



Balıkesir Medical Journal

Volume 5 Number 1 FEBRUARY 2021

ISSN 2564-6664

Tonsillektomi Vakalarında Malignite Oranı: Geriye Yönelik Analiz

Malignancy Rate In Tonsilectomy Cases: Retrospective Analysis

Emine Zeynep Tarini¹, Leymune Parlak²

¹SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Şanlıurfa
e-posta: eztarini@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-9874-5104

²SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Şanlıurfa
e-posta: leymune_38@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-5503-3067

Atıf İçin: Emine Zeynep TARİNİ,
Tonsillektomi Vakalarında
Malignite Oranı: Geriye Yönelik
Analiz, Balıkesir Medical
Journal, 2021;5(1):1-8

Başvuru Tarihi: 23.12.2020
Kabul Tarihi: 01.02.2021
Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:
Emine Zeynep TARİNİ,
SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji, Şanlıurfa
e-posta: eztarini@hotmail.com

Öz

Amaç: Çalışmamızda, bölümümüzde patolojik olarak değerlendirilen tonsillektomi materyallerindeki histopatolojik tanı dağılımını ve bunların arasındaki malign lezyonların oranını literatüre sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Şubat 2011 ile Şubat 2019 tarihleri arasında SBÜ Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi patoloji laboratuvarında değerlendirilen 1229 tonsillektomi olgusu alındı. Olguların patoloji raporları ve hemotoksilen & eozin boyalı lamalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Olguların 557(%45,33)'si kadın, 672(%54,67)'si erkekti. Yaşları 2 ile 76 arasında değişmekteydi. Olguların 1184' ini reaktif lenfoid hiperplazi, 22'sini aktivasyon bulguları (kriptit) gösteren kronik tonsillit, 9'unu skuamöz papillom, 5'ini keratinöz kist, 2'sini lenfoma, 2'sini kazeifikasyon nekrozlu granümatöz iltihap, 1'ini epidermal kist, 1'ini fibroepitelyal polip, 1'ini lenfoid papiller hiperplazi, 1'ini lenfanjiom ve 1'ini de skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktaydı. Reaktif lenfoid hiperplazi vakalarının 118'inde aktinomices sülfürleri, bir tanesinde fungal sporlar görüldü.

Sonuç: Tonsilla palatina waldeyer halkasında yer alır ve orofarenkste lokalizedir. Dokunun serbest yüzeyi çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Subepitelyal alanda follikül yapıları oluşturmuş lenfoid hücreler mevcuttur. Tonsillektomi, çocuklarda en sık yapılan ameliyatlarda olmakla birlikte erişkinlerde daha az oranda yapılmaktadır. Tonsilla palatinada en sık benign lezyonlara rastlanmaktadır. Lezyonlar arasında en sık lenfoid folliküler hiperplazi, kriptit bulguları gösteren kronik tonsillit, granümatöz lezyonlar, kistik oluşumlara rastlanır. Daha az sıklıkla polipoid lezyonlar, fibröz interstisyel reaksiyonlar, lenfoid neoplazmlar ve çok nadiren de epitelyal malign neoplazmlar görülebilmektedir. Primer tonsil maligniteleri tüm malignitelerin %2'sini oluştururlar. Malign tümörlerden en sık skuamöz hücreli karsinom görülür. Malign lezyonlar nadiren görüldü de eksizyon sonrası histopatolojik inceleme ve tedavi planlaması yapılmaz ise sürpriz sonuçlarla karşılaşabileceği için tonsillektomi materyallerinin patolojik incelemesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tonsilla palatina, Tonsillektomi, Hiperplazi

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to present the histopathological diagnosis distribution in tonsilectomy materials evaluated pathologically in our department and the rate of malignant lesions among them in the literature.

Materials and Methods: The study included 1229 tonsilectomy cases evaluated in the pathology laboratory of the SBU Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Training and Research Hospital between February 2011 and February 2019. Pathology reports of the cases and hemotoxylin & eosin stained slides were evaluated retrospectively.

Results: A total of 557 (45.33%) of the cases were female and 672 (54.67%) were male. Their age ranged from 2 to 76. 1184 of the cases were reactive lymphoid hyperplasia, 22 were chronic tonsillitis with activation signs (cryptitis), 9 were squamous papilloma, 5 were keratinous cysts, 2 were lymphoma, 2 were granulomatous inflammation with caseous necrosis, 1 was epidermal cyst, 1 was fibroepithelial polyp, 1 was lymphoid papillary hyperplasia, 1 was lymphangioma and 1 was squamous cell carcinoma. Actinomyces sulfides were seen in 118 of the reactive lymphoid hyperplasia cases, and fungal spores were seen in one.

Conclusion: Tonsilla palatina is in the waldeyer ring and localized in the oropharynx. The free surface of the tissue is covered with squamous epithelium. There are lymphoid cells in the subepithelial area that have formed follicle structures. Tonsilectomy is one of the most common operations performed in children, but it is less frequently performed in adults. Benign lesions of the tonsilla palatina are common. Lymphoid follicular hyperplasia (reactive lymphoid hyperplasia), chronic tonsillitis with cryptitis, granulomatous lesions and cystic formations are the most common among benign lesions. Less commonly, polypoid lesions, fibrous interstitial reactions, lymphoid neoplasms, and very rarely epithelial malignant neoplasms can be seen. Primary tonsillar malignancies constitute 2% of all malignancies. Among malignancies, squamous cell carcinoma is the most common malignant epithelial tumor. Malignant lesions are seen in a small number, but if histopathological examination is not performed, it is recommended that all tonsilectomy materials be examined since there may be surprising results.

Keywords: Tonsilla palatina, Tonsilectomy, Hyperplasia

GİRİŞ

Servikal lokalizasyonlu tonsilla palatina'nın gelişimi intrauterin dönemin on ikinci haftasında başlar. İkinci ve üçüncü farengeal arkuslar arasında yer alan ikinci faringeal cebin endoderminden köken alır. Aktif gelişimi fetal hayatın 14. haftasında tonsiller fossa mukozasının altında bulunan ve mononükleer hücrelerden oluşan mezenkim aracılığıyla oluşur. Mezenkimal yapı lenfoid dokuya farklılaşarak tonsiller dokuya dönüşür. Kriptler yüzey epitelinin komşu bağ dokuya invajinasyonu sonucunda oluşur¹. Tonsilla palatinanın serbest yüzeyi çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Doku yapısında bulunan müköz bezlerin, sayıları 10-15 arasında değişen, kriptleri epitelize yüzeye duktuslar aracılığıyla açılır. Tonsilla palatinada folliküller içinde sınırlandırılan lenfoid dokular, lenfositlerin aktivitesini sağlar. Tonsiller dokunun %50-65'ni B lenfositler, %40'ını T lenfositler ve yaklaşık olarak %3' ünü matür plazma hücreleri oluşturur (2).

Waldeyer halkası; nazofarengeal, tubal, lingual, palatin tonsiller, lateral farengeal bandlar, posterior farengeal duvar ve larengeal ventriküllerdeki soliter lenf nodlarından meydana gelir. Tonsilla palatina, waldeyer halkasının en büyük lenfoid dokusudur³. Lingual ve farengeal tonsillerin aksine palatin tonsil, kendisine kompakt bir yapı kazandıran fibröz bir kapsüle sahiptir. Doku 5-6 yaşlarında hiperplazik olup pubertede en büyük hacmine ulaşır ve ileri yaşlarda atrofiye uğrar (4, 5).

Tonsillektomi operasyonu çocukluk çağı ameliyatları arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Erişkinlerde çocuklarla kıyaslandığında oldukça nadir yapılan bir cerrahi operasyondur (6).

Tonsillektomi materyallerinin çoğunluğu benign lezyonlardan oluşmaktadır¹. Malign lezyonlar daha az sıklıkla görülmekle birlikte en sık karşılaşılan malign epitelyal tümör skuamöz hücreli karsinom, en sık lenfoid neoplazm ise non-hodgkin lenfomadır (7).

Çalışmamızda daha önceden makroskopik ve mikroskopik olarak değerlendirilen tonsillektomi materyallerinde tespit edilen histopatolojik tanı tiplerini ve bunların için-deki malign lezyonların dağılımını saptamayı ve sonuçlarımızı literatüre sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

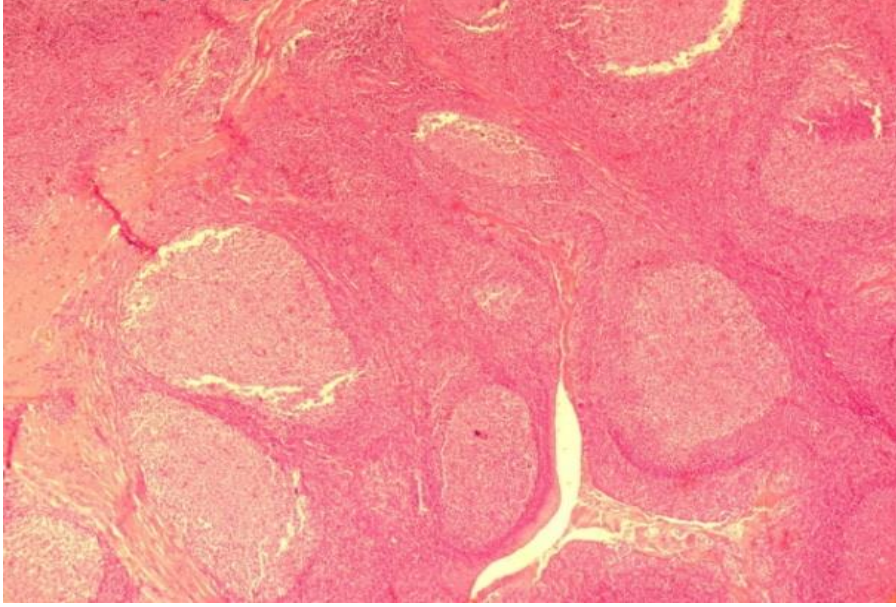
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarına Şubat 2011 ile Şubat 2019 yılları arasında herhangi bir nedenle gönderilen 1229 adet tonsillektomi olgusu çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet ve histopatolojik tanıları belirlendi. Vakaların patoloji raporları, hemotoksilen&ezin ve immünohistokimyasal boyalı lamları retrospektif olarak değerlendirilerek tanı doğrulaması yapıldı. Vakalarda klinik olarak malignite şüphesinin varlığı ile operasyon sonrası histopatolojik tanısının korelasyonu araştırıldı. Ortalama değerler ve her histopatolojik tanıların tüm olgular içindeki oranı Windows için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 versiyon (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket program kullanılarak hesaplandı.

Çalışma Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Komitesi'nin onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. 14.10.2019 tarihinde toplanan etik kurulda 19/03/15 protokol numarasını almıştır.

BULGULAR

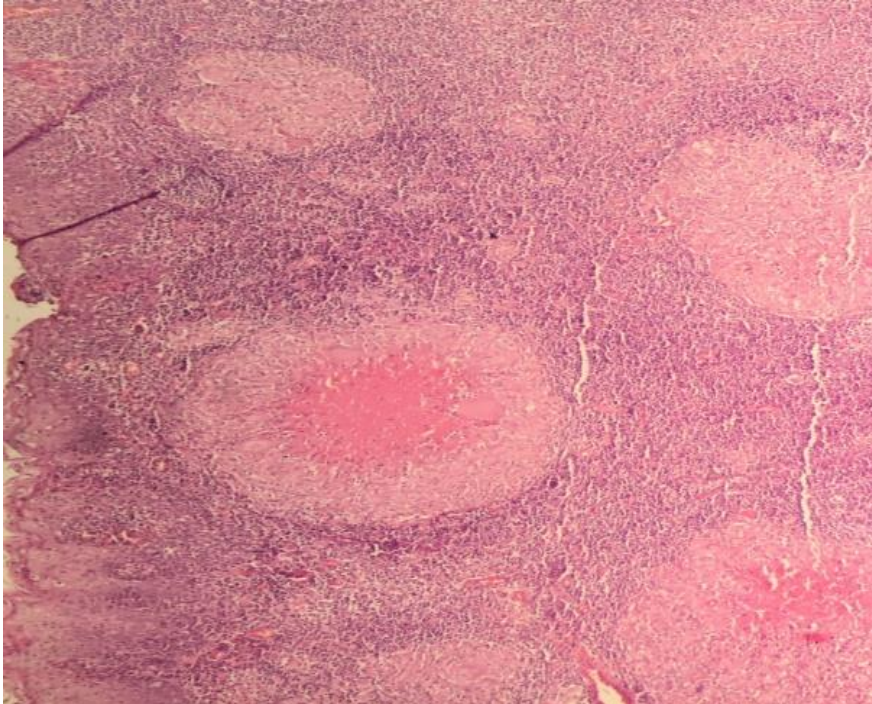
İncelenen 1229 olgunun 557' si kadın (%45,33), 672' si erkek (%54,67) idi. Hastalarımızın çoğunluğu 3 ile 10 yaş aralığında (%78,2) olmakla birlikte hastalarımız 2 ile 76 yaş (ortalama yaş: $9,8 \pm 1,4$) arasında dağılım göstermektedir. Tonsillektomilerin çoğu bilateraldir (%94).

Histopatolojik değerlendirme sonucunda; olgularda en sık %96,33 oranında reaktif lenfoid hiperplazi (lenfoid folliküler hiperplazi) görüldü (Resim 1).



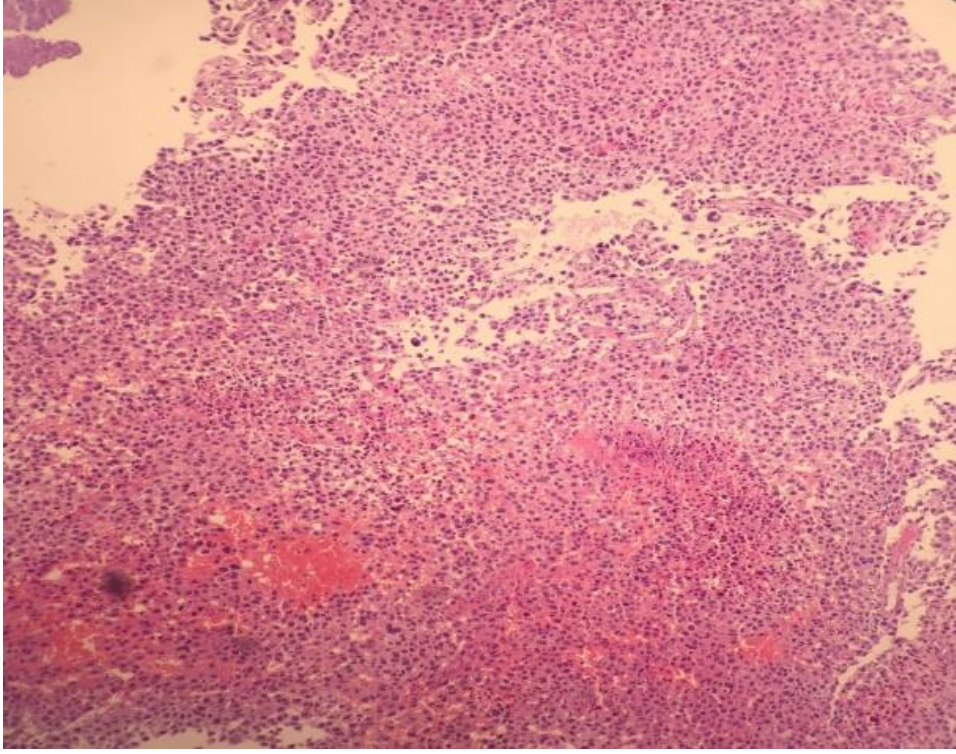
Resim 1. Reaktif lenfoid hiperplazi (lenfoid folliküler hiperplazi)

Benign lezyonlar arasında iki tane kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz inflamasyon (Resim 2) ve bir tane lenfoid papiller hiperplazi tespit edildi.

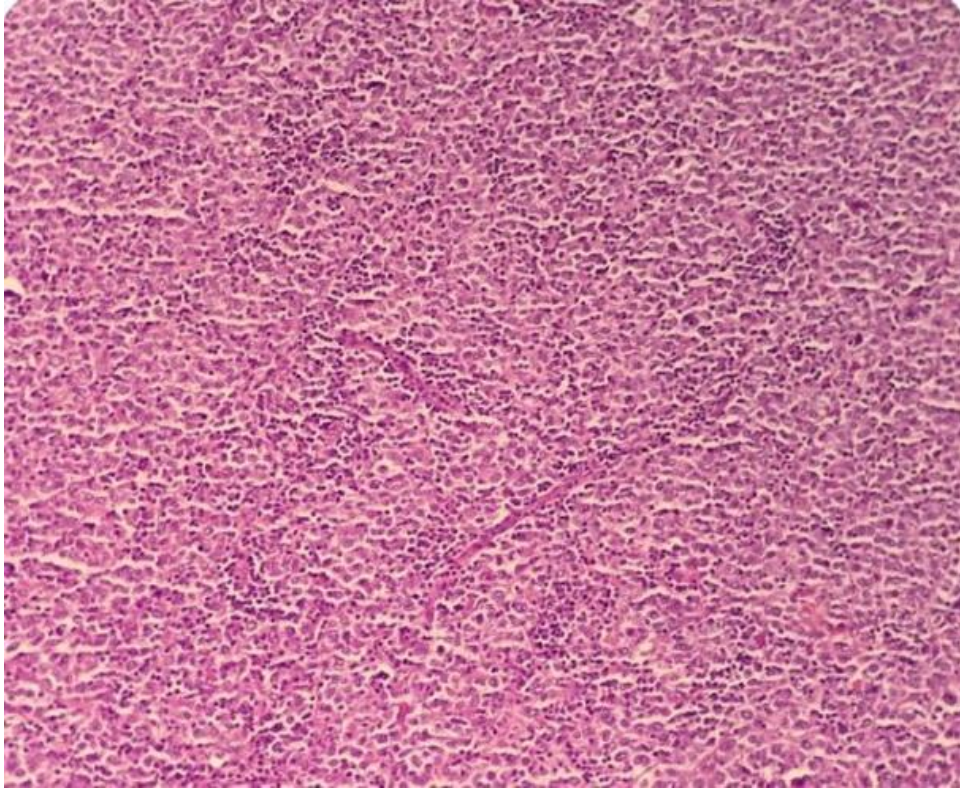


Resim 2. Kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz inflamasyon

Olguların üç tanesinde malignite mevcut olup bunların bir tanesi yüzey epiteli kaynaklı skuamöz hücreli karsinom (Resim 3) iki tanesi lenfoid hücrelerden köken alan non-hodgkin lenfomadan oluşmaktaydı (Resim 4). Histopatolojik tanıların dağılımı tablo-1' de özetlenmiştir.



Resim 3. Skuamöz hücreli karsinom



Resim 4. Non-hodgkin lenfoma

Histopatolojik Tanılar	n	%
1. Reaktif lenfoid hiperplazi	1184	%96,33
a. RLH + Aktinomiçes israelii sülürleri	118	%9,96
b. RLH+ Fungal sporlar	1	%0,08
2. Aktivasyon bulguları (kriptit) gösteren kronik tonsillit,	22	%1,79
3. Skuamöz papillom	9	%0,73
4. Keratinöz kist	5	%0,40
5. Atipik lenfoid hiperplazi(lenfoma?)	2	%0,16
6. Kazeifikasyon nekrozu gösteren granümatöz infiltrasyon	2	%0,16
7. Epidermal kist	1	%0,08
8. Fibroepitelyal polip	1	%0,08
9. Lenfoid papiller hiperplazi	1	%0,08
10. Lenfanjiom	1	%0,08
11. Skuamöz hücreli karsinom	1	%0,08
TOPLAM	1229	%100

Tablo 1. Histopatolojik tanıların dağılımı

TARTIŞMA

Tonsilla palatina, orofarenks posteriorda lokalize fossa tonsillaris ile sınırlanan veya tonsiller sinüs denen üçgen biçimli bilateral çukurlukta palatoglossal ve palatofarengal plikalar arasın bulunan tonsil lojunda yer alan iki adet lenfoid dokudur. İmmun sistemin önemli bir parçasıdır. Tonsil dokusu immunolojik olarak yaşamın ilk yıllarında daha aktiftir. Yaş ilerledikçe lenfoid doku regrese olur, subepitelyal fibrotik değişiklikler ve kriplerde keratin birikimi başlar. Solunum ve gastrointestinal sistem girişinde patojen mikroorganizmalara karşı bariyer görevi görmesi nedeniyle enfeksiyöz hastalıkları oldukça siktir. Tekrarlayan tonsillit atakları benign kronik hastalıkların patogeneğinde önemli rol almaktadır (4, 5).

Dokunun ön(serbest) yüzeyi non-keratinize çok katlı yassı epitel ile arka yüzü konnektiv dokudan oluşan kısmi kapsül ile çevrilidir. Serbest yüzeyde, sayıları 10-15 arasında değişen kripler bulunur. Parankim içinde bulunan müköz glandların duktusları yüzeyde bulunan kriplere açılır. Yüzey epiteli altında genellikle germinal merkezleri belirgin lenfoid agregatlar mevcuttur (1, 3).

Tonsillektomi pediatrik yaş grubunda en sık uygulanan otolarenkolojik cerrahidir. Geçmişte endikasyonlar sıklıkla enfeksiyöz ve inflamatuvar nedenler iken son yıllarda obstrüktif endikasyonlarda artış görülmektedir. Malignite şüphesi nedeniyle yapılan tonsillektomiler rutin cerrahilere göre çok daha az sayıdadır (6). Çocukluk döneminde yapılan tonsillektomi operasyonlarının hemen hemen hepsi bilateral iken erişkinlerde daha çok tek taraflı yapılan bir ameliyattır (3).

Literatürde tonsillektomi materyallerinin rutin histopatolojik incelenmesi gereği konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Adenotonsillektomi örneklerinde gizli malignite oranlarının çok düşük bildirilmesi üzerine Strong ve arkadaşları Amerikan Akademi ve Otolarengoloji Derneği üyesi hekimler arasında bir anket çalışması yapmışlar. Hekimlerin %38'i pediatrik adenotonsillektomi materyallerinin tamamını, erişkin örneklerinin ise %67'sini histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderdiklerini bildirmişlerdir (6). Bizim çalışmamızda da veri değerlendirmesi esnasında bazı tonsillektomi materyallerinin patoloji laboratuvarına gönderilmediği tespit edildi.

Tonsillektomi materyallerinde histopatolojik tanıların arasında ilk sırada kronik inflamasyon ve lenfoid hiperplazi olan benign lezyonlar yer alır. Çalışmamıza dahil edilen 1229 olgunun 1226'sında çeşitli benign lezyonlar tespit edildi. Hıdır ve ark. yaptıkları çalışmada 1045 vaka değerlendirilmiş ve tamamı benign lezyon olarak sonuçlandırılmıştır⁶. Altınay ve ark, Erdağ ve ark., Taner ve ark. sırasıyla 480, 2806 ve 2826 olgunun incelendiği üç farklı çalışmada değerlendirilen adenotonsillektomi materyallerinin hiçbirinde malignite tespit edilmemiştir (4, 8, 9).

Lenfoid folliküler hiperplazi (reaktif lenfoid hiperplazi) benign lezyonlar arasında en çok görülen lezyonlardır. Daha az sıklıkla polipoid lezyonlar, fibröz interstisyel reaksiyonlar, granümatöz infiltrasyonlar görülür⁶. Sık tekrarlayan akut tonsillit atakları, subklinik geçirilen dirençli infeksiyonlar ve yarım bırakılmış tonsillit tedavileri reaktif lenfoid hiperplazi etyolojisinde ilk sırayı alır (10). Bizim vakalarımız arasında da en sık tespit edilen tanı %96,33 oranı ile reaktif lenfoid hiperplazi oluşturmaktaydı.

Gravello ve arkadaşları 16 yaş altı 1123 olguluk serilerinde 2 vakada (%0.18) malignite tespit ederken, Williams ve Brown ise 4070 adet 21 yaş altı tonsillektomi materyalinden oluşan araştırmasında üç çocukta malignite tespit ettiklerini ve bunların tamamında preoperatif dönemde malignite şüphesinin olduğunu belirtmişlerdir (11,12). Bu iki çalışmada tespit edilen malignitelerin tamamı lenfoid neoplazilerdi. Bizim olgularımızın 1 tanesi skuamöz hücreli karsinom, 2 tanesi de non hodgkin lenfoma olmak üzere toplam 3 vakada malignite tespit edildi ve bu olguların 2 tanesinde ön tanı olarak malignite düşünülmüş olmasına rağmen üçüncü olguda malignite rastlantısal olarak tespit edildi.

Tonsilde görülen tüm malignitelerin %2'sini primer tonsil maligniteleri oluşturmaktadır. İlk sırada epitelyal tümör olan skuamöz hücreli karsinom (%75), ikinci sırada lenfomalar yer alır. Görülen malign lezyonların yaşa göre dağılımına bakıldığında erişkin hastalarda en sık skuamöz hücreli karsinom görülürken çocukluk döneminde lenfomalar ilk sırayı almaktadır (3, 7). Skuamöz hücreli karsinom etyolojisinde sigara, HPV enfeksiyonu ve daha az oranda alkol alımı bulunmaktadır (3). Kaygusuz ve ark. çalışmasında literatürün aksine malign olgular arasında lenfomalar ilk sırayı almıştır (13). Bizim serimizde de literatürdeki yaygın görüşün aksine malignitelerin %66 gibi büyük bir kısmını lenfomalar oluşturmaktadır ve bu olguların tamamı erişkindir. Ancak çalışmamızda malignite sayısının az olması değerlendirmeyi sınırlamaktadır.

Yapılan çalışmalarda en sık görülen lenfoid neoplazmin non-hodgkin lenfomalar arasından diffüz büyük B hücreli lenfoma olduğu bildirilmektedir. Daha az oranda foliküler lenfoma, mantle hücreli lenfoma, lenfoplazmasitik lenfoma, MALT tipi ektranodal marjinal zon lenfoma ve plazmasitom görülebilecek diğer

lenfomalardandır. Nadir olarak kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma tutulumu bildirilen vakalar da bulunmaktadır (13). Literatürle uyumlu olarak vaka serimizde görülen lenfoma tipi diffüz büyük B hücreli lenfoma idi.

Yapılan meta-analiz çalışmalarında adenoidektomi ve tonsillektomi materyallerinde oldukça düşük oranlarda maligniteyle karşılaşmıştır. Randall ve arkadaşlarının çalışmasında, 20 çalışmadan oluşan toplam 54.901 adenotonsillektomi materyalinin 54 tanesinde (%0,087) malignite tespit edildiği rapor edilmiştir (14). Çalışmamızda tespit edilen malignitelerin %0,08' ini karsinomlar ve %0,16'sını lenfomalar oluşturarak literatürle uyumlu olduğu sonucuna varıldı.

SONUÇ

Tonsillektomi materyallerinde malignite oranları oldukça düşük bildirilmiş olmasına rağmen tamamen sıfır değildir. Bu nedenle hekimlerin beklenmedik malignite tanısı ile karşılaşmaması için postoperatif dönemde patolojik incelemeyi önemsemesi ve histopatolojik değerlendirme için materyalin tamamının patoloji laboratuvarına gönderilmesi gerekmektedir. Malignitenin tespitinde preoperatif bazı klinik bulguların (tonsiller asimetri, mukozal düzensizlik ve servikal lenfadenopati, kilo kaybı, gece terlemesi) dikkatli şekilde değerlendirilmesi preoperatif malignite şüphesinde önem teşkil etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yazkan ÖF. Tonsilla Palatina ve Nonneoplastik Hastalıklarına Yaklaşım. Med J SDU / SDÜ Tıp Fak Derg 2017;24(4):198-208
2. Jovic M, Avramovic V, Vlahovic P, Savic V, Velickov A, Petrovic V. Ultrastructure of the human palatine tonsil and its functional significance. Rom J Morphol Embryol 2015, 56(2):371–377
3. Manzoor I, Khandeparker S, Kulkarni M, Andrabi D. Histopathological Spectrum of Lesions of Palatine Tonsil- A 3 Year Study. (IJSR) Index Copernicus Value (2016): 79.57 (649-653).
4. Altınay S, Belli Ş, Taşkın Ü. Pediatrik Adenoidektomi/Adenotonsillektomi Olgularında Beklenmedik Malignite Oranları. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi Cilt: 5 • Sayı: 2: 125-128
5. Roos K, Ciaesson R, Persson U, Odegaard K. The economic cost of astreptococcal tonsillitis episode. Scand J Prim Health Care 1995; 13:257-60.
6. Hıdır Y, Aydın Ü, Deveci MS, Durmaz A, Gerek M. Rutin Pediatrik Adenotonsillektomilerde Mikroskopik Histopatolojik İnceleme. KBB-Forum 2010;9(3)
7. Alabalık U, Avcı Y, Türkcü G, Keleş AN, Akdağ M, İbiloğlu İ, ve ark. Tonsil lezyonlarına retrospektif bakış ve malign lezyonların dağılımdaki yeri. JCEI / 2014; 5 (4): 577-579
8. Günel C, Erpek MG. Nonspesifik Boğaz Yakınmalarında Tonsil Magmalarının Yeri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 13(1): 9 – 11

9. Erdag TK, Ecevit MC, Guneri EA, Dogan E, Ikiz AO, Sutay S. Pathologic evaluation of routine tonsillectomy and adenoidectomy specimens in the pediatric population: is it really necessary? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005 Oct;69(10):1321-5.
10. Uğraş S, Kutluhan A. Chronic Tonsillitis Can Be Diagnosed With Histopathologic Findings. *Eur J Gen Med* 2008;5(2):95-103
11. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Spreafico R, Gaini RM. Incidence of unexpected malignancies in routine tonsillectomy specimens in children. *Laryngoscope.* 2004 Jun;114(6):1103-5
12. Williams MD, Brown HM. The adequacy of gross pathological examination of routine tonsils and adenoids in patients 21 years old and younger. *Hum Pathol.* 2003 Oct;34(10):1053-7
13. Kaygusuz G, Cansız C, Kuzu I, Sak SD. Tonsil maligniteleri arasında lenfoproliferatif hastalıkların dağılımı. *Türk Patoloji Dergisi* 2008;24(3):166-173
14. Randall DA, Martin PJ, Thompson LD. Routine histologic examination is unnecessary for tonsillectomy or adenoidectomy. *Laryngoscope.* 2007 Sep;117(9):1600-4

Covid-19 Şüphesi ile Başvuran Hastalarda Antikor Kimliği ve Diğer Parametreler

Antibody Identity in Suspected Covid-19 Patients and Other Parameters

Özgür ÇELEBİ¹, Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK², Sibel İBA YILMAZ³,
Demet ÇELEBİ⁴

¹ Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology
e-posta: ozgur.celebi@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0003-4578-9474

² Kafkas University, Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology,
e-posta: cigdemedabalkan@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3922-7758

³ Erzurum Regional Training and Research Hospital. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology
e-posta: dr.syilmaz@windowslive.com
ORCID: 0000-0002-4123-0828

⁴ Atatürk University, Faculty of Medicine, Department of Veterinary Microbiology
e-posta: celebiidil@atauni.edu.tr
ORCID: 0000-0002-2355-0561

Atrf İçin: Özgür ÇELEBİ, Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK, Sibel İBA YILMAZ, Demet ÇELEBİ, Covid-19 Şüphesi ile Başvuran Hastalarda Antikor Kimliği ve Diğer Parametreler, Balıkesir Medical Journal, 2021;5(1):9-17

Başvuru Tarihi: 15.01.2021

Kabul Tarihi: 01.02.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:

Çiğdem Eda BALKAN BOZLAK,
Kafkas Üniversitesi, Kars
e-posta: cigdemedabalkan@gmail.com

ÖZ

Amaç: Bu çalışma, şüpheli Covid-19 hastalarında PCR ve antikor araştırmalarının bulgularını değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Covid-19 ve solunum yolu enfeksiyonu şüphesiyle hastanemize başvuran toplam 4206 hasta ve soğuk algınlığı gibi hafif klinik semptomları olan 232 hasta dahil edildi. Klinik tetkikler ve radyolojik taramalar sonrasında 4206 hastanın PCR testleri ve sadece hafif semptomları nedeniyle hastaneye kaldırılmayan 232 hastanın ise antikor tetkikleri yapıldı. Antikor tespiti için Covid-19 tedavisi gören hastalardan ve hiçbir semptomu veya hafif semptomu olmadığı için tedavi edilmeyen hastalardan alınan EDTA içeren kan örneklerinin plazmaları ayrılarak analiz edildi. Antikorların tespiti için Covid-19 IgM / IgG Hızlı Test kiti kullanıldı. Antikor taramaları hastalara Covid-19 tanısı konulduktan 10, 17 ve 24 gün sonra üç kez tekrarlandı.

Bulgular: Şüpheli Covid-19 hastaları 27-87 yaşları arasındaydı. Bireylerin 2004'ü kadın (%48) ve 2202'si erkekti (%52). 4206 plazma örneğinden 276 örnek (%6,56) RT-PCR pozitif. PCR pozitif olan ve Covid-19 tedavisi gören hastaların 104'ü (%37,68) kadın, 172'si (%62,32) erkek olarak saptandı.

Sonuç: Soğuk iklimde yaşayan ve gribal semptomları yıl içinde birkaç kez gösteren hastalarda Covid-19'a bağlı ölüm oranlarının daha ılımlı seyrettiği görülmektedir. Çalışmamız bu konu hakkında gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutması amacıyla bölgemiz verilerinin bir kısmını yansıtmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Covid-19, pandemi, hasta bulguları

ABSTRACT

Aim: This study aimed to report laboratory findings of PCR and antibody research in suspect Covid-19 patients.

Materials and Methods: A total of 4206 patients with suspected Covid-19 and respiratory tract infection and 232 patients with mild clinical presentations such as cold who were admitted in hospitals were included in the study. After clinical examinations and radiological screenings, PCR tests of 4206 patients and antibody surveys of the 232 patients who were not hospitalized due to having only mild symptoms were carried out. For antibody detection, the plasmas of the EDTA-containing blood samples that were collected from the patients who were treated for Covid-19 and patients who were not treated due to having no symptoms or mild symptoms were separated and analyzed. The 'Coronavirus disease IgM/IgG Rapid Test were used for the detection of antibodies. Antibody screenings were repeated three times 10, 17 and 24 days after the patients were diagnosed with Covid-19.

Results: The suspected Covid-19 were aged between 27 and 87 years and 2004 of the individuals were female (48%) and 2202 of the individuals were male (52%). Of 4206 plasma samples, 276 samples (6.56%) were RT-PCR-positive. Of the patients who had a positive PCR and were treated for Covid-19, 104 patients (37.68%) were female and 172 patients (62.32%) were male.

Conclusion: It is observed that death rates due to Covid-19 are more moderate in patients living in a cold climate and showing flu symptoms several times a year. Our study is in the form of some of the data of our region in order to shed light on future studies on this subject.

Keywords: Covid-19, pandemic, patients' findings

INTRODUCTION

Coronaviruses (CoV) are a virus family causing more severe clinical progression than cold including SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome), which causes acute respiratory syndrome, and MERS (Middle East Respiratory Syndrome) which causes respiratory syndrome. The studies until today have revealed that MERS-CoV was transmitted from dromedary camel to humans, while SARS-CoV was transmitted from civet cats to humans (1,2). Coronaviruses are a large zoonotic family and until recently, their various members did not infect humans and colonized in animals. Coronavirus subtypes such as HCoV-229E, HCoV-OL43, HCoV-NL63 and HKU1-CoV mostly cause cold in humans. SARS-CoV emerged as a previously unknown virus and caused the death of thousands of people and international declaration of a state of health emergency in 2003. Until its emergence in a hospital in Zagra, Jordan, in 2012, the presence of MERS-CoV in animals and humans was not reported (3-6).

The World Health Organization (WHO) China Representative Office reported pneumonia cases of unknown origin in Wuhan in Hubei Province of China on 31 December 2019. In the first week of January 2020, the causative agent of the cases was identified to be a new Coronavirus (2019-nCoV), which was not previously identified in humans. Then, the infection was named Covid-19 and its causative agent was identified as SARS-CoV-2 (1,7,8). Coronaviruses are enveloped and single stranded viruses with positive polarity. They contain club-like projections. Thus, they are likened to crown and named Coronavirus. Their nucleic acid is RNA with a size of about 160 nm. Coronaviruses belong to the Orthocoronavirinae family, a sub-family of the Coronaviridae family. They are divided into four genera and various subgenera. The new coronavirus is included in the Betacoronavirus 2b type among the alfa, beta, gamma and delta coronavirus genera and its properties are exactly compatible with those of the Coronavirus family. Bat SARS-like coronavirus is very similar to Bat-SL-CoVZC45. The causative agent of Covid-19 was identified to be SARS-CoV-2 that belongs to the Sarbecovirus subgenus of the Betacoronavirus genus, which also includes SARS-CoV and MERS-CoV (9-12). Many cases with symptoms compatible with fever and pneumonia infiltration in lungs were identified in the workers of a wholesale fish and live animal market in Wuhan. According to the WHO reports, deaths from Covid-19 were more common in older patients and patients with systemic diseases (hypertension, chronic lung disease, diabetes and immunosuppressive patients). The first important case was a 61-year-old Chinese woman and the case was reported from Taiwan on 13 January 2020. In the following days, Covid-19 cases rapidly spread in Iran, South Korea and Italy and death cases occurred at high rates. Covid-19 was then detected all around the world and the first case of Covid-19 in Turkey was detected on 11 March 2020 (13,14). The exact infectious period of Covid-19 is unknown. It has been claimed that the infectious period starts one-two days before the onset of symptoms and ends after the symptoms disappear. The mean incubation time is 5-6 days (2-14 days) and the virus is transmitted via the droplets scattered by coughing and sneezing. These droplets are transmitted to hands of other people by contact and the virus infects people when the hands touch mouths, noses and eye mucosa.

MATERIALS AND METHODS

Ethics committee approval was obtained [20.02.2020-317] This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki Principles. A total of 4206 patients with suspected Covid-19 and respiratory tract infection and 232 patients with mild clinical presentations such as cold who were admitted in hospitals in Erzurum, Turkey (both state and university) were included in the study. After clinical examinations and radiological screenings, PCR tests of 4206 patients and antibody surveys of the 232 patients who were not hospitalized due to having only mild symptoms were carried out. The swab samples collected from the throat and nose mucosae of the patients with suspected Covid-19 using swabbing sticks were placed in capped, transport medium-containing tubes (Virocult, Medical Wire & Equipment, UK) and sent to a reference microbiology laboratory to identify RNAs using the RT-PCR (Biorad) method. For antibody detection, the plasmas of the EDTA-containing blood samples that were collected from the patients who were treated for Covid-19 and patients who were not treated due to having no symptoms or mild symptoms were separated and analyzed. The 'Coronavirus disease (Covid-19) IgM/IgG Antibody Rapid Test (Colloidal Gold) kits (Beijing Hotgen Biotech Co. Ltd., China) were used for the detection of antibodies. Antibody screenings were repeated three times 10, 17 and 24 days after the patients were diagnosed with Covid-19. The available and approved antibody screening kit does not show antibody titer. Thus, the samples were manually diluted with physiological saline solution in the ratios of 1/100 and 1/200. The sample plasmas were examined in three repetitions comprising their non-diluted, 1/100 titrated and 1/200 titrated versions.

RESULTS

The nucleocapsid and antibody results obtained using PCR for a total of 136 patients are shown in Table 1. The 4206 individuals with suspected Covid-19 were aged between 27 and 87 years and 2004 of the individuals were female (48%) and 2202 of the individuals were male (52%). Of 4206 plasma samples, 276 samples (6.56%) were RT-PCR-positive. Of the patients who had a positive PCR and were treated for Covid-19, 104 patients (37.68%) were female and 172 patients (62.32%) were male. The clinical conditions of the treated patients according to their gender are shown in Table 2. Clinical findings in patients treated for COVID-19 are shown in Table 3. Computerized tomography (CT) and PCR results of suspicious patients are shown in Table 4. Three weeks of antibody development are shown in Table 5. The titrated results of the antibody-positive samples are shown in Table 6. Laboratory examination results in patients diagnosed with COVID-19 by CT and PCR are shown in Table 7. Statistical analysis: The "Chi-Square" test was used to determine the degree of significance of the difference between the variables. If statistical analysis showed that the values were equal to or less than 0.05, the difference between the rates was considered to be significant.

Test	Positive	Negative	Total	x-square	P
Covid-19 (with PCR)	10 (7%)	126 (93%)	136	22,054	<0,001
Covid-19 (antibody)	40 (29%)	96 (71%)	136		

Table 1. The nucleocapsid and antibody results obtained using PCR for total 136 patients

Clinical picture	Female	Male	x-square	p
Normal room	147 (%82,58)	159 (%76,44)	2,202	<0,001
Intensive care unit	24 (%13,49)	38 (%18,27)		
Intubated	7 (%3,93)	11 (%5,29)		

Table 2. Clinical conditions of the patients treated according to their gender

Clinical findings	Female	Male	x-square	p
Icy glass appearance+ paving stone	132 (% 74,15)	160 (% 76,92)	1,432	<0,001
Ground glass density	128(% 71,91)	176 (% 84,61)		
Consolidation	60 (% 33,70)	82 (% 39,42)		
Lesional vasodilation	100(% 56,17)	114(% 54,80)		
Clinical Findings	Female	Male	x-square	p
Fever	38 (%21,84)	26 (% 12,26)	9,273	<0,001
Cough	58 (%33,33)	72 (% 33,96)		
Fever + cough	44 (%25,29)	52 (% 24,53)		
RDS (respiratory distress syndrome)	24(%13,79)	40(% 18,87)		
Fever + cough + RDS	10 (%5,75)	22 (% 10,38)		

Table 3. Clinical findings in patients treated for COVID-19

	Positive	Negative	x-square	p
CT	386 (%15,5)	2104 (%94,5)	43,812	<0,001
PCR	232 (%9,3)	2258 (%90,7)		

Table 4. CT (computerized tomography) and PCR results of suspicious patients

	Day 10		Day 17		Day 24	
	Positive	Negative	Positive	Negative	Positive	Negative
Covid-19 (treated) (N:102)	11 (10.8%)	91 (89.2%)	11 (10.8%)	91 (89.2%)	13 (12.7%)	89 (87.3%)
Covid-19 (untreated) (n:232)	36 (15.5%)	196 (84.5%)	36 (15.5%)	196 (84.5%)	36 (15.5%)	196 (84.5%)

Table 5. Three weeks of antibody development in treated and untreated Covid-19 patients.

	Dilution (1/100)		Dilution (1/200)	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Covid-19 (treated) (N:13)	11 (84.61%)	2 (15.39%)	5 (38.46%)	8 (61.54%)
Covid-19 (untreated) (n:28)	28 (100%)	-	25 (89%)	3 (11%)

Table 6. The titrated results of the antibody-positive samples

	Female			Male		
	Normal	High	Low	Normal	High	Low
Ure	164(% 92,13)	14(% 7,87)	N/A	190(% 91,34)	18(% 8,66)	N/A
Creatine	166(% 93,25)	12(% 6,75)	N/A	187(% 89,90)	21(% 10,10)	N/A
AST	148(% 83,14)	30(% 6,86)	N/A	200(% 96,19)	8(% 3,85)	N/A
ACT	140(% 78,65)	34(% 21,35)	N/A	198(% 95,16)	10(% 4,88)	N/A
T. bilirubin	162(% 91,00)	16(% 9,00)	N/A	196(% 94,23)	12(% 5,77)	8(% 3,85)
LDH	174(% 97,75)	2(% 1,12)	2(% 1,12)	194(% 93,23)	6(% 2,88)	10(% 14,8)
Natrium	170(% 95,50)	N/A	8(% 4,51)	196(% 94,27)	2(% 1,00)	7(% 3,35)
Potassium	176(% 98,87)	N/A	2(% 1,12)	200(% 96,15)	1(% 0,5)	5(% 2,40)
Chlor	162(% 91,00)	13(% 7,00)	3(% 2,00)	193(% 92,79)	10(% 4,81)	16(% 7,69)
CK-CKMB	154(% 86,51)	13(% 7,00)	11(% 6,18)	170(% 81,74)	22(% 10,57)	11(% 5,30)
INR	163(% 91,57)	8(% 4,51)	7(% 3,96)	192(% 92,309)	5(% 2,40)	N/A
CRP	160(% 89,88)	18(% 10,12)	N/A	194(% 93,27)	14(% 6,73)	N/A
Sedim	165(% 92,70)	10(% 5,62)	3(% 1,68)	150(% 72,12)	25(% 12,01)	33(% 15,87)
Blood gas	146(% 82,02)	2(% 1,12)	30(% 16,86)	161(% 77,40)	2(% 1,01)	45(% 21,60)
Tropinin	172(% 96,62)	6(% 3,38)	N/A	199(% 95,67)	9(% 4,33)	N/A
Ferritin	138(% 77,52)	4(% 2,24)	36(% 20,24)	150(% 72,12)	32(% 15,38)	26(% 12,50)
D-Dimer	167(% 94,82)	11(% 6,18)	N/A	192(% 92,30)	16(% 7,70)	N/A

Table 7. Laboratory examination results in patients diagnosed with COVID-19 by CT and PCR

DISCUSSION

The Covid-19 infection has become a clinical threat and a health issue worldwide (13). However, our knowledge of this mysterious virus is quite limited. Health workers and scientists did not have the opportunity to gather ample information about the virus, as they are busy with treating the patients whose numbers have exploded due to the threatening properties and rapid spread of the virus. Therefore, the findings of different publications do not always agree with each other. In addition, we began using the test kits for diagnosis without having the chance to sufficiently test the kits. Moreover, background knowledge, observation and comparison and medication used in the treatment of other diseases were used to stop the pandemic due to limited possibilities and options. After the confusion and chaos on day one and first month of the pandemic has dissipated and were replaced with calm when the pandemic was somewhat contained, the studies on the structure and clinical properties of the virus, the kits used for testing and suitable drugs for the treatment have begun in a relatively calmer environment. The RT-PCR used in the present study yields highly sensitive and accurate results (15-17). Our working team is well-experienced, as our university and hospital have a 60-year experience in healthcare. The test results obtained with RT-PCR are in compliance with the European

standards. However, the same does not apply to the rapid diagnosis kits used in antibody detection. Low results were obtained when antibody formation (immunization) was examined (Table 1).

Detecting antibodies only in a few of the blood samples that were collected 10, 17 and 24 days after treatment from the patients who were diagnosed with Covid-19 and received treatment is quite worrisome. Should we attribute the findings whether to the recency of the use of the study kits and, thus, not having enough opportunity to test the kits and the low sensitivity of the kits or to a defective effect of the medications used during the treatments on the immune system? The increased number and volume of the antibodies in patients who had a mild or inapparent infection suggest the second question, which can only be answered when research and studies are advanced and increased. Although the number and titer of the antibodies in the patients with mild clinical signs were higher compared with those of the treated patients (Table:1 and 2), antibody formation in both groups was lower than that in other infections.

One of the primary purposes of the study was to investigate the immunity of the patients after the disease. A partial answer was found but near-exact answers can only be obtained after the introduction and use of more sensitive tests.

Erzurum is located in the East Anatolia region of Turkey and is the settlement with the highest altitude. Winter is long, snowy and cold in the region, which results in prevalent upper respiratory tract infections. The major agents of these infections are viruses. Influenza viruses are the leading causes of infections that occur in all seasons (albeit at a higher rate in winter), followed by Coronaviruses and Rhinoviruses. When Turkey was faced with the pandemic, it was already widespread across the world. Erzurum and its surroundings are underdeveloped regions in terms of medical infrastructure. Thus, the prevalence of zoonotic infections such as anthrax, brucellosis and typhoid are higher (18,19). Due to these conditions, people living in the region are more exposed to infectious agents. Child mortality is higher compared with that in other regions. On the other hand, those who survive develop natural resistance to many infections.

With the detection of the first case in Turkey on 11 March 2020, cases emerged in Erzurum as well, albeit at a much lower rate. Iran, which had to endure the virus before Turkey, is close to Erzurum and its highway opening to Europe passes through Erzurum. Although its location rendered Erzurum riskier, the number of cases is much lower compared with those in rest of Turkey and European countries (21-26). Among the 4206 samples that were tested until today, only 276 samples (6.76%) were PCR-positive and only 2 cases (0.7%) were deceased, which are much better numbers compared with the averages in Europe and rest of the world. The two deceased patients were older than 86 years and one was previously diagnosed with lung sarcoidosis.

CONCLUSION

Considering the results of this study and other studies together, the good healthcare system and well-experienced healthcare workers in Turkey, the colonization of the infectious agents in Erzurum (especially viral agents of upper respiratory tract diseases) and people's maintaining their lives under these conditions and the already stimulated and more active natural immunity cells suggest that the number of deaths due to Covid-19

will be low. However, our knowledge of the disease and its agent and the diagnosis kits are limited and, thus, the results will change in the coming days and months. A third and an important result is that the immunity against Covid-19 is low according to the available testing resources. The antibody formation in patients with mild or no clinical signs is higher than patients who received a treatment. The difference between the two groups to the detriment of the treated patients might be associated with the medication used during the treatment.

REFERENCES

1. Cui J, Li F, Shi Z.L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat. Rev. Microbiol*, 2019; 17;181–192.
2. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020; 24. doi:10.1001/jama.2020. 2648
3. Kolb A.F, Hegyi A, Siddell S.G. Identification of residues critical for the human coronavirus 229E receptor function of human aminopeptidase N. *J. Gen. Virol*, 1997; 78; 2795–2802.
4. Li W, Sui J, Huang I.C, Kuhn J.H, Radoshitzky S.R, Marasco W.A, Choe H, Farzan M. The S proteins of human coronavirus NL63 and severe acute respiratory syndrome coronavirus bind overlapping regions of ACE2. *Virology*, 2007; 367; 367–374.
5. Hulswit R.J.G, Lang Y, Bakkers M.J.G, Li W, Li Z, Schouten A, Ophorst B, van Kuppeveld F.J, BoonsG.J, Bosch B.J. HumancoronavirusesOC43andHKU1bindto9-O acetylated sialic acids via a conserved receptor-binding site in spike protein domain A. *Proc. Nat. Acad. Sci*, 2019; 116; 2681–2690.
6. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*, 2020; 24(1); 108.
7. Coronavirus 2019-nCoV, CSSE. Coronavirus 2019-nCoV Global Cases by Johns Hopkins CSSE. (Available from: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>) (accession date 15.11.2020)
8. Xu X.T, Chen P, Wang J.F, Feng J.N, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci.China Life Sci*, 2020; 63(3); 457-460.
9. Ling Z, Xu X, Gan Q, et al. Asymptomatic SARS-CoV-2 infected patients with persistent negative CT findings. *Eur J Radiol*. 2020;126; 108956.
10. McIntosh, Perlman S. Coronaviruses, including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS) In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015: 1928-1936.

11. Zhou P, Yang X.L, Wang X.G et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 2020: 579; 270-273.
12. Wong A.C.P, Li X, Lau S.K.P, Woo P.C.Y. Global epidemiology of bat coronaviruses. *Viruses*, 2019 11;174.
13. WHO. Disease outbreak news. Novel coronavirus—China, Jan 12, 2020. <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/> (accessed Feb 11, 2020).
14. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*, 2020: 8; 475-481.
15. Corman V.M, Müller MA, Costabel U, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infection. *Euro Surveill*, 2012: 6;17(49); .20334
16. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ulusal Mikrobiyoloji Standartları: Bulaşıcı Hastalıklar Laboratuvar Tanı Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Yayın No 934, Ankara, 2014
17. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for collecting, handling, and testing clinical specimens from patients under investigation (PUIs) for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) - Version 2.1. <http://www.cdc.gov/coronavirus/mers/guidelines-clinical-specimens.html>. accession date 01. 04.2020)
18. Balkan Ç.E, Çelebi S. Doğu Anadolu Bölgesinde Şarbon Etkeni ve Seroprevalansının Araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2018: 48(1); 52-59.
19. Otter J.A, Donskey C, Yezli S, Douthwaite S, Goldenberg S.D, Weber D.J. Transmission of SARS and MERS coronaviruses and influenza virus in healthcare settings: the possible role of dry surface contamination. *J Hosp Infect*, 2016: 92; 235-50
20. Zaki A.M, van Boheemen S, Bestebroer T.M, Osterhaus A.D, Fouchier R.A. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012: 367; 1814-20.
21. Phan L.T, Nguyen T.V, Luong Q.C, et al. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med*, 2020: 382; 72-874
22. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382:970-971.
23. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak ([https:// www .who .int](https://www.who.int)). (accession date: 15.11.2020)
24. Holshue M.L, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*, 2020: 382; 929-936.

25. National Health Commission of the People's Republic of China home page (<http://www.nhc.gov.cn>). (accession date: 1 April 2020)
26. Rodriguez-Morales A.J, Gallego V, Escalera-Antezana J.P, et al. COVID-19 in Latin America: the implications of the first confirmed case in Brazil. *Travel Med Infect Dis*, 2020; 35; .101613.

Nitrofurazona Bağlı Alerjik Kontakt Dermatit: 22 Olgudan Oluşan Bir Çalışma

Allergic Contact Dermatitis due to Nitrofurazone: A Study of 22 Cases

Sinan Özçelik¹

¹Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Balıkesir
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Balıkesir
e-posta:
sinozc@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2115-276X

Atıf İçin: Sinan ÖZÇELİK,
Nitrofurazona Bağlı Alerjik
Kontakt Dermatit: 22 Olgudan
Oluşan Bir Çalışma, Balıkesir
Medical Journal, 2021;5(1):18-22

Başvuru Tarihi: 03.01.2021
Kabul Tarihi: 31.01.2021
Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:
Sinan ÖZÇELİK,
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı, Balıkesir
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Balıkesir
e-posta:
sinozc@gmail.com

Öz

Amaç: Topikal nitrofurazon kullanımına alerjik bağlı kontakt dermatit olgularının klinik ve demografik özelliklerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Hastanemiz dermatoloji servisinde yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş hastalardan topikal nitrofurazon kullanımına bağlı alerjik kontakt dermatiti olanlar retrospektif olarak değerlendirildi. Dermatoloji servisine yatan 6, diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilen 16 olmak üzere toplam 22 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Bulgular: Çalışmadaki 22 olgunun 9'u kadın (%40,9), 13'ü erkekti (%59,1). Yaş ortalaması 54,86±18 idi. Kontakt dermatit lezyonlarının lokalizasyonları; 6 olguda jeneralize tutulum, 4 olguda gövde, 4 olguda alt ekstremitte, 3 olguda baş-boyun, 3 olguda üst ekstremitte, 2 olguda anogenital bölge şeklindeydi. Üç olguda nitrofurazona bağlı pozitif yama testi vardı. Toplam 15 olguda eozinofili (%68,1) saptandı. Dermatoloji servisindeki olguların ortalama yatış süresi 8,33±3,50 gündü. En çok saptanan konsültasyonlar; genel cerrahi (%31,3), ortopedi (%31,3) ve plastik cerrahi (%18,7) bölümlerindeydi.

Sonuç: Nitrofurazon, topikal ilaçlara bağlı gelişen alerjik kontakt dermatitin önemli bir sebebidir. Ülkemizde hala önemli sayıda insan topikal nitrofurazona bağlı alerjik kontakt dermatit geliştirmektedir. Bu bakımdan, topikal nitrofurazon reçete ederken alerjik kontakt dermatit yapma potansiyeli göz önünde bulundurulmalı, güncel kullanımı sorgulanmalı, farmakovijilans uygulamalarına önem verilmeli ve topikal nitrofurazona bağlı alerjik kontakt dermatitle ilgili geniş ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Alerjik kontakt dermatit, nitrofurazon, polietilen glikol

ABSTRACT

Aim: It was aimed to investigate the demographic and clinical characteristics of patients with allergic contact dermatitis caused by topical nitrofurazone.

Materials and Methods: In patients that were treated for allergic contact dermatitis caused by topical nitrofurazone in dermatology clinic and in other clinics, which were consulted to dermatology, were retrospectively examined. Twenty-two (6 in dermatology clinic, 16 were consults) patients were included in the study.

Results: Nine of all patients were female (40.9%) and thirteen were male (59.1%). The mean age of the patients was 54,86±18. Out of all patients, 6 patients had generalized involvement, 4 had lesions on trunk, 4 had lesions on lower extremity, 3 had lesions on head and neck, 3 had lesions on upper extremity, 2 had lesions on anogenital region. Only 3 patients showed positive patch test reactions to nitrofurazone. Out of the patients, only 15 patients had eosinophilia (68.1%). The mean duration of hospital stay in the dermatology clinic was 8.33 ± 3.50 days. The most common referrals were from the general surgery (31.3%), followed by orthopedics (31.3%) and plastic surgery (18.7%).

Conclusion: Nitrofurazone is an important cause of allergic contact dermatitis due to topical drugs. In our country, a significant number of people still develop allergic contact dermatitis caused by topical nitrofurazone. In this respect, it should be considered the risk for allergic contact dermatitis when prescribing topical nitrofurazone, should be questioned the usage of nitrofurazone, should be given attention to good pharmacovigilance practices, and should be conducted large-scale studies on topical nitrofurazone-induced allergic contact dermatitis.

Keywords: Allergic contact dermatitis, nitrofurazone, polyethylene glycol

GİRİŞ

Alerjik kontakt dermatit (AKD) önceden duyarlı kişilerde, deriye temas eden maddelerin neden olduğu gecikmiş tipte (Tip IV) bir hipersensitivite reaksiyonudur. Topikal ilaçlar, kontakt alerjen maddeler içinde önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde ilaç kullanımının artmasıyla birlikte topikal ilaçlara karşı AKD gelişimi sık görülmektedir. Bu topikal ilaçlar içinde nitrofurazon, AKD'ye neden olan güçlü bir duyarlandırıcıdır. Özellikle cerrahi bölümler tarafından ameliyat yaralarının enfeksiyondan korunmasında, deri enfeksiyonlarını tedavisinde topikal olarak kullanılan geniş spektrumlu bir antibakteriyel ajandır.

Literatürde nitrofurazona bağlı AKD gelişen çok sayıda olgu bildirilmiştir. Nitrofurazon, kontakt duyarlılığı nedeniyle çoğu ülkede artık kullanılmamaktadır. Ülkemizde özellikle dermatolog olmayan hekimler tarafından kullanılmakta olan topikal nitrofurazon kullanımına bağlı AKD olguları ilaç reaksiyonları anlamında önemli bir yer tutmaktadır. Biz de bu konuya dikkat çekmek açısından bu çalışma ile hastanemizde yatan hastalarda topikal nitrofurazon kullanımına bağlı AKD olgularının klinik ve demografik özelliklerini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastanemiz dermatoloji servisinde Ocak 2008 – Haziran 2013 tarihleri arasında yatarak tedavi edilmiş ve diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilmiş hastalardan topikal nitrofurazon kullanımına bağlı AKDi olanlar retrospektif olarak değerlendirildi. Bu nedenle dermatoloji servisine yatan 6, diğer bölümlerden dermatolojiye konsülte edilen 16 olmak üzere toplam 22 hasta çalışmaya dâhil edildi. Her hasta için topikal nitrofurazon kullanım öyküsü, nitrofurazon dışında başka bir topikal ürün kullanılmaması, klinik bulgular, benzer klinik tabloya yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması, topikal ilacın kesilmesiyle kliniğin gerilemiş olduğu bilgisine dikkat edildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Yerel etik komiteden izin alındı (Tarih: 29.05.2014, No: 108). İstatistiksel çalışmalar STATA (sürüm 13) yazılımı ile yapıldı. Sayımla elde edilen veriler sayı ve yüzde ile ölçümle elde edilen veriler ortanca değerleriyle ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmadaki 22 olgunun 9'u kadın (%40,9), 13'ü erkekti (%59,1). Yaş ortalaması 54,86±18 idi. Kadınların yaş ortalaması 59,44±20,61 (ortanca 59), erkeklerin yaş ortalaması 51,69±16,03 (ortanca 52) idi. Tüm olguların sadece 6'sı topikal nitrofurazona bağlı AKD nedeniyle dermatoloji servisinde tedavi almışken, 16'sı başka nedenlerle hastanenin diğer bölümlerinde yatmaktayken nitrofurazona bağlı AKD gelişmesi üzerine dermatolojiye konsülte edilen olgulardı.

Subjektif şikâyet olarak olguların tamamında kaşıntı ve yanma vardı. Olguların tamamında nitrofurazon uygulamasından ortalama bir gün sonrasında AKD gelişmiş olduğu saptandı. Olgulardaki lezyonların lokalizasyonlarına bakıldığında; 6 olguda jeneralize tutulum, 4 olguda gövde, 4 olguda alt ekstremitte, 3 olguda baş-boyun, 3 olguda üst ekstremitte, 2 olguda anogenital bölge yerleşimi söz konusuydu.

Eozinofili varlığı, periferik kanda eozinofilleri 500/mm³'ten fazla olan olgular için kabul edildi ve toplam 15 olguda (%68,1) eozinofili saptandı. Olguların 7'sinin tanısının histopatolojik olarak da doğrulanmış olduğu saptandı.

Sadece dermatoloji servisinde yatmış olan 3 olguya kullanmış olduğu topikal ilaçla sonradan yama testi yapıldığı ve bunların sonucunun pozitif olduğu saptandı. Dermatoloji servisindeki olguların ortalama yatış süresi 8,33±3,50 gün olup yatış süresinin en kısa 4 gün, en uzun 12 gün olduğu saptandı. Konsültasyon olgularında ikincil durum olarak gelişen AKD sorununun hastanın yatışını nasıl etkilediği veya yatış süresini uzatıp uzatmadığı konusunda bir bilgiye ulaşılamadı.

Diğer bölümlerde yatarken nitrofurazona bağlı AKD gelişen toplam 16 olgunun 5'i genel cerrahi (%31,3), 5'i ortopedi (%31,3), 3'ü plastik cerrahi (%18,7), 2'si kadın-doğum (%12,5), biri göz hastalıkları (%6,2) bölümünden dermatolojiye konsülte edilmiş olgulardı.

TARTIŞMA

Nitrofurazon özellikle staz dermatiti, yanıklar ve diğer kronik dermatozlu hastalarda şiddetli AKD'ye neden olan güçlü bir duyarlandırıcıdır. Nitrofurazon, topikal ilacın içinde aktif madde olarak %0,2 oranında bulunan, taşıyıcı yardımcı madde olarak polietilen glikol (PEG) içeren bir antimikrobiyaldir.

Nitrofurazon duyarlılığı yıllardır bilinmektedir (1). Topikal ilaçlara bağlı AKD şüphesi olan 390 hastanın dahil edildiği bir Hindistan çalışmasında; nitrofurazon %36,2 oranında pozitif yama testi reaksiyonu ile en sık saptanan duyarlandırıcı ajan olarak tespit edilmiştir (2). Downing ve ark.'nın 233 olguyu içeren çalışmasında nitrofurazon duyarlılığı oranını %6 olarak bildirilmiştir (3). Biz çalışmamızda sadece üç olguda nitrofurazona bağlı pozitif yama testi saptadık. Az sayıda olgu içermesi ve her olguya yama testi yapılamamış olmasından ötürü bu anlamda bir karşılaştırma yapılamadı.

PEG'ler, çeşitli moleküler ağırlıklarda etilen glikolün yoğunlaşma polimerleridir ve ilaç endüstrisinde deriye nüfuz etmeyi kolaylaştırmak için yaygın olarak kullanılmaktadır. PEG'ler, topikal ilaçların yanı sıra fitiller, böcek kovucular, kozmetikler, diş macunları gibi birçok üründe taşıyıcı madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yaygın kullanımları göz önüne alındığında, PEG duyarlılığının nadir olduğu düşünülebilir. Yüksek moleküler ağırlıklı PEG içeren bazı ürünlerin oral ve parenteral uygulaması, tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir (4). Kontakt sensitizasyon temel olarak düşük moleküler ağırlıklı PEG'ler (örneğin PEG 200, PEG 400) ile bildirilmektedir (5, 6). PEG'lere bağlı az sayıda kontakt alerji bildirilmiş olmasına karşın, Bajaj ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; topikal ilaç duyarlılığı şüphesi olan 120 hastanın %5,3'ünde PEG alerjisi saptanmıştır (7). Benzer şekilde, Braun ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; 92 hastada PEG-300'a karşı %4 pozitif reaksiyon saptanmıştır (6). Özkaya ve ark.'nın yaptığı, 836 olguyu içeren retrospektif bir çalışmada; yama testinde PEG'e karşı %4,2 oranında pozitif reaksiyon saptanmıştır (8). Sonuç olarak; deride topikal ilaçların biyoyararlanımını artıran PEG ile güçlü bir alerjen olan nitrofurazonun kombinasyonu, sıklıkla alerjik kontakt dermatit gelişimine neden olabilmektedir. Nitekim literatürde hem PEG hem nitrofurazona karşı pozitif yama testi sonuçlarıyla tanımlanmış AKD olguları bildirilmiştir (9, 10). Bunun yanı sıra, PEG duyarlılığının neredeyse yalnızca nitrofurazon alerjisine eşlik ettiğini belirten yakın zamandaki bir çalışma da PEG ile nitrofurazonun

kombinasyonunun alerjik kontak dermatite yol açma potansiyeline işaret etmektedir (8). Çalışmamızdaki 16 konsültasyon olgusunun tamamı cerrahi bölümlerden gelen konsültasyonlardı. Bu olguların tamamında ameliyat sonrası insizyon alanlarına nitrofurazon uygulanması sonrası AKD gelişimi söz konusuydu. Bu bulgu, PEG ile nitrofurazon kombinasyonunun deri bütünlüğü bozulmuş alanlarda daha kolay AKD oluşturabildiğini göstermesi açısından anlamlıydı.

Son 30 yılda nitrofurazon artık çoğu ülkede önceki kadar sık kullanılmamaktadır. Hatta kronik bacak ülseri, staz dermatiti olan hastalardaki kontakt duyarlılıkla ilgili son raporlarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'dan PEG ve nitrofurazona bağlı geliştiği bildirilmiş AKD olgusu yoktur (11, 12). Bununla birlikte, nitrofurazon Türkiye'de hala topikal ilaçlara bağlı gelişen AKD'nin önemli bir sebebidir. Yakın zamanda ülkemizde yapılmış olan bir çalışmada; nitrofurazon ayak kontakt dermatitlerinin ana nedeni olarak saptanmıştır (13). Nitekim nitrofurazonun bizim çalışmamızda da jeneralize tutulum dışında önemli oranda (%18,1) alt ekstremitte yerleşimli kontakt dermatit nedeni olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, çoğu ülkede kontakt duyarlılığı nedeniyle kullanılmayan nitrofurazon ülkemizde özellikle cerrahi bölümler tarafından tercih edilmekte ve nitrofurazona bağlı AKD hastaları dermatoloji polikliniklerinin önemli bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu durum, ülkemizde topikal nitrofurazon kullanımının yeterince sorgulanmadığını ve kliniklerde nitrofurazon yan etki bildirimlerinin yeterince yapılmıyor oluşunu akla getirmektedir.

Nitrofurazona bağlı AKD tablosunun her ne kadar konsültasyon olgularındaki etkisini bilemesek de çalışmamızdaki sadece 6 olgunun bu nedenle hastaneye yatmış olduğunu görüyoruz. Dünyadaki birçok sağlık sistemi hasta yatış sürelerinin kısaltılması için çalışmaktadır. Çünkü hastanede yatışın bir gün azalması yatış maliyetini, bekleyen hasta sayısını, hasta yakınlarının hasta bakımına ayırdığı zamanı azaltmaktadır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz 8 gün gibi ortalama yatış süresine yol açabilen bu durumun sadece insan sağlığını değil ülkelerin sağlık ekonomisini de olumsuz etkileme potansiyeli vardır.

Çalışmamızın kısıtlılığı; geriye dönük tasarımı, tek merkezli oluşu ve görece az sayıda olgu içermesidir.

SONUÇ

Nitrofurazon, topikal ilaçlara bağlı gelişen AKDin önemli bir sebebidir. Ülkemizde hala topikal nitrofurazon kullanımına bağlı önemli sayıda AKD olgusu görülmektedir. Bu bakımdan, çoğu ülkede artık kullanılmayan topikal nitrofurazonu reçete ederken AKD yapma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Güncel kullanımının sorgulanmalı, farmakovijilans uygulamalarına önem verilmeli ve topikal nitrofurazona bağlı AKD ile ilgili çok merkezli, geniş ölçekli çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. 3. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. The Journal of investigative dermatology 1966; 47(5): 393-409.
2. Bajaj AK, Saraswat A, Mukhija G, Rastogi S, Yadav S. Patch testing experience with 1000 patients. Indian journal of dermatology, venereology and leprology 2007; 73(5): 313-318.

3. Downing JG, Brecker FW. Further studies in the use of furacin in dermatology. *The New England journal of medicine* 1948; 239(23): 862-864.
4. Bordere A, Stockman A, Boone B, Franki AS, Coppens MJ, Lapeere H, et al. A case of anaphylaxis caused by macrogol 3350 after injection of a corticosteroid. *Contact dermatitis* 2012; 67(6): 376-378.
5. Stenveld HJ, Langendijk PN, Bruynzeel DP. Contact sensitivity to polyethylene glycols. *Contact dermatitis* 1994; 30(3): 184-185.
6. Braun W. [Contact allergies to polyethylene glycols]. *Zeitschrift fur Haut- und Geschlechtskrankheiten* 1969; 44(11): 385-389.
7. Bajaj AK, Gupta SC, Chatterjee AK, Singh KG. Contact sensitivity to polyethylene glycols. *Contact dermatitis* 1990; 22(5): 291-292.
8. Ozkaya E, Kilic S. Polyethylene glycol as marker for nitrofurazone allergy: 20 years of experience from Turkey. *Contact dermatitis* 2018; 78(3): 211-215.
9. Guijarro SC, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Allergic contact dermatitis to polyethylene glycol and nitrofurazone. *American journal of contact dermatitis : official journal of the American Contact Dermatitis Society* 1999; 10(4): 226-227.
10. Prieto A, Baeza ML, Herrero T, Barranco R, De Castro FJ, Ruiz J, et al. Contact dermatitis to Furacin. *Contact dermatitis* 2006; 54(2): 126.
11. Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, et al. Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Archives of dermatology* 2004; 140(10): 1241-1246.
12. Erfurt-Berge C, Geier J, Mahler V. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis - new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact dermatitis* 2017; 77(3): 151-158.
13. Ozkaya E, Polat Ekinici A. Foot contact dermatitis: nitrofurazone as the main cause in a retrospective, cross-sectional study over a 16-year period from Turkey. *International journal of dermatology* 2016; 55(12): 1345-1350.

Sjögren Sendromu olan Hastalarda Nötrofil/Lenfosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Araştırılması

Investigation of Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios in Sjögren's Patients

Mehmet ÖZDİN¹

¹Sakarya Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Sakarya
e-posta:
drmozdin33@gmail.com
ORCID: 0000-0003-3077-7171

Atıf İçin: Mehmet ÖZDİN,
Sjögren Sendromu olan
Hastalarda Nötrofil/Lenfosit ve
Trombosit/Lenfosit Oranlarının
Araştırılması, Balıkesir Medical
Journal, 2021;5(1):23-28

Başvuru Tarihi: 06.01.2021
Kabul Tarihi: 24.02.2021
Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:
Mehmet ÖZDİN,
Sakarya Üniversitesi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Sakarya
e-posta:
drmozdin33@gmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmada amacımız; Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SÜEAH) Romatoloji Polikliniklerine müracaat eden Sjögren Sendromu (SS) olan hastalarında, tam kan test parametresi olarak, venöz kandan elde edilen plazmadan ölçülen nötrofil lenfosit oranı (NLO) ile trombosit lenfosit oranını (TLO) tespit etmek ve SS ile bu parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalara ait veriler 01.01.2018 ile 30.06.2020 tarihleri arasında müracaat eden SS hastalarından, hastane bilgi yönetimi sistemi (HBYS) üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Kontrol grubuna; romatizmal hastalığı olanlar, diabetes mellitus ve herhangi bir alerjik hastalığı olanlar ile aktif enfeksiyonu olan hastalar dahil edilmedi. İlaveten, kanser tanılı olan veya tedavisi olan hastalar ile kronik bir hastalığı olan hastalar da kontrol grubuna dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışma kriterlerine uyan 100 SS olan hastanın 8 erkek, 92 kadın olup, yaş ortalaması 55.33±14.84 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda 100 olgunun 11'i erkek, 89'u kadın olmak üzere yaş ortalaması 52.69±13.69 olarak belirlendi. SS hastalarının NLO 2.32±1.21, TLO 139.58±39.99, Kontrol grubunun, 1.69±0.91, TLO 103.66±23.30 olarak tespit edildi. SS hastaları ile kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında NLO değerleri (p<0.05), TLO değerleri ise (p<0.05) olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda SS olan hastalarda NLO ile TLO değerleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuç, incelediğimiz test parametrelerin SS teşhis ve takibinde önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Bu değerlerin yüksek saptanması, daha sonraki çalışmalarda bu değerlerin referans olarak alınabilmesine katkı sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu; nötrofil lenfosit oranı; trombosit lenfosit oranı

ABSTRACT

Aim: Our aim in this study; Determining neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and thrombocyte lymphocyte ratio (TLO) measured from plasma obtained from venous blood as whole blood test parameter in patients with Sjögren Syndrome (SS) who applied to Sakarya University Training and Research Hospital (SÜEAH) Rheumatology Polyclinics and SS and to investigate the relationship between these parameters.

Materials and Methods: The data of the patients we included in the study were obtained retrospectively from the patients with SS who applied between 01.01.2018 and 30.06.2020 through the hospital information management system (HIMS). To the control group; Patients with rheumatic diseases, diabetes mellitus and any allergic diseases, and patients with active infection were not included. In addition, patients with a diagnosis of cancer or a treatment and patients with a chronic disease were not included in the control group.

Results: 8 male and 92 female patients with 100 SS who met the study criteria, mean age was 55.33 ± 14.84. In the control group, 11 of 100 cases were male and 89 were female, with an average age of 52.69 ± 13.69. NLR of SS patients were 2.32±1.21, PLO was 139.58±39.99, for control group, NLR was 1.69±0.91, PLO was 103.66±23.30. When SS patients and control group were compared statistically, NLR values were found (p <0.05) and PLO values (p <0.05).

Conclusion: In our study, NLR and TLO values were found to be high in patients with SS. This result reveals that the test parameters we examined are important in the diagnosis and follow-up of SS. Determining these values to be high will contribute to taking these values as reference in future studies.

Keywords: Sjögren syndrome; neutrophil lymphocyte ratio; platelet lymphocyte ratio

GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), gözyaşı ve tükürük bezleri gibi ekzokrin bezlerin enflamasyonu ve disfonksiyonu ile karakterize olup, kronik seyirli, sistemik otoimmün ve vaskülit görülen bir hastalıktır. Başka bir hastalığın eşlik etmeyip tek başına seyrettiği zaman primer SS olarak isimlendirilir. Yalnız başına olamayıp sistemik lupus eritemetozus (SLE) veya romatoid artrit (RA) gibi kronik otoimmün bir hastalık ile birlikte görüldüğü zaman sekonder SS adı verilmektedir (1, 2). SS'da gözyaşı ve tükürük bezlerinde görülen kuruluğun yanı sıra romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), Anti-Sjögren sendrom A veya B antikorları (Anti-SSA veya Anti-SSB) mevcut olmasının yanı sıra tükürük ve gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyonu ile hastalığın karakteristik özellikleridir (3). SS, kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmekte olup, yaklaşık 9 kat daha sık olarak görülür (4).

İnsan vücudunda bulunan lökositler bağışıklık sisteminde görev almaktadırlar. Lökosit hücreleri; granülositler ve agranülositler olmak üzere iki hücre grubundan oluşmaktadır. Granülositler ile agranülositlerin insan vücudunda birlikte etki göstermeleri ile zararlı durumlara karşı organizmayı korumakta ve immun sistemde önemli görevler üstlenmektedirler. Lenfositler ise iki alt gruptan oluşmakta olup, doğal öldürücü hücreler ile "T" ve "B" lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden meydana gelmektedirler (5). Lenfositler, dolaşımda mevcut olan lökositlerin yaklaşık yarısıdır. Dolaşımdaki lenfositlerin ömürleri birkaç haftadan birkaç yıla kadardır. Lenfositlerin ömürleri nötrofiller ile karşılaştırıldığında oldukça uzun bir süredir (6).

Trombositler; pıhtılaşmada etkili olan en önemli kan elemanları olup, kemik iliğinde üretilmektedir. Pıhtılaşmanın en önemli hücreleri olan trombositlerin bu fonksiyonunun yanında enfeksiyon ajanlarına karşı da önemli mediyatörler salgılamaktadırlar. Trombositler salgıladığı bu mediyatörler ile kemotaksis ve fagositoz sürecine önemli katkıları olmaktadır. Aynı zamanda trombositler inflamatuvar hücre hareketlerini koordine etmektedir. Trombositlerin üretiminin yetersizliğinde veya yokluğunda lökositlerin inflamasyon bölgesine migrasyonunda gecikme olmaktadır. Aldığı bu roller trombositlerin fonksiyonlarının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır (7, 8).

Son yıllarda birçok hastalık takibinde test parametreleri kombine olarak kullanılmaya başlandı (9). Bizim çalışmamızda bu açıdan klinikte hasta takiplerinde yeni bir yaklaşım içermektedir. Çalışmada amacımız, otoimmün ve kronik seyirli olan SS'lu hastalarda NLO ve TLO düzeylerinin saptanması ve daha sonraki çalışmalarda bu sonuçların referans olarak alınabilmesini sağlamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalara ait veriler 01.01.2018 ile 30.06.2020 tarihleri arasında müracaat eden SS olan hastalardan HBYS üzerinden retrospektif olarak elde edildi. Hasta grubunu oluşturanlar 92 bayan, 9 erkek olmak üzere 101 SS hastasından oluşmaktadır. Kontrol grubunu oluşturan 100 olgunun 90'ı kadın, 10'u erkekten oluşmaktadır. Kontrol grubuna; romatizmal hastalığı, alerjik hastalığı, otoimmün hastalığı, enfeksiyonu, diyabet veya kanser hastalığı olanlar dâhil edilmedi. Hasta ve kontrol grubu aralarındaki ilişki ve farklar araştırıldı.

Nötrofil, lenfosit ve trombosit testleri, CELL-DYN 3700 (ABBOTT, USA) cihazında çalışılmıştır.

Çalışmalardan elde edilen verilerin istatistiksel analizi için, IBM SPSS Windows 20.0 (SPSS, Chicago, USA) programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda student t testi kullanılmıştır. Veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Sonuçların tümünde $p<0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

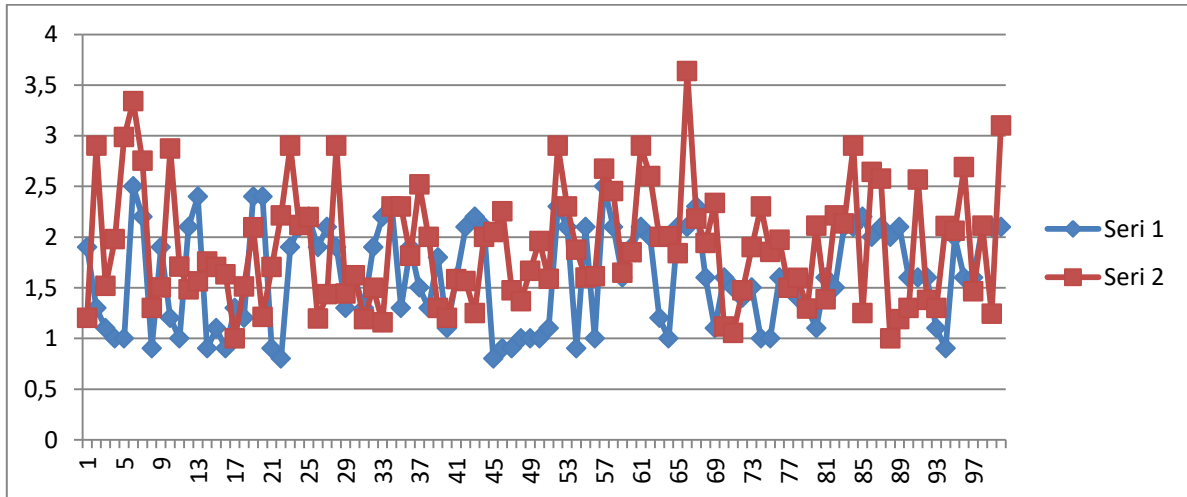
Çalışmamızın etik kurul raporu Sakarya Üniversitesi, Tıp fakültesi tarafından verilmiştir (28/12/2020 ve E.11599).

BULGULAR

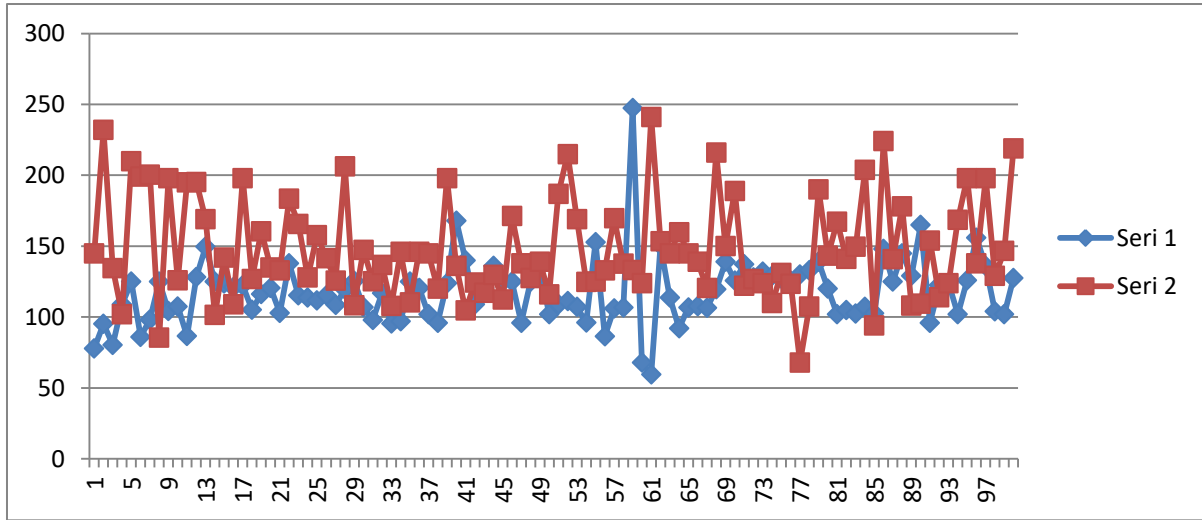
Çalışma kriterlerine uyan 100 SS olan hastanın 8 erkek, 92 kadın olup, yaş ortalaması 55.33 ± 14.84 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda 100 olgunun 11'i erkek, 89'u kadın olmak üzere yaş ortalaması 52.69 ± 13.69 olarak belirlendi. Çalışmamıza aldığımız hasta grubunda kadınlar, erkeklere oranla yaklaşık 9 kat daha fazladır. SS hastalarının hemoglobin değerleri 13.01 ± 1.19 g/dl, hematokrit değerleri $\%38.09\pm 2.58$, eritrosit sayısı 4.99 ± 1.01 M/uL olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun hemoglobin değerleri 13.11 ± 1.31 g/dl, hematokrit değerleri $\%39.29\pm 2.61$, eritrosit sayısı 5.89 ± 1.51 M/uL olarak bulunmuştur. SS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bu değerler arasında istatistiksel olarak bir anlam tespit edilmemiştir. SS hastalarının NLO değerleri 2.32 ± 1.21 , TLO değerleri 139.58 ± 39.99 , kontrol grubunun, NLO değerleri 1.69 ± 0.91 , TLO değerleri 103.66 ± 23.30 olarak tespit edildi. SS hastaları ile kontrol grubu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında NLO, değerleri arasında ($p<0.05$), TLO değerleri ise ($p<0.05$) olarak tespit edildi (Tablo 1 ve grafik 1, 2).

	Hasta (n=100) (ortalama±SE)	Kontrol (n=100) (ortalama±SE)	p değeri
Yaş	55.33 ± 14.84	52.69 ± 13.69	>0.05
Hemoglobin (g/dl)	13.01 ± 1.19	13.11 ± 1.31	>0.05
Hematokrit (%)	38.09 ± 2.58	39.29 ± 2.61	>0.05
Eritrosit (M/uL)	4.99 ± 1.01	5.89 ± 1.51	>0.05
NLO	2.32 ± 1.21	1.69 ± 0.91	<0.05
TLO	139.58 ± 39.99	103.66 ± 23.30	<0.05

Tablo 1. Sjögren Sendromlu hastalar ile kontrol grubuna ait veriler



Grafik 1. Seri 1, kontrol grubuna ait NLO değerleri, seri 2, SS hastalarına ait NLO değerleri



Grafik 2. Seri 1, kontrol grubuna ait TLO değerleri, seri 2, SS hastalarına ait TLO değerleri

TARTIŞMA

SS olan hastalarda başlıca gözyaşı ve tükürük bezleri gibi ekzokrin bezlerin tutulumu görülmektedir. Göz tutulumuna bağlı olarak gözyaşı ve oküler yüzey etkilenmektedir. Tedavisi yapılmadığı durumlarda önemli komplikasyonlara neden olmaktadır. SS'da, aktive T hücrelerinin gözyaşı ve tükürük bezleri infiltrate etmesiyle asiner ve duktular hücrelerin fonksiyon kaybına neden olmakta ve buna bağlı olarak gözyaşı ve tükürük bezlerinde sekresyonun azalması ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (10). Trombositler koagülasyonda rol alan kan hücreleridir. Trombositlerin bazı kanser türlerinde, enfeksiyöz hastalıklarda, koroner arter hastalıklarında ve periferik damar hastalıklarında arttığı belirtilmiştir (11, 12).

Nötrofil, lenfosit ve trombosit, enflamasyon ile seyreden hastalıklarda rol alan önemli kan hücreleridir. Bu kan hücrelerine erişilmesi kolay, yaygın olarak kullanıma olup aynı zamanda ekonomiktir. Günümüzde birçok enfeksiyöz ve tümoral oluşumlarda kullanılmaktadır (13). NLO değerleri artmış olan hastalarda mortalitede artış olduğu saptanmıştır (14). Yapılan çalışmalarda NLO değerlerinin enfeksiyon hastalıklarında yüksek olduğu tespit edildiği gibi, kardiyovasküler sistem hastalıklarında da ve Bell palsisi olan hastalarda ve artış gösterdiği tespit edilmiştir (15). Diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NLO değerlerinin önemli derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir (16). Malign hastalıklardan olup, önemli mortalite nedenlerinden olan kolorektal karsinomlu hastalarda yapılan çalışmada NLO ve TLO değerlerinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca bu yüksek değerlerin bu hastalarda prognostik değeri olan birer biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (17). Nazal polibi olan hastalarda hastalarda yapılan çalışmada NLO ve trombosit değerlerinde artış olduğu tespit edilmiştir (18). Romatoid artrit hastası olan 77 kişide yapılan çalışmada NLO ve TLO değerleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (19). Pankreas kanseri olan hastalarda yapılan çalışmalarda NLO değerlerinin yüksek olması hastalarda sağkalım oranının azaldığı tespit edilmiştir (20). Hastanede yatarak tedavi gören COVID-19 hastalarında NLO değerlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (21) Ülseratif koliti olup, klinikte takibi yapılan 131 hastanın NLO ve TLO değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu değerlerin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (22).

Yaptığımız çalışmada SS hastalarında NLO ve TLO değerlerini, kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

SS hastalarında NLO ve TLO değerleri yüksek bulunmuştur. NLO ve TLO parametrelerinin bu hastalığın teşhis ve takibinde önemli olduğunu ortaya koymuştur. NLO ve TLO değerlerin SS hastalarında yüksek değerlerde saptanması daha sonra yapılacak olan çalışmalarda bu değerlerin referans olarak alınabilmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ediz Dalkılıç, Belkis Nihan Coşkun. Sjögren sendromunda sinir sistemi tutulumu ve vaskülit. RAED Dergisi 2014;6(2):62–66. doi:10.2399/raed.14.25744
2. Miruna Florentina Ateş, Şevki Şahin, Nilgün Çınar, Eda Kuğu, Sibel Karşıdağ. Sjögren sendromunda nörolojik tutulum: Olgular temelinde gözden geçirme. J Contemp Med 2018;8(3):277-279. DOI: 10.16899/gopctd.422201
3. Göksel SOMAY, Pınar TOPALOĞLU, Gülistan U ŞAK HALAÇ, Özlem ARAAL, Nuri Y. ERENOĞLU. Primer Sjögren Sendromunun Nörolojik Bulgusu Olarak Kranyal Sinir Mononöropatisi: Olgu Sunumu. Düşünen Adam; 2005;18(4):224-229.4.
4. Bowman S. Primary Sjögren's syndrome. Lupus. 2018;27(1):32-5.
5. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. Nat Rev Immunol. 2005;5(11):866-879.
6. Pancer Z, Cooper M. The evolution of adaptive immunity. Annu Rev Immunol. 2006;24:497-518.
7. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. Nat Rev Microbiol. 2014;12:426–437.
8. de Stoppelaar SF, van't Veer C, Claushuis TA, Albersen BJ, Roelofs JJ, van der Poll T. Thrombocytopenia impairs host defense in gramnegative pneumonia-derived sepsis in mice. Blood. 2014;124:3781-90.
9. Hayrullah Yazar, Yildirim Kayacan & Mehmet Ozdin (2020): De Ritis ratio and biochemical parameters in COVID-19 patients. Archives of Physiology and Biochemistry, DOI: 10.1080/13813455.2020.1788604
10. Eylem Yaman Pınarcı, Aysel Pelit, Duygu Bozkırlı, Emine Tuba Canbolat. Primer Sjögren Sendromu: Olgu sunumu. Cukurova Medical Journal 2013;38(4):818-822.
11. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013;11:55–9.
12. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. Onco Targets Ther, 2013;6: 211–6.
13. Mehmet ÖZDİN. Atopik Dermatiti Olan Çocuklarda Hematolojik ve Alerjik Değerler Arasındaki İlişki, Balıkesir Medical Journal. 2020;4(3):1-6. DOI: 10.33716 bmedj.734178

14. Bhat T, Teli S, Rijal J, Bhat H, Raza M, Khoueiry G. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:55-9.
15. Bucak A, Ulu S, Oruc S, Yucedag F, Tekin MS, Karakaya F, ve ark. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a novel potential marker for predicting prognosis of Bell palsy. *Laryngoscope*. 2014;124:1678-81.
16. Shiny A, Bibin YS, Shanthirani CS, Regin BS, Anjana RM, Balasubramanyam M. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with glucose intolerance: an indicator of systemic inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(8):524-30.
17. Utku Oflazođlu, Ahmet Alacaciođlu, Işıl Somalı, Melike Yüce1, Abdullah Murat Buyruk, Umut Varol. Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit Oranı ve Ortalama Trombosit Hacminin Kolorektal Karsinomlu Hastalardaki Prognostik Değeri *Acta oncologia turcica*. 2017;50(1):1-6.
18. Dođan Atan, Kürřat Murat Özcan, Sabri Köseođlu, Aykut İkinioğulları, Mehmet Ali Çetin, Serdar Ensari. Nazal polipte yeni öngörücü parametreler: Nötrofil lenfosit oranı ve trombosit lenfosit oranı. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg* 2015;25(2):97-101.
19. Elif Kilic, Aylin Rezvani, Aybala Erek Toprak, Hayriye Erman, Siddika Kesgin Ayhan, Emine Poyraz. Romatoid Artritte Nötrofil/ Lenfosit ve Platelet/ Lenfosit Oranlarının Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*. 2016;43 (2):241-247.
20. Serkan Nebi Demirci, Gökmen Umut Erdem. Metastatik Pankreas Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Prognostik Önemi. *Kocaeli Medical J*. 2017; 6(3):65-70.
21. Hazar HARBALIOđLU, Omer GENÇ, Abdullah YILDIRIM. COVID-19 tanısı alan hastalarda yatarak tedavi görmeyi öngörmeye 3 prediktör: yaş, laktat dehidrogenaz ve nötrofil/lenfosit oranı. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2020;13(3):519-527.
22. Fatih Kamış, Ece Ünal Çetin, Mücahit Ugar, Yavuz Beyazıt. Ülseratif kolit hastalarında nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranları ile ortalama trombosit hacminin değerlendirilmesi. *J Med Palliat Care*. 2020;1(2):28-33.

Alt Üriner Sistem ve Penis Travmaları Deneyimlerimiz

Our Experiences with Lower Urinary Tract and Penis Traumas

Murat DEMİR¹, Recep ERYILMAZ², Kerem TAKEN³, Şeyhmuz ARAZ⁴

¹Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Üroloji AD, Van
e-posta:
urologmurat72@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5029-8800

²Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Üroloji AD, Van
e-posta:
recepuro@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-4506-8784

³Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi
Üroloji AD, Van
e-posta:
takenyyu@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4370-4222

⁴Muş Bulanık Devlet Hastanesi,
Muş
e-posta:
araz_7221@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-9276-4272

Atf İçin: Murat DEMİR, Alt
Üriner Sistem ve Penis
Travmaları Deneyimlerimiz,
Balıkesir Medical Journal,
2021;5(1):29-35

Başvuru Tarihi: 11.01.2021

Kabul Tarihi: 25.02.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:

Murat DEMİR,

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

Üroloji AD, Van

e-posta:

urologmurat72@gmail.com

Öz

Amaç: Ürogenital travmalar tüm travmaların %10'unu oluşturmaktadır. Bu travmaların önemli bir kısmını ise alt üriner sistem yaralanmaları oluşturmaktadır. Bu makalede alt üriner sistem yaralanmaları ile ilgili deneyimlerimizin paylaşılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: 23 Mart 2011 ile 1 Nisan 2016 tarihleri arasında acil polikliniğine başvuran alt üriner sistem ve penis yaralanmaları hastalarının dosyaları retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sistemi taranarak incelendi. Hastalar demografik özellikler, etyoloji, eşlik eden yaralanma ve cerrahi sonuçları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Belirtilen tarihler arasında acil polikliniğine 14 mesane, 38 üretra ve penis yaralanması olmak üzere toplam 52 hastanın başvurduğu görüldü. Mesane yaralanması olan 14 hastanın 10'u erkek iken dördü kadın idi. Üretra ve penis yaralanması olan tüm hastalar erkek iken bu hastaların 22'sinde üretra 14'ünde penis yaralanması, ikisinde ise hem penis hem üretra yaralanması mevcut idi. Kavernozum yaralanması olan hastaların 12'sinde cinsel ilişki nedeniyle penil fraktür gelişmişti. İkisinde ise düşme sonra penil fraktür gelişmiş olduğu görüldü.

Sonuç: Acil servise travma nedeniyle başvuran hastalarda alt üriner sistem ve penis yaralanmaları da olabileceği göz önünde bulundurularak dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Mesane, penis, travma, üretra

ABSTRACT

Aim: Urogenital traumas constitute 10% of all traumas. The majority of these traumas are lower urinary tract injuries. In this article, we aimed to share our experiences of lower urinary tract injuries.

Materials and Methods: Lower urinary tract injuries admitted to the emergency department between 23 March 2011 and 1 April 2016 were retrospectively analyzed.

Results: It was observed that a total of 52 patients, 14 bladder, 38 urethra and penile injuries, were admitted to the emergency clinic between the specified dates. 10 of the 14 patients with bladder injury were male and four were female. While all patients with urethra and penile injuries were male, 24 patients had urethra, 16 patients had cavernosum injuries, two of which had cavernosum and urethra association. Penile fracture developed due to sexual intercourse in 12 of the patients with cavernosum injuries. It was observed in two of them that penile fracture developed after falling.

Conclusion: Considering the possibility of lower urinary tract and penile injuries, care should be taken in patients admitted to the emergency department due to trauma.

Keywords: Bladder, penis, trauma, urethra

GİRİŞ

Genel travmaların %10'unda ürogenital yaralanmalar gelişmektedir. Ürogenital organlardan en sık yaralanan böbrek iken onu mesane izlemektedir (1, 2).

Mesane pelvik kemik korunması nedeniyle boş olması halinde yaralanma ihtimali oldukça azalırken, dolu olması durumunda yaralanma riski artmaktadır. Ayrıca mesanenin dolu olduğu durumlarda travma şiddeti arttıkça yaralanmanın şiddeti de artmaktadır. Mesane travmaları intraperitoneal ve ekstraperitoneal olarak 2 grupta sınıflandırılır. İntraperitoneal travmalar genellikle cerrahi olarak onarım gerektirirken ekstraperitoneal travmalar idrar drenajı sağlanması koşuluyla konservatif takip edilebilir (3-6).

Üretra yaralanmaları daha çok ata biner tarzda gelişen travmalarda oluşur. Kemik pelvis kırıklarının üretraya penetrasyonu yaralanmaya sebep olur. Erkek üretrası daha uzun olması ve vücut dışında bulunmasından dolayı travmadan daha çok etkilenir. Üretra yaralanmaları lokalizasyonuna göre mesane boynu, prostatik üretra, membranöz üretra, bulbar üretra ve penil üretrada olabilir. En çok tercih edilen sınıflandırma ise anterior ve posterior üretra travmaları şeklindedir. Travma sonrası üretroraji en sık semptom iken tanı genellikle retrograd üretrografi ile konulmaktadır (3, 7-9).

Penis yaralanmalarında penisin mobil olması nedeniyle penetran yaralanmalar nadir görülürken, künt travmalar daha sıktır. Künt travmalardan biri olan penil fraktür genellikle cinsel ilişki esnasında gelişen tunika albuginea yırtılmasıdır. Üretra yaralanması ile beraber görülebilmektedir. Penil onarım basit yaralanmalarda lokal anestezi ile yapılabilirken komplike vakalarda tedavi daha zor olabilmektedir (10, 11).

Bu çalışmamızda alt üriner sistem ve penis yaralanmaları olgularındaki deneyimlerimizi paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Dizayını

28.12.2016 tarih ve 11 karar nolu etik kurul onayından sonra Helsinki Bildirgesine uygun olarak 23 Mart 2011 ile 1 Nisan 2016 tarihleri arasında hastanemiz acil kliniğine başvuran mesane ve penis-üretra yaralanması olan hastalar retrospektif olarak tarandı. Hasta verileri hastanemizin otomasyon sisteminden taranarak elde edildi. Tüm hastalar yaş, cinsiyet, travmanın şekli, etkilenen organ türü, eşlik eden diğer organ yaralanmaları radyolojik görüntüleme yöntemleri ve uygulanan tedaviler açısından incelendi.

Travma tipi künt (araç içi trafik kazası, araç dışı trafik kazası, düşme), penetran (ateşli silah yaralanması, bıçaklanma) ve diğer yaralanmalar olarak sınıflandırıldı.

Hasta Yönetimi

Travma ile başvuran tüm hastalara foley sonda takılmaya çalışıldı. Foley sonda takılamayan hastalara perkütan sistostomi uygulandı. Üretra yaralanması şüphesinde retrograd üretrografi çekildi. Mesane yaralanması şüphesinde mesane 300 cc sulandırılmış kontrastla mesane doldurularak sistogram çekildi.

Mesane yaralanmaları şekline göre penetran-künt, yaralanma, yerine göre intraperitoneal-ekstraperitoneal olarak yaralanmanın ayrımı yapıldıktan sonra tedavi şekline karar verildi. İntaperitoneal yaralanması olan hastalar operasyona alındı. Ekstraperitoneal hafif yaralanması olan hastalar foley kataterle takip edildi.

Penil yaralanması olan hastalardan hafif yaralanması olan hastalara lokal anestezi ile onarım yapıldı. Penil fraktür hastaları, hastanın verdiği anamnez ve fizik muayene ile tanı konularak operasyona alınarak onarım yapıldı.

Üretra yaralanması olan hastalara foley sonda veya sistofiks takılarak geç onarım için beklendi.

İstatiksel Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek yönlü Varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 14'ü mesane yaralanması, 38'i penis-üretra yaralanması olan toplam 52 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri tablo 1'dedir.

Demografik Özellikler	Sayı (n)
Mesane yaralanması	14
Yaş Ortalaması	28.7 (±9.7)
Kadın	4 (%28.5)
Erkek	10 (% 71.4)
Opere Edilen	6 (%42.8)
Opere Edilmeyen	8 (%57.1)
Penis-Üretra	38
Yaş Ortalaması	30.5 (±19.6)
Kadın	0 (%0)
Erkek	38(%100)
Opere Edilen	13 (34.2)
Opere Edilmeyen	28 (%73.6)

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Mesane yaralanması olan tüm hastaların tanısı sistogram ile üretra yaralanması olan hastaların ise retrograd üretrografi ile konuldu. Mesane yaralanması olan 14 hastadan intraperitoneal yaralanması olan 6 (%42) hasta opere edilirken, ekstraperitoneal yaralanması olan sekiz (%58) hasta konservatif takip edildi. 12'sine penil fraktür onarımı yapılırken penis kesisi olan bir hasta penis parçası bulunmadığı için kanama

kontrolü yapılarak güdük kapatıldı. Mesane yaralanması olan hastaların yatış süresi ortalama 6.3 (± 4.5) gün iken penis-üretra yaralanması olan 38 hastanın yatış süresi ortalama 2.9 (± 3.0) gün idi. Mesane yaralanması olan tüm hastaların hematürisi mevcut idi.

Üretra yaralanması olan hastaların tümü erkek idi. Yatış verilen 38 hastanın yatış süreleri ortalama 2.9 (± 3.0) gün olup mesane yaralanmalarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Üretral yaralanması olan 24 hastanın yaralanmasına eşlik eden 20 (%83) pelvis kırığı, 4 (%16) humerus kırığı, 2 (%8) femur kırığı, dört (%16) beyin yaralanması, altı (%25) dalak yaralanması, dört (%16) karaciğer yaralanması mevcut idi.

Üretral-penil yaralanması olan 38 hastanın 22'sinde üretra yaralanması, ikisi kavernozum ve üretra yaralanma birlikteliği olmak üzere 16 hastada penis yaralanması mevcut idi. 14 hastada penil fraktür mevcut idi. İki (%5) hastada ise üretra ve kavernozum yaralanması birlikteliği vardı. Penil fraktürlerin 12'si (%85) cinsel ilişki sırasında meydana gelirken, 2'si (%15) düşme sonrası meydana gelmiştir. Penil fraktörü olan 14 hastadan 12'si (%85) opere edilirken iki (%15) hasta operasyonu kabul etmediği için opere edilemedi. Opere edilen 12 hastanın takiplerinde ereksiyon ve kurvatur kusuru bulunmazken opere edilmeyen iki hastanın takiplerinde erektil disfonksiyon geliştiği görüldü. Penis tam kesisi olan bir (%2,5) hastada ise penis parçası kayıp olduğu için onarım yapılamayarak kanama kontrolü yapıldı.

TARTIŞMA

Mesane yaralanmaları künt, penetran ve iatrojenik olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. Mesane boş olduğunda önde simfizis pubis, arkada rektum ve fasyalar yine yanlarda pelvik kemik tarafından korunduğundan yaralanma ihtimali düşüktür. Ancak pelvik kemik kırıkları geliştiği durumlarda mesane yaralanabilmektedir. Ancak dolu mesane simfizis pubisin üzerine çıktığı ve içerdiği basınç nedeniyle travma durumunda yaralanma ihtimali yükselmektedir. Dışardan gelen basınç mesanenin her tarafına aynı şekilde iletiğinden dolayı birden çok noktada perforasyon meydana gelebilmektedir. Mesane travmasının en sık görülen bulgusu hematüridir. Literatürde vakaların neredeyse tümünde hematüri (%95 makroskopik, %5 mikroskopik) görüldüğü belirtilmektedir (4, 7, 12). Bizim çalışmamızda da yine literatürle uyumlu bir şekilde vakaların tümünde hematüri görülmekteydi.

Mesane travmalarında sistogramın duyarlılığı %85-100 civarındadır bu nedenle özellikle travma sonrası mesane yaralanması şüphesi olan hastalara sistogram çekilmesi önerilmektedir. (13, 14). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak çoğu hastanın tanısı sistogram ile konulmuştur.

Beş yıllık bir süreçte nispeten mesane yaralanması olan hasta sayımız düşük idi. Bu durum iatrojen mesane yaralanmalarının çalışmaya dahil edilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır. Mesane travmaları ile ilgili bir çalışmada mesane yaralanmalarının %62'si ekstraperitoneal, %26 intraperitoneal, %12 ise hem intraperitoneal hem de ekstraperitoneal yaralanma görüldüğü belirtilmiştir (4, 15). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak çoğu hastanın yaralanması ekstraperitonealdi.

Ekstraperitoneal mesane yaralanması olan hastalar foley sonda takılarak konservatif takip edilebilirken, intraperitoneal yaralanması olan hastaların cerrahi onarımı önerilmektedir. Konservatif takip veya opere edilen hastaların en az 7-10 gün sondalarının tutulması önerilmektedir. Bizim çalışmamızda da

ekstraperitoneal yaralanması olan tüm hastalar konservatif takip edilmiş olup intraperitoneal yaralanması olan hastalar opere edilmiştir (5, 13, 16, 17).

Üretra yaralanmaları genellikle erkeklerde meydana gelir. Bu durum asıl olarak anatomik nedenlerden kaynaklanmaktadır. Erkek üretrasının kadın üretrasının aksine vücut dışında da devam etmesi üretrayı travmaya açık hale getirmektedir. Bu duruma bir diğer sebep de erkeklerin travmaya daha fazla maruz kalmasından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu bir şekilde penis ve üretra yaralanması olan hastalarımızın tümü erkek idi (18,19).

Travmatik üretra yaralanmalarında tedavi protokolü travmanın yerine ve boyutuna göre değişmektedir. Komplike olmayan, kısa segment ön üretra yaralanmaları primer olarak onarılabılırken, komplike, posterior ve uzun segment yaralanmalarda geciktirilmiş sekonder darlık onarımı 6 ile 12 hafta sonra yapılabilmektedir (20-22).

Chung ve ark.'nın yaptıkları çalışmada penil fraktür genellikle cinsel ilişki esnasında (%60) meydana gelmektedir (18). Bizim çalışmamızda cinsel ilişki sonucu penil fraktür gelişimi daha yüksek orandaydı. Sonuçlarımızın farklı çıkmasının nedeni yeterli hasta sayımızın olmaması olarak değerlendirilebilir. Bazı çalışmalarda penil fraktüre %10-30 oranında üretra yaralanması eşlik edebilmektedir (23-25). Sonuçların literatürden farklı olmasının nedeni olarak yine hasta sayımızın az olması olarak değerlendirildi.

Çalışmamızın limitasyonları retrospektif olması, hasta sayısının görece az olması ve nispeten kısa bir sürenin taranmış olmasıdır.

Sonuç olarak oldukça sık görüldüğünden travma nedeniyle acil servise başvuran hastalarda bu yarala alt üriner sistem ve penis yaralanmaları açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Schneider RE. Genitourinary trauma. *Emerg Med Clin North Am*, 1993;11(1):137-145.
2. Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A et al. Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*,2017: 43(6); 763-773.
3. Büyükcem F, Şen J, Akpınar Ş, Zengin Y, Çalık M, Odabaş Ö. Acil servise başvuran travmalarda ürogenital yaralanmaların değerlendirilmesi. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi*, 2012;18(2);133-140.
4. Carroll PR, McAninch JW. Major bladder trauma: mechanisms of injury and a unified method of diagnosis and repair. *J Urol*, 1984;132(2);254-257. doi: 10.1016/s0022-5347(17)49581-4
5. Kaya C, Koca O, Kalkan S, Öztürk, M. Klinikte tedavi edilen ürogenital travma hastalarının değerlendirilmesi. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 2009: 15(1); 67-70.

6. Pereira B, De Campos C, Calderan T, Reis L, Fraga G. Bladder injuries after external trauma: 20 years experience report in a population-based cross-sectional view. *World journal of urology*,2013: 31(4);913-917.
7. Pavelka T, Houcek P, Hora M, Hlavacova J, Linhart M. Urogenital trauma associated with pelvic ring fractures. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca*,2010: 77(1); 18.
8. Elkbuli A, Ehrhardt J, Hai S, McKenney M, Boneva D. Management of blunt intraperitoneal bladder rupture: Case report and literature review. *International journal of surgery case reports*,2019: 55; 160-163.
9. Lückhoff C, Mitra B, Cameron P, Fitzgerald M, Royce P. (2011). The diagnosis of acute urethral trauma. *Injury*, 2011: 42(9); 913-916.
10. Phillips E, Esposito A, Munarriz R. Acute penile trauma and associated morbidity: 9-year experience at a tertiary care center. *Andrology*,2015: 3(3); 632-636.
11. Onuk Ö, Çilesiz N, Özkan A, Hazar A, Arslan B, Gezmiş C et al. Penil fraktür ve neden olduğu üretral yaralanmaya yaklaşımımız; 10 yıllık cerrahi deneyim. *Androloji Bülteni*,2017: 19(3); 69-73.
12. Elkbuli A, Ehrhardt J, Hai S, McKenney M, Boneva D. Management of blunt intraperitoneal bladder rupture: Case report and literature review. *International journal of surgery case reports*, 2019: 55; 160-163.
13. Gedik A, Gedik E, Tutuş A, Kayan D, Bircan, K. Künt ve penetran mesane yaralanmaları. *Turkish Journal of Urology*, 2020: 36(1).
14. Fouladi D, Shayesteh S, Fishman E, Chu, L. Imaging of urinary bladder injury: the role of CT cystography. *Emergency radiology*, 2020: 27(1); 87-95.
15. Phillips B, Holzmer S, Turco L, Mirzaie M, Mause E, Mause A et al . Trauma to the bladder and ureter: a review of diagnosis, management, and prognosis. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*,2017: 43(6); 763-773.
16. Shenfeld O, Gnessin E. Management of urogenital trauma: state of the art. *Current opinion in urology*,2011: 21(6); 449-454.
17. Yeung L, McDonald A, Como J, Robinson B, Knight, J, Person M et al . Management of blunt force bladder injuries: A practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*,2019: 86(2);326-336.
18. Lazzeri M, Sansalone S, Guazzoni G, Barbagli G.Incidence, causes, and complications of urethral stricture disease. *European Urology Supplements*,2016: 15(1); 2-6.
19. Dane B, Baxter A, Bernstein MP. Imaging genitourinary trauma. *Radiologic Clinics*,2017: 55(2); 321-335.

20. Devine CJ Jr, Devine PC, Horton CE. Anterior urethral injury: etiology, diagnosis, and initial management. *Urol Clin North Am*,1977 Feb;4(1):125-31.
21. Battaloglu E, Figuero M, Moran C, Lecky F, Porter K. Urethral injury in major trauma. *Injury*,2019; 50(5);1053-1057.
22. Deniz M, Ergün A, Umut Ü, Çelik O, Evliyaoğlu Y, Gürbüz Z, Erçil H. Penil fraktür: Dört yıllık klinik deneyimimiz. *Yeni Üroloji Dergisi*, 2017; 11(3): 16-19.
23. Amer T, Wilson R, Chlosta P, AlBuheissi S, Qazi H, Fraser M, et al. Penile fracture: a meta-analysis. *Urologia internationalis*,2016: 96(3); 315-329.
24. Muentener M, Suter S, Hauri D, Sulser T. Long-term experience with surgical and conservative treatment of penile fracture. *The Journal of urology*, 2004: 172(2); 576-579.
25. Ceylan, K, Yılmaz Y, Yıldız A, Gönülalan H . Penil Fraktür. *Van Tıp Dergisi*, 2005; 12(3):206-208.

Postmenopozal Kanaması Olan Hastalarda Transvajinal Ultrasonografi ve Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Transvaginal Ultrasonography and Endometrial Biopsy Pathology Results in Patients with Postmenopausal Hemorrhage

Anıl TURHAN ÇAKIR¹, İsa Şükrü ÖZ², Burak ÜN³

Öz

Amaç: Postmenopozal kanama endometrium kanserinin en sık semptomudur. Postmenopozal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ilk basamak olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada postmenopozal kanama nedeni ile endometrial biyopsi yapılan hastaların transvajinal ultrasonografi ve histopatolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya postmenopozal kanama nedeni ile endometrial biyopsi yapılan 40 hasta dahil edildi. Hastaların transvajinal ultrasonografi bulguları ve endometrial biyopsi sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %7,5'inde kanser saptanırken, en sık endometrial polip (%25), atrofik endometrium (%25) ve yetersiz materyal (%22,5) saptandı. Endometrial polip, TVUSG ile endometrial kalınlığı >5 mm ölçülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanırken (p=0.003), yetersiz materyal endometrial kalınlığın ≤5 mm ölçüldüğü hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0.018). TVUSG'de ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı sınırı 5 mm'nin üzeri olarak alınırsa, endometrium kanseri için sensitivite %100, spesifitesi %43,2, negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer %12,5 olarak saptandı.

Sonuç: TVUSG postmenopozal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde yol göstericidir. Fakat endometrium kanserini dışlamak için endometrial örneklemenin önemi unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Postmenopoz, uterus kanaması, ultrasonografi

ABSTRACT

Aim: Postmenopausal bleeding is the most common symptom of endometrial cancer. Transvaginal ultrasound is considered as the first step in the evaluation of patients with postmenopausal bleeding. In this study, we aimed to evaluate the transvaginal ultrasonography and histopathological results of patients who underwent endometrial biopsy for postmenopausal bleeding.

Materials and Methods: Forty patients who underwent endometrial biopsy due to postmenopausal bleeding were included in the study. Transvaginal ultrasonography findings and endometrial biopsy results of the patients were compared.

Results: While cancer was detected in 7.5% of the patients, the most common ones were endometrial polyp (25%), atrophic endometrium (25%) and insufficient material (22.5%). Endometrial polyp was significantly higher in patients whose endometrial thickness was measured > 5 mm by TVUSG (p = 0.003), while insufficient material was significantly higher in the patient group with endometrial thickness ≤5 mm (p = 0.018). If the endometrial double wall thickness limit measured in TVUSG is taken as above 5 mm, the sensitivity for endometrial cancer was found to be 100%, specificity 43.2%, negative predictive value 100%, and positive predictive value 12.5%.

Conclusion: TVUSG guides in the evaluation of patients with postmenopausal bleeding. However, the importance of endometrial sampling should not be forgotten to exclude endometrial cancer.

Keywords: Postmenopause, uterine bleeding, ultrasonography

¹Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Zonguldak
e-posta: dranilturhan@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-7976-4123

²Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Zonguldak
e-posta: isasukruoz@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8849-2705

³Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Zonguldak
e-posta: burakun81@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8885-7062

Atf için: İsa Şükrü ÖZ,
Postmenopozal Kanaması Olan Hastalarda Transvajinal Ultrasonografi ve Endometriyal Biyopsi Patoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi, Balıkesir Medical Journal, 2021;5(1):36-42

Başvuru Tarihi: 17.01.2021
Kabul Tarihi: 25.02.2021
Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:
İsa Şükrü ÖZ,
Zonguldak Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Zonguldak
e-posta: isasukruoz@gmail.com

GİRİŞ

Anormal uterin kanama jinekolojik polikliniklerine en sık başvuru sebebidir. Postmenopozal kanama (PMK) ile başvuran kadınlarda eksojen östrojen kullanımı, atrofik endometrium, endometrium hiperplazisi, endometrial polipler, antikoagülan kullanımı ve submüköz myomlar anormal kanama nedeni olabilir. Ancak postmenopozal kanamada vakaların %10-15'inde görülen endometrium kanseri özellikle akılda tutulmalıdır (1).

Endometrial lezyonlarda maligniteyi dışlamak için doku tanısı esastır. Endometrial patolojilerin araştırılmasında Dilatasyon ve Küretaj (D&C) ile endometriyal histolojik örnekleme yapılması geleneksel bir yöntemdir. Postmenopozal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde kolay ulaşılabilir ve non-invaziv olan transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ilk basamak olarak kabul edilmektedir (2). Postmenopozal kanamada; 4-5 mm veya daha az endometrial kalınlığı olan hastalarda kanserin dışlanabileceği belirtilmektedir (3, 4, 5).

Biz çalışmamızda; postmenopozal kanama nedeniyle endometrial biyopsi yapılan hastalarda, transvajinal ultrasonografi ile değerlendirdiğimiz endometrium çift duvar kalınlığı ölçümü ile biyopsi sonrası hastaların histopatolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Zonguldak Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde Ocak 2015-Mart 2018 tarihleri arasında postmenopozal kanama nedeni ile endometrial biyopsi yapılan hastalar dahil edildi. Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyuldu. Zonguldak Bülent Ecevit üniversitesi etik kurulundan onay alınarak çalışmaya başlandı. TVUSG ile endometriumu değerlendirilmeyen vakalar çalışmaya dahil edilmedi. TVUSG ile endometrium çift duvar kalınlığı uterusun uzun ekseninde maksimum ön-arka kalınlığı olarak ölçüldü. Ölçümler en az 5 yıl deneyimi olan kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından yapıldı. Verilere hastanede kullanılan otomasyon programından ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Dosyalardan hastaların yaşları, TVUSG bulguları ve histopatolojik tanıları elde edildi. Endometrial materyaller; D&C ile, karmen aspiratörle 4, 5 numaralı kanüllerle veya pipelle ile elde edildi. Endometrial örneklerin patoloji sonuçları; endometrial polip, sekretuar endometrium, proliferatif endometrium, atrofi, yetersiz materyal, endometrium kanseri, basit atipisiz hiperplazi, kompleks atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi olarak sınıflandırıldı. Endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi patolojik endometrium olarak gruplandı.

Çalışmanın istatistiksel analizleri R for Windows paket programı (R 3.3.2.) kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler; frekans ve yüzde ile verilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya kriterlere uyan toplam 40 hasta dahil edildi. Hastalar 44-84 yaş arasındaydı. Hastaların yaş ortalaması 67,8 idi.

Postmenopozal kanama nedeni ile endometrial örnekleme yapılan hastaların histopatoloji sonuçlarının dağılımı tablo 1 'de gösterilmiştir.

Endometrial biyopsi sonuç	Sayı	%
Endometrial polip	10	25
Sekretuar endometrium	1	2,5
Proliferatif endometrium	5	12,5
Atrofi	10	25
Yetersiz materyal	9	22,5
Endometrium kanseri	3	7,5
Basit atipisiz hiperplazi	1	2,5
Kompleks atipili hiperplazi	1	2,5
Toplam	40	100

Tablo 1. Hastaların endometrial örneklerinin histopatolojik dağılımları

Hastaların TVUSG ile ölçülen endometrium çift duvar kalınlığının 5 mm altı ve üstü olan grupları ile histopatolojik tanıların karşılaştırılması tablo 2’de gösterilmiştir. Endometrium kanseri, basit atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi patolojik endometrium olarak gruplandı.

Endometrial biyopsi sonuç	Endometrial kalınlık		p
	≤ 5 mm	> 5 mm	
Endometrial polip	0 (%0)	10 (%41,7)	0.003
Sekretuar endometrium	0 (%0)	1 (%4,2)	1
Proliferatif endometrium	3 (%18,8)	2 (%8,3)	0.373
Atrofi	6 (%37,5)	4 (%16,7)	0.159
Yetersiz materyal	7 (%43,8)	2 (%8,3)	0.018
Patolojik endometrium	0 (%0)	5 (%20,8)	0.071
Toplam	16 (%100)	24 (%100)	

Tablo 2. Endometrium histopatolojisi ile TVUSG’de ölçülen endometrium çift duvar kalınlığının karşılaştırılması

Postmenopozal kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda yapılan endometrial biyopsi sonucunda; endometrial polip, TVUSG ile endometrial kalınlığı >5 mm ölçülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptanırken (p=0.003), yetersiz materyal endometrial kalınlığının ≤5 mm ölçüldüğü hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0.018).

Endometrium kanseri, basit atipisiz hiperplazi ve kompleks atipili hiperplazi saptanan hastaların hepsinin TVUSG ile ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı >5 mm idi. Fakat endometrial kalınlığının ≤5 mm olduğu hasta grubu ile endometrial kalınlığının >5 mm olduğu hasta grubunda patolojik endometrium bakımından anlamlı fark bulunmadı (p=0.071).

TVUSG’de ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı sınırı 5 mm’nin üzeri olarak alınırsa, patolojik grup için sensitivite %100, spesifitesi %45,7, negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer %20,8 iken, sadece endometrium kanseri için ise sensitivite %100, spesifitesi %43,2, negatif prediktif değer %100, pozitif prediktif değer %12,5 olarak saptandı. Alınan endometrial kalınlık sınırı azaltıldıkça sensitivite değişmezken spesifite azalmaktadır.

TARTIŞMA

Postmenopozal kanama endometrium kanserinin en sık semptomudur ve bu vakalarının %10-15’inde endometrium kanseri tespit edilir (1). Postmenopozal kanamada endometrium kanseri ve endometrial intraepitelyal hiperplazileri ekarte etmek veya teşhis etmek için hızlı ve etkili bir değerlendirme gerekir. TVUSG

kolay uygulanabilir, ucuz ve non-invaziv bir tanı yöntemidir. Çok sayıda kılavuzda postmenopozal kanamalı hastaların değerlendirilmesinde birinci basamak tanı aracı olarak TVUSG kabul edilmektedir. ACOG 2018'de yayınladığı önerilerinde ilk defa postmenopozal kanaması olan bir kadının değerlendirilmesinde endometrial örnekleme için uygun bir alternatif olarak TVUSG'yi önermektedir. TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık 4 mm veya daha az ise endometrium kanseri için %99 negatif prediktif değere sahip olduğu vurgulanarak; endometrial kalınlığın 4 mm veya daha az olduğu postmenopozal kanaması olan hasta grubunda ilk değerlendirmede TVUSG'nin uygun olduğu belirtilmektedir (2).

Aker ve arkadaşlarının (6) postmenopozal kanama nedeni ile endometrial biyopsi yapılan hastaları incelediği çalışmasında %34,6 ile en sık polip izlenirken sırasıyla yetersiz materyal (%23,3) ve atrofik endometrium (%17,8) izlenmiştir. Dadalı ve arkadaşlarının (7) yaptığı çalışmada ise en sık sırası ile yetersiz materyal (%25), atrofik endometrium (%19) ve kistik glandüler hiperplazi (%19) saptanmıştır. Bizim de çalışmamızda en sık endometrial polip (%25), atrofik endometrium (%25) ve yetersiz materyal (%22,5) saptandı.

Endometrial biyopsi sonucunun yetersiz materyal olarak gelmesinin birçok sebebi olabilir. Yaş, nulliparite, postmenopozal dönemde olma, ince endometrial kalınlık ve cerrahi teknik bu sebeplerden sayılabilir (8,9). Bakour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ileri yaş, menopozal durum ve ultrasonografide 5 mm'den daha ince endometriyum kalınlığı endometrial biyopsi sonucunun yetersiz materyal olarak raporlanması için risk faktörü olarak belirtilmiştir (9). Bizim de çalışmamızda yetersiz materyal endometrial kalınlığın ≤ 5 mm ölçüldüğü hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı.

Endometrial polip görülme sıklığı yaşla birlikte artan, vajinal kanama, pelvik ağrı veya asemptomatik olarak da karşımıza çıkabilen endometrial bir patolojidir (10). Postmenopozal kanama sebeplerinden de birisidir. Demirtaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada postmenopozal vajinal kanama nedeni ile endometrial örnekleme ya da histerektomi yapılan 377 hastanın 158'inde endometrial polip (%41,9) saptanırken; Gredmark ve arkadaşlarının 457 postmenopozal kanamalı hastada yaptığı çalışmada %9 oranında endometrial polip saptanmıştır (11,12). Bizim çalışmamızda postmenopozal kanaması olan hastalarda %25 oranında endometrial polip saptandı.

Endometrial poliplerin değerlendirilmesinde ultrasonografi ilk basamaktır. Kazerooni ve arkadaşları meme kanseri nedeniyle tamoksifen başlanan vakalarda yaptıkları çalışmada TVUSG ile endometrial kalınlığı >5 mm ölçülen hastalarda endometrial polip prevalansının belirgin yüksek olduğunu ve TVUSG'nin pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer, sensitivite ve spesifitesinin sırasıyla %25,6, %66,6, %63,3 ve %28,6 olduğunu saptamışlardır (13). Başka bir çalışmada ise endometrial kalınlık arttıkça endometrial polip saptama oranı da artmıştır ancak istatistiksel fark saptanmamıştır (11). Bizim de çalışmamızda postmenopozal kanama şikâyeti ile başvuran hastalarda yapılan endometrial biyopsi sonucunda; endometrial polip, TVUSG ile endometrial kalınlığı >5 mm ölçülen hastalarda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p=0.003$).

Gredmark ve arkadaşlarının postmenopozal kanamalı hastaların histopatolojik sonuçlarını inceledikleri çalışmalarında %10 hiperplazi ve %8 adenokarsinom saptanmışken Dadalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %19 hiperplazi ve %10 adenokarsinom saptanmış ve hiperplazi ve adenokarsinom saptanan tüm hastaların

endometrial kalınlıkları >5 mm imiş (7, 12). Bizim de çalışmamızda %5 hiperplazi ve %7,5 kanser saptandı ve hiperplazi ve kanser bulunan bütün hastaların TVUSG ile ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı >5 mm idi. Fakat endometrial kalınlığın ≤5 mm olduğu hasta grubu ile endometrial kalınlığın >5 mm olduğu hasta grubunda patolojik endometrium bakımından anlamlı fark bulunmadı.

Postmenopozal kanama araştırmasında esas amaç malignansiyi ekarte etmektir. Endometrium incelemesi; TVUSG ile endometrium kalınlığının ölçümü, endometrial örnekleme, salin infüzyon sonografi veya histeroskopi ile yapılabilir. Ultrasonografi postmenopozal kanaması olan kadınlarda ilk basamak inceleme aracı olarak görülmektedir. Normal endometriumu olan postmenopozal kadınlarda TVUSG ile ölçülen endometrium çift duvar kalınlığı 3.2-3.9 iken endometrium kanseri olanlarda 13.9-21.1 mm olabilir (14, 15). Fakat henüz endometrial patolojileri tanımlamak için endometrial kalınlık ölçümünde hangi değerin sınır değer kabul edilmesi gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Kanada Jinekolojik Onkoloji Derneği ve Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği ≤5 mm (16), ACOG ≤4 mm ve İskoç Üniversitelerarası Rehberler Ağının Ulusal Klinik Rehberi hormon replasman tedavisi kullanıp kullanmadığına bağlı olarak ≤3 veya ≤5 mm sınırını önermektedir (2, 17). Yapılan birçok çalışmada postmenopozal kadınlarda normal endometrial kalınlık sınırı 4,0-5,0 olarak tanımlanmaktadır (18).

Gull ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık sınırı ≤4mm alındığında endometrium kanseri saptamada negatif prediktif değer %100 olarak bulunmuş (19). Gupta ve arkadaşlarının yaptığı 438 hastayı içeren metaanalizde 5mm sınır olarak alındığında negatif testin kanser ihtimalini %14'den %2,5'e indirdiği vurgulanmış (20). Wong ve arkadaşlarının 4383 postmenopozal kanamalı hastada yaptıkları çalışmada TVUSG'de sınır olarak 3mm, 4mm ve 5mm sınırları kabul edildiğinde endometrium kanseri saptamada sensitivite sırası ile %97, %94,1 ve %93,5 iken spesifite sırası ile % 45,3, %66,8 ve %74 imiş ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %99,7, %99,6 ve %99,6 imiş (21). Bizim çalışmamız da TVUSG ile ölçülen endometrial kalınlık sınırı 5mm olarak alındığında sensitivite %100, spesifitesi %43,2, negatif prediktif değer %100 saptandı.

SONUÇ

Postmenopozal kanama, jinekoloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılan bir başvuru şeklidir. Çoğunlukla benign sebepler karşımıza çıkmakla birlikte ihmal edilmeyecek bir oranda (%10-15) malignite ile karşılaşılmaktadır. Bu tür hastalarda ilk basamak değerlendirmede TVUSG hızlı ve kolay bir şekilde poliklinik şartlarında uygulanabilmektedir. TVUSG ile değerlendirilen endometrial kalınlık ölçümü, eşik değerlerinde kesin bir netlik sağlanmakla birlikte malignite tespiti açısından oldukça önemli bir rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Epstein E, Valentin L. Managing women with post-menopausal bleeding. Best Pract Res Clin Obstet Gyn-aeacol. 2004;18:125-43.
2. ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. Obstet Gynecol. 2018 May;131(5):e124-e129.

3. Clarke, M. A., Long, B. J., Morillo, A. D. M., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J. N., & Wentzensen, N. (2018). Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 178(9), 1210-1222..
4. Wolfman, W. (2018). No. 249-Asymptomatic Endometrial Thickening. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(5), e367-e377.
5. Clarke, M. A., Long, B. J., Morillo, A. D. M., Arbyn, M., Bakkum-Gamez, J. N., & Wentzensen, N. (2018). Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 178(9), 1210-1222.
6. Aker SŞ, Yüce T, Acar D, Atabekoğlu CS. Anormal Uterin Kanaması olan Kadınlarda Endometrial Örneklem Sonuçları: 765 Vakanın Retrospektif Analizi. *Cukurova Medical Journal*. 2015;40:306-10.
7. Dadalı Y, Turan A, Aydın B, Çiner OA, Dilli A, Koşar P. Postmenopozal kanaması olan hastalarda transvajinal ultrasonografi ile endometriumun değerlendirilmesi ve histopatoloji sonuçları ile karşılaştırılması. *S.D.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2013;4(2):63-69.
8. Williams AR, Brechin S, Porter AJL, Warner P, Critchley HOD. Factors affecting adequacy of pipelle and Tao Brush endometrial sampling. *BJOG*. 2008;115:1028–36.
9. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK. Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on out-patient endometrial biopsy. *BJOG*. 2000;107:1312–4.
10. Dreisler E, Stampe-Sorensen S, Ibsen PH, Lose G. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(1):102-8.
11. Demirtaş Ö, Yeniel Ö, Ergenoğlu M, Demirtaş G, Aşkar N. Klinik olarak endometrial polip tanısı alan olguların retrospektif analizi. *Ege Tıp Dergisi*. 2012;51(4):239-244.
12. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1995 Feb;102(2):133-6.
13. Kazerooni T, Ghaffarpasand F, Mosalaei A, Kazerooni Y. The value of transvaginal ultrasonography in the endometrial evaluation of breast cancer patients using tamoxifen. *Med Princ Pract*. 2010;19(3):222-7.
14. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding--a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172:1488-94.
15. Botsis D, Kassanos D, Pyrgiotis E, Zourlas PA. Vaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1992;19:189-92.
16. Renaud MC, Le T, Bentley J, Farrell S, Fortier MP, Giede C et al. Epidemiology and investigations for suspected endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013;35:380–3.

17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Investigation of Post-Menopausal Bleeding. (SIGN Guideline No 61), 2002.
18. Kim MJ, Kim JJ, Kim SM. Endometrial evaluation with transvaginal ultrasonography for the screening of endometrial hyperplasia or cancer in premenopausal and perimenopausal women. *Obstet Gynecol Sci.* 2016;59(3):192-200.
19. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of post-menopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:401–8.
20. Gupta JK, Chien PFW, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynaecol Scand.* 2002;81:799–816.
21. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, Yeung SW, Fan HL, Ng PS et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2016;123:439–46.

*Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ankara

¹e-posta:

serapdrmerben@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4784-6786

²e-posta:

drfatihkilic@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-7333-4883

³e-posta:

munsal174@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-9920-6804

⁴e-posta:

okanaytekin13@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-6430-4607

⁵e-posta:

gunsukimyon@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0178-4196

⁶e-posta:

alperkaralok@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-0059-8773

⁷e-posta:

osmanturkmen312@gmail.com
ORCID: 0000-0002-1470-7731

⁸e-posta:

omertapisiz@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-7128-8086

⁹e-posta:

turantaner@yahoo.com
ORCID: 0000-0001-8120-1143

¹⁰e-posta:

gokhan.tulunay@gmail.com
ORCID: 0000-0003-0440-0725

Atf için: Serap ERBEN
DURMUŞOĞLU, Preoperatif
Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit
ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının
Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki
Yeri, Balıkesir Medical Journal,
2021;5(1):43-53

Başvuru Tarihi: 31.01.2020

Kabul Tarihi: 25.02.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:

Serap ERBEN DURMUŞOĞLU,
Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi
Kliniği, Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
Etlik Zübeyde Hanım Kadın
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Ankara
e-posta:
serapdrmerben@gmail.com

Preoperatif Nötrofil/Lenfosit, Lenfosit/Monosit ve Trombosit/Lenfosit Oranlarının Seröz Over Kanseri Sağ Kalımındaki Yeri

The Role of Preoperative Neutrophil/Lymphocyte, Lymphocyte/Monocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios in the Serous Over Cancer Survival

Serap ERBEN DURMUŞOĞLU*, Fatih KILIÇ*, Mehmet ÜNSAL*, Okan AYTEKİN*, Günsu KİMYON CÖMERT*, Alper KARALÖK*, Osman TÜRKMEN*, Ömer Lütfi TAPISIZ*, Taner TURAN*, Gökhan TULUNAY*

Öz

Amaç: Seröz tip over kanserinde preoperatif sistemik inflamatuvar belirteçlerin prognozu predikte etmedeki etkinliğini değerlendirmek ve sağ kalım ile ilişkilerini tanımlamak amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma grubu seröz tip over kanseri nedeniyle tedavisi yapılan 86 hastadan oluşturuldu. Hastalara ait veriler retrospektif olarak tarandı. Preoperatif inflamatuvar belirteçler olarak nötrofil/lenfosit oranı (NLO), lenfosit/monosit oranı (LMO) ve trombosit/lenfosit oranları (TLO) kullanıldı. Hastalar NLO, LMO ve TLO değerlerine göre yüksek veya düşük riskli olarak gruplandırıldı. Grupları kategorize etmede sınır değer olarak ortanca değerler kullanıldı. Klinik, cerrahi ve patolojik değişkenlerle birlikte NLO, LMO, TLO değerlerinin hastaliksız sağ kalım (HSK) ve genel sağ kalım (GSK) üzerindeki etkisi incelendi.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşları 58.03 (aralık; 25-80) yılıdır. Evre 12 hastada evre I-II ve 74 hastada evre III-IV'tü. Ortanca takip süresi 29.45 aydır (aralık; 1-63) ve bu süre içerisinde 21 (%24,4) hastada rekürrens geliştiği ve 15 (%17,4) hastanın hastalıktan dolayı öldüğü tespit edildi. Tüm çalışma grubunda ortalama HSK süresi 46.32±3,00 ay ve GSK süresi 51.30±2.43 aydır. HSK için; omentum metastazı, dalak metastazı, diyafragma metastazı, kolon metastazı, cerrahi sonuç ve adjuvant tedavi başarısı, GSK için; omentum metastazı, hastanın adjuvant tedavi alıp almaması ve adjuvan tedavi başarısı anlamlıdır (p<0.05). NLO-LMO-TLO ile GSK ve HSK verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

Sonuç: Seröz tip over kanserinde, preoperatif inflamatuvar belirteçlerin hastaliksız sağ kalımı ve genel sağ kalımı öngörmede yönlendirici olmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İnflamatuvar belirteç; lenfosit/monosit oranı; nötrofil/lenfosit oranı; trombosit/lenfosit oranı; seröz over kanseri

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to evaluate the prognostic value of the preoperative systemic inflammatory markers in patients with serous-type ovarian cancer and to reveal their relationship with survival.

Materials and Methods: Data from 86 serous type ovarian cancer patients were evaluated retrospectively. Neutrophil-lymphocyte (NLR), lymphocyte-monocyte (LMR) and platelet-lymphocyte (PLR) ratios were used as preoperative inflammatory markers. The patients were grouped as high or low risk according to NLR, LMR and PLR values. Median values were used as cut-off values for categorizing groups. The effects of NLR, LMR and PLR values on disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) with clinical, surgical and pathological variables were investigated.

Results: The median age of the patients was 58.03 years (range; 25-80). The stage of the disease was found as 12 patients stage I-II and 74 patients stage III-IV. The median follow-up was 29.45 months (range; 1-63), during this period 21 (24.4%) patients developed recurrence and 15 (17.4%) patients died due to the disease. The mean DFS time was 46.32 ± 3.00 months and OS time was 51.30 ± 2.43 months in the whole study group. For DFS; omentum metastasis, splenic metastasis, diaphragmatic metastasis, colon metastasis, surgical outcome and adjuvant treatment success and for OS; omentum metastasis, whether the patient received adjuvant therapy and adjuvant treatment success were found to be significant (p<0.05). No statistically significant relationship was found between NLR-LMR-PLR and OS-DFS data (p>0.05).

Conclusion: It was found that preoperative inflammatory markers could not predict disease-free survival and overall survival in serous type ovarian cancer.

Keywords: Inflammatory marker; lymphocyte-monocyte ratio; neutrophil-lymphocyte ratio; platelet-lymphocyte ratio; serous ovarian cancer

GİRİŞ

Over kanseri, kadınlarda görülen kanserlerin %4'ünü oluşturur. Tüm jinekolojik maligniteler içerisinde %50'den az 5 yıllık sağ kalım oranıyla mortalite oranı en yüksek olan kanserdir (1). Over kanserlerinin yaklaşık %95'i epitelyal hücre kaynaklıdır ve bunların %75'ini seröz histolojik tip oluşturmaktadır (2). Uzun süre asemptomatik seyrettiği için hastalık çoğu zaman ileri evrede tanı alır ve kötü prognozludur.

İmmün sistem kanser patogeneğinde önemli bir role sahiptir. İmmün sistemin kansere karşı konağı koruyucu etkisinin yanında tümör oluşumuna, büyümesine ve ilerlemesine yardımcı etkileri de bulunmaktadır. Tümöre karşı oluşan inflamatuvar yanıtın; apoptozis inhibisyonu, DNA hasarı ve anjiyogenezise neden olarak tümörün ilerlemesinde ve prognozunda önemli olduğu bilinmektedir (3). Nötrofil, makrofaj ve trombosit infiltrasyonları sonrasında tümöral doku etrafında anjiyogenezis artar. Bu değişikliklerin lokal invazyon ve uzak metastaz riskini arttırdığı öne sürülmektedir (4).

Sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin hastalıkların prognozunu predikte etmedeki yerleri son zamanlarda ilgi odağı haline gelmiştir. Basit bir şekilde tam kan sayımından elde edilebilen inflamatuvar belirteçler çeşitli hastalıklarda prognozu öngörmek için kullanılmaya başlanmıştır (5). Nötrofil/lenfosit oranı (NLO) birçok kanserde klinik sonuçları ve prognozu öngörmeye kullanılan en yaygın sistemik inflamatuvar yanıt parametresidir (6). Bir meta-analizde lenfosit/monosit oranının (LMO) jinekolojik olmayan solid tümörlerde sağ kalımı belirlediği gösterilmiştir (7). Başka bir çalışmada epitelyal over kanserinde NLO ve trombosit/lenfosit oranının (TLO) prognozu etkilediği ve TLO'nun sağkalım açısından prognostik değerinin olduğu rapor edilmiştir (8). Literatürde LMO, NLO ve TLO ile epitelyal over kanseri ilişkisini değerlendiren az sayıda çalışma vardır (8-10).

Bu çalışmada seröz over kanserli hastalarda preoperatif LMO, NLO, TLO'nun prognozu predikte etmedeki etkinliğini değerlendirmek ve sağ kalım ile ilişkilerini tanımlamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Kliniği'nde Ocak 2011-Aralık 2015 tarihleri arasında ameliyat edilen ve final patoloji sonucu seröz tip over kanseri olan 86 hastadan oluşmaktadır. Verilere hastane elektronik veri tabanından, dosyalardan ve patoloji raporlarından retrospektif olarak ulaşıldı. Preoperatif dönemde, ameliyattan en fazla bir hafta önce bakılmış olan tam kan parametreleri değerlendirmeye alındı. Çalışma grubu oluşturulurken non-seröz histopatolojiye sahip over kanseri tanısı olanlar, neoadjuvan kemoterapi alanlar, senkronize malignitesi olanlar, patolojisi hastanemiz dışında değerlendirilenler, preoperatif kan değerlerinin bir haftadan daha uzun süre önce bakılmış olanlar veya hastanemiz laboratuvarında çalışılmamış olanlar çalışmadan çıkartıldı. Çalışma öncesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 27.06.2016 tarihinde 209 nolu karar ile onay alınmıştır.

Hematolojik parametreler; otomatik hematoloji analiz cihaz sistemi (ADVIA 2120, Siemens® Healthcare, Almanya) kullanılarak hesaplandı. Hastaların tanı anındaki yaşı, vücut kitle indeksi, lenf nodu metastazı varlığı ve yerleri, tümörün derecesi, evresi, adjuvan tedavi alıp almadığı, tedaviye yanıtı, rekürrens varlığı, rekürrens zamanı, rekürrens tedavisi, eksitus durumu ve zamanı kaydedildi. Hastaların preoperatif tam

kan sayımları baz alınarak NLO; mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle, LMO; mutlak lenfosit sayısının mutlak monosit sayısına bölünmesiyle ve TLO; mutlak trombosit sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi.

Cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı; maksimal sitoredüksiyon (batın içinde gözle görülebilir tümöral oluşum kalmaması), optimal sitoredüksiyon (batın içinde 1 cm'den küçük tümöral oluşum kalması) ve suboptimal sitoredüksiyon (batın içinde 1 cm'den büyük tümöral oluşum kalması) olarak tanımlanmıştır.

Kemoterapi alan hastalarda adjuvan kemoterapiye yanıt Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre değerlendirildi (11). Ölçülebilir lezyonları olan hastalarda kemoterapiye yanıt, adjuvan kemoterapinin bitiminden bir ay sonra klinik, biyokimyasal (CA-125) ve görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans) kullanılarak değerlendirildi. Tam yanıt; görünür makroskopik tümörün olmaması, kısmi yanıt; makroskopik tümör boyutunda %50'den fazla azalma olması, stabil hastalık; makroskopik tümör boyutunda %50 az azalma veya %25'den az artış olması, ilerleyici hastalık; makroskopik tümör boyutunda %25'den fazla artış olması veya yeni bir makroskopik tümör odağının saptanması olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 22.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Genel sağ kalım (GSK); tanı anından ölüme kadar veya son kontrole kadar geçen süre, hastalısız sağ kalım (HSK); operasyon tarihinden ilk lokal ve/veya uzak rekürrens tespit edildiği tarihe veya son kontrole kadar geçen süre olarak hesaplandı. Gruplar arası oranların karşılaştırılması için "Pearson chi-square test" ve "Fisher exact test", sağ kalım analizinde "Kaplan-Meier metodu" kullanıldı ve gruplar arasındaki farklılık "log-rank test" ile karşılaştırıldı. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışma grubunun volümünün küçükliğinden dolayı rekürrens ve sağ kalımı tanımlayan multivaryant analiz yapılamadı.

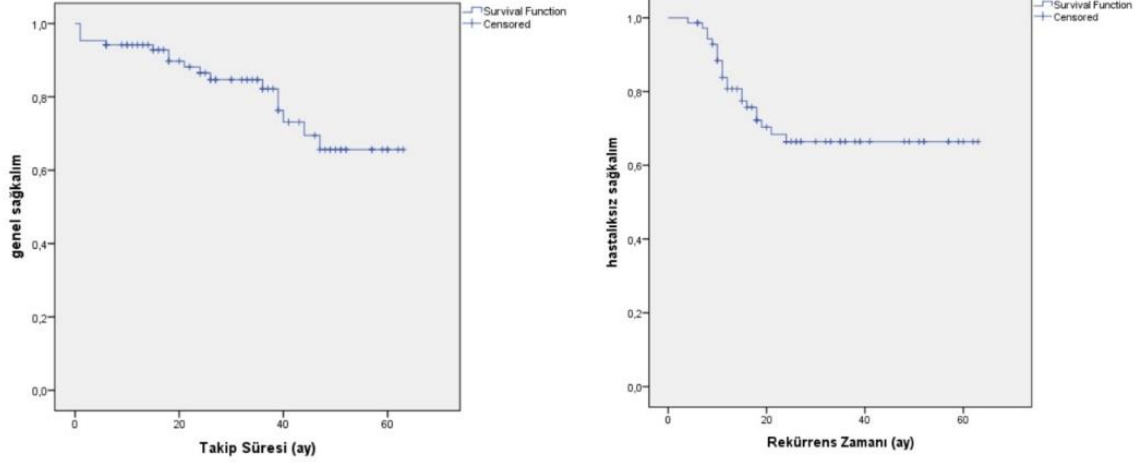
BULGULAR

Hastaların ortalama yaşları 58.03 yıl (aralık; 25-80 yıl) ve vücut kitle indeksleri 28.93 kg/m² (aralık; 18.8-39.8 kg/m²) olarak belirlendi. FIGO 2014'e göre evre 12 (%14) hastada evre I-II ve 74 (%86) hastada evre III-IV'tü. Hastaların 38'inde (%44.2) pelvik lenf nodlarında, 50'sinde (%58.1) paraaortik lenf nodlarında metastaz mevcuttu. Sitoredüksiyon sonucu 75 (%87.2) hastada maksimal, 9 (%10.5) hastada optimal, 2 (%2.3) hastada suboptimaldi. Hastaların genel özellikleri detaylı olarak tablo 1'de belirtildi. Ortanca değer; NLO için 2.87 (aralık; 2-12.9), LMO için 4.33 (aralık; 6-11.8), TLO için 211.613 (aralık; 80.8-976.7) olarak hesaplandı. Hastaların %89.2'sine adjuvan tedavi verilmiş olduğu ve adjuvant tedavi sonrası tam klinik cevap oranının %74.4 olduğu görüldü.

Çalışma grubunun ortalama takip süresi 29.45 aydı (aralık; 1-63 ay). Bu süre içerisinde 21 (%24.4) hastada rekürrens geliştiği ve 15'inin (%17.4) hastalıktan dolayı öldüğü tespit edildi. Tüm çalışma grubunda ortalama HSK 46.32±3.00 ay ve GSK 51.30±2.43 aydı. Ayrıca çalışma grubunda 5-yıllık HSK %66.4 ve 5-yıllık GSK %65.6 olarak belirlendi (Şekil 1).

Cerrahi ve Patolojik Faktörler		n	%
Grade	Grade 1	16	18.6
	Grade 2	29	33.8
	Grade 3	41	47.6
Evre 2014	Evre I	9	10.5
	Evre II	3	3.5
	Evre III	56	65.1
	Evre IV	18	20.9
Lenf nodu metastazı	Negatif	34	39.5
	Pozitif	52	60.5
Metastatik lenf nodu yeri	Pelvik	2	3.8
	Paraaortik	14	26.9
	Pelvik-paraaortik	36	69.3
Peritoneal sitoloji	Alınmamış	15	17.4
	Alınmış negatif	36	41.9
	Alınmış pozitif	35	40.7
Kapsülün durumu	Bilinmiyor	36	30.2
	Cerrahi sırasında rüptür	2	2.3
	Yüzeyinde tümör mevcut	23	26.7
	Yıkama sıvısında malignite mevcut	32	37.2
	Cerrahiden önce rüptür	3	3.5
Tubal lezyon	Negatif	39	45.3
	Pozitif	47	54.7
Omentum tutulumu	Negatif	31	36.0
	Pozitif	55	64.0
Apendektomi	Yapılmamış	31	36.0
	Yapılmış tümör negatif	34	39.6
	Yapılmış tümör pozitif	21	24.4
Splenektomi	Yapılmamış	64	74.4
	Yapılmış tümör negatif	9	10.5
	Yapılmış tümör pozitif	13	15.1
Diafragma rezeksiyonu	Yapılmamış	51	59.3
	Yapılmış tümör negatif	5	5.8
	Yapılmış tümör pozitif	30	34.9
İnce barsak rezeksiyonu	Yapılmamış	71	82.5
	Yapılmış tümör negatif	3	3.5
	Yapılmış tümör pozitif	12	14.0
Kolon rezeksiyonu	Yapılmamış	61	70.9
	Yapılmış tümör negatif	3	3.5
	Yapılmış tümör pozitif	22	25.6
Periton rezeksiyonu	Yapılmamış	43	50.0
	Yapılmış tümör negatif	9	10.5
	Yapılmış tümör pozitif	34	39.5
Asit varlığı	Yok	21	24.4
	Var	65	75.6
Cerrahi sonuç	Suboptimal	2	2.3
	Optimal	9	10.5
	Maksimal	75	87.2

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri



Şekil 1. Hastaların genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri

Hastaliksız sağ kalım için; omentum metastazı, dalak metastazı, diyafragma metastazı, kolon metastazı, cerrahi sonuç ve adjuvant tedavi başarısı, genel sağ kalım için; omentum metastazı, hastanın adjuvant tedavi alıp almaması ve adjuvan tedavi başarısı istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2 ve 3).

Faktörler		Genel Sağ Kalım				
		1-yıl (%)	2-yıl (%)	5-yıl (%)	Süre (ay) (Ortalama±SS)	P değeri
Tüm grup		94.2	86.5	65.6	51.30±2.43	
Total lenf nodu metastazı	Negatif	94.3	90.9	72.7	54.90±3.24	0.170
	Pozitif	94.1	82.9	58.9	47.63±3.37	
Evre	Evre I&II	100.0	100.0	-	HY	0.059
	Evre III&IV	93.2	84.2	-	HY	
Omentum tutulumu	Negatif	93.5	93.5	93.5	59.16±2.62	0.043
	Pozitif	94.5	82.6	54.5	47.31±3.04	
Apendiks tutulumu	Negatif	95.4	89.4	70.6	53.55±2.64	0.136
	Pozitif	100	78.4	-	43.24±4.74	
Dalak tutulumu	Negatif	93.2	86.3	69.8	52.02±2.57	0.486
	Pozitif	100.0	85.7	-	39.64±3.20	
Diyafragmada tümör	Negatif	94.6	90.2	74.6	53.76±2.63	0.076
	Pozitif	93.3	79.3	51.5	45.81±4.39	
İnce barsakta tümör	Negatif	93.2	88.1	65.7	51.55±2.63	0.736
	Pozitif	100	72.9	-	45.41±6.38	
Kolonda tümör	Negatif	93.8	87.8	75.6	53.82±2.62	0.105
	Pozitif	95.5	82.2	-	43.41±4.31	
Cerrahi sonuç	Optimal	90.9	75.8	-	38.50±5.33	0.156
	Maksimal	94.7	87.8	71.3	52.79±2.49	
Adjuvant tedavi	Almadı	55.6	55.6	-	21.00±5.61	<0.001
	Aldı	100	93.2	69.7	54.60±2.19	
Adjuvant tedavi başarısı	Tam klinik cevap	100	95.8	76.8	57.43±2.04	<0.001
	Diğer	77.3	58.4	-	29.40±4.46	
Nötrofil lenfosit oranı	≤2.876	92.7	86.9	61.5	43.26±3.17	0.471
	>2.876	97.6	87.2	72.0	53.59±3.39	
Lenfosit monosit oranı	≤4.33	100.0	90.3	64.6	52.22±3.39	0.502
	>4.33	90.5	84.5	65.3	50.00±3.54	
Trombosit lenfosit oranı	≤211	92.9	83.8	60.0	47.62±3.30	0.328
	>211	97.6	91.2	73.2	54.25±3.16	

Tablo 2. Cerrahi ve patolojik değişkenlere göre genel sağ kalım analizleri
(HY: Hesaplama Yapılmadı, SS: Standart Sapma)

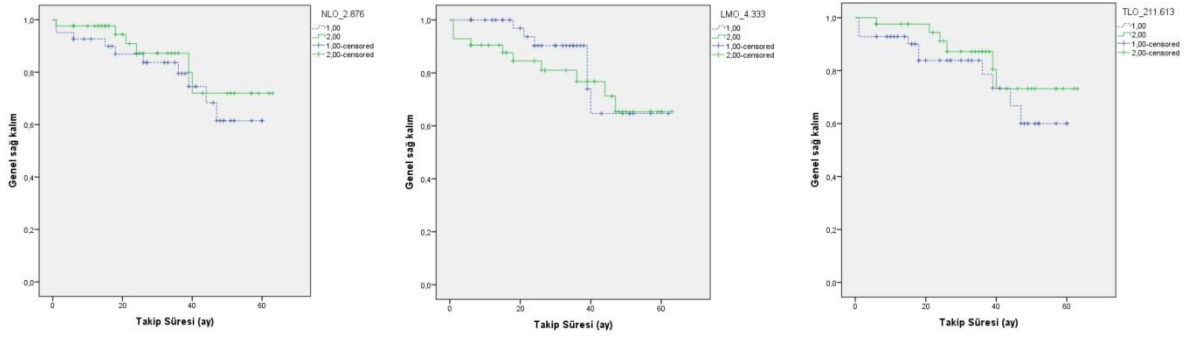
Faktörler		Hastaliksız Sağ Kalım				
		1-yıl (%)	2-yıl (%)	5-yıl (%)	Süre (ay) (Ortalama±SS)	P değeri
Tüm grup		83.8	66.4	66.4	46.32±3.00	
Total lenf nodu metastazı	Negatif	85.6	76.8	76.8	51.3±4.1	0.153
	Pozitif	77.0	59.0	59.0	42.0±4.0	
Evre	Evre I&II	100	87.5	-	52.5±4.2	0.132
	Evre III&IV	81.0	63.0	63.0	44.4±3.3	
Omentum tutulumu	Negatif	100	89.7	89.7	58.5±2.99	0.003
	Pozitif	81.9	53.6	53.6	39.06±3.92	
Apendiks tutulumu	Negatif	84.5	66.0	66.0	46.10±3.47	0.877
	Pozitif	81.6	67.8	-	44.29±5.46	
Dalak tutulumu	Negatif	84.5	72.4	72.4	49.35±3.02	0.004
	Pozitif	57.1	21.4	-	15.57±1.99	
Diyafragmada tümör	Negatif	87.0	76.1	76.1	50.30±3.25	0.025
	Pozitif	68.2	46.8	46.8	36.70±5.54	
İnce barsakta tümör	Negatif	81.1	67.2	67.2	46.73±3.17	0.673
	Pozitif	77.8	62.2	-	41.40±8.18	
Kolonda tümör	Negatif	92.4	71.9	71.9	49.37±3.23	0.048
	Pozitif	58.8	51.5	-	35.80±5.95	
Cerrahi sonuç	Optimal	42.9	21.4	-	15.14±2.13	0.004
	Maksimal	85.2	71.4	71.4	48.84±3.02	
Adjuvant tedavi	Almadı	-	-	-	HY	0.418
	Aldı	80.1	65.6	65.6	HY	
Adjuvant tedavi başarısı	Tam klinik cevap	84.6	72.3	72.3	49.33±3.03	0.002
	Diğer	55.6	27.8	-	18.91±3.87	
Nötrofil lenfosit oranı	≤2.876	74.5	60.4	60.4	41.05±4.30	0.254
	>2.876	85.9	71.4	71.4	49.24±3.93	
Lenfosit monosit oranı	≤4.33	86.2	66.6	66.6	46.44±3.87	0.615
	>4.33	73.7	66.1	66.1	45.29±4.58	
Trombosit lenfosit oranı	≤211	82.5	75.3	75.3	47.88±3.74	0.323
	>211	78.8	59.2	59.2	43.16±4.27	

Tablo 3. Cerrahi ve patolojik değişkenlere göre hastaliksız sağ kalım analizleri (HY: Hesaplama Yapılmadı, SS: Standart Sapma)

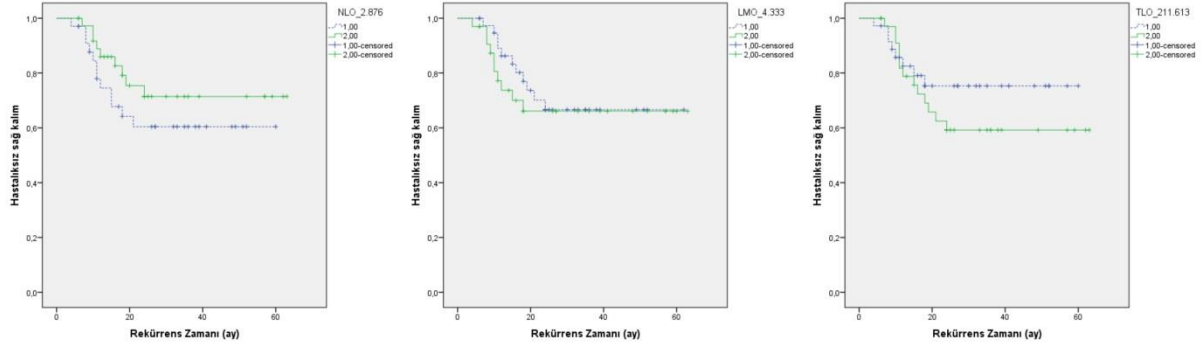
NLO-TLO-LMO cut off değerlerine göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri analiz edildi. Sınır değerleri için ROC analizi ile belirlediğimiz p değerleri anlamlı çıkmadığından, grupları kategorize etmede NLO, TLO ve LMO'nun ortanca değerleri kullanıldı. Sonuçta preoperatif inflamatuvar belirteçlerin rekürrens ve sağ kalımla ilişkili olmadığı belirlendi (Tablo 4, Şekil 2-3).

İnflamatuvar belirteç ¹		Genel Sağ Kalım		Hastaliksız Sağ Kalım	
		Süre (ay) Ortalama±SS	P değeri	Süre (ay) Ortalama±SS	P değeri
NLO	≤2.87	43.26±3.17	0.471	41.05±4.30	0.254
	>2.87	53.59±3.39		49.24±3.93	
LMO	≤4.33	52.22±3.39	0.502	46.44±3.87	0.615
	>4.33	50.00±3.54		45.29±4.58	
TLO	≤211.613	47.62±3.30	0.328	47.88±3.74	0.323
	>211.613	54.25±3.16		43.16±4.27	

Tablo 4. Hastaların NLO-LMO-TLO'ya göre genel sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım verileri (¹: Ortanca Değer, LMO: Lenfosit/Monosit Oranı, NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, SS: Standart Sapma, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı)



Şekil 2. Genel sağ kalım üzerine nötrofil/lenfosit oranı (NLO) - lenfosit/monosit oranı (LMO) - trombosit/lenfosit oranının (TLO) etkisi



Şekil 3. Hastaliksız sağ kalımı üzerine nötrofil/lenfosit oranı (NLO) - lenfosit/monosit oranı (LMO) - trombosit/lenfosit oranının (TLO) etkisi

TARTIŞMA

Over kanseri kadınlardaki en ölümcül kanserlerden biridir. 2018 verilerine göre, dünyada yılda 295414 hastada over kanseri teşhis edilmekte ve 184799 hastanın bu hastalıktan öldüğü tahmin edilmektedir (12). Over kanserinin en sık görülen histolojik tipi olan seröz tip over kanseri genelde ileri evrede tanı alır. Beş-yıllık sağ kalım oranları evre III'te %42 ve evre IV'te %26'dır (13). Diğer kanserlerde olduğu gibi over kanserlerinde de prognozun operasyon öncesi bilinebilmesi, postoperatif sağ kalım açısından bilgi sahibi olunabilmesini ve uygulanacak tedavinin belirlenmesini sağlar.

Sistemik inflamatuvar yanıtın karsinogenezisteki etkisi son yıllarda ilgi odağı haline gelmiştir. İmmün sistem ve inflamatuvar hücreler birlikte anjiogenezise, tümör progresyonuna ve metastaz gelişimine neden olmaktadır (14). Sistemik inflamatuvar yanıtın karsinogenezis süreci ile ilişkisinin tanımlanması için çeşitli kan parametrelerinin kullanıldığı matematiksel modeller oluşturulmuştur. Çeşitli çalışmalarda nötrofil, lenfosit ve monosit sayısı gibi inflamatuvar faktörlerin çeşitli kanser tiplerinde prognozda etkili olduğu gösterilmiştir. Teramukai ve arkadaşları akciğer kanserinde yüksek nötrofil sayısının azalmış sağ kalım ve hastaliksız sağ kalım ile ilişkili olduğunu saptamıştır (15). Schmidt ve arkadaşları, metastatik melanomda düşük lenfosit sayısının mortaliteyi belirlediğini bildirmişler ve yüksek monosit sayısının rekürrens için önemli bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (16). Bishara ve arkadaşları, 136 primer epitelyal over kanserli hastayı dâhil ettikleri çalışmada düşük lenfosit sayısının artmış mortalite ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca yazarlar yüksek monosit ve eozinofil sayısının rekürrens ile bağlantılı olduğunu saptamışlardır (17). Lee ve arkadaşları, serviks

kanserli hastaları değerlendirdikleri çalışmada yüksek monosit sayısının ($>349/\mu\text{l}$) hastalarda azalmış genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (18).

İnflamatuvar belirteçlerin sayısal değeri hematolojik faktörlerin temin edildiği sırada var olan çeşitli psikolojik, patolojik ve fiziksel faktörlerden direkt olarak etkilenebildiğinden sınırlıdır. Bu nedenle prognozu predikte etmede inflamatuvar belirteçlerin mutlak sayısal değeri yerine birbirlerine oranlarının kullanılmasının etkinliği daha yüksektir.

Over kanserlerinde preoperatif dönemdeki inflamatuvar belirteç ile kanserin prognozu arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Cho ve arkadaşları epitelyal over kanserli hastalarda yüksek NLO değerinin sağ kalımı öngörebildiğini (HR=8.42, %95 CI:1.09–64.84; $p=0.041$) saptamışlardır (19). Williams ve arkadaşları 519 over kanserli hastayı dâhil ettikleri bir çalışmada yüksek NLO değerinin over kanseri evresini ve sağ kalımını predikte ettiğini saptamışlardır (20). Raungkawmanee ve arkadaşları, 166 over kanserli hastayı dâhil ettikleri çalışmada hastalısız ve genel sağ kalım üzerine NLO ve TLO etkisini incelemişlerdir. Yazarlar, yüksek TLO (>200) değeri ile azalmış genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir ($p=0.003$). Sağ kalımı öngörmeye TLO'nun bağımsız bir prognostik faktör olup NLO'ya göre daha değerli parametre olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada yüksek NLO (>2.6) değeri ile genel sağ kalım ve hastalısız sağ kalım arasında bir ilişki belirlenememiştir (8). Sunduğumuz çalışmamızda NLO değeri rekürrensi ve sağ kalımı predikte etmemektedir.

Digklia ve arkadaşları, trombositozun evre III-IV seröz over kanseri olan hastalarda sağ kalımı öngörmeye önemli bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir (21). Trombositozu olan evre III-IV seröz over kanserli hastalarda genel sağ kalımın ve hastalısız sağ kalımın azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Rapor edilen bazı çalışmalarda metastatik meme kanseri (22), gastrointestinal (23) ve genitoüriner sistem (24) kanserlerinde trombositozun ve yüksek TLO değerlerinin önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Asher ve arkadaşları 235 over kanserli hastada preoperatif yüksek TLO değerinin genel sağ kalım üzerine etkisini değerlendirmişlerdir. $TLO>300$ olanlarda ortanca genel sağ kalımı 14.5 ay, $TLO<300$ olanlarda 37.4 ay olarak bildirmişlerdir ($p=0.030$) (25). Sunduğumuz çalışmamızda TLO değerinin rekürrens ve sağ kalımı belirlemede prognostik etkisinin olmadığı görüldü.

İnflamatuvar oranlardan LMO'nun çeşitli kanserlerde prognozu belirlemede önemli olduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesi yüksek lenfosit sayımının metastatik mide kanserinde ve nazofaringeal kanserde iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır (26). Pingpinghu ve arkadaşları, akciğer kanserinde LMO'nun prognozdaki yerini değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 1453 akciğer kanserli olguyu dâhil edip hastaların preoperatif lenfosit/monosit oranını değerlendirmişlerdir. ROC eğrisine göre sınır değer 3.68 olarak belirlendiği bu çalışmada düşük LMO değerinin azalmış sağ kalım ve hastalısız sağ kalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur (27). Szkandera ve arkadaşları, 340 yumuşak doku sarkomu olan hastayı inceledikleri çalışmada, düşük LMO (<2.85) değeri olanların azalmış sağ kalım ve hastalısız sağ kalım oranlarına sahip olduklarını bildirmişlerdir ($p=0.0008$) (28). Evre III kolon kanserli 372 hastayı değerlendiren başka bir çalışmada preoperatif yüksek LMO (>2.83) değerinin sağ kalımı arttırdığı ve nükse kadar geçen süreyi uzattığı belirtilmiştir ($p=0.007$) (29). Çalışmamızda LMO değeriyle genel ve hastalısız sağ kalım arasında ilişkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması ana limitasyonudur. Hastaların preoperatif kan değerlerini etkileyebilecek enfeksiyon, sistemik hastalık, stres ve sigara gibi faktörlere ait verilerin eksikliği diğer bir limitasyonudur. Çalışmanın tek merkezli olması, tek histolojik tipli over kanseri hastaların dahil edilmesi, hastaların preoperatif kan değerlerine ve tedavi sonrası takiplerine ulaşılabilir olması bu çalışmanın avantajlarıdır.

Sonuç olarak, tam kan sayımı kolay, ulaşılabilir, ucuz ve preoperatif dönemde her hastadan istenen bir tetkiktir. Tam kan sayımı değerlerinin ve bunlarla elde edilen oranların hastalığın prognozu hakkında bilgi verebiliyor olması klinik açıdan önemlidir. Diğer taraftan bu değerlerin prognozu belirlemedeki etkinliği net değildir. Ayrıca standart bir sınır değer tanımlanamamıştır. Sunulan çalışmamızda tüm çalışma grubunda tam kan sayımı parametrelerini kullanarak prognozu öngörmenin olası olmadığı görülmüştür. Bu nedenle, daha çok sayıda hastayı içeren, verilerin belli bir sistem dâhilinde toplandığı, kan parametrelerini etkileyebilecek faktörlerin minimize edildiği, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *Eur Radiol.* 2003;13 Suppl 4:L87-104.
2. Robboy SJ. *Robboy's pathology of the female reproductive tract: Elsevier Health Sciences.* 2009.
3. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature.* 2008;454(7203):436-44.
4. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell.* 2006;124(2):263-6.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature.* 2002;420(6917):860-7.
6. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181-4.
7. Teng JJ, Zhang J, Zhang TY, Zhang S, Li BS. Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:37-47.
8. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-73.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-74.
10. Takahashi R, Mabuchi S, Kawano M, Sasano T, Matsumoto Y, Kuroda H, et al. Prognostic significance of systemic neutrophil and leukocyte alterations in surgically treated endometrial cancer patients: a monoinstitutional study. *Gynecol Oncol.* 2015;137(1):112-8.
11. Organization WH. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment: World Health Organization; 1979.*

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
13. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):284-96.
14. Azuma T, Matayoshi Y, Odani K, Sato Y, Sato Y, Nagase Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio as an independent prognostic marker for patients with upper urinary tract urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11(3):337-41.
15. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, Kawahara M, Kubota K, Komuta K, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009;45(11):1950-8.
16. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005;93(3):273-8.
17. Bishara S, Griffin M, Cargill A, Bali A, Gore ME, Kaye SB, et al. Pre-treatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(1):71-5.
18. Lee YY, Choi CH, Sung CO, Do IG, Huh S, Song T, et al. Prognostic value of pre-treatment circulating monocyte count in patients with cervical cancer: comparison with SCC-Ag level. *Gynecol Oncol.* 2012;124(1):92-7.
19. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(1):15-23.
20. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, et al. Prognostic significance and predictors of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):542-50.
21. Digkila A, Voutsadakis IA. Thrombocytosis as a prognostic marker in stage III and IV serous ovarian cancer. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57(6):457-63.
22. Stravodimou A, Voutsadakis IA. Pretreatment thrombocytosis as a prognostic factor in metastatic breast cancer. *Int J Breast Cancer.* 2013;2013:289563.
23. Shimada H, Oohira G, Okazumi S, Matsubara H, Nabeya Y, Hayashi H, et al. Thrombocytosis associated with poor prognosis in patients with esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2004;198(5):737-41.
24. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer.* 1992;69(12):2975-7.

25. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2011;13(7):499-503.
26. Bruckner HW, Lavin PT, Plaxe SC, Storch JA, Livstone EM. Absolute granulocyte, lymphocyte, and monocyte counts. Useful determinants of prognosis for patients with metastatic cancer of the stomach. *JAMA*. 1982;247(7):1004-6.
27. Hu P, Shen H, Wang G, Zhang P, Liu Q, Du J. Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One*. 2014;9(9):e108062.
28. Szkandera J, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, Absenger G, Stotz M, Friesenbichler J, et al. The lymphocyte/monocyte ratio predicts poor clinical outcome and improves the predictive accuracy in patients with soft tissue sarcomas. *Int J Cancer*. 2014;135(2):362-70.
29. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Arminger F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435-40.

Yeni Kurulan Bir Çocuk Nöroloji Polikliniğine Başvuran İlk 1000 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi

A Retrospective Analysis of the First 1,000 Patients Being Admitted to
A Newly Established Pediatric Neurology Outpatient Clinic

Hilal AYDIN¹, İbrahim Hakan BUCAK²

ÖZ

Amaç: Nörolojik hastalık profili yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık göstermekle birlikte demografik veri ve tanı dağılımları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada yeni kurulan çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ilk 1000 hastanın geriye yönelik değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde yeni kurulan çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ilk 1000 hastaya ait dosyalar retrospektif değerlendirildi. Hasta dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı, uyruk ve sosyal güvence bilgileri elde edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların 561'i (%56,1) erkek, 439'ü (%43,9) kız idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 64±61 ay (1-216 ay), kız hastaların yaş ortalaması 105,76±56,6 ay (1-216 ay) idi. Olgu sayısının en fazla olduğu yaş grubu 0-2 yaş (n=328, %32,8), en az olduğu yaş grubu 16-18 yaş (n=77, %7,7) idi. Olguların 60'ı (%6) Suriye uyruklu iken, 940'ı (%94) Türkiye Cumhuriyeti (TC) uyruklu idi. Olguların 848 (%84,8)'i genel sağlık sigortası kapsamında idi. Tanı grupları incelendiğinde ilk üç sırada 254 (%25,4) olgu ile epilepsi, 240 (%24) olgu ile sağlıklı çocuk muayenesi ve 139 (%13,9) olgu ile baş ağrısı gelmekte idi.

Sonuç: Çalışmada elde ettiğimiz veriler yeni kurulan üçüncü basamak bir çocuk nöroloji polikliniğine ait hasta profilini detaylandıran ve değerlendiren ilk çalışmadır. Bu çalışma sonucunda hasta profilinin önceden tahmin edilebilmesi ile yeni kurulacak merkezlerin öncelikleri tahmin edilebilecektir. Konu ile ilgili daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Çocuk nöroloji; cinsiyet; poliklinik; tanı; yaş

ABSTRACT

Aim: The neurological disease profile is different in adult and pediatric patients. There are a limited number of studies on demographic and diagnostic data distributions. This study aimed to retrospectively analyze the first 1,000 patients being admitted to a newly established pediatric neurology outpatient clinic.

Materials and Methods: This study retrospectively analyzed the files of the first 1,000 patients who were admitted to a newly established pediatric neurology outpatient clinic of a tertiary university hospital. Age, gender, diagnosis, nationality, and social security information of the patients were recorded.

Results: Five hundred sixty-one of the patients (56.1%) were male and 439 (43.9%) were female, with a mean age of 64±61 (1–216) months and 105.76±56.6 (1–216) months, respectively. The age groups with the highest and lowest number of cases were the 0–2 years age group (n=328, 32.8%) and the 16–18 years age group (n=77, 7.7%), respectively. Sixty of the patients (6%) were Syrian whereas 940 (94%) were Turkish. Only 848 patients (84.8%) had general health insurance. As for the diagnoses, epilepsy was observed to rank in first place (n=254, 25.4%), followed by healthy child examinations (n=240, 24%), and headache (n=139, 13.9%).

Conclusion: To the best of our knowledge, this is the first study investigating and evaluating the patient profile of a newly established tertiary pediatric neurology outpatient clinic in detail. Although it may help predict the priorities of centers to be opened in the future, since it enables the patient profile to be predicted in advance, there is still a need for further studies on this subject.

Keywords: Child neurology; diagnosis; gender; outpatient clinic; age

¹Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji, Balıkesir
e-posta:
drhilalaydin@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2448-1270

²Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman
e-posta:
drhbucak@gmail.com
ORCID: 0000-0002-3074-6327

Atıf İçin: Hilal AYDIN, Yeni Kurulan Bir Çocuk Nöroloji Polikliniğine Başvuran İlk 1000 Hastanın Retrospektif Değerlendirilmesi, Balıkesir Medical Journal, 2021;5(1):54-59

Başvuru Tarihi: 02.02.2021

Kabul Tarihi: 26.02.2021

Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:

Hilal AYDIN,
Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nöroloji, Balıkesir
e-posta:
drhilalaydin@gmail.com

GİRİŞ

Tıp alanında gelişmeler, yan dal eğitim programları, ülkemizin her köşesinde üçüncü basamak hastanelerin hizmet vermeye başlaması ile çocuk nörolojisi kliniklerinin kurulması yaygın duruma gelmiştir. Çocuk nörolojisi ilgi alanı dahilinde; beyin, omurilik, sinir ve kas hastalıklarıyla ilgilenen bir tıp uzmanlık yan dalıdır. Çocuk nörolojinin kendi içerisinde de çok geniş ve çeşitli tanı yelpazesi (epilepsi, senkop, vertigo, demyelinizan hastalıklar, stroke, kas-sinir hastalıkları gibi) bulunmaktadır. Nörolojik hastalık profilinin karakteristik olarak yetişkinler ve çocuklar arasında farklılık gösterdiği ve her yaş grubu için bağımsız bir araştırma gerektirdiği kabul edilmektedir (1). Bununla birlikte pediatrik nörolojik hastalıklar için yayınlanmış epidemiyolojik morbidite verileri yetişkinlere göre daha sınırlı sayıdadır. 106 ülkeyi içeren (dünya nüfusunun %90'ını kapsayan) bir çalışmada, ülkeler ekonomik gruplar halinde değerlendirilmiş ve ekonomik olarak aynı grupta bulunanlarda nörolojik hastalıkların sıklığının benzerlik gösterdiği belirlenmiştir (2). Ofovme 2005 yılında yayınladıkları bildiriye; pediatrik nörolojik hastalık tanıları incelendiğinde beş yaş ve altı çocuklarda en sık karşılaşılan hastalıklar; febril konvülsiyon (%35,1), serebral sıtma (%28) ve menenjit (%27) olduğunu saptamışlardır (3). Literatürde erişkin ve çocuklarda görülen nörolojik hastalıkların tanı dağılımı ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır (4).

Bu çalışmada yeni kurulan bir çocuk nöroloji polikliniğine başvuran ilk 1000 hastanın retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üçüncü basamak üniversite hastanesi çocuk nöroloji polikliniğine Ekim 2017-Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran ilk 1000 hastanın dosyaları retrospektif değerlendirildi. Hastaların yaş (ay), cinsiyet (kız, erkek), uyruk (Türkiye Cumhuriyeti, Suriye gibi), sosyal güvenceleri [Genel sağlık sigortası (GSS), özel sigorta gibi] ve tanıları kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş gruplarına göre; 0-2 yaş, 3-5 yaş, 6-8 yaş, 9-12 yaş, 13-15 yaş, 16-18 yaş olarak ayrıldı. Çalışma için Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (İzin no: 2020/8-18).

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences, ABD) paket programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu.

BULGULAR

Çocuk Nöroloji polikliniğine başvuran ilk 1000 hastanın 561'i (%56,1) erkek; 439'u (%43,9) kız idi. Erkek hastaların yaş ortalaması 64 ± 61 ay (1-216 ay), kız hastaların yaş ortalaması $105,76\pm 56,6$ ay (1-216 ay) idi. Olgu sayısının en fazla olduğu yaş grubu 0-2 yaş ($n=328$, %32,8), ikinci sıklıkla 9-12 yaş ($n=193$, %19,3), üçüncü sıklıkla 3-5 yaş ($n=168$, %16,8), olgu sayısının en az olduğu yaş grubu 16-18 yaş ($n=77$, %7,7) idi. Erkeklerde olgu sayısının en fazla olduğu yaş grubu 0-2 yaş ($n=261$, %26,1), en az olgu olduğu yaş grubu 16-18 yaş iken ($n=29$,

%2,9), kızlarda olgu sayısının en fazla olduğu yaş grubu 9-12 yaş (n=120, %12), en az olgu olduğu yaş grubu 16-18 yaş (n=77, %7,7) idi (Tablo1).

Yaş aralığı	Cinsiyet		Toplam n (%)
	Kız n (%)	Erkek n (%)	
0-2 yaş	67 (%6,7)	261 (%26,1)	328 (%32,8)
3-5 yaş	69 (%6,9)	99 (%9,9)	168 (%16,8)
6-8 yaş	79 (%7,9)	62 (%6,2)	141 (%14,1)
9-12 yaş	120 (%12)	73 (%7,3)	193 (%19,3)
13-15 yaş	56 (%5,6)	37 (%3,7)	93 (%9,3)
16-18 yaş	48 (%4,8)	29 (%2,9)	77 (%7,7)

Tablo 1. Yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Altmış (%6) hasta Suriye uyruklu iken, 940 (%94) hasta Türkiye Cumhuriyeti (TC) uyruklu idi. Altmış (%6) hasta Suriyeli misafirler, 92 (%9,2) hasta özel sağlık sigorta, 848 (%84,8) hasta GSS kapsamında olduğu belirlendi (Tablo 2).

Yaş aralığı	Özel Sigortası n (%)	Sağlık Genel Sağlık Sigortası n (%)	Suriyeli Misafirler n (%)	n (%)
0-2 yaş	29 (%2,9)	288 (%28,8)	11 (%1,1)	328 (%32,8)
3-5 yaş	17 (%1,79)	145 (%14,5)	6 (%0,6)	168 (%16,8)
6-8 yaş	15 (%1,59)	115 (%11,5)	11 (%1,1)	141 (%14,1)
9-12 yaş	20 (%2)	155 (%15,5)	18 (%1,8)	193 (%19,3)
13-15 yaş	5 (%0,56)	80 (%8)	8 (%0,8)	93 (%9,3)
16-18 yaş	6 (%0,6)	65 (%6,5)	6 (%0,6)	77 (%7,7)

Tablo 2. Yaş gruplarına göre sosyal sağlık güvencelerin dağılımı

Hastalara ait tanılar incelendiği; 254 (%25,4) olgu epilepsi, 240 (%24) olgu sağlıklı çocuk muayanesi ve 139 (%13,9) olgu baş ağrısı olarak sisteme kaydedildiği görüldü (Tablo 3).

Tanılar	0-2 yaş n (%)	3-5 yaş n (%)	6-8 yaş n (%)	9-12 yaş n (%)	13-15 yaş n (%)	16-18 yaş n (%)	Total n (%)
Febril Konvulziyon	31 (%3,1)	14 (%1,4)	0	0	0	0	45 (%4,5)
Tortikollis	2 (%0,2)	0	1 (%0,1)	0	0	0	3 (%0,3)
Epilepsi	53 (%5,3)	53 (%5,3)	53 (%5,3)	52 (%5,2)	19 (%1,9)	24 (%2,4)	254 (%25,4)
Konjenital Hipotoni	10 (%1)	0	0	0	0	0	10 (%1)
Makrosefali	3 (%0,3)	0	0	0	0	0	3 (%0,3)
Nöromotor Gelişimsel Gerilik	26 (%2,6)	19 (%1,9)	5 (%0,5)	11 (%1,1)	3 (%0,3)	0	64 (%6,4)
Nörofibromatozis Tip 1	1 (%0,1)	1 (%0,1)	1 (%0,1)	0	0	1 (%0,1)	4 (%0,4)
Hidrocefali	10 (%1)	5 (%0,5)	1 (%0,1)	1 (%0,1)	0	0	17 (%1,7)
Sağlıklı Çocuk Muayanesi	142 (%14,2)	31 (%3,1)	21 (%2,1)	18 (%1,8)	18 (%1,8)	10 (%1)	240 (%24)
Myoklonus	3 (%0,3)	0	0	0	0	1 (%0,1)	4 (%0,4)
Görme Bozukluğu	0	2 (%0,2)	2 (%0,2)	3 (%0,3)	0	0	7 (%0,7)

Monopleji	1 (%0,1)	0	0	0	0	0	1 (%0,1)
Senkop	6 (%0,6)	3 (%0,3)	9 (%0,9)	8 (%0,8)	4 (%0,4)	6 (%0,6)	36 (%3,6)
Otizm	2 (%0,2)	2 (%0,2)	5 (%0,5)	1 (%0,1)	0	1 (%0,1)	11 (%1,1)
Zihinsel Yetersizlik	0	1 (%0,1)	4 (%0,4)	6 (%0,6)	3 (%0,3)	1 (%0,1)	15 (%1,5)
Konuşma Bozukluğu	10 (%1)	9 (%0,9)	5 (%0,5)	4 (%0,4)	0	1 (%0,1)	29 (%2,9)
Mikrosefali	6 (%0,6)	3 (%0,3)	0	0	0	0	9 (%0,9)
Tremor	1 (%0,1)	0	0	2 (%0,2)	0	2 (%0,2)	5 (%0,5)
Tuberoskleroz	1 (%0,1)	0	1 (%0,1)	0	0	0	2 (%0,2)
Baş ağrısı	0	14 (%1,4)	18 (%1,8)	59 (%5,9)	32 (%3,2)	16	139
						(%1,6)	(%13,9)
Serebral Palsi	4 (%0,4)	4 (%0,4)	6 (%0,6)	7 (%0,7)	2 (%0,2)	3 (%0,3)	26 (%2,6)
Baş dönmesi	0	1 (%0,1)	2 (%0,2)	9 (%0,9)	8 (%0,8)	7 (%0,7)	27 (%2,7)
Down Sendromu	8 (%0,8)	3 (%0,3)	1 (%0,1)	0	0	0	12 (%1,2)
Nistagmus	2 (%0,2)	1 (%0,1)	2 (%0,2)	1 (%0,1)	0	0	6 (%0,6)
Uyku bozukluğu	0	0	0	3 (%0,3)	1 (%0,1)	0	4 (%0,4)
Mikroftalmi	1 (%0,1)	0	0	0	0	0	1 (%0,1)
Migren	0	0	0	1 (%0,1)	1 (%0,1)	2 (%0,2)	4 (%0,4)
*DEHAB	0	0	1 (%0,1)	0	0	0	1 (%0,1)
Kraniosinostozis	1 (%0,1)	0	0	0	0	0	1 (%0,1)
Üriner inkontinans	0	1 (%0,1)	1 (%0,1)	3 (%0,3)	2 (%0,2)	1 (%0,1)	8 (%0,8)
Myastenia Gravis	0	0	0	0	0	1 (%0,1)	1 (%0,1)
Fasiyal asimetri	0	0	1 (%0,1)	3 (%0,3)	0	0	4 (%0,4)
Strabismus	3 (%0,3)	0	0	0	0	0	3 (%0,3)
Brachial Pleksopati	1 (%0,1)	0	0	0	0	0	1 (%0,1)
Tik	0	0	0	1 (%0,1)	0	0	1 (%0,1)
Reft Sendromu	0	1 (%0,1)	1 (%0,1)	0	0	0	2 (%0,2)
Total n	328	168	141	193	93	77	1000
%	(%32,8)	(%16,8)	(%14,1)	(%19,3)	(%9,3)	(%7,7)	(%100)

Tablo 3. Yaş gruplarına göre tanıların dağılımı (DEHAB; Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu)

TARTIŞMA

Nörolojik bozukluklar pediatrik yaş grubunda morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (5). Yeni kurulan üçüncü basamak bir hastanenin çocuk nöroloji hastalarının demografik verileri ve tanı dağılımlarının bilinmesi benzer kurulacak kliniklere yol gösterici olmasının yanında hastalara daha iyi hizmet verilmesi için ilk adım olacaktır. Çocuklarda görülen başlıca nörolojik bozukluklar arasında epilepsi, baş ağrısı, migren, serebral palsy, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, otizm ve yaygın gelişimsel bozukluklar, gelişimsel gerilik, nonparoksizmal bozukluklar, demiyelinizan hastalıklar, nöromuskuler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıklar bulunmaktadır. Epilepsi, pediatrik yaş grubunda en sık rastlanılan nörolojik hastalıktır (6). Oğbe ve arkadaşları en yaygın nörolojik hastalıkların epilepsi

(%25,9), serebral palsi (%19,3), postfebril nörolojik hastalıklar (%12,5), konuşma ve dil problemleri (%10,9), Down Sendromunu da içeren zihinsel gerilik (%10,7) olduğunu bildirmişlerdir (7). Moges ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada en sık görülen nörolojik hastalıklar; epilepsi (%24,6), serebral palsi (%15,4), SSS enfeksiyonları (%9,5), mikrosefali (%7,6) ve mental gerilik (%7,2) idi (8). 2007'de Wammanda ve arkadaşları pediatrik nöroloji kliniğine en sık üç başvuru nedenin gelişimsel gerilik, konvülsiyon ve yürüyüş bozukluğu olduğunu belirtmişlerdir (9). Izuora ve arkadaşları 1991 yılında sırasıyla en sık görülen beş hastalığı epilepsi ve febril nöbetler (%28,9), serebral palsi (%18,9), mental retardasyon (%16,7), enfeksiyonlar (%9,4) ve travma (%8,9) olarak dökümente etmişlerdi (.). Çalışmamızda olguların en sık epilepsi (%25,4) tanısı aldığı görüldü. Bu sonuç literatür ile uyumlu idi.

Tanı dağılımı ile ilgili yapılan çalışmalarda erkek hastalarda nörolojik hastalıkların daha fazla görüldüğünü saptanmıştır (11-13). Bizim çalışmamızda literature benzer olarak ilk 1000 hastada erkek olguların daha fazla olduğu tespit edildi.

Çocuk nöroloji polikliniklerinde takip etmeye alışkın olduğumuz; stroke, demyelinizan hastalıklar, nöromusküler hastalıklar ve nörometabolik hastalıklar gibi tanılara rastlanılmadı. Çalışmamızın retrospektif olması ve ilk 1000 hastayı çalışmaya dahil etmemizin tanı dağılımı konusunda kısıtlılıklara yol açtığını düşünmekteyiz. Ayrıca bu hastalıkların tanı dağılımımızda yer almamasını yeni kurulan merkezlerin ilk kuruldukları süreçte başka merkezde takipli olan hastaların bilgilendirilmesi ile aşılabileceğini öngörmekteyiz. İl dışında bulunan merkezlerde takip edilen olgular ilk aşamada çocuk nöroloji polikliniğe yönlendirilmesi ile epilepsi tanısı daha önce var olan, hastalar ve yeni tanı konulan olgular ilk sırayı almıştır. Kliniğin ilk kurulması ve ardından belirli bir süre geçmesi durumunda tanı dağılımlarının değişebileceği de unutulmamalıdır.

SONUÇ

Yeni kurulan üçüncü basamak bir çocuk nöroloji polikliniğinde ilk 1000 hastanın; en sık 0-2 yaş grubunda olduğu ve en sık epilepsi, baş ağrısı ve sağlıklı çocuk muayenesi tanıları ile takip edildiği belirlendi. Çalışmada elde edilen verilerin ilk kez kurulacak çocuk nöroloji kliniklerine yol gösterici olacağı sonucuna varıldı.

TEŞEKKÜR

Çocuk nöroloji kliniğinin kurulmasında önderlik eden Sayın Prof. Dr. Mehmet Turgut Hocamıza en içten dileklerimizle teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Tan K, Patel S, Gandhi N, Chow F, Rumbaugh J, Nath A. Burden of neuroinfectious diseases on the neurology service in a tertiary care center. *Neurology*. 2008;71:1160-6.
2. WHO. Neurology atlas: country resources for neurological disorders. Report of program for neurological diseases and neuroscience. 2004
3. Ofovwé GE, Ibadin OM, Okunola OP, Ofoegbu B. Pattern of emergency neurologic morbidities in children. *Journal of the national medical association*. 2005;97(4):488-92.

4. Capildeo R, Haberman S, Rose FC. Neuroepidemiology in the developing countries. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1982;75:305-6.
5. Raina SK, Razdan S, Nanda R. Prevalence of neurological disorders in children less than 10 years of age in RS Pura town of Jammu and Kashmir. *J Pediatr Neurosci*. 2011;6:103-5.
6. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. 18th ed. Chs 28, 29, 593, and 595. I and II. Philadelphia: WB Saunders; 2007. *Nelson Text Book of Pediatrics*; pp. 131-7. 2457, 2477-81.
7. Ogbe Z, Nyarang'o P, Mufunda P. Pattern of neurological diseases as seen in outpatient children: the experiences from Orotta Referral Hospital Asmara, Eritrea. *Journal of Eritrean Medical Association*. 2006;1;11-15.
8. Moges A, Gizae S, Zenebe G, Kotagal S. Pattern of Neurological Disorders at Pediatric Outpatient Neurologic Services at Tikur Anbessa Specialized Hospital. *Ethiop J Pediatr Child Health*. 2017;14:2.
9. Wammanda RD, Onalo R, Adama SJ. Pattern of neurological disorder presenting at a paediatric neurology clinic in Nigeria. *Ann Afr Med*. 2007;6:73-5.
10. Izuora GI, Anis AS. Neurological Disorders in Saudi Children at the Al-Majardah General Hospital, Asir Region. 1992;12(2):191-195.
11. Oduori ML, Shah SK. The pattern of neurological diseases in African children in Kenya. *East Afr Med J*. 1973;50:253-260.
12. Sykes RM. Epilepsy in children in Benin City, Nigeria. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22:287-296.
13. Burton KJ, Allen S. A review of neurological disorders presenting at a paediatric neurology clinic and response to anticonvulsant. *Ann Trop Paediatr*. 2003;23:139-143.

Kolon Poliplerinin Ayırıcı Tanısında Yeni Bir Yaklaşım; Stereoloji

A New Approach in Differential Diagnosis of Colon Polyps; Stereology

Ferah TUNCEL¹, Elif DEMİRCİ², Nesrin GÜRSAN³

¹Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Mersin
e-posta:
ferahdaloglu@hotmail.com
ORCID: 0000-0001-6506-9461

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Erzurum
e-posta:
elifpat@gmail.com
ORCID: 0000-0002-6660-3870

³e-posta:
nsgursan@hotmail.com
ORCID: 0000-0003-0030-7347

Atıf İçin: Ferah TUNCEL, Kolon Poliplerinin Ayırıcı Tanısında Yeni Bir Yaklaşım; Stereoloji, Balıkesir Medical Journal, 2021;5(1):60-71

Başvuru Tarihi: 23.02.2021
Kabul Tarihi: 26.02.2021
Yayınlanma Tarihi: 28.02.2021

Sorumlu Yazar:
Ferah TUNCEL,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Mersin
e-posta:
ferahdaloglu@hotmail.com

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı; neoplastik potansiyeli de olabilen kolon poliplerinin histopatolojik özelliklerine göre sınıflandığında tanı gücünü oluşturabilen olgular için tanıda kullanılabilecek stereoloji yönteminin değerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmaya 236 adet kolorektal polip olgusu dahil edilmiş ve olgular Dünya Sağlık Örgütü'nün 2010 yılı sınıflamasına göre histomorfolojik özellikleri göz önüne alınarak hiperplastik polip, serrated adenom, tübüler adenom, tübülövilöz adenom, villöz adenom şeklinde gruplara ayrılmıştır. Olguların stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak elde edilen veriler karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyet ağırlıktaydı. Stereolojik ölçümler sonucu elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında birçok parametrede farklılıklar mevcuttu.

Sonuç: Poliplerin sınıflandırılmasında histopatolojik özellikler yanısıra stereolojik çalışmalar da kıymetlidir.

Anahtar Kelimeler: Stereoloji, kolon, polip, tanı, klinikopatolojik özellikler

ABSTRACT

Aim: The aim of this study is; to investigate the value of the stereology method that can be used in the diagnosis of colon polyps, which may also have neoplastic potential and have diagnostic difficulties based on histopathological classification.

Materials and Methods: In this study, 236 cases of colorectal polyps were included and according to the histomorphological features determined in the World Health Organization classification of 2010. The cases were grouped as hyperplastic polyps, serrated adenomas, tubular adenomas, tübülövilöz adenoma and villous adenoma. They were measured with the stereological methods and the data obtained were compared.

Results: When the cases were evaluated according to their gender, male gender was predominant. When the data obtained as a result of stereological measurements were compared between the groups, there were differences in many parameters.

Conclusion: In addition to histopathological features, stereological studies are also valuable in classifying polyps.

Keywords: Stereology, colon, polyp, diagnosis, clinicopathological features

GİRİŞ

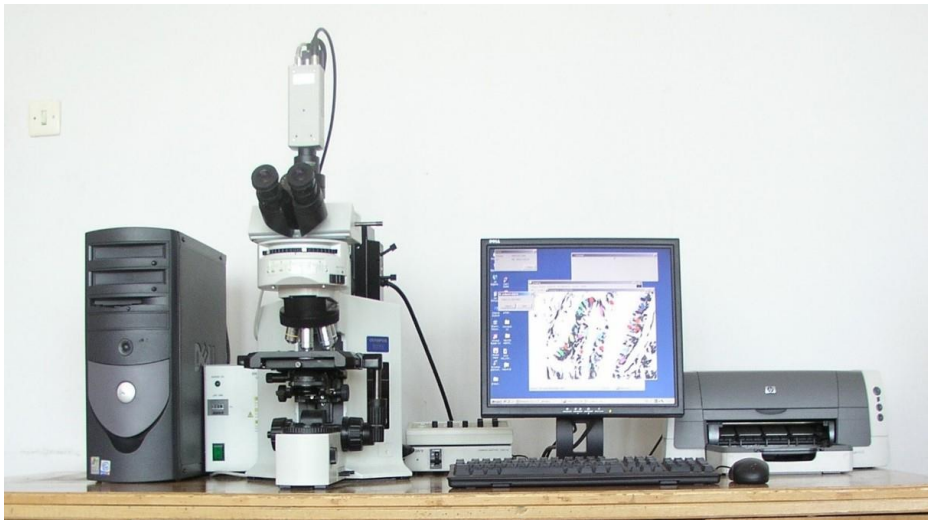
Polipler gastrointestinal sistemin her yerinde görülebilmekle birlikte, kalın barsaklarda, özellikle rektum ve sigmoid kolonda sık görülen ve çekuma doğru sıklıkları giderek azalan mukoza yüzeyinden lümeneye doğru çıkıntı yapacak şekilde uzanım gösteren doku kitlesidir (1, 2, 3, 4). Kendi içerisinde non neoplastik ve neoplastik polip olmak üzere iki ana grup halinde sınıflandırılır (1). Prevelansı %20- 40 olarak bildirilmiştir (5). Son yıllara kadar neoplastik potansiyeli olmadığı düşünülen hiperplastik poliplerin de tanımlanan genetik mutasyonlar sonucunda adenokarsinom prekürsörü olabilecekleri öngörülmektedir (6). Adenomlar; adenokarsinomlara dönüşme potansiyelleri, boyutu, histolojik tip ve epitelyal displazi derecesine göre değişkenlik gösterir (1). Histomorfolojik kriterlere göre sınıflandırıldığında tanısız uyumsuzluklar olabileceği bilinmektedir (7, 8, 9). Bu nedenle tanısız katkı sağlayabilecek ek yöntemlere pratikte ihtiyaç vardır.

Stereolojik yöntemler; gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşabilmeyi sağlayan yöntemlerdir (10, 11, 12).

Bu çalışmada 236 adet kolorektal polip olgusu stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak gruplar arasındaki farklılıkların karşılaştırılması ve elde edilen verilerin tanıya katkısını araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

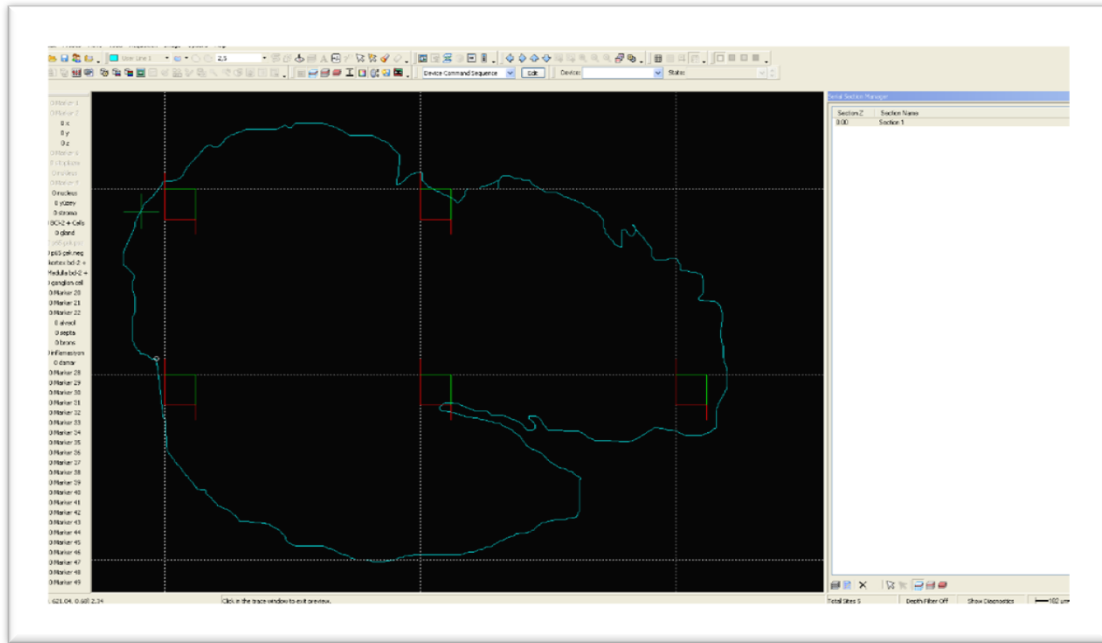
Bu çalışmaya bir üniversite hastanesinde polip tanısı alan 236 olgu dahil edilmiştir. Hastalara ait arşiv dosyaları incelenerek, yaş, cinsiyet, polip lokalizasyonu, polibin pedinküle ya da sesil oluşu gibi klinik veriler kaydedilmiş ve olgular tekrar değerlendirilirken tanılar revize edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olgular tanılarına göre hiperplastik polip, serrated adenom, tübüler adenom, tübülövilöz adenom, villöz adenom şeklinde gruplara ayrılmış, stereolojik yöntemler ile ölçümleri yapılarak polibin tamamının kapladığı alan, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı belirlenmiştir. Bu çalışmada, alan parçalama metodu ile sayım hesaplaması yapılan tarafsız sayım çerçeveleri içeren özel bir yazılım içeren Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT) kullanılmıştır (Resim 1).



Resim 1. Stereo-Investigator (sürüm 9.0, Microbrightfield, Colchester, VT)

Sözü edilen cihaz; kameralı bir mikroskop, mikroskop tablasını hareket ettiren motorize sistem ve bunların kullanımını kontrol eden yazılımı barındıran bir bilgisayardan oluşmaktadır (Resim 1).

Bu çalışmada stereolojik metodlardan olan “alan parçalama” ve “noktalı alan ile tarafsız sayım çerçevesi” kombinasyonu beraber kullanılmıştır. Çalışmada, Hemotoksilen-Eosin (H&E) ile boyanan kesitler üzerinde ölçüm yapacağımız alanın (polip) dış hatları program yardımı ile çizildi. Ölçüm yapılacak alanlar belirlendikten sonra, alan parçalama kurallarına göre x ve y ekseninde adım aralıkları belirlendi ve birbirinden belli adım aralıkları ile ayrılmış tarafsız sayım çerçeveleri rastgele bir açıyla bilgisayarda (kullanılan yazılım bu imkânı sağlamaktadır) kesit üzerine yerleştirildi. Böylelikle kesit üzerinde “Sistemik Rasgele Örnekleme” (SRÖ) ile 5 farklı alan belirlendi (Resim 2).



Resim 2. Stereo investigator programında alan parçalama işleminin uygulanması

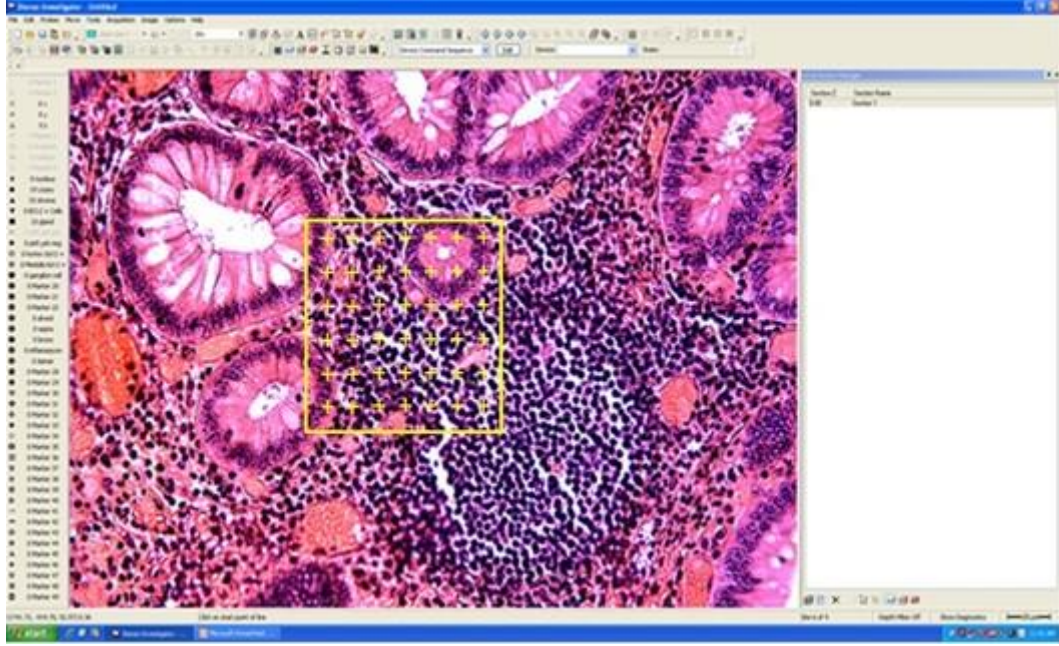
Sonraki aşamalarda, tarafsız sayım çerçevesinin içine düşen gland epitel hücreleri nükleusları baz alınarak işaretlendi. Formül yardımıyla kesitlerin sayısal yoğunluk parametreleri yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı (13). $S_y = T\dot{I}T / (T\dot{S}\dot{C} \times \ddot{O}AS)$. Formüldeki; S_y : “Sayısal Yoğunluk” $T\dot{S}\dot{C}$: “Tarafsız sayım çerçevesi” (XY) (μm^2), $\ddot{O}AS$: “Örneklenen Alan Sayısı” $T\dot{I}T$: “Toplam İşaretlenen Tanecik” değerlerini temsil etmektedir.

Kesitler Üzerinde Alan Ölçümü Hesaplanması

Alan parçalama metoduna göre örneklenen alanlarda birbirinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan sistemik nokta dizgelerini içeren noktalı alan cetveli rastgele bir açıyla kesit üzerine bırakıldı (Resim 3).

Daha sonraki aşamalarda ise, kript yüzey epiteli, gland epiteli ve stroma üzerine gelen noktalar farklı renkte işaretleyiciler ile işaretlendi ve aşağıda belirttiğimiz formüle göre ilgili alanlar özel yazılım tarafından otomatik olarak ölçülüp değerler kaydedildi,

$$A = \frac{1}{asf} \times a(p) \times P(Y_i)$$

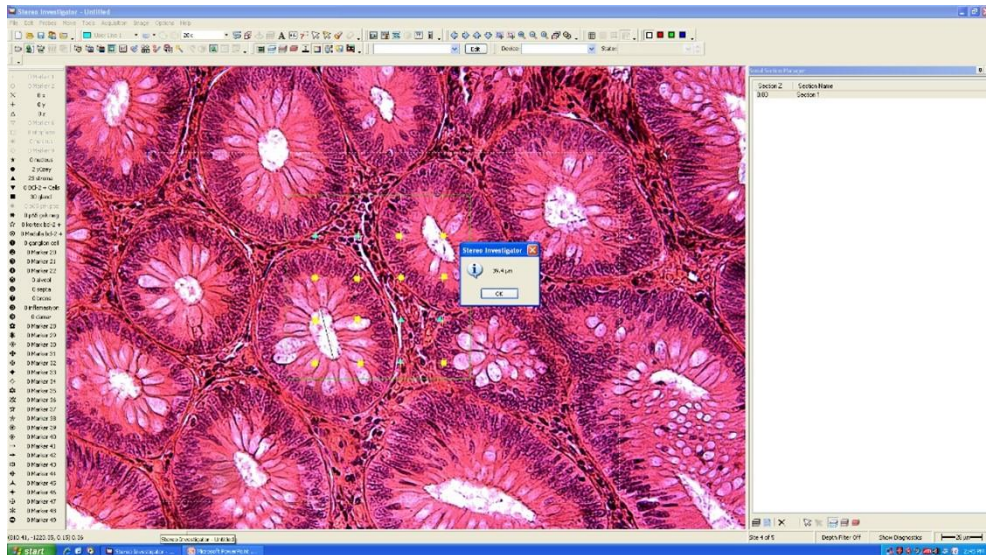


Resim 3. Kolon polibine ait kesit üzerine noktalı alan cetvelinin uygulanması

Bu formüldeki ifadeler; A: hesaplanan alan, asf: örneklenen alan fraksiyonu, a(p) nokta ile ilişkilendirilen alan, P(Yi) işaretlenen nokta sayısıdır (14). Tüm gruplardaki diğer preparat kesitleri için de aynı işlemler uygulandı.

Kesitler Üzerinde İzlenen Gland Lümen Çaplarının Hesaplanması

Çalışma grubumuzu oluşturan olgulara ait kesitlerde örneklenen alanlar içerisinde izlenen gland yapıları belirlendi. Stereo-Investigator programında yer alan “hızlı ölçüm çizgisi” ile gland lümenleri en geniş yer baz alınarak ölçüldü ve kaydedildi (Resim 4).



Resim 4. Kolon polibine ait kesit üzerinde belirlenen alan içerisindeki glandların lümen çaplarının “hızlı ölçüm çizgisi” ile ölçülmesi

Etik Kurul

Çalışmaya ait etik kurul onayı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 28.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 32 sayılı kararı, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 26.06.2012 tarih 4 nolu oturum ve 17 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Çalışmanın yönetilmesinde ve makalenin hazırlanmasında araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

İstatistiksel Analiz

Olgularımız tanılarına göre beş farklı grup halinde sınıflandırıldı ve tanıları ile polipin tamamının kapladığı alan, kriptlerin yüzey alanı, glandların kapladığı alan, stromanın kapladığı alan, glandların lümen çapları, birim alan başına düşen glandüler epitel hücre sayısı arasında ilişki olup olmadığını araştırmak için SPSS 21.0 for Windows (SPSS Inc. Chicago. IL. USA) paket programı kullanıldı. Grupların ortalama değerlerini karşılaştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenlerimiz normal dağılıma uymadığından gruplar arası farklılıkların araştırılması için Kruskal Wallis testi kullanıldı. Aradaki farkın hangi değişkenden kaynaklandığını belirlemek için Bonferoni düzeltmesi ile Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yanılma düzeyi olarak 0.05 değeri seçildi. Bu değere eşit ya da küçük p değerleri için "istatistiksel olarak önemli (anlamli) farklılığın / ilişkinin olduğu" yorumu yapıldı.

BULGULAR

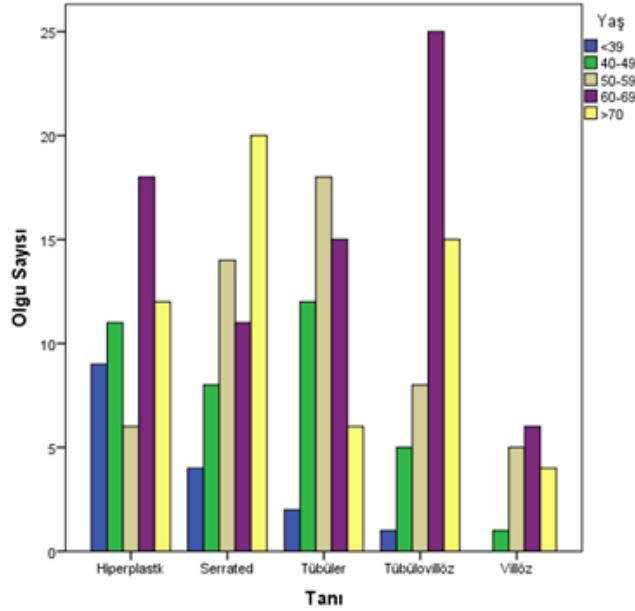
Bu çalışmaya polip tanısı alan 236 olgu dahil edildi. Çalışma için hedeflenen her gruptaki olgu sayısı 50 olmasına rağmen mevcut arşivimizde bulunan villöz adenom tanısı alan olgu sayısı 16 ile kısıtlı kaldı. Diğer gruplarda hedeflenen olgu sayısına ulaşıldı.

Olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde erkek cinsiyet ağırlıktaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.03). Olgular cinsiyetleri yanısıra tanılarına göre değerlendirildiğinde ise villöz adenom tanısı alan olgular haricindeki tüm gruplarda erkek cinsiyet hakimdi (p=0.03) (tablo 1).

		Cinsiyet				Toplam	
		ERKEK		KADIN		Sayı(n)	Yüzde(%)
		Sayı (n)	Yüzde(%)	Sayı(n)	Yüzde(%)		
tanı	Hiperplastik polip	43	76,8	13	23,2	56	100,0
	Serrated adenom	33	57,9	24	42,1	57	100,0
	Tübüler adenom	34	64,2	19	35,8	53	100,0
	Tübülovillöz adenom	38	70,4	16	29,6	54	100,0
	Villöz adenom	6	37,5	10	62,5	16	100,0
toplam		154	65,3	82	34,7	236	100,0

Tablo 1. Polip olgularında tanıların cinsiyete göre dağılımı

Olgularda en küçük yaş 19 en büyük yaş 88 olup, ortalama yaş 59,58 ($\pm 13,86$) idi. Tanıları ve tanı aldığı andaki yaşları karşılaştırıldığında poliplerin %31,8 (n=75/236) ile en sık 60-69 yaş arasında görüldüğü izlendi. Tanı ile yaş aralığı karşılaştırıldığında dikkat çeken nokta; tüm polipler ileri yaşlarda daha sık görülmekte iken tübüler adenom olguları nisbeten daha genç yaşlarda (50- 59 yaş) sıklıkla görülmekteydi (n=18/53, %34) (p=0.00) (grafik 1).



Grafik 1. Tanıların yaşa göre dağılımı

Yerleşim yerleri incelendiğinde tüm poliplerin %69,2'si(n=162) rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken, %13,2'si(n=31) transvers kolonda bulunmaktaydı. Ancak tanı ile yerleşim yerleri karşılaştırıldığında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.77).

Gruplar ile poliplerin sesil/pedinküle olması durumu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu (p=0.00). Hiperplastik polip, tübülovillöz adenom, villöz adenom tanılı gruplarda olguların çoğu sesil iken serrated adenom ve tübüler adenom tanılı gruplardaki olgularda polip yapılarının genellikle pedinküle olduğu dikkat çekti (tablo 2).

	Pedinküle/sesil				Toplam	
	Pedinküle		Sesil		Sayı	Yüzde%
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde%		
Hiperplastik	12	21,4	44	78,6	56	100
Serrated	37	66,1	19	33,9	56	100
Tübüler	31	60,8	20	39,2	51	100
Tübülovillöz	18	34,6	34	65,4	52	100
Villöz	3	18,8	13	81,3	16	100
Toplam	101	43,7	130	56,3	231	100

Tablo 2. Poliplerin pedinküle /sesil oluşuna göre dağılımı

Stereolojik Ölçüm Sonucunda Elde Edilen Bulgular

Olguların stereolojik ölçümleri sonucunda elde edilen veriler aşağıda sunulmuştur (tablo 3). Stereolojik ölçümler sonucu elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında polibin toplam alan ölçüm sonuçlarında, anlamlı farklılıklar mevcuttu ($p=0.00$, $KW=53,75$) Benzer şekilde polibin yüzey alanı ölçüm sonuçları da farklılıklar içermekteydi ($p=0.00$, $KW=80,13$). Glandların kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=33.88$), stromanın kapladığı alan ($p=0.00$, $KW=26.22$), alan başına düşen gland epitel hücresi sayısı ($p=0.01$, 12.99), ortalama gland lümen çapı ($p=0.00$, $KW=25.91$) gibi diğer parametrelerde de gruplar arasında farklılıklar mevcuttu ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde serrated adenom tanılı grup ile tübüler adenom tanılı grupta benzer şekilde polibin toplam alanının büyük kısmını glandlar oluştururken, hiperplastik polip ve tübülovillöz adenom tanılı grupta stroma oluşturmaktaydı. Villöz adenom tanılı grupta ise diğer tüm gruplardan farklı olarak toplam alanın büyük bir kısmını belirgin bir fark ile yüzey alanı oluşturmaktaydı.

	Toplam alan μm^2	Yüzey alanı μm^2	Gland alanı μm^2	Stroma alanı μm^2	Gland epitel hücre sayısı	Gland lümen çapı μm
Hierplastik polip	3641020,80	566920,13	1309390,64	1462493,36	26,9	66,49
Serrated adenom	4685819,81	732993,52	1716265,89	1478079,58	26,8	61,72
Tübüler adenom	8998102,45	1287743,65	3460058,29	2336605,09	46,2	72,49
Tübülovillöz adenom	35380935,37	8432950,88	6999645,79	11068707,37	27,2	79,85
Villöz adenom	53127130,63	31445738,87	8548080,53	8799076,81	26,8	87,51

Tablo 3. Tanılara göre stereolojik ölçümlerden elde edilen verilerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Alan başına düşen gland epitel hücresi sayıları incelendiğinde hiperplastik polip ($n=26.9$) ve serrated adenom ($n=26.8$) tanılı grupta benzer sayılara ulaşıldı. Tübüler adenom tanılı grupta en yüksek gland epitel hücresi sayısı($n=46.2$) izlenirken, tübülovillöz adenom ($n=27.2$) ve villöz adenom($n=26.8$) tanılı gruplarda beklenenin aksine düşük değerlere ulaşıldı ($P=0.01$, $KW=12.99$).

Gland lümen genişlikleri incelendiğinde en düşük değerler serrated adenom ($61.72 \mu\text{m}$) ve hiperplastik polip ($66.49 \mu\text{m}$) tanılı gruplarda ölçülürken en yüksek değerler villöz adenom ($87.51 \mu\text{m}$) tanılı grupta kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.00$, $KW=25.91$).

TARTIŞMA

Kolorektal polipler; asemptomatik kişilerde %20-40 prevalans ile görülen lezyonlardır (5). Klinik önemi; özellikle adenomatöz poliplerin kolorektal kanserler için neoplastik öncülleri olarak rol almalarından kaynaklanmaktadır (15,16). Klinik, histolojik, moleküler çalışmalar kolon kanserlerinin esas olarak adenomatöz poliplerden orijin aldığını vurgulamaktadırlar (17). Adenomların sayısı, boyutu, histolojik tanısı, kolondaki lokalizasyonu gibi parametrelerin kolon kanseri gelişiminde önemli faktörler oldukları bilinmektedir (18-20).

Liu H ve ark (21) yaptığı bir çalışmada 5973 asemptomatik kişide yapılan kolonoskopi sonrasında 971 (%16,3) kişide kolon polibi tespit edildi ve kolon polibi izlenen hastaların 613'ü erkek iken 358 tanesi kadın cinsiyetteydi. Aslan F ve arkadaşlarının 187 hastayı kapsayan çalışmalarında da hastaların büyük çoğunluğu erkekti (n=116, %62) ve kadınlar azınlıktaydı (n=71, %38) (3). Yarıkkaya E ve arkadaşları da 123 hastayı kapsayan çalışmalarında hastalarının büyük çoğunluğunun erkek olduğunu bildirirlerken (n=78, %63,4) kadınlar azınlıktaydı (n=45, %36.6). Ayrıca cinsiyet ayrımı gözetilmeden tüm hastaların 25'inde (%20,3) iki ya da daha fazla polibin birlikte görüldüğünü de bildirmişlerdir (4). Bizim elde ettiğimiz verilerde de kolon poliplerinin cinsiyete göre dağılımına bakıldığında literatür ile uyumlu bir şekilde erkek cinsiyet fazla idi. Kolon polibi tanısı almış 236 olgumuzun %65,3'ü (n=154/236) erkek iken %34,72'si (n=82/236) kadın idi (p=0.03).

Pandergrass ve arkadaşlarının 3558 otopsi olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada ise genç erişkinler ile (20-49 yaş) 50-89 yaş arasındaki olgular arasında kolonik adenomların bulunma sıklığı, lokalizasyonu, sayısı, olguların cinsiyeti gibi değişkenlerdeki farklılıkları incelemişlerdir (22). Bulgularında üçüncü dekatta kolorektal adenom prevalansını %1,72 olarak izlerken dokuzuncu dekatta ise %12,0 olarak bildirilmiştir. Bizim olgularımızın yaşa göre dağılımları incelendiğinde ortalama yaş 59,58 (\pm 13,86) iken poliplerin %31,8 (n=75/236) ile en sık 60-69 yaş arasında görüldüğü izlendi (p=0.00).

Kolon poliplerinin lokalizasyonları değerlendirildiğinde olguların büyük bir çoğunluğunun distal kolon yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Liu H ve ark (21) olgularının %58,6'sının distal kolon yerleşimli olduğunu bildirmektedirler. Bizim olgularımızın yerleşim yerleri incelendiğinde tüm poliplerin %69,2'si (n=162) rektosigmoid bölgede yerleşim gösterirken %13,2'si (n=31) transvers kolonda bulunmaktaydı. Ancak tanı ile yerleşim yerleri karşılaştırıldığında elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.77).

Terry ve arkadaşları 190 kolorektal adenomatöz polip olgusu üzerinde iki farklı şekilde çalışmışlardır. Birincisinde aynı patoloğ tarafından 10 yıl ara ile aynı olgular değerlendirilmiş (intraobserver uyum) ve tanıları arasındaki uyum kullanılan bir skala (Kappa) yardımı ile belirlenmiştir. Skalada sonuçlar "mükemmele yakın, neredeyse tam, orta, makul, az ve zayıf" şeklinde değerlendirilmiştir. Aynı patoloğun 10 yıl ara ile aynı olgulara koyduğu tanıların uyumu bu skalaya göre "makul" olarak yorumlanmışken çalışmanın ikinci kısmında iki farklı patoloğ aynı olguları eş zamanlı değerlendirmiş (interobserver uyum) ve ikisinin verdiği tanıları arasındaki uyum sonuçları "orta" olarak yorumlanmıştır (8).

Bu çalışmalar sonucunda kolorektal polip olgularının tanısal sınıflamasında histomorfolojik kriterler esas alınmakla birlikte tanısal karmaşaya neden olabilecek olguların ayrımında daha objektif veriler sağlayabilecek ek yöntemlerin katkısı olabileceği düşünülebilir. Gerçekte üç boyutlu olan canlı ya da cansız yapıların, iki boyutlu düzlemde elde edilen görüntülerinden yola çıkarak hacim, yüzey alanı, sayı ve uzunluk gibi birçok önemli sayısal değere ulaşabilmeyi sağlayan stereolojik yöntemlerin kullanımı bu ara vakalarda kıymetli olabilir. (9, 10, 11).

Literatürde birçok alanda yapılmış stereolojik çalışma yer almasına rağmen kolorektal polipler üzerinde yapılmış kısıtlı sayıda çalışma mevcuttu. 1981 yılında Elias H ve ark (23) yaptıkları çalışmada kolonik adenomların stereolojik yöntemler ile yüzey alanı, polip hacmi, alan başına düşen epitel hücresi sayısını ölçerek

buldukları verileri normal kolonik mukoza ve var ise polibin pedinkülünü örten mukozası ile karşılaştırdılar. Toplam 20 olgu üzerinde yapılan bu çalışma sonucunda polibin yüzey alanının normal mukoza ile kıyaslandığında, küçük çaplı poliplerde görülen artış 5,8 kat ile sınırlı iken büyük çaplı poliplerde bu artış 235 kata kadar çıkmaktaydı.

Bu çalışmada alan başına düşen epitel hücresi sayısı da değerlendirildi ve normal kolonik mukoza ile kıyaslandığında poliplerde alan başına düşen epitel hücresi sayısında 12-370 kat artış tespit edildi. Pedinküle poliplerde polip ile pedinkül arasındaki yapılan karşılaştırmada alan başına düşen epitel hücresi sayısında küçük çaplı poliplerde pedinküle oranla 11 kat artış tespit ediliken polip çapı arttıkça bu oranın 468 kata kadar arttığı bildirildi (23).

Aynı çalışmada karsinomların adenomatöz poliplerden orijin aldığı vurgulanırken bunun nedeninin poliplerin artmış yüzey alanı nedeni ile intestinal içerik içerisinde bulunan karsinojenlere artmış maruziyetinin neden olabileceği öne sürülmekteydi (23).

Biz çalışmamızda polipler ile normal kolonik mukoza arasında karşılaştırma yapmadık. Ancak olguları tanılarına göre gruplara ayırıp elde ettiğimiz stereolojik verileri gruplar arasında karşılaştırdık. Gruplar kendi içlerinde incelendiğinde serrated adenom tanılı grup ile tübüler adenom tanılı grupta stereolojik ölçümler sonucunda elde edilen veriler birbirlerine yakındı.

Pesce M.C ve ark (24) multiple polipozisli bir vakada 14 adet adenomatöz polip üzerinde stereolojik çalışma yaparak, adenomatöz poliplerde artan hacmin glandüler epitelin kapladığı alan ve yüzey epitelinin kapladığı alanın her ikisinde birden artışı ile orantılı olduğunu öne sürmüştür. Bu bulgular Lane ve Lev'in (25) adenomatöz poliplerde hem yüzey alanında hem de glandüler epitelin kapladığı alanda artış olduğunu bildirdiği çalışma ile uyumlu idi. Bizim çalışmamızda villöz adenom grubu ile hiperplastik polip grubu kıyaslandığında polibin toplam alanındaki belirgin artış vardı. Ancak villöz adenom grubundaki olguların yüzey alanı ortalama değerlerinde hiperplastik polip grubundaki olgulara göre 55,4 katlık bir artış izlenirken, glandüler epitelin kapladığı alanın ortalama değerlerinde yalnızca 6,5 katlık bir artış mevcuttu. Bu bulgularla villöz adenomlu olgularda artan toplam polip alanının önemli bir kısmını Pesce M.C ve ark (24) bulgularına tezat oluşturacak şekilde yüzey alanındaki artışın neden olduğu görülmekteydi.

Meijer G.A ve ark (26) 59 kolorektal adenom olgusunun displastik epitelinde yapısal değişiklikleri değerlendiren stereolojik çalışmada olguları öncelikle hafif displazi, orta derecede displazi ve yüksek derecede displazi bulguları içeren üç grup halinde sınıflamış ve gland iç yüzeyi, gland dış yüzeyi ve gland lümen uzunluğu ile ilgili verilerin anlamlı farklılıklar içerdiğini bildirerek kolorektal adenomların sınıflanmasında stereolojik tekniklerin faydalı olabileceğini vurgulamışlardır. Biz de olgularımızdaki ortalama gland lümen çaplarını "hızlı ölçüm çizgisi" yardımı ile belirledik ve gland lümen çaplarının ortalama değerlerini en yüksek olarak villöz adenom grubunda izlerken azalarak sırasıyla tübülovillöz adenom, tübüler adenom, hiperplastik polip ve serrated adenom grubu takip etmekteydi. Gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p=0.00$, $KW=25.91$).

SONUÇ

Stereoloji görüldüğü üzere alan, hacim, uzunluk, partikül sayısı gibi birçok kantitatif verinin elde edilmesi için kullanılabilen önemli bir metottur. Biz çalışmamızda kullandığımız yöntem ile elde ettiğimiz kantitatif veriler nedeniyle stereolojik metotların tanıya katkı sağlayarak, prekanseröz olguların öngörülmesinde faydalı olacağı kanısına vardık.

Bu makale; 18.Uluslararası Doğu Akdeniz Aile Hekimliği Kongresi DAAHK 2019'da sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

TEŞEKKÜR

Çalışmanın istatistiksel analizlerini yapan Dr. Aysun Aras'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Kumar W, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Çeviri: Sav A, Özdamar Ş.Ü. Hastalığın Patolojik Temeli. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2009:797-875.
2. Eminler AT, Sakallı M, Kader Irak K, Ayyıldız T, Keskin M, Gülten İY ve ark. Gastroenteroloji ünitemizdeki kolonoskopik polipektomi sonuçlarımız, Akademik Gastroenteroloji Dergisi, 2011;10;112-115.
3. Aslan F, Turan G, Altun E. Kuşakçioğlu Ö. Kolorektal Kanser Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 2003: 1-239. Balıkesir ilindeki kolorektal polipektomi olgularının değerlendirilmesi, Balıkesir Medical Journal, 2017;1(3); 104-107.
4. Yarıkkaya E, Erdoğan Durmuş Ş, Demirtaş R. Kolorektal poliplerin klinikopatolojik özellikleri: Türkiye'nin Kuzey-Doğu Anadolu Bölgesinden retrospektif bir çalışma, Balıkesir Med. Journal, 2018;2(3); 178-184.
5. Suh S, Kang M, Kim MY, Chung HS, Kim SK, Hur KY. et al. Korean Type 2 Diabetes Patients have Multiple Adenomatous Polyps Compared to Non-diabetic Controls, J Korean Med Sci, 2011: 26(9); 1196-1200.
6. Odze RD, Noffsinger AE. Neoplastic Diseases of the small and large intestines. In Silverberg S.G (ed) Silverberg's Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. China: Elsevier Inc, 2006: 1419-1464.
7. Bosman FT, Carnerio F, Hruban RH et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press. 2010: 132-73.
8. Terry MB, Neugut A, Bostick A, Potter JD. Haile R, Fenoglio Preiser C. Reliability in the Classification of Advanced Colorectal Adenomas, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002: 11; 660.
9. Gundersen HJG. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones in memory of William R Thomson, J Microsc, 1986: 143; 3-45.

10. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey, *Cell Mol Psysiol*, 1990; 2; 48–56.
11. Gundersen HJG, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N et al. The new stereological tools: Disector, fractionator, nucleator, and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis, *APMIS*, 1988a; 96; 857–881.
12. Canan S, Çolakoğlu S., Şahin B, Ünal B, Aslan H, Kaplan S, içinde: Cavalieri Prensibi ile Hacim Hesaplanması, Sinir Biliminde Temel Metotlar ve Stereoloji Kursu, Kurs notları 27 Ekim-6 Kasım 2006 Erzurum, sf. 1-27.
13. Unbiased Stereology, Three Dimensional Measurement in Microscopy, second edition, C.V. Howard & M.G. Reed, bios scientific publishers, Oxford 1998, p. 63.
14. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008, *CA Cancer J Clin* 2008;58; 71-96.
15. Fong TV, Chuah SK, Chiou SS, Chiu KW, Hsu CC, Chiu YC, et al. Correlation of the morphology and size of colonic polyps with their histology, *Chang Gung Med J*, 2003; 26; 339-343.
16. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer, *Gastroenterol Clin North Am*, 2008; 37;1-24.
17. Bond J. H. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology, *Ann. Int. Med*, 1993; 119; 836-843.
18. Atkin W. S., Morson B. C., Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N. Engl. J. Med.* 1992;326: 658-662.
19. Otchy DP, Ransohoff DF, Wolff BG, Weaver A, Ilstrup D, Carlson H et al. Metachronous colon cancer in persons who have had a large adenomatous polyp, *Am. J. Gastroenterol*, 1996;91; 448-454.
20. Noshirwani KC., van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest. Endosc*, 2000; 51; 433-437.
21. Liu HH, Wu CM, Peng Y, Wu MS. Prevalence of advanced colonic polyps in asymptomatic, Chinese *World J Gastroenterol*, 2005;11(30);4731-4734.
22. Pandergrass CJ, Edelstein DL, Hylind LM, Phillips BT, Donahue CI, Romans K et al. Occurrence of colorectal adenomas in younger adults: an epidemiologic necropsy study, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008; 6(9);1011-1015.
23. Elias H, Hyde D, Mullens R, Lambert FC. Colonic adenomas: stereology and growth mechanisms, *Diseases of the colon & rectum*, 1981; 24 (5);331-342.

24. Pesce C. M, Colacino R. Relative growth of adenomatous polyps of the colon. Stereology and allometry of multiple polyposis, *Virchows Arch A* 1987: 412;151-154.
25. Lane N, Lev R. Observations on the origin of adenomatous epithelium of the colon. Serial section studies of minute polyps in familial polyposis, *Cancer*, 1963: 16;751-764.
26. Meijer GA, Fleege JC, Beak JP. Stereoloical assesment of architectural changes in dysplastic epithlium of colorectal adenomas, *Pathol Res Pact*, 1994:190(4);331-41.