeks PM. A randomized prospective comparison of fascicular and epineural digital nerve repairs. *Plast Reconstr Surg.* 1981;68(1):89-93.
7. Calcagnotto GN, Braga Silva J. The treatment of digital nerve defects by the technique of vein conduit with nerve segment. A randomized prospective study. *Chir Main.* 2006;25(3-4):126-30.
8. Wang WZ, Crain GM, Baylis W, Tsai TM. Outcome of digital nerve injuries in adults. *J Hand Surg Am.* 1996;21(1):138-43.
9. Weinzweig N, Chin G, Mead M, et al. Recovery of sensibility after digital neurotomy: a clinical investigation of prognostic factors. *Ann Plast Surg.* 2000;44(6):610-7.
10. Cheng AS, Hung L, Wong JM, Lau H, Chan J. A prospective study of early tactile stimulation after digital nerve repair. *Clin Orthop Relat Res.* 2001;(384):169-75.
11. Kallio PK. The results of secondary repair of 254 digital nerves. *J Hand Surg Br.* 1993;18(3):327-30.
12. Dellon AL, Mackinnon SE, Crosby PM. Reliability of two-point discrimination measurements. *J Hand Surg Am.* 1987;12(5):693-6.
13. Mailänder P, Berger A, Schaller E, Ruhe K. Results of primary nerve repair in the upper extremity. *Microsurgery.* 1989;10(2):147-50.
14. Novak CB, Mackinnon SE, Kelly L. Correlation of two-point discrimination and hand function following median nerve injury. *Ann Plast Surg.* 1993;31(6):495-8.
15. Efstathopoulos D, Gerostathopoulos N, Misitzis D, Bouchlis G, Anagnostou S, Daoutis NK. Clinical assessment of primary digital nerve repair. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1995;264:45-7.
16. Altissimi M, Mancini GB, Azzarà A. Results of primary repair of digital nerves. *J Hand Surg Br.* 1991;16(5):546-7.
17. Chaise F, Friol JP, Gaisne E. Results of emergency repair of wounds of palmar collateral nerves of the fingers. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 1993;79(5):393-7.
18. Risitano G, Cavallaro G, Merrino T, Coppolino S, Ruggeri F. Clinical results and thoughts on sensory nerve repair by autologous vein graft in emergency hand reconstruction. *Chir Main.* 2002;21(3):194-7.
19. Sullivan DJ. Results of digital neurotomy in adults. *J Hand Surg Br.* 1985;10(1):41-4.
20. Mermans JF, Franssen BB, Serroyen J, Van der Hulst RR. Digital nerve injuries: a review of predictors of sensory recovery after microsurgical digital nerve repair. *Hand (N Y).* 2012;7(3):233-41.
21. al-Ghazal SK, McKiernan M, Khan K, McCann J. Results of clinical assessment after primary digital nerve repair. *J Hand Surg Br.* 1994;19(2):255-7.
22. Berger A, Millesi H. Nerve Grafting. *Clin Orthop Relat Res.* 1978;(133):49-55.
23. Rinker B, Liao JY. A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autogenous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J Hand Surg Am.* 2011;36(5):775-81.
24. Portincasa A, Gozzo G, Parisi D, et al. Microsurgical treatment of injury to peripheral nerves in upper and lower limbs: a critical review of the last 8 years. *Microsurgery.* 2007;27(5):455-62.
25. Rinker B, Fink BF, Barry NG, et al. The effect of cigarette smoking on functional recovery following peripheral nerve ischemia/reperfusion injury. *Microsurgery.* 2011;31(1):59-65.
26. Segalman KA, Cook PA, Wang BH, Theisen L. Digital neurotomy after the age of 60 years. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17(2):85-8.
27. Seddon H. *Surgical Disorders of Peripheral Nerve.* 2nd Ed. London: Churchill Livingstones, 1975.
28. Birch R. *Primary and Secondary Repair of Divided Peripheral Nerves.* Smith Operative Surgery; The Hand. 4th Ed. London: Butterworths, 1984.
29. Weber RA, Breidenbach WC, Brown RE, Jabaley ME, Mass DP. A randomized prospective study of polyglycolic acid conduits for digital nerve reconstruction in humans. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106(5):1036-45.
30. Walton RL, Brown RE, Matory WE Jr, Borah GL, Dolph JL. Autogenous vein graft repair of digital nerve defects in the finger: a retrospective clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84(6):944-52.

Deneysel Kolon Anastomoz Kaçağı Modeli: Sütür Sayısı Azaltılarak Yapılan Anastomoz Deneysel Anastomoz Kaçağı Modeli

Experimental Colon Anastomosis Leakage Model: Anastomosis by Reducing The Number of Sutures Experimental Anastomosis Leakage Model

Özcan DERE¹, Cenk YAZKAN², Okay NAZLI¹

¹ Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Muğla
² Aybastı Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ordu

Öz

Bu çalışmada deneysel kolon anastomoz kaçağı modeli olarak ratlarda sütür sayısı azaltılarak yapılan anastomoz yeni bir yöntem olarak uygulandı. Çalışma yöntemi olarak kontrol grubuna 8 sütür ile çalışma grubuna 4 sütür ile kolo-kolik uç uca anastomoz uygulandı. Postoperatif 5.gün her iki grupta da anastomoz yapılan kolon segmentleri rezeke edilerek patlama basınçları ölçüldü ve anastomoz kaçakları gözlemlendi. Çalışma sonucunda sütür sayısı azaltılarak yapılan anastomoz kaçağı modelinin deneysel çalışmalarda kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Anastomoz, Deneysel Çalışma, Patlama Basıncı

Abstract

In this study, anastomosis was applied as a new method by reducing the number of sutures in rats as an experimental model of colon anastomosis leakage. Colo-colic, end-to-end anastomosis was applied with 8 sutures to the control group and 4 sutures to the study group. Postoperative 5.day after anastomotic segment resection, burst pressures were measured and anastomosis leaks were observed. The study concluded that the model of anastomosis leakage made by reducing the number of sutures could be used in experimental studies.

Keywords: Anastomosis, Burst Pressure, Experimental Study

Giriş

Deneysel çalışmaların günümüzde önemi çok açıktır. Yeni bir girişimin hastalara faydalı veya zararlı olabileceği bilinmemektedir; dolayısıyla tedavileri doğrudan insanlarda test etmek etik değildir. Bu nedenle, klinik testlerden önceki girişimlerin güvenliğini ve verimliliğini değerlendirmek için deneysel hayvan modelleri gereklidir.

Anastomoz kaçaklarının önlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda şüphesiz deneklerde deneysel anastomoz kaçağı modelleri oldukça önemlidir. Bu anlamda sadece birkaç çalışma tasarlanmıştır (1-4). Barnavel ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada anastomoz kaçağını indüklemek üzere tasarlanmış yeni bir model denemiştir (5). Bu çalışmada, ratlarda standart teknik olarak sütür sayısı azaltılarak yapılan yetersiz anastomozlar ile indüklenen yeni bir anastomoz kaçağı modelinin fizibilitesi ve tekrarlanabilirliği araştırılmıştır.

Diğer yandan literatürde tanımlanan pek çok anastomoz kaçağı modelinde anastomoz hattında kısmi bir defekt veya iskemi oluşturularak perforasyona dayanan yöntemler denenmiştir (6-8).

Başarılı bir kolorektal anastomoz kaçağı modeli için birkaç önemli özellik gereklidir. Her şeyden önce, anastomozun cihaz testlerine uygun olması için yeterince büyük olması gerekir. Ayrıca, maliyetler düşük olmalıdır. Daha büyük denek hayvanları çok maliyetlidir ve yeterli istatistiksel güce ulaşmak için çok sayıda deneye ihtiyaç vardır. Teknik değişkenliği en aza indirmek ve tekrarlanabilirliği arttırmak için prosedürlerin kolay gerçekleştirilmesi gereklidir. Son olarak, optimal bir kolorektal anastomoz modeli, denek başına maksimum etki elde etmek ve gerekli hayvan sayısını azaltmak için yüksek anastomoz kaçağı oranlarına neden olmalıdır.

Bu çalışmada, deneysel anastomoz kaçağı modeli olarak, ratlarda sütür sayısı azaltılarak yapılan anastomoz, yeni bir yöntem olarak uygulandı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Üretim ve Hayvan Deneyleri Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma öncesi Adnan Menderes Üniversitesi Deneysel Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'ndan proje onay formu alındı (Karar no: 64583101/2017/037 sayılı. Tarih: 22.05.2017). Çalışma Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından finanse edildi.

Özcan DERE ORCID No 0000-0002-5589-4326
Cenk YAZKAN 0000-0002-4252-8490
Okay NAZLI 0000-0001-8500-5510

Başvuru Tarihi / Received: 17.09.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 18.12.2020

Adres / Correspondence : Cenk YAZKAN
Aybastı Devlet Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Ordu

e-posta / e-mail : cenkyzkn@gmail.com

Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı konusunda kurumsal ve ulusal yönergeler takip edilerek çalışma gerçekleştirildi.

Çalışmamızda yirmi adet Norveç Wistar Albino türü erkek ratlar kullanıldı. Ratlar ortalama 3-4 aylıktı ve 250-300 gr ağırlığındaydı. Denekler kontrol ve deney grubu olmak üzere iki eşit gruba ayrıldı.

Anestezi işlemi, 50 mg/kg ketamin ile intraperitoneal olarak uygulandı ve genel anestezi sağlandı (Resim 1). Anestezi sonrasında rata pozisyon verilerek tespit edildi (Resim 2).

Operasyon alanının temizliğini takiben, lokal povidon iyot ile antisepsi sağlandı (Resim 3).

Orta hatta yapılan yaklaşık 1-2 cm'lik cilt insizyonu ile batına girilerek tüm ratlarda, ileoçekal valfin 1-2 cm distali seviyesinde çıkan kolonda kanlanma bozulmadan tam kat kesi yapıldı (Resim 4-6).

Takiben kontrol grubunda 8 adet 4/0 ipek sütür ile uç uca tek kat kolo-kolik anastomoz yapıldı. Çalışma grubuna 4 adet 4/0 ipek sütür ile uç uca tek kat kolo-kolik anastomoz uygulandı (Resim 7,8). Anastomoz sonrasında fasya ve batın cildi anatomik planda 3/0 ipek sütürler ile separe kapatıldı (Resim 9).

Operasyon sonrasında ratlar tekli olarak kafeslerde yaşatıldı. Tüm gruplara standart rat yemi ve su verildi. Kafesler normal oda ısısı ve nemine sahip ortamda tutuldular.

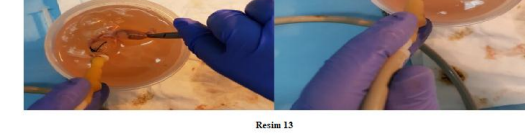
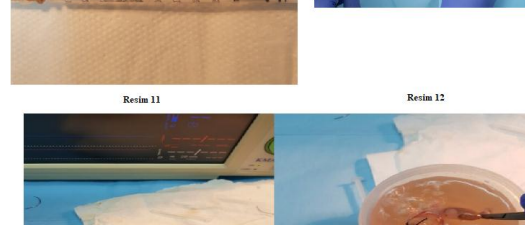
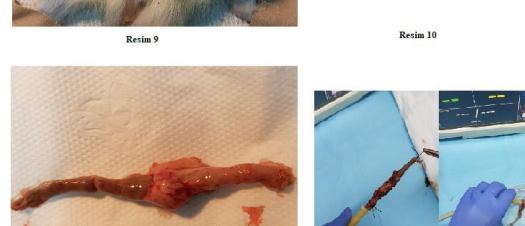
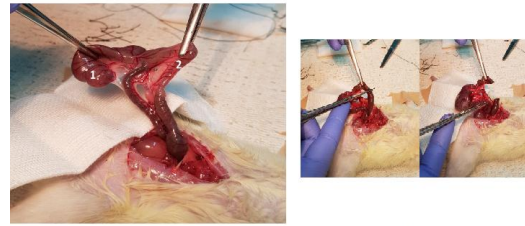
Kontrol ve çalışma grubundaki tüm ratlara postoperatif 5. günde tekrar intraperitoneal anestezi uygulanarak relapartomi uygulandı. Batın içi eksplorasyon sonrasında önceki operasyonda anastomoz edilen kolon segmenti, anastomoz hattının proksimalinde ve distalinde 2-3 cm sağlıklı kolon dokusu olacak şekilde rezeke edilerek çıkarıldı (Resim 10,11). Takiben ratlar sakrifiye edildi.

Rezeke edilen tüm barsak segmentlerinin distal ucu 2/0 ipekle sıkıca bağlandı. Proksimal uçtan lümen içine kateter sokularak bu kateterin diğer ucu bir transducer ve hava pompasına bağlandı. Sütür yardımı ile hava kaçağı önlendi. Böylece intralümenal basıncın mm/hg biriminden ölçülebilmesi için gereken düzenek sağlanmış oldu (Resim 12). Barsak segmenti içi su dolu bir kap içine sokularak lümenine hava verildi ve şişirildi. Anastomoz hattından ilk hava çıkışı anastomoz patlama basıncı olarak kaydedildi (Resim 13).

Bulgular

Anastomozların yapıldığı günden postoperatif 5. güne kadar geçen süre içerisinde; her iki anastomoz grubundan da üçer adet rat anestezi ve cerrahi komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi ve çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmada her iki grupta 7'şer adet rata postoperatif 5. günde intraperitoneal anestezi ile



relaparotomi uygulandı ve yapılan eksplorasyonda, 8 sütür ile anastomoz yapılan grupta sadece bir ratta (8.7 kodlu) minimal anastomoz kaçağı tespit edildi. Batında kirlilik saptanmadı. 4 sütür ile anastomoz yapılan grupta ise altı ratta makroskopik anastomoz ayrışması ve sadece bir ratta (4.2 kodlu) plastrone olmuş minimal anastomoz kaçağı olduğu görüldü.

Anastomoz hatları intakt olan ratlarda patlama basınçları ölçülerek kayıt edildi. Patlama basınçları sonuçları ve anastomoz kaçağı ilişkisi tablolarda belirtildi (Tablo 1,2).

Tablo 1. Patlama basıncı sonuçları

Denek No	Patlama Basıncı (mm/hg)	Denek No	Patlama Basıncı (mm/hg)
8.1	21	4.1	Makroskopik kaçak
8.2	19	4.2	10
8.3	Exitus	4.3	Makroskopik kaçak
8.4	22	4.4	Makroskopik kaçak
8.5	19	4.5	Makroskopik kaçak
8.6	23	4.6	Makroskopik kaçak
8.7	10	4.7	Exitus
8.8	Exitus	4.8	Makroskopik kaçak
8.9	20	4.9	Exitus
8.10	Exitus	4.10	Exitus

Tartışma

Anastomoz iyileşmesini erken dönemde en iyi gösteren parametre, anastomoz patlama basıncıdır. Anastomoz patlama basıncı kolonik anastomozun, lümen içi basınç artışına dayanıklılığını gösteren mekanik değerlendirme yöntemidir. Yaptığımız deneysel çalışmamızda 4 sütür kullanılarak anastomoz uygulanan gruptaki denekler ile 8 sütür kullanılarak anastomoz yapılan deneklerin anastomoz patlama basınçları ölçülmüştür. 8 sütür ile anastomoz yapılan grupta relaparotomi sonucu elde edilen anastomoz hattı intakt olarak görülmüştür ancak; 4 sütür ile anastomoz uygulanan grupta elde edilen anastomoz hatlarında ayrışmalar görülmüş olup patlama basınçları bir denek dışında ölçülememiştir.

Anastomoz kaçaklarının önlenbilmesine yönelik yapılan çalışmalarda şüphesiz hayvan deneyleri ve deneysel anastomoz kaçağı modelleri oldukça önemlidir. Bu anlamda geliştirilmiş olan sadece birkaç çalışma vardır (1-5). Anastomoz kaçağı testinin uygulanabilirliği açısından, düşük maliyetli, kullanımı kolay ve tekrarlanabilir bir hayvan modeline ihtiyaç vardır. Barnaveld ve ark. 2016 yılında yapmış oldukları çalışmada anastomoz kaçağını indüklemek üzere tasarlanmış yeni bir model denemiştir (5). Bu çalışmada, ratlarda standart teknik olarak yetersiz anastomozlar tarafından indüklenen yeni bir anastomoz kaçağı modeli araştırılmıştır. Yapmış olduğumuz deneysel çalışmada da yetersiz sütür sayısı ile anastomoz kaçağı indüklenmiştir. Çalışmamız bu anlamda Barneveld' in kullanmış olduğu kaçak modeli ile

uyuşmaktadır. Bu çalışmada elde edilmek istenen sonuç; modellerde kullanım için en uygun oran olarak kabul edilen, deneklerin % 70'inde görülecek anastomoz kaçağı oranı için gereken sütür miktarını belirlemektir. Çalışma sonuçlarına bakıldığında 4 sütür kullanılarak anastomoz uygulanan ratlarda %72.2 oranında anastomoz kaçağı görüldü (5). Bizim yapmış olduğumuz deneysel çalışmada ise bu oran neredeyse %100'e yakın olarak belirlendi.

Tablo 2. Anastomoz kaçağı ve patlama basınçları

Denek No	Patlama Basıncı (mm/hg)	Anastomoz Kaçağı
8.1	21	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.2	19	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.3		Çalışma dışı
8.4	22	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.5	19	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.6	23	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.7	10	Minimal anastomoz kaçağı izlendi, batında kirlilik izlenmedi
8.8		Çalışma dışı
8.9	20	Anastomoz kaçağı izlenmedi
8.10		Çalışma dışı
4.1	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.2	10	Plastrone, anastomoz kaçağı izlendi
4.3	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.4	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.5	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.6	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.7		Çalışma dışı
4.8	-	Makroskopik anastomoz kaçağı izlendi
4.9		Çalışma dışı
4.10		Çalışma dışı

Literatürde tanımlanan pek çok anastomoz kaçağı modelinde anastomoz hattında kısmi bir defekt veya iskemi oluşturularak perforasyona dayanan yöntemler de denenmiştir (6-8). Bu tip modellerde, %100'e yakın kaçak oranları tanımlanmıştır. Sadece birkaç modelde, yetersiz sayıda sütürle yapılan model kullanılmıştır. Bu modelde, gelecekteki kolorektal anastomoz kaçağı araştırmaları için en uygun olabilecek % 70'lik bir anastomoz kaçağı oranı hedeflenmiştir. Bu oranla, yeni kaçak önleme stratejileriyle ilgili çalışmalar için ideal olan daha az sayıda hayvanın önemli sonuçlara ulaşması amaçlanmıştır. Bununla birlikte daha yüksek anastomoz kaçağı oranlarına sahip olan deneysel çalışmalarda bu sonuçlara ulaşabilmek için daha fazla sayıda deney hayvanını çalışmaya dahil etmek gerekmektedir. Bu durum deney hayvanlarının kaybı ile ilişkilendirilebilir. Etik açıdan ele alındığı zaman deney modellerinin olabilecek en az sayıda deney hayvanı ile

planlanması vurgulanmaktadır. Bu sebepten çalışmamızda istatistiksel açıdan anlamlı sonuç elde edilebilecek en az sayıda deney hayvanı kullanılmıştır.

Başarılı bir kolorektal anastomoz kaçağı modeli için birkaç önemli özellik gereklidir. Her şeyden önce, anastomozun anastomoz cihaz testlerine uygun olması için yeterince büyük olması gerekir. İkincisi, kolorektal bölge, temel anatomi açısından, insanınkiyle karşılaştırılabilir olmalıdır. Ayrıca, maliyetler düşük olmalıdır. Daha büyük denekler için çok sayıda deneye ihtiyaç vardır. Teknik değişkenliği en aza indirmek ve tekrarlanabilirliği arttırmak için prosedürler kolay gerçekleştirilmelidir.

Van der Ham'ın yapmış olduğu bir çalışmada, ratlarda anastomoz kaçağı modeli oluştururken sol kolondan yapılan anastomoz modellerinde daha düşük anastomoz kaçağı oranları görülmüştür (9). Bu sebepten dolayı çalışmamızda sağ kolondan anastomoz yapılması tercih edildi.

Barneveld ve ark. yapmış olduğu çalışma başka bir merkezde tekrarlanmıştır. Bu yolla yöntemin tekrarlanabilirliği test edilmiştir. Her iki merkezde elde edilen verilere bakıldığında zaman anastomoz kaçağı oranları arasında farklılıklar görülmemiştir. Bu durum modelin çeşitli deney merkezlerinde kullanım için değerli olabileceğini göstermiştir (9).

Deneyel çalışmaların günümüzde önemi çok açıktır. Yeni bir girişimin hastalara faydalı veya hatta zararlı olabileceği bilinmemektedir, dolayısıyla bu tedavileri doğrudan insanlarda test etmek etik değildir. Bu nedenle, klinik testlerden önceki müdahalelerin güvenliğini ve verimliliğini değerlendirmek için hayvan modelleri gereklidir (10).

Klinik anastomoz kaçağı modellerinde fare, domuz, rat, köpek ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar mevcuttur. Sıklıkla tercih edilen ise ratlardır. Yapılan çalışmalarda patlama basıncı ölçümü, kollajen içerik ölçümü, anastomoz hattının iyileşme oranlarının değerlendirildiği diğer yöntemler açısından ratların oldukça uygun oldukları görülmüştür. Domuz, hem gastrointestinal fizyoloji hem de anatomi açısından insanlara oldukça benzerdir. Ancak; domuz modeli, rat ve fare modeline kıyasla daha az tercih edilmektedir. Domuzun kullanımı daha maliyetli olup cerrahi prosedürlerin uygulanabilirliği daha zordur. Dolayısıyla deneylerin tekrarlanabilirliği tartışmalıdır. Çalışmamızda daha önceki literatür verileri ve benzer çalışmalar değerlendirilerek rat tercih edilmiştir (11).

2014 yılında yapılan bir derlemede; anastomoz kaçaqları üzerine daha önce yapılmış olan deneysel çalışma modelleri karşılaştırmalı olarak ele alınmıştır. Bu derleme sonucunda sütür sayısı azaltılarak oluşturulan deneysel anastomoz kaçağı modelinde en uygun ve anlamlı sonucun kontrol grubunda 8 sütür, deney grubunda 4 sütür kullanılarak yapılan anastomoz yöntemi olduğu vurgulanmıştır (11). Biz de yapmış olduğumuz deneysel modelde aynı yöntemi kullandık. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önceki literatür verileri ile uyusmaktadır.

Sonuç olarak, deneysel anastomoz kaçağı modeli olarak sütür sayısı azaltılarak yapılan anastomoz uygulamasının; gelecekte anastomoz kaçaqları üzerine planlanan ve farklı parametrelere dayanan pek çok deneysel çalışmada kullanılabileceği kanısındayız.

Etik Kurul Onayı: Adnan Menderes Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Etik Kurulu'ndan 22.05.2017 tarih ve 64583101/2017/037 sayılı yazı ile izin alınmıştır.

Kaynaklar

1. Komen N, van der Wal HC, Ditzel M, et al. Colorectal Anastomotic Leakage: A New Experimental Model. *J Surg Res.* 2009;155(1):7-12.
2. Wenger FA, Szucsik E, Hoinoiu BF, et al. New Anastomotic Leakage Model in Circular Double Stapled Colorectal Anastomosis After Low Anterior Rectum Resection in Pigs. *J Invest Surg.* 2013;26(6):364-72.
3. Hoepfner J, Crnogorac V, Hopt UT, et al. The Pig as an Experimental Model for Colonic Healing Study of Leakage and Ischemia in Colonic Anastomosis. *J Invest Surg.* 2009;22(4):281-5.
4. Nordentoft T, Sørensen M. Leakage of colon anastomoses: development of an experimental model in pigs. *Eur Surg Res.* 2007;39(1):14-6.
5. Barneveld KWY, Vakalopoulos KA, Bosmans JW, et al. Colorectal Anastomotic Leakage: A new, Validated Rat Model. *Int J Surg Res.* 2016;3(6):61-7.
6. Wang Y, Cai X, Jin R, et al. Experimental Study of Primary Repair of Colonic Leakage with a Degradable Stent in a Porcine Model. *J Gastrointest Surg.* 2011;15(11):1995-2000.
7. Tsereteli Z, Sporn E, Geiger TM, et al. Placement of a covered polyester stent prevents complications from a colorectal anastomotic leak and supports healing: randomized controlled trial in a large animal model. *Surgery.* 2008;144(5):786-92.
8. Nordentoft T, Sørensen M. Leakage of Colon Anastomoses: Development of an Experimental Model in Pigs. *Eur Surg Res.* 2007;39(1):14-6.
9. van der Ham AC, Kort WJ, Weijma IM, et al. Transient protection of incomplete colonic anastomoses with fibrin sealant: an experimental study in the rat. *J Surg Res.* 1993;55(3): 256-60.
10. Hau J, Van Hoosier Jr. GL. *Handbook of Laboratory Animal Science*, 2nd edn. Washington: CRC Press, 2003.
11. Pommergaard HC. Experimental Evaluation of Clinical Colon Anastomotic Leakage. *Dan Med J.* 2014;61(3):B4821.

İleri Evre Orofarenks Kanserli Bir Hastada Nekroze Enfekte Tümöral Kitlede *Cedecea Lapagei* Süperenfeksiyonu: Olgu Sunumu (*Cedecea lapagei* süperenfeksiyonu)

Cedecea Lapagei Superinfection in a Tumoral Mass of Locally Advanced Oropharyngeal Carcinoma: a Case Report (*Cedecea lapagei* superinfection)

Özgür TANRIVERDİ¹, Kerim Kaan SANDAL², Sedef ATEŞ², Selçuk UYLAŞ², Hatice DUMAN³,
Ayşe Ferhan AKGÜL⁴, Ali ALKAN¹

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla

²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla

³Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Muğla

⁴Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Muğla

Öz

Sıklıkla balgamdan izole edilen ve Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *Cedecea* cinsi bakteriler ciltte normal florada bulunmazlar ancak gastrointestinal sistemde kolonize olabilirler. Buna karşın klinik önemleri henüz net değildir. Sıklıkla immünyespresyonu olan hastalarda gelişen *Cedecea* enfeksiyonlarının nadir olduğu belirtilmiştir. Literatürde bakteriyemi, abse, ülser, idrar yolu, pnömoni, göz ve yara enfeksiyonları nadir olgular olarak bildirilmiştir. Bu yazıda sisplatin, 5-fluorourasil, setuksimab anti-kanser ilaçlarından oluşan kombinasyon rejimi ile tedavi edilen ileri evre orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanılı erkek hastada gelişen *C. lapagei* yara enfeksiyonu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: *Cedecea Lapagei*, *Cedecea* Türleri, Yara Enfeksiyonu

Giriş

1980 yılında “CDC Enterik Grup 15” ismi ile Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olarak kabul edilen *Cedecea* cinsi, ilk defa 1977 yılında Amerika Birleşik Devletleri hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) laboratuvarlarında izole edilmiştir (1,2). Laktoz negatif, katalaz pozitif, fakültatif anaerob, spor oluşturmeyen ve hareketsiz gram negatif basiller olan bu bakteriler, günümüzde *C. davisae*, *C. lapagei*, *C. neteri*, *Cedecea 3*, *Cedecea 5* ve *Cedecea 6* olmak üzere altı farklı tür içerir (1-4). *Cedecea* cinsi bakterilerin lipaz pozitif, sefalotin

	ORCID No
Özgür TANRIVERDİ	0000-0002-0598-7284
Kerim Kaan SANDAL	0000-0002-2315-9706
Sedef ATEŞ	0000-0001-9635-8864
Selçuk UYLAŞ	0000-0002-6120-4782
Hatice DUMAN	0000-0003-4545-659X
Ayşe Ferhan AKGÜL	0000-0003-0834-3094
Ali ALKAN	0000-0002-8253-5046

Başvuru Tarihi / Received: 01.07.2019

Kabul Tarihi / Accepted : 14.10.2019

Adres / Correspondence : Özgür TANRIVERDİ
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji
Bilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : dr.ozgur.tanriverdi@gmail.com

Abstract

Cedecea type of bacteria that is isolated from sputum and a member of Enterobacteriaceae is not found in skin flora. However, it may be colonised in the gastrointestinal system. On the other hand, the clinical importance of it has not been well documented. It has been rarely reported in immunosuppressive individuals. In literature, it is reported that bacteraemia, abscess, ulcer, urinary tract infection, pneumonia, eye and wound infections associated with *Cedecea lapagei* are the rare cases. Here, were present a *Cedecea lapagei* related wound infection in a locally advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with cisplatin, 5-fluorouracil and cetuximab.

Keywords: *Cedecea Lapagei*, *Cedecea* Species, Wound Infection

ve kolistine dirençli olmaları bakımından *Serratia* cinsi ile benzer özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (1-5). Ancak jelatin ve DNA’yı hidrolize etmedikleri için *Serratia* türlerinden ayırt edilirler (1,2).

Cedecea türlerinin klinik önemleri henüz net değildir ve sıklıkla balgamdan izole edilirler (1-4). Buna karşın literatür bilgileri incelendiğinde, bazı vücut bölgeleri ve sıvılarında patojen olarak izole edilmiş olmalarına karşın nadiren bakteriyemi veya abseye neden oldukları görülür (2-4). Normal cilt florasının bir elemanı değildirler ancak gastrointestinal sistemde kolonize olabildikleri bildirilmiştir (2, 5,6). Bu nedenle izole edilse bile kaynağını belirlemek oldukça güç olabilir (2).

Bu yazı ile ileri evre orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 57 yaşında erkek hastada nekroze tümöral kitle üzerinde gelişen *C. Lapagei*’nin sebep olduğu yara yeri süperenfeksiyonu bildirilmiştir.

Olgu

Yaklaşık 8 ay önce tanı anında akciğer metastazlı evre 4 orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanısı alan 57 yaşında erkek hastaya 14 günde bir olmak üzere sisplatin, 5-fluorourasil, setuksimab anti-kanser ilaçlarından oluşan

kombinasyon rejimi başlandı. Tedavi ile akciğer metastazlarında ve solda submandibuler alanı kaplayan yaklaşık 7x5 cm büyüklüğündeki kitlerde %60 oranında regresyon sağlandı. Tedavisine stabil hastalık olarak devam edilen hastanın 8. kür tedavisinde submandibuler kitlenin üzerinde cilt bütünlüğü bozan tümöral nekrozun geliştiği tespit edildi. Hasta 9.kür tedavisinde submandibuler bölgede kokulu, akıntılı yara enfeksiyonu tespit edilmesi nedeni ile hastaneye yatırıldı (Resim 1).



Resim 1. Orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanılı hastada sol submandibuler alandan zigomatik bölgeye uzanım gösteren, 7 kür kemoterapi sonrasında nekrotik hale gelen tümöral kitle

Öncesinde herhangi bir sistemik kronik hastalık öyküsü ve halsizlik, iştahsızlık, sol çene altında ağrı haricinde şikayeti olmayan hastanın muayenesinde kan basıncı 110/60 mmHg, kalp hızı ritmik ve 84/dk, solunum sayısı 14/dk idi ve vücut ısısı 37.2 C olarak ölçüldü. Solunum sesleri her iki akciğer alt alanlarda kabalaşmıştı, sol periorbital ödem izlendi ve sol submandibuler alandan zigomatik bölgeyi de içine alacak şekilde uzanan 3.5x4.1 cm büyüklüğünde ciltte sulanma, düzensizlik, eritem ve akıntı içeren, yer yer nekrozların izlendiği tümöral

kitle palpe edildi. Kardiyovasküler sistem muayenesi normaldi, splenomegali, hepatomegali, lenfadenomegali, ikter ve ödem saptanmadı. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ($14200/\text{mm}^3$), nötrofili ($9980/\text{mm}^3$), normositer normokrom anemi (Hb 9.4 g/dL, MCV 79 fL), trombositoz ($560.000/\text{mm}^3$), artmış serum C-reaktif protein düzeyi (86 mg/dL), artmış sedimantasyon hızı (56 mm/saat), hipoalbuminemi (2.9 g/dL) haricinde patolojik bulgu izlenmedi.

Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu sonrasında yara yeri kültürü alındı ve amoksisilin/klavulanik asit (2×1000 mg/gün, peroral) ve amikasin (1×500 mg, intravenöz) ile ampirik tedavisi başlandı. Kültür alındıktan üç gün sonra yara yerinde *Pseudomonas fluorescens* üredi ve hastanın tedavisi imipenem/silastatin (4×500 mg/gün, intravenöz) ve tigesiklin (2×50 mg/gün, intravenöz) olarak düzenlendi. Klinik seyirde ateş yüksekliği, hemodinamik bozukluk ve yeni gelişen sistemik bir semptom izlenmeyen hastanın yatışı süresince alınan kontrol yara yeri kültürlerindeki üreme ve antibiyotik tedavileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Yatışının 82.gününde yara yerinden alınan kültürde *C. lapagei* üreyen hastanın 98.günde genel durumu bozuldu ve hipotansiyon, taşikardi, şuurda bozulma izlendi ancak hasta yakınlarının isteği ve imzası ile evde bakılmak üzere hastaneden taburcu edildi.

Tartışma

Bu yazıda tümöral kitlenin nekroze yüzeyinde polimikrobiyal lokal yara enfeksiyonu gelişen ileri

Tablo 1. Orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanılı hastada yatışının ilk gününden itibaren yara kültüründe izole edilen mikroorganizma ve uygulanan tedaviler

Gün	Üreme	Antibiyoterapi	Doz (gün)	Süre (gün)	Duyarlı Olduğu Antibiyotik Ajan
0	Ampirik tedavi	AKA	2×1000 mg	3	-
3	<i>P. fluorescens</i>	Amikasin	1×500 mg		
		Imipenem/silastatin	4×500 mg	11	Gentamisin Seftazidim
		Tigesiklin	2×50 mg		Amikasin İmipenem
8	<i>P. aeruginosa</i>	İmipenem/Silastatin	4×500 mg	2	Netilmisin Amikasin
		Tigesiklin	2×50 mg		Gentamisin İmipenem
29	<i>P. aeruginosa</i>	Seftazidim	3×1000 mg	5	Kolistin
		Kolistin	2×75 mg		Sefepim Kolistin
31	<i>P. aeruginosa</i>	Siprofloksasin	2×400 mg	20	Seftazidim
		Meropenem	3×1000 mg		Netilmisin Gentamisin
41	<i>S. lentus</i>	Linezolid	2×600 mg	11	Siprofloksasin Amikasin
					Quinupristin/Dalfopristin
					Teikoplanin Vancomisin
					Linezolid Fusidik asit
					Tigesiklin Daptomisin
52	<i>P. fluorescens</i>	Merapenem	3×1000 gr 2×80 mg	10	Gentamisin Kolistin
		Gentamisin			Amikasin
87	<i>C. lapagei</i>	Tigesiklin	1×100 mg 2×15 mg	13	Trimetoprim/Sülfametoksazol
		Kolistin		4	Amoksisilin/Klavulanik asit
		Amikasin	1×1000 mg	9	Piperasilin/Tazobaktam
					Tigesiklin
					Piperasilin
					Ampisilin
91	<i>P. fluorescens</i>	Piperasilin/Tazobaktam	3×4500 mg	3*	Piperasilin/Tazobaktam

AKA Amoksisilin/ klavulanik asit

*Hasta yakınlarının isteği üzerine taburcu edildi.

evre orofarenks skuamöz hücreli karsinom tanılı hastada gözlenen *C. Lapagei* enfeksiyonu sunulmuştur.

Literatür bilgileri incelendiğinde *Cedecea* türlerinin izole edilmiş olduğu hastaların çoğunun ileri yaşta ve bağışıklık sisteminin baskılandığı kronik sistemik bir hastalığa sahip oldukları görülür (1-3,7,8). Ancak *Cedecea* türlerinin klinik önemi henüz netleşmemiştir (1-10). Buna karşın hangi *Cedecea* türünün enfeksiyona neden olduğunun doğru bir şekilde gösterilmesi önerilir (7). *Cedecea* türlerinden *C.davisae* ve *C.neteri* ile ilgili olarak bildirilen olguların *C.lapagei* ile oluşan enfeksiyonlardan anlamlı ve net bir farkı yoktur denilebilir (2-8). Tüm bu *Cedecea* türlerinin hastanede yatan diyabet, kanser, kronik renal yetmezlik, kronik obstruktif akciğer hastalığı ve karaciğer yetersizliği gibi ciddi, sistemik kronik hastalıklarda izole edilmesi oldukça önem taşır (2-8). Ancak bu zamana kadar nazokomiyal bir enfeksiyon olarak tanımlanmamıştır (1,9). Buna karşın Pande ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada %50'nin üzerinde bir oranda tarımsal

Klinik önemi henüz net olmasa da özellikle immünsüpresyonu olan hastalarda mortalite nedeni de olabilen *Cedecea Lapagei* enfeksiyonları ile ilgili Türkiye'den şu ana kadar toplam 4 olgu bildirilmiştir (10-13). Bu olgulardan 2'si pnömoni, 1'i idrar yolu enfeksiyonu ve 1'i de bakteriyemi olarak raporlanmıştır (10-13). Tüm literatür bilgileri incelendiğinde *Cedecea Lapagei*'nin izole edilmiş olduğu enfeksiyon olgularının tamamı Tablo 2'de özetlenmiştir (10-22).

Son zamanlarda *Cedecea Lapagei* ve diğer *Cedecea* türleri ile ilişkili hastaların literatürde daha sık yer alması ilerde bu bakterinin tedavisinin ve klinik öneminin daha iyi anlaşılır hale geleceğini düşündürülebilir.

Hasta Onamı: Hastanın verilerini bilimsel yazılarda kullanmaya dair onamı 01.04.2016 tarihinde alınmıştır.

Tablo 2. Literatürde *Cedecea Lapagei*'nin izole edilmiş olduğu olgu sunumları

Yıl	Yaş-Cinsiyet	Komorbidite	Enfeksiyon tanısı	Üreme Yeri	Kaynak
2008	38/E	KOAH, subaraknoid kanama	Pnömoni	Bronkoalveoler lavaj	Yetkin ve ark (10)
2014	18/E	-	Pnömoni	Trakeal aspirat	Ağca ve ark (11)
2014	40/E	-	İdrar yolu enfeksiyonu	İdrar	Çekin ve ark. (12)
2018	85/K	Hepatosellüler karsinom	Bakteriyemi	Kan	Kaya-Hassu ve ark. (13)
2006	-	Karaciğer transplant	Peritonit	Periton sıvısı	Davis et al (14)
2008	47/E	Diyabet	Yara yeri enfeksiyonu (yanık)	Yara yeri	Dalamaga et al (15)
2013	-	Akut lösemi	Pnömoni	Balgam	Lopez et al (16)
2013	24/E	-	Yara yeri enfeksiyonu	Ülsere ayak lezyonu	Salazar et al (17)
2015	50/E	Bukkal skuamöz hücreli karsinom	Yara yeri enfeksiyonu	Ülsere bukkal lezyon	Biswal et al (18)
2015	47/E	Bilinmiyor	Osteomyelit	Kemik dokusu	Cardenas JL (19)
2015	76/E	KOAH	Pnömoni	Balgam	Hong et al (20)
2016	67/K	KOAH	Pnömoni	Bronşiyal aspirat ve kan	Aguilar et al (21)
2017	Yenidoğan/E	-	Pnömoni	Trakeal aspirat ve kan	Kurry et al. (22)
2018	52/E	Karaciğer sirozu, hipertansiyon	Yumuşak doku enfeksiyonu, sepsis	Kan	Herrera et al (23)

tozlardan izole edilen *Enterobacteriaceae* ailesi bakterilerin sadece %0.7'sinin *Cedecea* türleri olduğu bildirilmiştir (9). Bu nedenle *Cedecea* türleri için çevresel rezervlerin tarımsal tozlar veya sıvılar olduğu düşünülmüştür (1, 9-11).

Cedecea türlerinin antimikrobiyal tedavisinin çoğunlukla önemli bir sorundur. Öncesinde polimikrobiyal enfeksiyon olsun ya da olmasın bir çok antimikrobiyal ilaca dirençli olmaları bunun em önemli nedeni olarak bildirilmiştir (6-10). Sıklıkla birinci nesil sefalosporinlerden sefalotin, ampisilin, kolistin ve ikinci nesil sefalosporinlerden sefoksitin *Cedecea* türlerinin dirençli oldukları antimikrobiyal ajanlardır (10,11).

Kaynaklar

1. Abbott SL. Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter, Serratia, Plesiomonas, and other Enterobacteriaceae, pp: 684- 700. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, D.C.
2. Mawardi H, Pavlakis M, Mandelbrot D, Woo SB. Sirolimus oral ulcer with *Cedecea davisae* superinfection. Transpl Infect Dis. 2010;12:446-50.
3. Perkins R, Beckett TA, Bump CM. *Cedecea davisae* bacteremia. J Clin Microbiol. 1986;24(4):675-6.
4. Farmer JJ, Sheth NK, Hudzinski JA, Rose HD, Asbury MF. Bacteremia due to *Cedecea neteri* sp. nov. J Clin Microbiol. 1982;16(4):775-8.

5. Dalamaga M, Pantelaki M, Karmaniolas K, Matekavits A, Daskalopoulou K. Leg ulcer and bacteremia due to *Cedecea davisae*. *Eur J Dermatol.* 2008;18(2):204-5.
6. Farmer JJ 3 rd, Sheth NK, Hudzinsky JA, Rose HD, Asbury MF. Bacteremia due to *Cedecea neteri* sp. nov. *J Clin Microbiol.* 1982;16:775-8.
7. Aguilera A, Pascual J, Loza E, , et al. Bacteremia with *Cedecea neteri* in a patient with systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J.* 1995;71:179-80.
8. Bae BH, Sureka SB. *Cedecea davisae* isolated from scrotal abscess. *J Urol.* 1983;130:148-9.
9. Pande BN, Krysinska-Traczyk E, Prazmo Z, Skorska C, Sitkowska J, Dutkiewicz J. Occupational biohazards in agricultural dusts from India. *Ann Agric Environ Med.* 2000;7:133-9.
10. Yetkin G, Ay S, KayabasU, Gedik E, GucluerN, Caliskan A. A pneumonia case caused by *Cedecea lapagei*. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42:681-4.
11. Ağca H, Bozkurt M. A pneumonia case caused by *Cedecea Lapagei*. *J Clin Anal Med.* 2014;5:147-8.
12. Çekin Y, Kızılateş F, Dolu S, Öztoprak N, Çekin AH. The first urinary tract infection caused by *Cedecea lapagei*: a case report and review of the literature. *Gaziantep Med J.* 2014;20:193-5.
13. Hassu Ö, Çelik İ. An Uncommon Cause of Bacteremia: *Cedacia lapagei*. *Flora.* 2018;23(2):88-91.
14. Davis O, Wall BM. "Broom straw peritonitis" secondary to *Cedacia lapagei* in a liver transplant recipient. *Perit Dial Int.* 2006;26(4):512-3.
15. Dalamaga M, Karmaniolas K, Arsenis G, et al. *Cedecea lapagei* bacteremia following cement-related chemical burn injury. *Burns.* 2008;34(8):1205-7.
16. Lopez LA, Ibarra BS, de La Gorza JA, Nunez AI, Lopez MB. First reported case of pneumonia caused by *Cedecea lapagei* in America. *Braz J Infect Dis.* 2013;17(5):626-8.
17. Salazar G, Almeida A, Gomez M. *Cedecea lapagei* traumatic wound infection: case report and literature review. *Rev Chilena Infectol.* 2013;30(1):86-9.
18. Biswal I, Hussain NA, Grover RK. *Cedecea lapagei* in a patient with malignancy: Report of a rare case. *J Can Res Ther.* 2015;11:646.
19. Cardenas JL. Acute osteomyelitis by *Cedecea lapagei*. *Acta Med Colomb.* 2015;40(3):246-8.
20. Hong SK, Lee JS, Kim EC. First Korean case of *Cedecea lapagei* pneumonia in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Korean J Lab Med.* 2015;35:266-8.
21. Aguilar GA, Basurta AL, Luna AG, Esquivel VHN, Barajas JAS. *Cedecea lapagei* bacteremia: a case report in Mexico. *Acta Medica Grupo Angeles.* 2016;14(3):176-8.
22. Kurry CMH, Yabrudi AA, de Souza TB, et al. First reported case of ventilator-associated pneumonia and sepsis caused by *Cedecea lapagei* in a Brazilian Neonatal Intensive Care Unit. *J Pediat Inf Dis.* 2017;6(2):209-10.
23. Herrera VRC, de Silva MFR, Alcanaz HO, Espiritu GC, Pena KC, Melnikov V. Death rrelated to *Cedecea lapagei* in a soft tissue bullae infection. A case report. *J Med Case Rep* 2018;12:328.

Karaciğerde Granülatöz Enfeksiyon Zemininde Gelişen Hepatolitiazis: Olgu Sunumu

Hepatolithiasis in Liver Based on Granulomatous Infection: Case Report

Arda Şakir YILMAZ¹, Mustafa SALIŞ¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği, Eskişehir

Öz

İntrahepatik safra kanallarında taş oluşumu hepatolitiazis olarak adlandırılır. Enfeksiyonlar, safra stazi ve diyet gibi çevresel faktörler hepatolitiazis oluşumunda etkindir. Lokal karaciğer tüberkülozu nadir görülmesine karşın olgumuzda hepatolitiazis ile birlikteliğini göstermeyi amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Granülatöz Enfeksiyon, Hepatolitiazis, Tüberküloz

Abstract

Stone formation in intrahepatic bile ducts is called hepatolithiasis. Environmental factors such as infections, bile stasis and diet are the factors in the formation of hepatolithiasis. Although local liver tuberculosis was rare, we aimed to demonstrate the association of hepatolithiasis with our case.

Keywords: Granulomatous Infection, Hepatolithiasis, Tuberculosis

Giriş

İntrahepatik safra kanallarında taş oluşumu hepatolitiazis olarak adlandırılır. Hepatolitiazis veya intrahepatik taşlar batı dünyasından ziyade Doğu Asya ülkelerinde daha sık görülürler. Bu arada ülkemizde de nadiren görülebilmektedir. Rölatif insidans batı ülkelerinde yaklaşık %1 iken bu oran Tayvan, Güney Kore ve Çin'de sırasıyla %20, %18 ve %38-45 olarak rapor edilmektedir (1). Patogenez tam olarak bilinmemektedir. Sık kolanjit ataklarının meydana gelmesi, taşların kompleksiyonunun güçlüğü ve kolanjiyo-karsinoma gelişimi ile olabilen muhtemel beraberliği nedeniyle ciddi bir sağlık problemidir (2). Hepatolitiazise neden olan mekanizmalar henüz net anlaşılamamış olsa bile bakteriyel enfeksiyonlar, safra stazi ve parazitik enfestasyonlar ile diyet gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır (3,4).

Karaciğer tüberkülozu genellikle miliyer pulmoner hastalık ile biraradadır; fokal karaciğer tüberkülozu ise nadir bir formdur (5).

Leader 1952 yılında dünya literatürünü gözden geçirerek yalnızca 80 lokalize karaciğer tüberkülozu olgusu saptamış ve karaciğer tüberkülozunu miliyer ve lokal olmak üzere iki formda sınıflandırmıştır. Lokal hepatik tüberküloz ise hepatik apse veya tüberkülomlar şeklinde görülebilen fokal veya nodüler formile intrahepatik kanalları tutan tübüler formdan oluşur (6).

Karaciğer tüberkülozunun oluşmasında muhtemel mekanizmalardan ilki mikro-organizmanın akciğerdeki tüberküloz odağından (hastalık saptandığında aktif veya inaktif olabilir) hematojen yolla (hepatik arter ile) karaciğere ulaşmasıdır. Diğer mekanizmalar ise, eş zamanlı olarak gastrointestinal sistemde varolan enfeksiyonun portal ven aracılığıyla karaciğere yayılması, ya da M. tuberculosis'in lenfatik yayımla karaciğere ulaşmasıdır (7).

Olgumuzda ise hepatolitiazis ile lokal karaciğer tüberkülozunun birlikteliğini sunmayı amaçladık.

Olgu Sunumu

57 yaşında kadın hasta, sağ üst kadranda ağrısı ara ara olan kusma şikayetleri nedeniyle kliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde sağ üst kadranda hassasiyet dışında patoloji olmayan hastanın laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre 7000/mm³, hemoglobin 11,8 g/dl, AST:25 U/L(0-31 U/L), ALT:29 U/L (0-33U/L), T. Bil:0.83 mg/dL (0-1.1 mg/dl), D. Bil:0.14 mg/dL (0-0.2 mg/dl), kreatinin 1,08 mg/dl olarak görüldü. Bunların dışındaki rutin laboratuvar testleri normaldi. 7 yıl önce kolesistektomi operasyonu olan hastanın yapılan abdomen USG sinde karaciğer segment 6 düzeyinde intrahepatik safra yollarında 1 cm'ye ulaşan genişleme ve hava ekojeniteleri izlendi. Yapılan Magnetik Rezonans Kolanjiyo Pankreatografi (MRCP) de ise yine segment 6 seviyesinde safra yollarında fokal genişleme dikkati çekmiş olup, safra yolları içerisinde tübüler form kazanan ve dallanan hipointens alanlar dikkati çekmiş ve intrahepatik safra yollarında hiperintens lezyonlar tespit edildi. Porta hepatis seviyesinde, gastrohepatik ve paraçölyak lokalizasyonda belirginleşmiş lenf nodları görüldü (Şekil.1).

Hasta hepatolitiazis ön tanısı ile operasyona alındı. İntraoperatif Ultrasonografi (USG) eşliğinde segment 6 rezeksiyonu yapıldı. Spesmenin patolojik

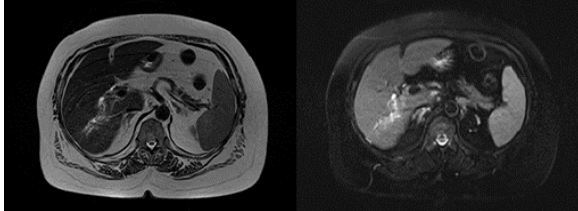
Arda Şakir YILMAZ
Mustafa SALIŞ

ORCID No
0000-0003-1269-0814
0000-0002-3085-0087

Başvuru Tarihi / Received: 28.07.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 10.04.2020

Adres / Correspondence : Mustafa SALIŞ
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Eğitim Araştırma Uygulama Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniği, Eskişehir
e-posta / e-mail : salismustafa@gmail.com

incelemesinde portal alanlarda granülom yapıları görüldü. Bazı granüloomlarda koagülatif nekroz alanları, birkaç granüloomda tüberküloz basili görüldü ve tüberküloz enfeksiyonu açısından anlamlı olduğu sonucuna varıldı. Diğer sahalarda safra duktus yapılarında dilatasyon ve hepatolitiazis izlendi. Ayrıca hastaya thoraks bilgisayarlı tomografi çekilerek, göğüs hastalıklarına akciğer tüberkülozu açısından konsülte edildi.



Resim.1 MRCP'de Segment 6'da izlenen hepatolitiazis

Tartışma

Hepatolitiazis ilk olarak 1906 yılında Vachell ve Stevens tarafından tanımlanmıştır (8). Safra yolları bifurkasyonunun proksimalinde taş bulunması ile karakterize bir hastalıktır. Uzakdoğu ülkelerinde daha sık görülmektedir ve taşlar hemolitik hastalıklar, intrahepatik safra yolu striktürleri, sklerozan kolanjit ve parazitik enfestasyonlar gibi safra stazına bağlı nedenlerle oluşurlar. Batı ülkelerinde ise taşlar safra kesesi kaynaklıdır ve duktus sistikustan intrahepatik safra yollarına ulaşurlar (9). Hepatolitiazis vakalarının neredeyse tamamında bakteriyel enfeksiyon mevcuttur ve enterik bakteri kolonizasyonu gösterilmiştir (10). Günümüzde doğru preoperatif tanı konulabilmesi için çeşitli görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmaktadır. Abdominal ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans yöntemleri ile karaciğerin etkilenen bölümündeki atrofi düzeyi belirlenmektedir. MRCP, perkütan transhepatik kolanjiografi ve endoskopik retrograd kolanjiografi tetkikleri ile intra ve ekstrahepatik safra yolu anatomisi ve taşların yerleşimi ile ilgili net bilgilere ulaşılmaktadır (3). Olgumuzda tanı MRCP ile konularak operasyon sonrası patoloji ile kanıtlanmıştır.

Primer karaciğer tüberkülozu ve tüberkülozu literatürde sporadik olarak rapor edilmiş ve bunların büyük çoğunluğu küçük yuvarlak tüberkül veya abseler şeklinde tariflenmiştir (12,13). Literatürde safra yolları tıkanıklığının nedeni olarak karaciğer tüberkülozu incelendiğinde çok az sayıda olgu bildirilmiştir (14).

Hepatik tüberkülozun tanısında abdominal USG ve BT gibi görüntüleme yöntemleri yardımcıdır (12). Abdominal USG'de çoğunlukla hipoeoik lezyonlar ve kompleks kitleler saptanırken, abdominal BT'de ise soliter veya multipl fokal kitleler görülebilir. Ayrıca, piyojenik karaciğer apsesi ve amip apsесinin de ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir. Hastamızın MRCP'sinde

segment 6'da görülen hepatolitiazis ve porta hepatitis çevresindeki lenf nodları haricinde patolojik bulgu yoktu. Olgumuzda gastrointestinal sistemde başka bir tüberküloz odağının saptanmamış olması nedeniyle, geçerli mekanizmanın, primer tüberkülozun hematojen yayılımı ve karaciğerde reaktivasyonu olabileceğini düşünmekteyiz.

Hepatolitiazisin tedavisi temelde cerrahidir, metodun seçiminde intrahepatik kanalların morfolojisi, darlığın yeri ve taşların lokalizasyonları önemlidir. Geçmiş yıllarda seçilmiş hastalarda primer tiplerin artmasıyla karaciğer rezeksiyonları oranları artmıştır. Buna rağmen seçilmiş hastalarda ERCP ile nazobilyer dren uygulamasını takiben irrigasyon da bir tedavi metodu olarak karşımıza çıkmaktadır. Radyolojik, cerrahi ve endoskopik yaklaşım intrahepatik taşların tedavisinde sıklıkla kullanılan etkili metodlardır (15).

Olgumuzdaki tedavi seçeneği cerrahi olarak planlandı ve segmentektomi ile hepatolitiazis tedavisi yapıldı. Bilindiği üzere hepatolitiazis gelişimi enfeksiyona sekonder oluşabileceği gibi tüberkülozun yaygın olduğu ülkemizde henüz kanıtlanmasa da lokal karaciğer tüberkülozunun intrahepatik safra yollarında tıkanmaya neden olabileceğini akla getirmektedir.

Hasta Onamı: Hastadan vaka takdimi yapılacağına dair aydınlatılmış onam formu 15.06.2019 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Nakayama F. Hepatolitiazis and Cholangiohepatitis. In: Gallstones Cohen S, Soloway RD eds. Churchill Livingstone, New York, 1985;237-246.
2. Chen MF, Jan YY, Wang CS, Jeng LBB, Hwang TL, Chen. Intrahepatic stones associated with cholangiocarcinoma. Am J Gastroenterol. 1989;84:391-5.
3. Kamiya J, Kitagawa Y, Nimura Y. Intrahepatic Stones. In Blumgart LH, Fong Y (Eds). Blumgart's Surgery of the Liver and Biliary Tract. 3rd ed. London: WB Saunders; 2000,815-826.
4. Yellin AE, Donovan AJ. Biliary lithiasis and helminthiasis. Am J Surg. 1981;142:128-36.
5. Nak SG. Karaciğer tüberkülozu. In: Özyardımcı N, ed. Akciğer ve akciğer dışı organ tüberkülozları. Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi: 1999;293-306.
6. Leader SA. Tuberculosis of the liver and gall bladder with abscess formation. A review and case report. Ann Intern Med. 1952;37:594-606.
7. Alvarez SZ. Hepatobiliary tuberculosis (Review). J Gastroenterol Hepatol. 1998;13:833-9.
8. Vachell HR, Stevens WM. Case of intrahepatic calculi. Br Med J. 1906;1:434-6.
9. Nitin Rao AR, Chui AK. Intrahepatic stones – an etiological quagmire. Indian J Gastroenterol. 2004;23:201-2.
10. Sheen-Chen S, Chen W, Eng H, Sheen C, Chou F, Cheng Y, Lee T. Bacteriology and antimicrobial choices in hepatolithiasis. Am J Infect Control. 2000;28:298-301.
11. Kitagawa Y, Nimura Y, Hayakawa N, et al. Intrahepatic segmental bile duct patterns in hepatolithiasis: a comparative cholangiographic study between Taiwan and Japan. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003;10:377-1.
12. Berbard E, Pelissier E, Birtwisley, et al. Tuberculose hepaticque a forme pseudo-tumorale. A propos d'une observation. Ann Gastro Enterol Hepatol. 1985;21:135.

13. Brauner M, Buffard MD, Jeantils V, et al: Sonography and computed tomography of macroscopic tuberculosis of the liver. *J Clin Ultrasound*. 1989;17:563.
14. Wee A, Nilsson B, Wang TL, et al: Tuberculous pseudotumor causing biliary obstruction. *Acta Cytol*. 1995;39:559.
15. Kuo-Shyang J, Treatment of intrahepatic biliary strictures associated with hepatolithiasis. *Hepatogastroenterol*. 1997;44:342-50.

İdiyopatik İnflamatuar Medial Meatal Fibrozis: Olgu Sunumu Ve Kısa Literatür Derlemesi

Idiopathic Inflammatory Medial Meatal Fibrosis: A Case Report and A Brief Literature Review

Gamze ÖZTÜRK YILMAZ¹, Erdem Atalay ÇETİNKAYA¹, Ömer Tarık SELÇUK¹,
Gökhan YILMAZ¹, Özer Erdem GÜR¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya

Öz

İdiyopatik inflammatuar medial meatal fibrozis (İİMMF) işitme azlığı, sık otore ile başvuran, dış kulak yolunda stenoz görülen hastalarda aklımıza gelmesi gereken nadir bir hastalıktır. 65 yaşındaki kadın hasta 15 yıldır sol kulakta işitme azlığı ve tekrarlayan akıntı şikayetiyle başvurdu. Otoskopik bakıda sol dış kulak yolu cildi mediale doğru kalınlaşmış, lümen çapı azalmış, timpan zar kalınlığı artmıştı. Temporal kemik Bilgisayarlı Tomografisinde (BT) sol dış kulak yolu medialinde kalınlaşmış cilt ve timpan zar izleniyordu. Medikal tedavi ile klinik bulgu ve hasta yakınmasında düzelme olmaması üzere cerrahi önerildi. Onlay timpanoplasti uygulandı. Postoperatif takiplerde dış kulak yolu cildinin normal epitelize olduğu ve timpan zarın normal kalınlıkta olduğu görüldü. Bu makalede İİMMF olgusu klinik bulgular, tanı ve cerrahi tedavi süreci ile birlikte güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik, İnflamasyon, Medial Meatal Fibrozis

Abstract

Idiopathic inflammatory medial meatal fibrosis (IIMMF) is a rare condition that should be kept in mind in patients with hearing loss, frequent otorrhea and stenosis of the external auditory canal. A 65-year-old female patient was admitted to our clinic with complaints of recurrent discharge in the left ear for 15 years. Otoscopic examination revealed that the skin of the left external auditory canal was thickened medially, the lumen diameter was decreased and the thickness of the tympanic membrane was increased. Temporal bone computed tomography (CT) showed thickened skin and membranes medially in the left external auditory canal. Surgical treatment was recommended with no improvement in clinical findings and patient complaints with medical treatment. Onlay tympanoplasty was performed. Postoperative follow-up revealed that the outer ear canal skin was epithelialized normally and the tympanic membrane thickness was normal. In this article, a case of IIMMF is presented with the clinical findings, diagnosis and surgical treatment process in the light of current literature.

Keywords: Idiopathic, Inflammation, Medial Meatal Fibrosis

Giriş

İİMMF postinflammatuar, travmatik, postoperatif ve neoplastik durumlara bağlı oluşabilir (1). Kronik inflamasyon sonrası İİMMF, dış kulak yolunun nadir görülen, edinilmiş bir atrezisidir. Literatüre bakıldığında, rekürren otitis eksterna ve kronik süperatif otitis media'nın postinflamatuar medial meatal fibroziste en önemli predispozan faktörler olduğu görülür (2). Bu patolojide dış kulak yolu medial fibröz doku tarafından oblitere edilmiştir. Otomikroskopi ile kulak yolunu kısmen tıkayan ağrısız doku tıkaçının görülmesi tanıyı kolaylaştırır (3). Fakat nadir görülen bir patoloji olması nedeni ile atrezi yaratmadan tanınması oldukça zordur. Bu yazıda kliniğimize işitme azlığı ile başvuran, sol dış kulak yolunda stenoz gelişmiş ve rekürren

enfeksiyonlar dışında etiyoloji saptanamayan İİMMF olgusu tanısı, medikal ve cerrahi tedavi sonrası postoperatif izlem süreci güncel literatür eşliğinde sunulmuştur.

Olgu

65 yaşındaki kadın hasta 15 yıldır sol kulakta sık enfeksiyon geçirme ve işitme azlığı öyküsü ile kliniğimize başvurdu. Yapılan otoskopide dış kulak yolu cildinin mediale doğru kalınlaşmış lümen çapını azaltmış olduğu izlendi. Timpan zarın mat, kalınlaşmış, başta manibrium mallei olmak üzere landmarkların kaybolduğu ve dış kulak yoluna protrude olduğu görüldü (Resim 1).



Resim 1. Timpan zar ve dış kulak kanalının preoperatif görüntüsü

	ORCID No
Gamze ÖZTÜRK YILMAZ	0000-0002-9478-7603
Erdem Atalay ÇETİNKAYA	0000-0001-6911-5795
Ömer Tarık SELÇUK	0000-0002-7364-7599
Gökhan YILMAZ	0000-0002-1900-3565
Özer Erdem GÜR	0000-0002-2846-4136

Başvuru Tarihi / Received: 23.08.2019
Kabul Tarihi / Accepted : 26.04.2020

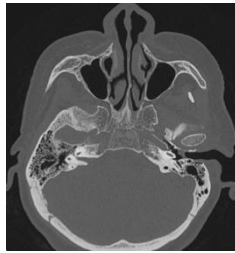
Adres / Correspondence : Gamze ÖZTÜRK YILMAZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, Antalya
e-posta / e-mail : gambu_9199@hotmail.com

Sağ kulak otoskopisi ve diğer Kulak Burun Boğaz muayeneleri doğaldı. Yapılan saf ses odyometrisinde sol kulakta 500-1000-2000 Hz de kemik yolu ortalaması 32 dB, hava yolu ortalaması 50 dB'di. Sağ kulak için 500-1000-2000 Hz de hava ve kemik yolu ortalaması 17 dB'di (Resim 2).



Resim 2. Preoperatif saf ses odyometri

Çekilen temporal kemik BT de dış kulak yolu cildinin mediale doğru kalınlaşmış lümen çapını azaltmış olduğu, sol timpan zarın kalınlaştığı, bilateral orta kulak kemikçikleri ve mastoid hava hücreleri aerasyonunun normal olduğu görüldü (Resim 3).



Resim 3. Preoperatif temporal kemik CT

Hasta kortikosteroidli topikal kulak damlası ve sonrasında subkutan depo kortizon uygulaması ile 6 hafta takip edildi. Düzleme izlenmedi. Hasta onayı ile cerrahi kararı verildi. Genel anestezi altında, mikroskop eşliğinde postaurikular yaklaşım ile inflame ve hipertofik cilt çepeçevre onlay timpanoplasti operasyonundaki tekniklerle (anulus yaklaşık 8-10 mm lateralinden insizyon ile) tulum şeklinde zar üzeri epitel tabakasıyla birlikte anulus üzerinden sıyrılarak eksize edildi. Posteriodan anulus nazıkçe kaldırılıp kemikçik zincir eksplore edildi. İnkus ile promontorium arası ince bridler temizlendi, kemikçik zincir hareketi mikrocerrahi alet tuşesi ile normal olarak izlendi. Temporal kas fasyasından alınan greft onlay olarak serildi, kemik dış kulak yolu eksize edilmiş cilt sahası sekonder epitelizasyona bırakıldı. Dış kulak yolu antibiyotikli gealfoam ile dolduruldu (Resim 4).

Operasyon komplikasyonsuz sonlandırıldı. Patolojiye gönderilen spesmen kronik nonspesifik inflamasyon olarak rapor edildi. Postoperatif 1. ay kontrolünde dış kulak yolu cildinin normal epitelize olduğu timpan zarın normal kalınlıkta olduğu görüldü (Resim 5). Postoperatif 3. Ay kontrol odyometrisinde sol kulakta 500-1000-2000 Hz de

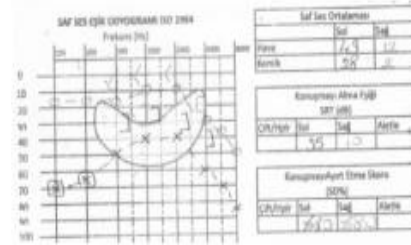
kemik yolu ortalaması 28 dB, hava yolu ortalaması



Resim 4. Timpan zarın intraoperatif görüntüsü



Resim 5. Timpan zarın ve dış kulak yolunun postoperatif 1. ay görüntüsü



Resim 6. Postoperatif 3. Ay saf ses odyometrisi

43 dB'di (Resim 6).

Tartışma

İİMF etiolojisinde inflamasyon, travmatik, postoperatif ve neoplastik faktörler suçlansa da en sık postinflamatuar süreçlere bağlı geliştiği görülmüştür (1). İİMMF, vakaların % 50'sinden fazlasını oluşturan en yaygın tiptir (4). Otitis eksterna, kronik veya rekürren süperatif otitis media ve dış kulak yolunu etkileyen diğer inflamatuvar ve dermatolojik durumların bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir (5). Literatürde kronik otitis eksternanın birincil ve tek etiolojik faktör olarak kabul edildiği birkaç olgu da bulunmaktadır (6). Bizim hastamız da tekrarlayan kulak akıntısı ve işitme azlığı şikayetleri ile başvurdu. Rekürren kulak enfeksiyonları dışında etioloji bulunamadı.

İİMMF'in patofizyolojisi hala net olarak anlaşılamamıştır, fakat genellikle kabul gören kronik iltihaplanmaların timpan zarın epitel tabakasının kaybına ve sonrasında zarın fibröz tabakası üzerinde olgunlaşmamış granülasyonların birikmesine yol açıp, zamanla bu granülasyon dokularının fibröz dejenerasyona uğramasıdır(7). Kalıcı inflamasyon varlığında, granülasyonların ve fibrozisin daha fazla birikmesi dış kulak yolunun medial kısmını dolduran fibrotik tıkaç oluşumuna yol açar (4). Fibröz tıkaç tüm timpan zarı diffüz olarak örtebilir veya timpan zarın bir bölgesinde lokalize olabilir (8). Bizim hastamızda da dış kulak yolu stenoze ve fibrotik

dokular ile kaplıydı. Timpan zar kalınlaşmış dış kulak yoluna doğru protrude olmuştu.

Dış kulak yolunun medial meatal cildinde dermis çok incedir, deri ekleri yoktur ve kemiğe doğrudan bağlanır. Ayrıca bu alan, endodermal ve ektodermal epitelyumun doğumdan sonra çok yakın olduğu tek alan olup, patolojik koşullar altında doğrudan temas edip birbirleriyle etkileşime girebilirler (6). Fibrozis ve sonrasında gelişen stenoz dış kulak yolunda kemik kırıldık birleşimine kadar devam eder, asla kırıldık bölümü etkilemez (8). Bu hastalarda atrezi medial kemik duvarı yok etmez, bunun yerine medial kanal fibröz tıkaç tarafından oblitere olur (6).

Kısacası İİMMF, timpan zar üzerinde fibrotik tıkaç birikimi olması sonucu medial dış kulak yolunu oblitere eden ve iletim tipi işitme kaybına yol açan bir süreçtir (4).

Bu hastalık eğer akılda bulundurulursa tanı koymak zor değildir. Otoskopide dış kulak yolunun medial duvarı boyunca fibröz dokuların varlığı, saf ses odyometrisinde genellikle orta derecede iletim tipi işitme azlığı ve tekrarlayan kulak enfeksiyonları tanı koydurucu özelliklerdir (1). Temporal kemik BT de orta kulak ve mastoid tutulumu olmaksızın dış kulak yoluna ve timpan zara doğru uzanan fibröz doku görülmesi de tanıyı kolaylaştırır (3). Bizim olgumuzda yapılan saf ses odyometrisinde sol kulakta 500-1000-2000 Hz de kemik yolu ortalaması 32 dB, hava yolu ortalaması 50 dB'di. Sağ kulak için 500-1000-2000 Hz de hava ve kemik yolu ortalaması 17 dB'di. Temporal kemik CT'de orta kulak ve mastoid doğaldı, sol timpan zar kalınlığı artmış izlenmekteydi.

Histopatolojik incelemede alınan dokuda kronik inflamasyon asekerer hücre infiltratı, kan damarları ve fibröz doku görülür (8). Ek olarak epitel tabakası görülmez (6).

Bu hastalığın gelişiminde ıslak ve kuru evre olmak üzere iki ayrı aşama vardır. Primer yani ıslak evrede epizodik inflamasyon sık görülen otoreye yol açar. Tedavi genellikle düzenli aspirasyon ve antibiyotikli ve steroidli topikal damlaları içerir. Sekonder kuru evrede ise kronik süreç başlamıştır. Biriken granülasyonlar sonucu fibröz tıkaç oluşmuş ve işitme kaybı başlamıştır. Bu aşamada ise cerrahi önerilmektedir (2). Fibrozis başladığında, atrezinin oluşumunun artık önlenemez olduğu düşünülmektedir (9). İİMMF tedavisi bazı özel teknikler gerektirir, çünkü İİMMF tekrarlayabilir (1). Tekrarlayan enfeksiyon ataklarının önlenmesi İİMMF'in erken yönetiminde büyük önem taşır ve hastalığın ilerlemesini yavaşlatabilir; bununla birlikte, cerrahi tedavi, tam kanal obliterasyonu mevcut olduğunda ve işitme kaybı geliştiğinde tek terapötik tedavi seçeneğidir (4).

Literatüre bakıldığında retrospektif ve az sayıda çalışma olmasına rağmen çoğu yazar postoperatif iyi cerrahi sonuçlar bildirmiştir (2). İİMMF'de cerrahi teknik ilk olarak 1966 yılında Paparella ve Kurkjian tarafından tanımlanmıştır. Postaurikular insizyon

uygulanmıştır. Bu teknikteki temel adımlar dış kulak yolundaki tüm fibröz dokuları eksize etmek, timpan zarın fibröz tabakasını korumak, dış kulak yolu kemik bölümü genişletmek, kemikçik ve timpan zarı kaplamak için greft alınması, dış kulak yolu açıklığının uzun vadede devam ettirilmesidir (8). Çoğu cerrah operasyonu sonlandırmadan önce dış kulak yoluna en az 2 hafta kalacak şeritlerle antibiyotikli topikal damlalar ile ıslatılmış gelformlar veya ekstrafor şeritler koyulmasını önermiştir (2). Biz de hastamıza onlay timpanoplasti tekniği uyguladık. Dış kulak yoluna 2 hafta kalacak şekilde antibiyotikli gelform ve şeritler yerleştirdik.

Kulakta otore ve aktif enfeksiyon olması durumunda ameliyat ertelenmeli önce topikal kortikosteroid ve antibiyotik damlalarıyla enfeksiyon kontrol altına alınmalı sonra opere edilmelidir (3).

Klinik olarak önemli postoperatif komplikasyonlar persistan otore, timpan zar perforasyonları ve restenoz gelişimidir. Otore ve restenoz en sık görülen komplikasyonlardır. Literatürde timpan zar perforasyonu %1 ile 8 arasında değişmekte olup, ortalama %4.3'tür (2). Cerrahi sonrası nüks oranı yaklaşık %10-20 olarak görülmüştür. Nükslerden kaçınmak için dış kulak yolundaki fibröz tıkaç tam olarak çıkarılmamalıdır. Restenozun önlenmesi için fibröz tıkaçın tam olarak çıkarılması, dış kulak yolunun yeterince genişletilmesi ve dış kulak yoluna greft yerleştirilmesi önerilmiştir (10). Ayrıca postoperatif enfeksiyonun kontrolü, özellikle İİMMF vakalarında dikkate alınması gereken diğer önemli bir faktördür. (1)

Postoperatif iyi sonuçlar olarak neyin kabul göreceği tartışmalıdır. En sık kabul edilen kriter hava kemik aralığının 20 dB veya altına inmesidir. Literatürde bu oran %64 ile 100 arasında sağlanabilmiştir. Cerrahi uygulanacak hastalar iyi seçilmeli ve cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlarla ilgili olarak hastalar açık bilgilendirilmelidir (11).

Sonuç olarak, İİMMF nadir görülen ve çoğu zaman atlanan kronik bir kulak hastalığıdır. Hekimler sık tekrarlayan otore, işitme azlığı ve dış kulak yolunun stenoz görüldüğü hastalarda bu tanıyı akıldan bulundurmalıdır. Dikkatli bir medikal tedavi sonrası fibrotik doku birikimi önlenmektedir. Kronikleşmiş süreçte en iyi tedavi seçeneği cerrahidir. Başarılı bir cerrahi sonrası hasta memnuniyeti yüksektir.

Hasta Onamı: Hasta onamı 15.11.2018 tarihinde alınmıştır.

Kaynaklar

1. Suzukawa K, Karino S, Yamasoba T. Surgical treatment of medial meatal fibrosis. Report of four cases. *Auris Nasus Larynx*. 2007;34(3):365-8.

2. Ghani A, Smith MC. Postinflammatory medial meatal fibrosis: early and late surgical outcomes. *J Laryngol Otol.* 2013;127(12):1160–8.
3. Magliulo G, Ronzoni R, Cristofari P. Medial meatal fibrosis: current approach. *J Laryngol Otol.* 1996;110(5):417–20.
4. Keller RG, Ong AA, Nguyen SA, O'Connell BP, Lambert PR. Postinflammatory medial canal fibrosis: an institutional review and meta analysis of short- and longterm outcomes. *Laryngoscope.* 2017;127(2):488-95.
5. Magliulo G. Acquired atresia of the external auditory canal: recurrence and longterm results. *Ann Otol Rhino Laryngol.* 2009;118(5):345–9.
6. Hopsu E, Pitkaranta A. Idiopathic inflammatory medial meatal fibrotizing otitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(11):1313–6.
7. Dhooge I, D'Hoop M, Loose D, Acke F. Acquired atresia of the external auditory canal: longterm clinical and audiometric results after surgery. *Otol Neurotol.* 2014; 35(7):1196–200.
8. Lavy J, Fagan P. Chronic stenosing external otitis postinflammatory acquired atresia: a review. *Clin Otolaryngol.* 2000;25(6):435–9.
9. Hopsu E, Pitkaranta A. Idiopathic inflammatory medial meatal fibrotizing otitis presenting in children. *Otol Neurotol.* 2008;29(3):350-2.
10. El-Sayed Y. Acquired medial canal fibrosis. *J Laryngol Otol.* 1998;112(2):145–9.
11. Lin VY, Chee GH, David EA, Chen JM. Medial canal fibrosis: surgical technique, results, and a proposed grading system. *Otol Neurotol.* 2005;26(5):825-9.

Eritrositlerde Oksidatif Stres Oluşumunda Rol Oynayan Özgül Mekanizmalar ve Koruyucu Antioksidan Sistemler

Specific Mechanisms and Protective Antioxidant Systems Playing Role in Occurring Oxidative Stress in Erythrocytes

Onur ELMAS¹, Sinem ELMAS²

¹Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla
²Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Muğla

Öz

Eritrositler, kanda sayıca en fazla bulunan ve asıl görevi solunum gazlarını taşımak olan özelleşmiş hücrelerdir. Reaktif oksijen türleri, lipitlerin, nükleik asitlerin, proteinlerin, şekerlerin veya sterollerin oksidasyonuna neden olarak eritrositlerin veya öncüllerinin yapı ve işlevini bozabilir. Özellikle hücre zarlarının oksidasyonu eritrositlerde kırılabilirliğe artmasına ve dolayısıyla ömürlerinin kısalmasına neden olur. Eritrositler, sitoplazmalarında bulundukları hemoglobin sayesinde bol miktarda oksijeni bağlayabilmelerine rağmen, oksijeni enerji üretiminde kullanamazlar. Birçok dokuda oksidatif stresin asıl kaynağı mitokondri ve peroksisomlardır, ancak eritrositlerde bu organeller bulunmaz. Eritrositlerde oksidasyonu katalizleyen bu organellerin bulunmamasına rağmen, organizmada oksidatif stresten en fazla etkilenen hücrelerin başında eritrositler yer almaktadır. Eritrositlerde meydana gelen oksidatif stresin temelini içerdikleri hemoglobin ve demir atomu oluşturur. Bu derlemede, eritrositlerin maruz kaldığı özgül oksidatif stres mekanizmalarının, hücrede meydana gelen değişikliklerin ve bu stresi alt edebilecek hücre içi koruyucu sistemlerin neler olduğu sistematik olarak tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Eritrosit, Kırmızı Kan Hücresi, Oksidatif Stres

Abstract

Erythrocytes are specialized cells that are the most abundant in the blood and whose main task is to carry respiratory gases. Reactive oxygen species can disrupt the structure and the function of erythrocytes or their precursors by causing oxidation of lipids, nucleic acids, proteins, sugars, or sterols. In particular, oxidation of cell membranes causes increased fragility in erythrocytes and thus shortening their lifespan. Erythrocytes, despite their ability to bind abundant oxygen due to the hemoglobin they contain in their cytoplasm, they cannot use oxygen in energy production. The main source of oxidative stress in many tissues are mitochondria and peroxisomes, but these organelles are not found in erythrocytes. Despite the absence of these organelles catalyzing oxidation in erythrocytes, erythrocytes are at the head of the cells most affected by oxidative stress in the organism. The basis of oxidative stress occurring in erythrocytes are hemoglobins and iron atoms. In this review, the specific oxidative stress mechanisms that erythrocytes are exposed to, the changes that occur in the cells, and the intracellular protective systems that can overcome this stress are systematically discussed.

Keywords: Erythrocyte, Oxidative Stress, Red Blood Cell

Giriş

Oksidatif Stres

Fizyolojik koşullarda oksidanlar ile antioksidanlar arasında bir denge vardır. Hücrenin yaşaması ve fonksiyonlarının devamı için bu dengenin sağlanması gerekmektedir. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengesizlik sonucu ortaya çıkan durumdur. Reaktif oksijen türleri (reactive oxygen species, ROS), oksijen molekülünün kısmi indirgenmesinden oluşan reaktif molekülleri ve serbest radikalleri tanımlamak için kullanılan bir terimdir (1). ROS'ların artması lipitlerin, nükleik asitlerin, proteinlerin, şekerlerin ve sterollerin oksidasyonuna neden olabilir. Bu durum hücrenin yapı ve işlevinin bozulmasıyla sonuçlanır.

ROS'lar, ultraviyole ışınlar, iyonize radyasyon, sigara, hava kirliliği gibi ekzojen maruziyetlerden

kaynaklanabileceği gibi, hücre metabolizması sırasında, endojen olarak da üretilebilir (2). Hücrelerde en fazla endojen ROS üretimi, mitokondri ve peroksisom faaliyetleri sırasında, lipooksijenaz, NADPH oksidaz ve sitokrom p450 gibi enzimlerin aktivitelerinin arttığı durumlarda görülür (3). Hücreler oksidatif strese maruz kaldıklarında, oksidan etkilere karşı kendilerini korumaya ve redoks dengesini eski haline getirmeye çalışır. Bu hücrel aktivite sırasında, savunma enzimlerini, transkripsiyon faktörlerini ve yapısal proteinleri kodlayan genlerin aktivasyonu görülür (4).

ROS'lar, hücrel savunma mekanizmaları zayıfladığında, özellikle lipit ve proteinlerin hasar görmesine, sinyal iletim yollarını modüle ederek, gen ekspresyonundaki değişikliklere ve ardından sonuçta yaşlanmaya veya apoptoza neden olan hücrel tepkilere neden olur (5). Lipit peroksidasyonu, ROS'lar tarafından hızlandırılan bir serbest radikal zincir reaksiyonudur. Hücre zarları, ekstrasik proteinlere sahip çift katman fosfolipit yapılarıdır ve lipit oksidasyonunun açık hedefleridir. Hücre zarındaki peroksidasyon, lipit faz yüzey yükünün polaritesini artırarak lipitlerin moleküler hareketliliğinde azalmaya, -SH (tiyol) gruplarının sayısını azaltarak protein oligomerlerinin oluşumuna ve termo-denatürasyona karşı dirençte azalmaya neden olur (6). ROS'lar, hücre zarıyla ilişkili

	ORCID No
Onur ELMAS	0000-0002-8380-0999
Sinem ELMAS	0000-0002-2872-9990

Başvuru Tarihi / Received: 18.11.2020
Kabul Tarihi / Accepted : 11.12.2020

Adres / Correspondence : Onur ELMAS
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji
Anabilim Dalı, Muğla
e-posta / e-mail : onurelmas@outlook.com

olmayan proteinleri de okside edebilir. ROS maruziyetinde proteinlerin amino asit kalıntı yan zincirlerinin oksidasyonu, protein-protein çapraz bağlantılarının oluşumu ve protein omurgasının oksidasyonu görülebilir (7). Bu olayların bir sonucu olarak membran akışkanlığında, proteinlerin ve enzimlerin spesifik işlevlerinde bozulmalar görülebilir (8).

Oksidatif stresin canlı organizmada meydana getirdiği etkileri ve bu etkilerin hastalıklarla ilişkisini inceleyen çalışmalar popülerliğini uzun süredir korumaktadır (9–14). Organizmada oksidatif stresten en fazla etkilenen hücrelerin başında eritrositler yer almaktadır (6). Bu nedenle, eritrositlerin maruz kaldığı özgül oksidatif stres mekanizmalarının ve bu stresi alt edebilecek hücre içi koruyucu sistemlerin iyi bilinmesi, eritrosit fonksiyonlarının etkilendiği birçok hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında fayda sağlayacaktır.

Eritrositler

Eritrositler, kanda en fazla bulunan ve organizmadan en kolay izole edilebilen hücre türüdür. İçerdikleri hemoglobin sayesinde solunum gazlarının kanda taşınmasını sağlarlar (15). Membranlarının elastik olması sayesinde, şekil değiştirerek, kendi çaplarından daha küçük çaplı kılcal damarlardan bile rahatça geçebilirler. Olgun eritrositler, 8 mikron çapında ve 2 mikron kalınlığında, bikonkav disk şeklinde olup, ortalama 120 günlük bir ömre sahiptir (16). Yaşlanan eritrositler retikülo-endotelial sistem tarafından dolaşımdan uzaklaştırılırken, kaybedilen miktar kadar, düzenli olarak kemik iliğinde hematopoetik kök hücreden üretilir (17). Kök hücreden olgun eritrosite giden farklılaşmada, eritroid hücrelerde hemoglobin üretimi giderek artar. Eritroid hücreler çekirdek, ribozom ve mitokondri gibi organelleri kaybederek olgun eritrositlere dönüşürler. Bu nedenle eritrositler protein sentezi ve oksidatif fosforilasyon yapamazlar (18).

Olgun eritrositlerin sitoplazmasında bol miktarda hemoglobin molekülü bulunur. Hemoglobin, her biri +2 değerli demir atomu bulunduran 4 hem molekülünün ve 4 globulin zincirinin birleşmesiyle oluşmuş büyük bir proteindir. Yetişkin eritrositlerinde en fazla bulunan hemoglobin türü hemoglobin A'dır ve globülün yapısında 2 adet alfa ve 2 adet beta globülün zinciri bulunur. Oksijen, hemoglobin molekülünde demir atomuna bağlanarak taşınır. Bu şekilde her bir hemoglobin molekülüne bağlanmış şekilde 4 oksijen molekülü, yani 8 oksijen atomu taşınır (19).

Çekirdeğinin bulunmaması nedeniyle, olgun eritrositlerin protein-enzim sentezleme yeteneği yoktur. Bu nedenle kırmızı kan hücresi, yaşam ömrünü sürdürecekt kadar sınırlı bir metabolizma kapasitesine sahiptir (18). Eritrositlerin bu kısıtlı

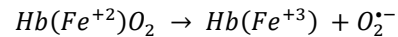
metabolizmaları onları oksidatif stres maruziyeti gibi etkilere duyarlı yapar.

Eritrositler bol miktarda oksijen taşımalarına rağmen, mitokondriye sahip olmadıklarından dolayı enerjilerini sadece anaerobik fosforilasyondan sağlar. Eritrosit dışındaki diğer vücut hücrelerinde en önemli ROS kaynakları mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve peroksizom faaliyetleridir (20). Bu organellerin bulunmaması oksidatif stres yönünden eritrositlere bir avantaj sağlar, ancak, prooksidan etkilere sahip demir içeren hemoglobin taşımaları onları dezavantajlı duruma düşürür. Bu derlemede, eritrositlerde oksidatif stres oluşumunda rol oynayan özgül oksidatif stres mekanizmalarının neler olduğu ve bu mekanizmalarda üretilen oksidanların antioksidan sistemler tarafından nasıl bertaraf edildiği tartışılacaktır.

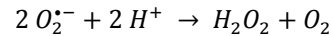
Eritrositlerde Endojen ROS Kaynakları

a) Hemoglobinin oksidatif denatürasyonu

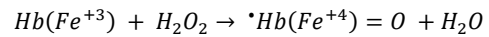
Oksijenli hemoglobin, diğer ismiyle oksihemoglobin [oksiHb, Hb(Fe⁺²)O₂] nispeten kararlı bir molekül olarak kabul edilmesine rağmen, fizyolojik olarak, günde %0.5–3'ü kendiliğinden methemoglobine [metHb, Hb(Fe⁺³)] okside olur (21). Bu otooksidasyon, hipoksik koşullarda daha belirgindir (22).



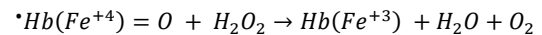
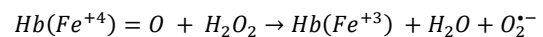
Hemoglobinin otooksidasyonu ile üretilen süperoksit iyonları, spontan veya enzim güdümlü dismutasyon yoluyla hızla hidrojen perokside dönüştürülür (22,23).



H₂O₂, hem oksihb hem de metHb ile reaksiyona girerek sırasıyla ferrilHb [Hb(Fe⁺⁴)=O] ve oksiferrilHb [*Hb(Fe⁺⁴)=O] haline dönüştürür (22,23). OksiferrilHb, hidroksil radikalleriyle (*OH) kıyaslandığında daha güçlü oksidasyon yeteneğine sahiptir (24).



FerrilHb ve oksiferrilHb daha sonra H₂O₂ ile reaksiyona girerek metHb oluşumunu artırır (22,23).

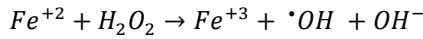


Tüm bu reaksiyonlar sonunda eritrosit hücresinde metHb ve ROS'lar giderek artar (25).

Hem molekülü, oksihb'e kıyasla Methb'de globülinlere daha düşük bir afiniteye sahiptir; bu da onun globülinlerden ayrışmasına artmasına neden olur (26). Ortamdaki H₂O₂, serbest hem ile reaksiyona girerek heminin yıkımına ve demirinin serbestleşmesine neden olur (27). Ek olarak, ferrilHb'nin H₂O₂ ile reaksiyonu sonucu üretimi artan O₂⁻, hem yıkımının artmasına neden olur (27).

b) Hem ve demir

Demirin gerek serbest formu, gerekse hem veya hemoglobine bağlı formu, son derece reaktif hidroksil radikalleri üreten Haber-Weiss döngüsünde bir Fenton Reaktifi olarak hareket eder (28).

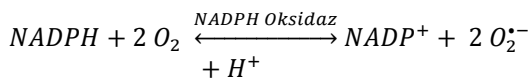


O₂⁻'den farklı olarak, hidroksil radikalleri enzimatik olarak elimine edilemez ve bu nedenle oksidatif hasarlanmaya sebep olur (29). Demir şelatörleri ile serum demir miktarının azaltılması sonucu eritrosit zarlarındaki lipid peroksidasyonunun azalması, ROS artışına bağlı oksidan hasarlanmanın kısmen demire bağlı olduğunu göstermektedir (30).

Hem molekülü, demir içeren hidrofobik bir moleküldür. Serbest hem, membran lipitlerine ve proteinlere etki ederek onların oksidasyonuna neden olabilir (31). Dolaşımdaki hem, LDL'nin oksidasyonuna neden olarak lipid hidroperoksidlerini artırır (32). Bunun sonucu olarak endotel hücrelerinde sitotoksik etkiler görülebilir. Hem ayrıca, nükleer faktörü-κB'yi (NF-κB) aktive etme yeteneğine sahiptir. NF-κB reseptörlere, enzimlere ve transkripsiyon faktörlerine bağlanarak inflamasyonu artırır (33). Dahası, hem molekülü, DNA'yı oksidatif olarak denatüre edebilir, kaspazları ve katepsinleri aktive edebilir, mitokondriyal işlevi bozabilir ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini azaltabilir (22,34).

c) Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidaz

Eritrositlerde ROS'lar enzimatik olarak NADPH oksidaz ile de üretilebilir. NADPH oksidaz, bir elektronu NADPH'den oksijene aktararak süperoksit serbest radikalının üretimini katalize eden bir enzimdir. Bu işlem sırasında O₂ hücre dışından hücre içine taşınırken H⁺ hücre dışına aktarılır (35).



Eritrositlerde NADPH oksidaz aktivitesi Protein kinaz C, Rac GTPaz ve Ca₂⁺ sinyalleri ile düzenlenmekte ve bu aktive TGCβ1 ve endotelin1 sitokinleri ile artırılabilir (35).

Eritrositlerde Oksidatif Strese Bağlı Değişiklikler

a) Fosfolipit asimetrisi, fosfatidilserinlerin sergilenmesi ve eriptoz

Hemoglobinin tam olmayan oksijenasyonu, hemoglobinde yapısal değişiklikler oluşmasına neden olur. Bu olay sadece artmış otooksidasyon sonucu değil, aynı zamanda hemoglobinin hücre membranına bağlanmasından kaynaklanmaktadır (36,37). Bu nedenle, kısmen oksijenli hemoglobin, özellikle kararsız ise, eritrosit membranında üretilen ROS'ların çoğundan sorumludur (38). Hücre zarında bulunan ROS'lar, sitoplazmik antioksidan sisteme kolayca erişemediğinden, mevcut sınırlı membran antioksidanlarını (örneğin, E ve C vitaminleri, glutatyon peroksidaz (Gpx) ve peroksiredoksin (Prx) gibi) hızla alt ederek, membran lipitlerini ve proteinlerini kolayca okside edebilir (38-43). Lipitlerin peroksidasyonu ve proteinlerin oksidasyonu, membran lipid organizasyonunun bozulmasına neden olur (39,44). Eritrosit işlevi için plazma membranı çok önemlidir. Eritrositler, şekil değiştirebilme yeteneği sayesinde küçük kılcal damarlar içinden rahatça geçebilir ve böylece oksijeni dokulara verimli bir şekilde taşıyabilir (45).

Membran fosfolipitlerinin fizyolojik asimetrisinin bozulması, membran yüzeyinde fosfatidilserinin açığa çıkmasına neden olur (46). Fosfatidilserin, makrofajlardaki süpürme reseptörleri tarafından tanınan bir sinyaldir (47). Fosfatidilserinin dış membran yüzeyinde sergilenmesi sonucunda eritrositler makrofajlar tarafından fagositoza uğrar.

Eriptoz, yaşlı eritrositlerde ortaya çıkan bir nevi apoptoz türüdür. Oksidatif stres, hiperosmolarite, enerji tükenmesi, ağır metallere maruz kalma, artan Ca²⁺ konsantrasyonu, kaspazlar ve protein kinaz C (PKC) ve p38 MAPK (mitojenle aktive edilen protein kinaz) gibi çeşitli kinazların bozulmuş aktivitesi veya ksenobiyotikler gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak başlatılabilir (48). Apoptoz gibi, eriptoz da hücre büzülmesi, membran kabarcıklanması, proteazların aktivasyonu ve dış membranda fosfatidilserinlerin açığa çıkması gibi süreçlerle karakterizedir.

b) Hemikrom oluşumu, bant-3 oksidasyonu ve yaşlanma

Üçüncül ve dördüncül yapısı etkilenecek denatüre hale gelmiş hemoglobinler ile fazla miktarda üretilmiş serbest globin zincirleri eritrosit membranına etki ederek yapısal ve işlevsel değişikliklere neden olabilir. Kararsız hemoglobinler oksidasyona uğramaya, denatüre olmaya ve böylece hücre zarında hemikrom şeklinde çökmeye eğilimlidir (49,50). Hemikrom, histidin kompleksi oluşturmuş, daha kararlı demir taşıyan methb formudur.

Hemikromlar, bir transmembran proteini olan bant-3'ün sitoplazmik tarafına bağlanabilirler. Bant-

3 anyon transport proteini, tüm eritrositlerin membranlarında bulunur ve klorürün (Cl^-) bikarbonat (HCO_3^-) ile yer değiştirmesinde görev alır. Hemikromlar, bant-3 proteinine disülfid bağlarıyla bağlanır. Hemikromlarca aktive edilen bant-3 proteinin sitoplazmik bölgesi, tirozin kinazlar ile fosforile olur (49,51). Bu durum bant-3'ün kümelenmesine ve ankirin ile olan bağlantısının bozulmasına yol açar. Bant-3 proteininin hücre iskeletini oluşturan proteinlerden ayrılmasıyla, plazma membranında mikroveziküller oluşur (52,53). Bant-3/hemikrom kümeleri anti-bant-3 antikoları tarafından tanınır. Anti-bant-3 antikoları, bant-3/hemikrom kümeleri için yüksek bir afiniteye sahiptir. Antikolar bağlandıktan sonra, kompleman sistemini aktive ederler ve makrofajların eritrosit fagositozunu tetikler (52,54). Anti-bant-3 antikolarının bağlanması ve kompleman aktivasyonu, yaşlanan eritrositlerin temizlenmesinde önemli rol oynar (52,55). Bant-3 proteinin bir diğer işlevi, glikolitik enzimleri membrana bağlayarak glikoliz ve pentoz fosfat yolu arasındaki glikoz akışını düzenlemektir. Glikolitik enzimlerin, oksitlenmiş bant-3'ten ayrılması, glikolizin aktivasyonuna yol açarken, pentoz fosfat yolunun baskılanmasına, yani NADPH üretiminin azalmasına neden olur (56). NADPH, GSH ve Prx'in önemli bir indirgeyici ajanıdır; NADPH oksidatif strese karşı koruma sağlar (57). Sonuç olarak, NADPH seviyelerindeki azalma, eritrositlerin antioksidan kapasitesini azaltır ve oksidatif stresi daha da şiddetlendirir.

c) Hücre iskeletinde bozulma

Oksidatif stres, sadece hücre membranını değil, aynı zamanda hücre iskelet proteinlerini de etkilemektedir. Beatty Proteini olarak da bilinen Protein 4.1, hücre zarının mekanik stabilitesini sağlamak ve hücrenin şekil değiştirebilme kabiliyetini düzenlemek üzere spektrin ve aktin ile etkileşim içindedir. Oksidatif stres, Protein 4.1'in spektrine bağlanmasını ve spektrin-aktin ilişkisini düzenleme yeteneğini azaltır (58). Spektrin, ROS'ların ana hedefidir. Spektrin oksidasyonu, aktin gibi hücre iskelet proteinlerinin veya protein 4.1 gibi membran ile hücre iskeletini köprüleyen proteinlerin etkileşiminde bozulmaya yol açar (58). Bu olay, membran ve hücre iskeleti arasındaki etkileşimde stabilitenin bozulmasına ve dolayısıyla kırılabilirliğin artmasına neden olur.

Bunlara ek olarak, ROS üretimi ile ilişkili NADPH oksidaz enziminin aktivitesini artıran PKC gibi hücre içi haberciler, aynı zamanda bir membran proteini olan α -Adducin'in fosforilasyonunu da artırır (35,59). α -Adducin'in fosforilasyonu, spektrin'in aktinden ayrılmasına neden olarak hücre iskeletinin stabilitesinin bozulmasına katkıda bulunur.

d) ROS'un bir sinyal molekülü olarak hemolizi tetiklemesi

ROS'lar, sadece oksitleyici moleküller olarak işlev görmekle kalmaz, aynı zamanda protein tiyollerini okside ederek transkripsiyon faktörlerinin, membran kanallarının ve metabolik enzimlerin aktivitesini etkileyebilir ve böylece sinyal yollarına entegre olabilir (60,61). ROS, Kaspaz-3 aktivasyonuna neden olur (62,63). Kaspaz-3, normal olarak, eritropoez sırasında üretilen bir enzimdir. Eritropoetin seviyesi düşük olduğunda hücre iskeleti ve DNA yapısında bulunan GATA-1, Tal-1 ve proteinleri parçalayarak programlanmış hücre ölüm sürecini başlatır (64,65). Kaspaz-3'ün ROS ile aktive olması, bant-3 proteinin sitozolik proteinler ve hücre iskeleti ile ilişkisini bozar (66). Membran yapısının bozulması, fosfatidilserinlerin dış membran yüzeyinde sergilenmesine neden olur (67).

Oksidatif stresin Ca^{2+} ATPaz pompasının inhibisyonuna ve Ca^{2+} geçirgen selektif olmayan katyon kanallarının aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (47,68). Eritrositlerde hücre içi Ca^{2+} artışı kalpain, transglutaminaz-2 ve kaspazların aktivasyonuna yol açarak hücre iskeletindeki proteinlerin parçalanmasına neden olur (69). Buna ilave olarak, artan hücre içi Ca^{2+} , fosfotirozin fosfatazi inhibe ederek bant-3 fosforilasyonunu artırır ve flippaz aktivitesini azaltır (70,71). Flippaz enzimi hücre zarını oluşturan iki yaprakçık arasındaki fosfolipit moleküllerinin hareketine yardımcı olmaktan sorumludur (enine difüzyon veya "flip-flop" geçişi olarak da bilinir). Bant-3 fosforilasyonunun artması ve flippaz aktivitesinin azalması membran yapısının bozulmasına, fosfatidilserinlerin açığa çıkmasına ve sonuçta eritroza neden olur.

Hücre içi Ca^{2+} artışı, Gardos adı verilen kanalın aktivasyonuna, böylece hücre içi K^+ 'ın hücre dışına kaymasına neden olur. Katyon homeostazındaki bu değişiklikler, suyun hücre dışına çıkmasına ve dolayısıyla eritroza ile sonuçlanan hücre büzülmesine yol açar (48,72-74). Oksidatif stresin, K-Cl ko-transporter (KCC) aktivitesini de etkileyebileceği gösterilmiştir (75,76). Artmış KCC aktivitesi, K^+ 'ın, eritrositlerden daha fazla çıkmasına neden olur. K^+ 'ın artan çıkışı, membran boyunca K^+ gradyanını azaltabilir ve membran depolarizasyonuna yol açabilir. Bu durum, Cl^- 'un hücre içine girişine ve sitoplazmanın ozmolaritesinin artmasına, takiben hücre içine su girmesine neden olur. Aşırı deplazmoliz, hücre zarı bütünlüğünü bozar ve eritrositlerin hemolizine neden olur (77). Aşırı oksidatif yaralanma sonucu, eritrositler yaşlanma veya eritroza gibi kontrollü bir mekanizma ile temizlenmeden hemolize uğrayabilir (25).

e) Oksidatif stres ve etkisiz eritropoez

Fazla miktarda eşleşmemiş α -globinlerin varlığında eritropoez bozulur. Bu duruma genetik

hemoglobin yapım bozukluklarında sıkça karşılaşılar (22,78,79). Eşlenmemiş α -globinler, yüksek miktarda ROS üreterek, hemin ve demirin oksidasyonuna ve çökmesine neden olur (22). Daha önce bahsedildiği gibi, bu moleküller, eriptoz ile sonuçlanan bant-3 kümelenmesine ve fosfatidilserinlerin sergilenmesine neden olur (46,52). Hemoglobin yapım bozukluklarında, eriptozunun bir göstergesi olan aktif makrofajlar kemik iliğinde sayıca artmaktadır (80,81) Bu durum oksidatif stresi ve α -globin çökmesini teşvik eden, büyüme farklılaşma faktörü 11 (GDF11) tarafından da indüklenmektedir (82).

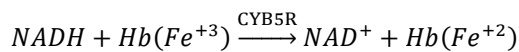
f) Eritroid proliferasyon ve hızlandırılmış farklılaşma

Kemik iliğinde artmış etkisiz eritropoez veya aşırı hemoliz, anemiye yol açabilir. Anemi, doku hipoksisine ve eritropoetin üretiminde artışa neden olur. Bu durum, hızlandırılmış eritroid farklılaşması ve proliferasyonu ile karakterize medüller ve ekstremiteler eritropoeze yol açar (81,83). Eritroid öncüllerinin hızlı çoğalması ve farklılaşması sırasında, aerobik solunumda, dolayısıyla ATP seviyelerinde bir artış olur (84). Bu, Ca^{2+} pompalarının aktivasyonuna ve hücre içi Ca^{2+} seviyesinin artışına neden olur. Hücre içi yüksek Ca^{2+} seviyesi oksidatif fosforilasyonu uyararak ATP'nin daha da artmasına neden olur. ATP, doğrudan veya dolaylı olarak, cAMP veya Ca^{2+} aracılığıyla, PKA, PKB ve PKC gibi birkaç ERK1/2 efektorünü etkinleştirebilir. Aerobik metabolizmanın bir sonucu olarak ROS üretimi artarken, hem doğrudan hem de dolaylı olarak ERK1/2'in fosforilasyonu yoluyla çoğalma ve farklılaşma uyarılır. Eritroid proliferasyonunda ve farklılaşmasındaki artış, hücrelerin metabolik hızlarının artmasına, dolayısıyla hızlı ROS artışıyla giden bir pozitif geri bildirim döngüsüne neden olabilir (84).

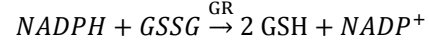
Eritrositlerde Oksidatif Strese Karşı Koruyucu Mekanizmalar

a) Antioksidan enzimler ve moleküller

Eritrositler, mitokondrileri olmadığı için oksidatif fosforilasyon yapamazlar (18). Enerji üretimi için glikoz, anaerobik glikolitik yol ile parçalanır ve sonunda laktat ortaya çıkar. Glikoliz ile üretilen NADH, metHb'nin ana indirgeyici ajanıdır. NADH'ye bağlı, sitokrom b_5 redüktaz (CYB5R, methemoglobin redüktaz) enzimi tarafından katalizlenen reaksiyon ile metHb'deki +3 değerli demir +2 değere dönüştürülür (85). MetHb üretiminin arttığı koşullarda, yüksek NADH talebine bağlı olarak glikolizde artış meydana gelir (86).

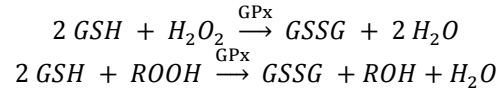


Glikoz, sadece glikoliz yolağında değil, aynı zamanda NADP'nin NADPH'ye indirgendiği pentoz fosfat yolunda da kullanılır (57). Glutatyon redüktaz (GR) enzimi NADPH'ı oksitlenmiş glutatyonun (glutatyon disülfid, GSSG) iki glutatyon (GSH) molekülüne indirgenmesi için kullanır.



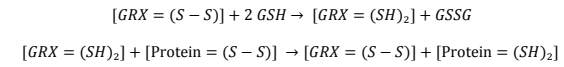
GSH, glutatyon döngüsünün önemli bir antioksidan molekülüdür ve GPx, glutaredoksin (GRX), glutatyon-S-transferaz (GST) gibi birkaç enzim tarafından indirgeyici bir ajan olarak kullanılır (29,87).

GPx'in biyokimyasal işlevi, lipid hidroperoksitlerini (ROOH) onların alkollerine, serbest hidrojen peroksidi de suya indirgemektir.

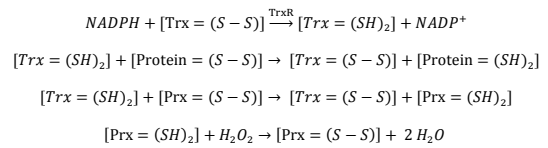


Oksitlenmiş proteinlerdeki sistein kalıntılarını indirgemek için GRX ve Tiyoredoksin (TRx) sistemi olarak adlandırılan iki önemli yol vardır (88).

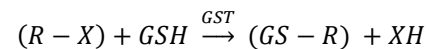
GRX, GR tarafından sağlanan GSH ile non-enzimatik olarak indirgenir. Redükte GRX [$GRX = (SH)_2$], okside proteinlerin sistein kalıntılarını indirgeyerek disülfür bağlarını koparır (87).



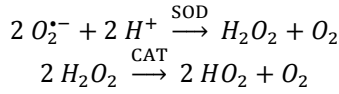
Trx, tiyoredoksin redüktaz (TrxR) enzimi tarafından, NADPH'ın indirgeyici ajan olarak kullanıldığı bir reaksiyon ile indirgenir (25,89). İndirgenmiş Trx'in iki önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan ilki, okside proteinlerin sistein kalıntılarını indirgemek ve diğeri Prx için elektron donörü işlevi görmektir. Prx hidrojen peroksiti ve diğeri hidroperoksitlerin indirgenmesini sağlar.



GST enzimi, elektrofilik ksenobiyotikler (R-X), doğal yollarla üretilmeyen veya organizma içinde bulunması beklenmeyen kimyasal maddelerin genel adı detoksifiye etmek için GSH'yi kullanır (25,90). GST aktivitesi sonucu ksenobiyotikler ile GSH kompleks oluşturur. Böylece ksenobiyotiklerin kritik hücre proteinleri ve nükleik asitlerle etkileşimleri önlenir.



Süperoksit dismutaz (SOD), $O_2^{\cdot-}$ 'i daha az toksik olan H_2O_2 'ye dönüştüren enzimdir. Daha sonra katalaz (CAT), H_2O_2 'yi su ve oksijene nötralize eder (25).



Bunlara ilave olarak, eritrositler, membranlarını oksidatif hasara karşı korumak için, antioksidan vitaminler olan C ve E vitaminlerine büyük miktarda geçirgenlik gösterir (40,43).

b) Eritropoezde sitoprotektif mekanizmalar

ROS'ların varlığında, hem üretim yolağındaki hız sınırlayıcı enzim olan δ -aminolevulinat sentaz-2'nin aktivitesi azalırken, Prx aktivitesi artar (91). Prx esas olarak peroksitleri ve tiyollerini indirgeyen antioksidan bir enzimdir (86). Bununla beraber, bant-3'ü ve bununla ilişkili proteinleri oksidatif hasardan korumak için, bant-3'ün sitoplazmik alanına bağlanarak hücre membranına göç edebilir (8,92,93). Hemikromlar, Prx'in bağlanma bölgelerini kapatarak bu göçü engeller (8). Prx, hemoglobinin katlanarak üç boyutlu hâle gelmesi işleminde moleküler bir şaperonu olarak işlev görürken aynı zamanda hemoglobinin denatürasyonunu önler (94,95). Dahası serbest hemi yüksek afinite ile bağlayarak onun oksidatif etkilerini önler (91). Prx'in, hemoglobin ve karbonik anhidrazdan sonra, eritrosit stoplazmasında en bol bulunan üçüncü protein olması, onun eritrositler için kayda değer önemi olduğunu bir göstergesidir (96).

Eritrositlerde bulunan bir başka şaperon, alfa-hemoglobin stabilize edici proteindir (AHSP). AHSP serbest alfa-globin zincirlerini bağlayarak onların doğal yapılarını korur (97). β -globin yokluğunda ve oksidatif stres varlığında, demirin redoks reaksiyonlarını katalizleyemeyeceği şekilde HbA yapısında değişiklikler meydana getirir (98,99). β -globin sentezinin bozulduğu hemoglobinopatilerde, beraberinde AHSP seviyeleri de azalmışsa, bu durumu daha da kötüleştirir (100).

Eritroid hücreler, bir taraftan eritrosit yönüne nihai farklılaşmayı sağlamak ve aynı zamanda apoptozdan kaçınmak için oksidatif stresin üstesinden gelmelidirler. Eritropoezde, eritroidler olgunlaşırken, hemoglobinizasyon sırasında bazı eritrositlerde apoptoz görülür. Bunun nedeni oksitleyici bir ajan olan demir ve hemin hücre içi konsantrasyonunun aniden artmasıdır (101). ROS artışına bağlı bu ölümler, pentoz fosfat yolu ile üretilen ve önemli bir indirgeyici ajan olan NADPH tarafından büyük oranda engellenir (57,102).

Protein translasyonunun hem ile düzenlenen inhibitörü (HRI) bir başka sitoprotektif mekanizmadır. Hem miktarı azaldığında globin yapımı HRI tarafından baskılanır. Oksidatif stres koşullarında, hem seviyesinden bağımsız olarak da HRI aktivasyonu görülür (103). HRI, ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2α 'yı (eIF2 α) fosforile

ederek, globin translasyonunu inhibe eder. Fosforile eIF2 α , proteotoksiteden kaçınmak için proteinlerin translasyonunu inhibe eder ve aynı zamanda bir stres yanıtı kaskadını başlatmak için ATF4 gibi seçici mRNA'ların translasyonunu artırır (104). HRI/eIF2 α /ATF4 sinyal yolağı eritropoezde, özellikle hemoglobinizasyon aşamasında, oksidatif stresi azaltmak üzere aktif olduğu gösterilmiştir (105). HRI ile başlatılan sinyal yolağı yeterli derecede çalışmadığı durumlarda, etkisiz eritropoez görülür (106).

HRI/eIF2 α /ATF4 yoluna ek olarak, NRF2 ve FOXO3, iyi bilinen bir başka antioksidan koruyucu sinyal yoludur (107,108). Hücre içi hem konsantrasyonu artığında, bir antioksidan transkripsiyon faktörü olan NRF2 sinyal yolunun aktivitesi artar (109). NRF2 sinyal yolu hem yıkımının hız sınırlayıcı enzimi olan hemoksijenaz-1'in (HO-1) ekspresyonunu artırır (110). Oksidatif stres koşullarında, HRI / eIF2 α / ATF4 yolu da HO-1'in ekspresyonunu artırır (105). HRI sadece hem miktarına göre globin sentezini düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda HO-1 ekspresyonunu indükleyerek, hem seviyesini toksik seviyeye ulaşmadan azaltır (105). NRF2 ve ATF4'ün HO-1 ekspresyonunu artırmak üzere etkileşim halinde olduğu görülmektedir (111). Yukarıda bahsedilenlere ek olarak, NRF2 ve HRI/eIF2 α /ATF4 yolu, stres yanıtı sinyalini artıran NADPH kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve GST gibi birkaç hedefe daha sahiptir (104,112).

FOXO3'ün, eritropoezin bir ara aşamasında aktive olduğu ve terminal olgunlaşmaya kadar aktif kaldığı belirlenmiştir. FOXO3, asıl olarak fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/Akt sinyal yolunun kontrolü altındadır (107). Fosforile olmamış, inaktif formdaki FOXO3, çekirdekte bulunur ve hedef genlerin transkripsiyonunun devam etmesini sağlar. Eritropoetin ile PI3K/Akt yolunun aktivasyonu, FOXO3'ün fosforilasyonuna neden olur. Bu fosforilasyon, FOXO3'ün çekirdekten dışlanması ve böylece transkripsiyon aktivitesinin durmasına neden olur. FOXO3 ayrıca, ROS varlığında, küçük GTPaz Ral / JNK yolu ile de aktive olur (113). FOXO3'ün fosforilasyonu DNA hasarını onarmak veya apoptozu indüklemek için hücre döngüsü yavaşlatılır (114–117). Bu dönemde, SOD ve CAT gibi çeşitli antioksidan enzimlerin miktarı artarken, eritroid farklılaşmaya zaman sağlamak için eritroid öncüllerinin çoğalması inhibe olur (107,118,119). FOXO3, eritroid çoğalmayı ve olgunlaşmayı oksidatif stres aracılı bir süreçle senkronize eder. Eritropoezde oksidatif stresin düzenlenmesi için FOXO3 gereklidir (107). Genetik olarak FOXO3 eksikliği etkisiz eritropoeze neden olur (107).

c) Protein kalite kontrol yolları

Eritroid hücreler, protein kalite kontrol yolları (PQC) olarak adlandırılan mekanizmalar yoluyla, zararlı olma potansiyeli olan kararsız proteinleri

etkisizleştirir (120). PQC'nin artmış aktivitesi özellikle alfa-globülinlerin fazlaca arttığı hemoglobinopatilerde oldukça önemlidir (120). Kararsız protein seviyelerinin hücrenin PQC kapasitesini aştığı durumlarda, proteinlerin yanlış katlanması ve birikmesi hücrede toksisiteye ve bunun sonucu olarak etkisiz eritropoeze neden olabilir (121,122).

Eritroid öncülleri, globin seviyelerindeki olası dengesizlikleri, ubiquitin/proteozom sistemi (UPS) aracılı yıkım, otofaji veya ısı şoku şaperonları gibi PQC yollarıyla dengeleyebilir (121–124). Bu yollar, sadece α -globinlerin yıkımını değil, aynı zamanda hücrenin çekirdek atımı işleminden önce sitoplazmasında bulundurduğu gereksiz proteinlerin yıkımını da sağlar (125).

Retikülosit aşamasında GATA-1 tarafından uyarılan otofaji sayesinde mitokondriler ve diğer organeller sitoplazmadan temizlenir (126). α -Globülinlerin fazlaca arttığı hemoglobinopatilerde lizozomlar içinde globin agregatlarının olduğu tespit etmiştir (127). Bu durum makul miktarda α -globinin, UPS yoluyla parçalandığını, daha yüksek miktarların ise çökme eğiliminde olduğunu ve agregom aracılı makro-otofaji yoluyla temizlendiğini göstermektedir (123). Agregomlar, çözünmeyen proteinlerin PQC mekanizmaları ile etkileşime girdiği ve anormal proteinlerin yeniden katlanması, UPS aracılı yıkım veya otofaji için ayrı bir ortam sağlayan dinamik yapılarıdır (128).

SONUÇ

Çeşitli fizyolojik ve metabolik süreçlerde önemli rol oynaması ve canlıdan izole edilmesi diğer hücrelere kıyasla daha kolay olması nedeniyle, eritrositler bilimsel deneylerde sıkça kullanılan bir araç olmuştur. Eritrositlerde oksidatif stres mekanizmalarının ve bu oksidatif stresi alt eden antioksidan sistemlerin neler olduğunu konu eden çalışmalar uzun zamandır popülerliğini korumaktadır. Bu derlemede, daha önce yapılan çalışmalar ışığında, eritrositlerde oksidatif stres oluşumuna neden olan özgül mekanizmalar, oksidatif stresin meydana getirdiği değişiklikler ve oksidatif stresten koruyucu antioksidan sistemlerin neler olduğu kapsamlı şekilde gözden geçirilmiştir.

Özet olarak, hemoglobinin oksidatif denatürasyonu sonucu ortaya çıkan süperoksit radikalleri, bu radikallerin etkisizleştirilmesi sırasında ortaya çıkan hidrojen peroksitler ve yine hidrojen peroksitlerin neden olduğu hemoglobinden methemoglobin ve ferril hemoglobin oluşumuyla sonuçlanan kısır döngü; hemin yapısında bulunan demirin femton reaktifi olarak hidroksil radikalleri üretimine neden olması; hemikrom oluşumuyla sonuçlanan hemoglobin denatürasyonu ve serbest globulin artışı gibi olaylar eritrositlerin fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için önemli bir yapı olan hücre membranına zarar vererek onun

yapısının bozulmasına ve eritrozla sonuçlanan olaylara neden olur. Olgun eritrositte, oksidatif stresten kaynaklanan hasarı en aza indirmek için sitoprotektif mekanizmalar mevcuttur. Hemoglobin ve hem için bir antioksidan enzim ve şaperon olan PRDX2, α -globin için bir şaperon olan AHSP, stres-tepki genlerinin ekspresyonunu düzenleyen bir antioksidan transkripsiyon faktörü olan NRF2, antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artıran ve terminal farklılaşma için önemli olan bir transkripsiyon faktörü olan FOXO3, stres yanıtı kaskatının başlatıcısı ve terminal olgunlaşma için önemli olan protein translyasyon inhibitörü olan HRI / eIF2 α / ATF4 yolu ve PQC olarak bilinen α -globin seviyelerinin dengesi için önemli olan UPS ve otofaji gibi yollar, eritrositlerin temel savunma mekanizmalarına örnek gösterilebilir. Bunlara ek olarak, çeşitli antioksidan enzimler (örneğin SOD, CAT) ve moleküller (örn. GSH, E ve C vitamini), ROS'ları nötralize etmek için eritrositlerde işlev görür.

Eritrositlerde, oksidatif stres ve antioksidan mekanizmalar bir denge içindedir. Dengenin oksidatif stres yönünde bozulması, eritrosit hücrelerinin yapı ve işlevlerini olumsuz etkiler. Bu derlemede tartışılan biyolojik olayların iyi bilinmesi, eritrosit işlev bozukluğuyla giden birçok hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasını kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. Vol. 24, Cellular Signalling. 2012. p. 981–90.
2. Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE. Oxidative stress: An essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev.* 2014;94(2):329–54.
3. Cho KJ, Seo JM, Kim JH. Bioactive lipoxigenase metabolites stimulation of NADPH oxidases and reactive oxygen species. Vol. 32, Molecules and Cells. 2011. p. 1–5.
4. Amer J, Fibach E. Chronic oxidative stress reduces the respiratory burst response of neutrophils from beta-thalassaemia patients. *Br J Haematol.* 2005;129(3):435–41.
5. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, D'Arca D. ROS, Cell Senescence, and Novel Molecular Mechanisms in Aging and Age-Related Diseases. Vol. 2016, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2016.
6. Pandey KB, Rizvi SI. Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(1):2–12.
7. Kanczler JM, Millar TM, Bodamyali T, Blake DR, Stevens CR. Xanthine oxidase mediates cytokine-induced, but not hormone-induced bone resorption. Vol. 37, Free Radical Research. 2003. p. 179–87.
8. De Franceschi L, Bertoldi M, Matte A, Santos Franco S, Pantaleo A, Ferru E, et al. Oxidative stress and β -thalassemic erythroid cells behind the molecular defect. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2013.
9. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Vol. 2017, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017.
10. Tan BL, Norhaizan ME, Liew WPP, Rahman HS. Antioxidant and oxidative stress: A mutual interplay in age-related diseases. Vol. 9, Frontiers in Pharmacology. 2018.

11. Elmas O, Erbas O, Yigiturk G. The efficacy of Aesculus hippocastanum seeds on diabetic nephropathy in a streptozotocin-induced diabetic rat model. *Biomed Pharmacother.* 2016;83:392–6.
12. Gokcimen A, Kocak A, Gulle K, Sutcu R, Elmas O, Caliskan S, et al. The effect of allopurinol on rat liver and spleen tissues in a chronic hyperammonemia animal model. *Saudi Med J.* 2007;28(11):1648–53.
13. Elmas O, Elmas O, Caliskan S. Investigation of the oxidative effect of chronic hyperammonemia on the kidney and the possible protective effect of allopurinol. *Ren Fail.* 2011;33(1):61–5.
14. Elmas O, Elmas O, Aliciguzel Y, Simsek T. The relationship between hypertension and plasma allantoin, uric acid, xanthine oxidase activity and nitrite, and their predictive capacity in severe preeclampsia. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2016;36(1):34–8.
15. Aslan M, Canatan D. Modulation of redox pathways in neutrophils from sickle cell disease patients. *Exp Hematol.* 2008;36(11):1535–44.
16. Diez-Silva M, Dao M, Han J, Lim C-T, Suresh S. Shape and Biomechanical Characteristics of Human Red Blood Cells in Health and Disease. *MRS Bull.* 2010;35(5):382–8.
17. Shah S, Huang X, Cheng L. Concise Review: Stem Cell-Based Approaches to Red Blood Cell Production for Transfusion. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(3):346–55.
18. Matteucci E, Giampietro O. Electron Pathways through Erythrocyte Plasma Membrane in Human Physiology and Pathology: Potential Redox Biomarker? *Biomark Insights.* 2007;2:117727190700200.
19. Farid Y, Lecat P. *Biochemistry, Hemoglobin Synthesis* [Internet]. StatPearls. 2019.
20. Pascual-Ahuir A, Manzanares-Estredes S, Proft M. Pro- and Antioxidant Functions of the Peroxisome-Mitochondria Connection and Its Impact on Aging and Disease. Vol. 2017, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017.
21. Umbreit J. Methemoglobin - It's not just blue: A concise review. Vol. 82, *American Journal of Hematology.* 2007. p. 134–44.
22. Rifkind JM, Mohanty JG, Nagababu E. The pathophysiology of extracellular hemoglobin associated with enhanced oxidative reactions. Vol. 6, *Frontiers in Physiology.* 2015.
23. Kanas T, Acker JP. Biopreservation of red blood cells - The struggle with hemoglobin oxidation. Vol. 277, *FEBS Journal.* 2010. p. 343–56.
24. Simoni J, Simoni G, Lox CD, Feola M. Reaction of human endothelial cells to bovine hemoglobin solutions and tumor necrosis factor. *Artif Cells, Blood Substitutes, Biotechnol.* 1994;22(3):777–87.
25. Van Zwieten R, Verhoeven AJ, Roos D. Inborn defects in the antioxidant systems of human red blood cells. Vol. 67, *Free Radical Biology and Medicine.* 2014. p. 377–86.
26. Bunn HF, Jandl JH. Exchange of heme among hemoglobins and between hemoglobin and albumin. *J Biol Chem.* 1968;243(3):465–75.
27. Nagababu E, Rifkind JM. Formation of fluorescent heme degradation products during the oxidation of hemoglobin by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;247(3):592–6.
28. Sadrzadeh SMH, Graf E, Panter SS, Hallaway PE, Eaton JW. Hemoglobin. A biologic Fenton reagent. *J Biol Chem.* 1984;259(23):14354–6.
29. Reiter RJ, Melchiorri D, Sewerynek E, Poeggeler B, Barlow- Walden L, Chuang J, et al. A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *J Pineal Res.* 1995;18(1):1–11.
30. Shalev O, Repka T, Goldfarb A, Grinberg L, Abrahamov A, Olivieri NF, et al. Deferiprone (L1) chelates pathologic iron deposits from membranes of intact thalassemic and sickle red blood cells both in vitro and in vivo. *Blood.* 1995;86(5):2008–13.
31. Balla J, Jacob HS, Balla G, Nath K, Eaton JW, Vercellotti GM. Endothelial-cell heme uptake from heme proteins: Induction of sensitization and desensitization to oxidant damage. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(20):9285–9.
32. Jeney V, Balla J, Yachie A, Varga Z, Vercellotti GM, Eaton JW, et al. Pro-oxidant and cytotoxic effects of circulating heme. *Blood.* 2002;100(3):879–87.
33. Wagener FADTG, Feldman E, De Witte T, Abraham NG. Heme Induces the Expression of Adhesion Molecules ICAM-1, VCAM-1, and E Selectin in Vascular Endothelial Cells. *Exp Biol Med.* 1997;216(3):456–63.
34. Tracz MJ, Alam J, Nath KA. Physiology and pathophysiology of heme: Implications for kidney disease. Vol. 18, *Journal of the American Society of Nephrology.* 2007. p. 414–20.
35. George A, Pushkaran S, Konstantinidis DG, Koochaki S, Malik P, Mohandas N, et al. Erythrocyte NADPH oxidase activity modulated by Rac GTPases, PKC, and plasma cytokines contributes to oxidative stress in sickle cell disease. *Blood.* 2013;121(11):2099–107.
36. Balagopalakrishna C, Manoharan PT, Abugo OO, Rifkind JM. Production of superoxide from hemoglobin-bound oxygen under hypoxic conditions. *Biochemistry.* 1996;35(20):6393–8.
37. Cao Z, Bell JB, Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Nitrite enhances RBC hypoxic ATP synthesis and the release of ATP into the vasculature: A new mechanism for nitrite-induced vasodilation. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2009;297(4):1494–503.
38. Mohanty JG, Nagababu E, Rifkind JM. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. Vol. 5 FEB, *Frontiers in Physiology.* 2014.
39. Barodka VM, Nagababu E, Mohanty JG, Nyhan D, Berkowitz DE, Rifkind JM, et al. New insights provided by a comparison of impaired deformability with erythrocyte oxidative stress for sickle cell disease. *Blood Cells, Mol Dis.* 2014;52(4):230–5.
40. May JM. Ascorbate function and metabolism in the human erythrocyte. Vol. 3, *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library.* 1998.
41. Nagababu E, Chrest FJ, Rifkind JM. Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: The protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj.* 2003;1620(1–3):211–7.
42. Nagababu E, Mohanty JG, Friedman JS, Rifkind JM. Role of peroxiredoxin-2 in protecting RBCs from hydrogen peroxide-induced oxidative stress. *Free Radic Res.* 2013;47(3):164–71.
43. Clemens MR, Waller HD. Lipid peroxidation in erythrocytes. *Chem Phys Lipids.* 1987;45(2–4):251–68.
44. Kuypers FA, de Jong K. The role of phosphatidylserine in recognition and removal of erythrocytes. Vol. 50, *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France).* 2004. p. 147–58.
45. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. Biophysical aspects of blood flow in the microvasculature. Vol. 32, *Cardiovascular Research.* 1996. p. 654–67.
46. Ibrahim HA, Fouda MI, Yahya RS, Abousamra NK, Abd Elazim RA. Erythrocyte phosphatidylserine exposure in β -thalassemia. *Lab Hematol.* 2014;20(2):9–14.
47. Kiefer CR, Snyder LM. Oxidation and erythrocyte senescence. *Curr Opin Hematol.* 2000;7(2):113–6.
48. Lang E, Lang F. Mechanisms and pathophysiological significance of eryptosis, the suicidal erythrocyte death. Vol. 39, *Seminars in Cell and Developmental Biology.* 2015. p. 35–42.
49. Pantaleo A, Giribaldi G, Mannu F, Arese P, Turrini F. Naturally occurring anti-band 3 antibodies and red blood cell removal under physiological and pathological conditions. Vol. 7, *Autoimmunity Reviews.* 2008. p. 457–62.
50. Rachmilewitz EA, Weizer-Stern O, Adamsky K, Amariglio N, Rechavi G, Breda L, et al. Role of iron in inducing oxidative stress in thalassemia: Can it be prevented by inhibition of absorption and by antioxidants? In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2005. p. 118–23.
51. Bordin L, Brunati AM, Donella-Deana A, Baggio B, Toninello A, Clari G. Band 3 is an anchor protein and a target for SHP-2 tyrosine phosphatase in human erythrocytes. *Blood.* 2002;100(1):276–82.

52. Mannu F, Arese P, Cappellini MD, Fiorelli G, Cappadoro M, Giribaldi G, et al. Role of hemichrome binding to erythrocyte membrane in the generation of band-3 alterations in β -thalassemia intermedia erythrocytes. *Blood*. 1995;86(5):2014–20.
53. Ferru E, Giger K, Pantaleo A, Campanella E, Grey J, Ritchie K, et al. Regulation of membrane-cytoskeletal interactions by tyrosine phosphorylation of erythrocyte band 3. *Blood*. 2011;117(22):5998–6006.
54. Lutz HU, Nater M, Stammli P. Naturally occurring anti-band 3 antibodies have a unique affinity for C3. *Immunology [Internet]*. 1993;80(2):191–6.
55. Kannan R, Labotka R, Low PS. Isolation and characterization of the hemichrome-stabilized membrane protein aggregates from sickle erythrocytes. Major site of autologous antibody binding. *J Biol Chem*. 1988;263(27):13766–73.
56. Harrison ML, Rathinavelu P, Arese P, Geahlen RL, Low PS. Role of band 3 tyrosine phosphorylation in the regulation of erythrocyte glycolysis. *J Biol Chem*. 1991;266(7):4106–11.
57. Beutler E. Red cell metabolism. A. Defects not causing hemolytic disease. B. Environmental modification. *Biochimie*. 1972;54(5–6):759–64.
58. Shinar E, Rachmilewitz EA, Lux SE. Differing erythrocyte membrane skeletal protein defects in alpha and beta thalassemia. *J Clin Invest*. 1989;83(2):404–10.
59. George A, Pushkaran S, Li L, An X, Zheng Y, Mohandas N, et al. Altered phosphorylation of cytoskeleton proteins in sickle red blood cells: The role of protein kinase C, Rac GTPases, and reactive oxygen species. *Blood Cells, Mol Dis*. 2010;45(1):41–5.
60. Leonard SS, Harris GK, Shi X. Metal-induced oxidative stress and signal transduction. Vol. 37, *Free Radical Biology and Medicine*. 2004. p. 1921–42.
61. Omura T. Heme-thiolate proteins. Vol. 338, *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2005. p. 404–9.
62. Matarrese P, Straface E, Pietraforte D, Gambardella L, Vona R, Maccaglia A, et al. Peroxynitrite induces senescence and apoptosis of red blood cells through the activation of aspartyl and cysteinyl proteases. *FASEB J*. 2005;19(3):1–27.
63. Clementi ME, Giardina B, Colucci D, Galtieri A, Misiti F. Amyloid-beta peptide affects the oxygen dependence of erythrocyte metabolism: A role for caspase 3. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39(4):727–35.
64. Zeuner A, Eramo A, Testa U, Felli N, Pelosi E, Mariani G, et al. Control of erythroid cell production via caspase-mediated cleavage of transcription factor SCL/Tal-1. Vol. 10, *Cell Death and Differentiation*. 2003. p. 905–13.
65. De Maria R, Zeuner A, Eramo A, Domenichelli C, Bonci D, Grignani F, et al. Negative regulation of erythropoiesis by caspase-mediated cleavage of GATA-1. *Nature*. 1999;401(6752):489–93.
66. Mandal D, Baudin-Creuz V, Bhattacharyya A, Pathak S, Delaunay J, Kundu M, et al. Caspase 3-mediated Proteolysis of the N-terminal Cytoplasmic Domain of the Human Erythroid Anion Exchanger 1 (Band 3). *J Biol Chem*. 2003;278(52):52551–8.
67. Mandal D, Mazumder A, Das P, Kundu M, Basu J. Fas-, caspase 8-, and caspase 3-dependent signaling regulates the activity of the aminophospholipid translocase and phosphatidylserine externalization in human erythrocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(47):39460–7.
68. Föller M, Harris IS, Elia A, John R, Lang F, Kavanagh TJ, et al. Functional significance of glutamate-cysteine ligase modifier for erythrocyte survival in vitro and in vivo. *Cell Death Differ*. 2013;20(10):1350–8.
69. Redding GS, Record DM, Raess BU. Calcium-Stressed Erythrocyte Membrane Structure and Function for Assessing Glipizide Effects on Transglutaminase Activation. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1991;196(1):76–82.
70. Zipser Y, Piade A, Barbul A, Korenstein R, Kosower NS. Ca^{2+} promotes erythrocyte band 3 tyrosine phosphorylation via dissociation of phosphotyrosine phosphatase from band 3. *Biochem J*. 2002;368(1):137–44.
71. Burger P, Kostova E, Bloem E, Hilarius-Stokman P, Meijer AB, van den Berg TK, et al. Potassium leakage primes stored erythrocytes for phosphatidylserine exposure and shedding of pro-coagulant vesicles. *Br J Haematol*. 2013;160(3):377–86.
72. Ney PA, Christopher MM, Hebbel RP. Synergistic effects of oxidation and deformation on erythrocyte monovalent cation leak. *Blood*. 1990;75(5):1192–8.
73. Willekens FLA, Werre JM, Groenen-Döpp YAM, Roerdinkholder-Stoelwinder B, De Pauw B, Bosman GJCGM. Erythrocyte vesiculation: A self-protective mechanism? *Br J Haematol*. 2008;141(4):549–56.
74. Barodka V, Mohanty JG, Mustafa AK, Santhanam L, Nyhan A, Bhunia AK, et al. Nitroprusside inhibits calcium-induced impairment of red blood cell deformability. *Transfusion*. 2014;54(2):434–44.
75. Olivieri O, De Franceschi L, Cappellini MD, Girelli D, Corrocher R, Brugnara C. Oxidative damage and erythrocyte membrane transport abnormalities in thalassemias. *Blood*. 1994;84(1):315–20.
76. De Franceschi L, Ronzoni L, Cappellini MD, Cimmino F, Siciliano A, Alper SL, et al. K-CL co-transport plays an important role in normal and β thalassemic erythropoiesis. *Haematologica*. 2007;92(10):1319–26.
77. Lang F, Busch GL, Ritter M, Völkl H, Waldegger S, Gulbins E, et al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Vol. 78, *Physiological Reviews*. 1998. p. 247–306.
78. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Cruz Moura I, Courtois G, Hermine O. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Sci World J*. 2013;2013.
79. Blouin MJ, De Paepe ME, Trudel M. Altered hematopoiesis in murine sickle cell disease. *Blood*. 1999;94(4):1451–9.
80. Angelucci E, Bai H, Centis F, Bafti MS, Lucarelli G, Ma L, et al. Enhanced macrophagic attack on β -thalassemia major erythroid precursors. *Haematologica*. 2002;87(6):578–83.
81. Centis F, Tabellini L, Lucarelli G, Buffi O, Tonucci P, Persini B, et al. The importance of erythroid expansion in determining the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with β -thalassemia major. *Blood*. 2000;96(10):3624–9.
82. Dussiot M, Maciel TT, Fricot A, Chartier C, Negre O, Veiga J, et al. An activin receptor IIA ligand trap corrects ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Nat Med*. 2014;20(4):398–407.
83. Mathias LA, Fisher TC, Zeng L, Meiselman HJ, Weinberg KI, Hiti AL, et al. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia major is due to apoptosis at the polychromatophilic normoblast stage. *Exp Hematol*. 2000;28(12):1343–53.
84. Leechareonkiat A, Wannatung T, Lithanatudom P, Svasti S, Fuchareon S, Chokchaichamnankit D, et al. Increased oxidative metabolism is associated with erythroid precursor expansion in β 0-thalassaemia/Hb E disease. *Blood Cells, Mol Dis*. 2011;47(3):143–57.
85. Percy MJ, Lappin TR. Recessive congenital methaemoglobinemia: Cytochrome b5 reductase deficiency. *Br J Haematol*. 2008;141(3):298–308.
86. Ogasawara Y, Funakoshi M, Ishii K. Glucose metabolism is accelerated by exposure to t-butylhydroperoxide during NADH consumption in human erythrocytes. *Blood Cells, Mol Dis*. 2008;41(3):237–43.
87. Begas P, Liedgens L, Moseler A, Meyer AJ, Deponte M. Glutaredoxin catalysis requires two distinct glutathione interaction sites. *Nat Commun*. 2017;8.
88. Hanschmann EM, Godoy JR, Berndt C, Hudemann C, Lillig CH. Thioredoxins, glutaredoxins, and peroxiredoxins-molecular mechanisms and health significance: From cofactors to antioxidants to redox signaling. Vol. 19, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2013. p. 1539–605.
89. Arnér ESJ, Holmgren A. Physiological functions of thioredoxin and thioredoxin reductase. Vol. 267, *European Journal of Biochemistry*. 2000. p. 6102–9.
90. Mannervik B. The enzymes of glutathione metabolism: an overview. Vol. 15, *Biochemical Society transactions*. 1987. p. 717–8.
91. de Franceschi L, Bertoldi M, de Falco L, Franco SS, Ronzoni L, Turrini F, et al. Oxidative stress modulates heme synthesis and induces peroxiredoxin-2 as a novel cytoprotective

- response in β -thalassemic erythropoiesis. *Haematologica*. 2011;96(11):1595–604.
92. Matte A, Bertoldi M, Mohandas N, An X, Bugatti A, Brunati AM, et al. Membrane association of peroxiredoxin-2 in red cells is mediated by the N-terminal cytoplasmic domain of band 3. *Free Radic Biol Med*. 2013;55:27–35.
93. Perrotta S, Borriello A, Scaloni A, De Franceschi L, Brunati AM, Turrini F, et al. The N-terminal 11 amino acids of human erythrocyte band 3 are critical for aldolase binding and protein phosphorylation: Implications for band 3 function. *Blood*. 2005;106(13):4359–65.
94. Low FM, Hampton MB, Winterbourn CC. Peroxiredoxin 2 and peroxide metabolism in the erythrocyte. Vol. 10, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2008. p. 1621–9.
95. Stuhlmeier KM, Kao JJ, Wallbrandt P, Lindberg M, Hammarström B, Broell H, et al. Antioxidant protein 2 prevents methemoglobin formation in erythrocyte hemolysates. *Eur J Biochem*. 2003;270(2):334–41.
96. Harper VM, Oh JY, Stapley R, Marques MB, Wilson L, Barnes S, et al. Peroxiredoxin-2 recycling is inhibited during erythrocyte storage. *Antioxidants Redox Signal*. 2015;22(4):294–307.
97. Yu X, Kong Y, Dore LC, Abdulmalik O, Katein AM, Zhou S, et al. An erythroid chaperone that facilitates folding of α -globin subunits for hemoglobin synthesis. *J Clin Invest*. 2007;117(7):1856–65.
98. Zhou S, Olson JS, Fabian M, Weiss MJ, Gow AJ. Biochemical fates of α hemoglobin bound to α hemoglobin-stabilizing protein AHSP. *J Biol Chem*. 2006;281(43):32611–8.
99. Feng L, Zhou S, Gu L, Gell DA, Mackay JP, Weiss MJ, et al. Structure of oxidized α -haemoglobin bound to AHSP reveals a protective mechanism for haem. *Nature*. 2005;435(7042):697–701.
100. Kong Y, Zhou S, Kihm AJ, Katein AM, Yu X, Gell DA, et al. Loss of α -hemoglobin-stabilizing protein impairs erythropoiesis and exacerbates β -thalassemia. *J Clin Invest*. 2004;114(10):1457–66.
101. Ghaffari S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. Vol. 10, *Antioxidants and Redox Signaling*. 2008. p. 1923–40.
102. Paglialunga F, Fico A, Iaccarino I, Notaro R, Luzzatto L, Martini G, et al. G6PD is indispensable for erythropoiesis after the embryonic-adult hemoglobin switch. *Blood*. 2004;104(10):3148–52.
103. Lu L, Han A-P, Chen J-J. Translation Initiation Control by Heme-Regulated Eukaryotic Initiation Factor 2 α Kinase in Erythroid Cells under Cytoplasmic Stresses. *Mol Cell Biol*. 2001;21(23):7971–80.
104. Harding HP, Zhang Y, Zeng H, Novoa I, Lu PD, Calfon M, et al. An integrated stress response regulates amino acid metabolism and resistance to oxidative stress. *Mol Cell*. 2003;11(3):619–33.
105. Suragani RNV, Zachariah RS, Velazquez JG, Liu S, Sun CW, Townes TM, et al. Heme-regulated eIF2 α kinase activated Atf4 signaling pathway in oxidative stress and erythropoiesis. *Blood*. 2012;119(22):5276–84.
106. Han AP, Fleming MD, Chen JJ. Heme-regulated eIF2 α kinase modifies the phenotypic severity of murine models of erythropoietic protoporphyria and β -thalassemia. *J Clin Invest*. 2005;115(6):1562–70.
107. Marinkovic D, Zhang X, Yalcin S, Luciano JP, Brugnara C, Huber T, et al. Foxo3 is required for the regulation of oxidative stress in erythropoiesis. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2133–44.
108. Kawatani Y, Suzuki T, Shimizu R, Kelly VP, Yamamoto M. Nrf2 and selenoproteins are essential for maintaining oxidative homeostasis in erythrocytes and protecting against hemolytic anemia. *Blood*. 2011;117(3):986–96.
109. Alam J, Killeen E, Gong P, Naquin R, Hu B, Stewart D, et al. Heme activates the heme oxygenase-1 gene in renal epithelial cells by stabilizing Nrf2. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2003;284(4):53–4.
110. Kitamuro T, Takahashi K, Ogawa K, Udono-Fujimori R, Takeda K, Furuyama K, et al. Bach1 functions as a hypoxia-inducible repressor for the heme oxygenase-1 gene in human cells. *J Biol Chem*. 2003;278(11):9125–33.
111. He CH, Gong P, Hu B, Stewart D, Choi ME, Choi AMK, et al. Identification of activating transcription factor 4 (ATF4) as an Nrf2-interacting protein. Implication for heme oxygenase-1 gene regulation. *J Biol Chem*. 2001;276(24):20858–65.
112. Owusu-Ansah A, Choi SH, Petrosiute A, Letterio JJ, Huang AYC. Triterpenoid inducers of Nrf2 signaling as potential therapeutic agents in sickle cell disease: a review. Vol. 9, *Frontiers of Medicine*. 2015. p. 46–56.
113. Essers MAG, Weijzen S, De Vries-Smits AMM, Saarloos I, De Ruiter ND, Bos JL, et al. FOXO transcription factor activation by oxidative stress mediated by the small GTPase Ral and JNK. *EMBO J*. 2004;23(24):4802–12.
114. Martinez-Gac L, Marques M, Garcia Z, Campanero MR, Carrera AC. Control of Cyclin G2 mRNA Expression by Forkhead Transcription Factors: Novel Mechanism for Cell Cycle Control by Phosphoinositide 3-Kinase and Forkhead. *Mol Cell Biol*. 2004;24(5):2181–9.
115. Tran H, Brunet A, Grenier JM, Datta SR, Fornace AJ, DiStefano PS, et al. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science* (80-). 2002;296(5567):530–4.
116. Dijkers PF, Medema RH, Pals C, Banerji L, Thomas NSB, Lam EW-F, et al. Forkhead Transcription Factor FKHR-L1 Modulates Cytokine-Dependent Transcriptional Regulation of p27KIP1. *Mol Cell Biol*. 2000;20(24):9138–48.
117. Ghaffari S, Jagani Z, Kitidis C, Lodish HF, Khosravi-Far R. Cytokines and BCR-ABL mediate suppression of TRAIL-induced apoptosis through inhibition of forkhead FOXO3a transcription factor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(11):6523–8.
118. Nemoto S, Finkel T. Redox regulation of forkhead proteins through a p66shc-dependent signaling pathway. *Science* (80-). 2002;295(5564):2450–2.
119. Kops GJPL, Dansen TB, Polderman PE, Saarloos I, Wirtz KWA, Coffey PJ, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature*. 2002;419(6904):316–21.
120. Khandros E, Weiss MJ. Protein quality control during erythropoiesis and hemoglobin synthesis. Vol. 24, *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010. p. 1071–88.
121. Shaeffer JR. ATP-dependent proteolysis of hemoglobin α chains in β -thalassemic hemolysates is ubiquitin-dependent. *J Biol Chem*. 1988;263(27):13663–9.
122. Vettore L, de Matteis MC, di Lorio EE, Winterhalter KH. Erythrocytic proteases: Preferential degradation of alpha hemoglobin chains. *Acta Haematol*. 1983;70(1):35–42.
123. Khandros E, Thom CS, D'Souza J, Weiss MJ. Integrated protein quality-control pathways regulate free α -globin in murine β -thalassemia. *Blood*. 2012;119(22):5265–75.
124. Braverman AS, Lester D. Evidence for increased proteolysis in intact β thalassemia erythroid cells. *Hemoglobin*. 1981;5(6):549–64.
125. Etlinger JD, Goldberg AL. A soluble ATP dependent proteolytic system responsible for the degradation of abnormal proteins in reticulocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977;74(1):54–8.
126. Kang Y-A, Sanalkumar R, O'Geen H, Linnemann AK, Chang C-J, Bouhassira EE, et al. Autophagy Driven by a Master Regulator of Hematopoiesis. *Mol Cell Biol*. 2012;32(1):226–39.
127. Wickramasinghe SN, Bush V. Observations on the Ultrastructure of Erythropoietic Cells and Reticulum Cells in the Bone Marrow of Patients with Homozygous β -Thalassaemia. *Br J Haematol*. 1975;30(4):395–9.
128. Kopito RR. Aggresomes, inclusion bodies and protein aggregation. Vol. 10, *Trends in Cell Biology*. 2000. p. 524–30.

YAYIN HAKKI DEVİR FORMU COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT

Makale Başlığı / Manuscript Title

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

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

Yazışmadan Sorumlu Yazar / Corresponding Author

İmza / Signature

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

Adı Soyadı / Full Name

Tarih / Date

İmza / Signature

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

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

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

muglatipdergisi@mu.edu.tr

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

48000/Menteşe/MUĞLA/TURKEY

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