

ISSN 2822-4833



**SAğLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ**

İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

**JOURNAL OF
İZMİR FACULTY
OF MEDICINE**

**Cilt 1
Sayı2
Yıl 2022
Sayfalar 49-106**



İZMİR TIP FAKÜLTESİ DERGİSİ

JOURNAL OF IZMIR FACULTY OF MEDICINE

İmtiyaz Sahibi

Prof. Dr. Cevdet Erdöl

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Rektörü

Baş Editör/Editor-in-Chief

Prof. Dr. Enver İlhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi Dekanı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Editör

Prof. Dr. Kemal Erdiñç Kamer

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Editör Yardımcıları

Prof. Dr. Harun Akar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Prof. Dr. Kenan Can Ceylan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Prof. Dr. Yücel Karaman

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Prof. Dr. Altınay Göksel Karatepe

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Prof. Dr. Erhan Tatar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Prof. Dr. Alaettin Kurt

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı (İzmir Bozyaka SUAM)

Doç. Dr. Melek Akar

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Umut Gök Balcı

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Hamdi İnan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Gülistan Karadeniz

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Doç. Dr. Barış Kılıçarslan

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Ülkü Küçük

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Eda Karadağ Öncel

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

Doç. Dr. Senem Alkan Özdemir

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı (İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi SUAM)

Doç. Dr. Ali Turgut

S.B.Ü. İzmir Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı (İzmir Tepecik SUAM)

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi Hakkında

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir.

Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Amaç ve Kapsam

Amaç

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), 2022 yılında yayın hayatına başlamış olup Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin sürekli yayın organı olan açık erişim bir dergidir. Dergimizin İngilizce ismi Journal of İzmir Faculty of Medicine (J İzmir Faculty Med.) dir.

Mart, Haziran, Eylül ve Aralık olmak üzere yılda dört sayı çıkaran dergimiz, tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını yayınlamayı amaçlamaktadır. Başvuran çalışmalar önce editöryal değerlendirme ile objektif olarak ön değerlendirmeden geçirilir. Editör değerlendirilmesinden geçen çalışmalar bölüm editör yardımcısına iletilir ve burada da en az iki hakem tarafından çift taraflı kör hakemlik değerlendirmesine tabi tutulur. Ayrıca intihal tespitinde kullanılan "iThenticate" program aracılığıyla makalelerin daha önce yayımlanmamış olduğu ve intihal içermediği teyit edilir. Bu tarama ücretsiz olarak yapılmaktadır. En son aşamada Dil Danışmanı ve İstatistik danışmanının kontrolünden geçen çalışmalar "yayımlanabilir" olarak değerlendirildiğinde yayımlanmak için kabul edilir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, tıbbın son gelişmelerine adanmış ulusal/uluslararası bir dergidir. Bu derginin amacı, tıp alanında literatüre katkı sağlamak, dünyanın dört bir yanındaki bilim adamları ve akademisyenler için ortak bir platform sağlamak, tıbbın farklı alanlarındaki çeşitli yeni sorunları ve gelişmelerin yayımlanmasını teşvik etmek, paylaşmak ve tartışmaktır.

Kapsam

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi (İzmir Tıp Fak. Derg.), tıbbın her alanda yürütülen klinik ve deneysel araştırmaları, olgu sunumları ve klinik görüntüleri, editöre mektupları, derlemeleri ve video sunumlarını yayınlayan, hakemler tarafından gözden geçirilmiş bir açık erişimli ulusal/uluslararası dergidir. Dergimiz, Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır ve Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda dört kez dijital ortamda basılır. Derginin dili Türkçe ve İngilizce'dir. Dergimiz tıbbın her alanına ilişkin, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması koşuluyla araştırma makaleleri, olgu sunumu, editöre mektup, derleme, video sunumu gibi bilimsel çalışmalarını kabul edecek, dergiye gönderilen bu çalışmalar, dergi baş editörü, editörü, bölüm editör yardımcısı ve en az iki danışman hakemin (çift kör) incelenmesinden geçip gerekli değişiklikler yapıp yayımlanmaya uygun bulunduğu takdirde dergimizde yayımlanacaktır. Hakem değerlendirmesi ile kabul edilen yazıların basılıp basılmaması ve basılma zamanı ile ilgili son söz baş editöründür. Ayrıca üniversitemiz bünyesinde yapılacak olan kongre ve sempozyumlarda sunulan bildirimlerin yayımlanması için ek sayı da çıkarılabilecektir.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, bir diğeri farklı bir dilde yayımlanmış olsa bile, birden fazla başvuru ve çoğul başvuru kabul etmemektedir. Yayımlanacak materyalin bilimsel içeriğinden yazarlar sorumludur. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, makalenin dayandığı araştırma materyallerini isteme hakkını saklı tutar.

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yeni kurulan ve yeni yapılanma sürecinde olan bir dergidir. Dergimiz güçlü editöryal ve hakem kadrosu ile kısa sürede endeks başvuruları yapmayı planlamaktadır. Tüm makaleler web sitemizde PDF formatında da mevcuttur ve

ücretsiz olarak indirilebilir.

Dergimiz, makale gönderme veya işlem ücreti adı altında herhangi bir ücret talep etmeyecektir.

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Baş editör, editör, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez.

Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

Potansiyel reklam verecekler, derginin editörleri ya da sahibi ile iletişime geçmelidir.

Açık Erişim Politikası

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi her türlü tıbbi çalışmanın okuyucuya ücretsiz sunarak daha geniş bir okuyucu kitlesine ulaşarak bilginin paylaşılması ve küresel bilgi alışverişini desteklemesi ilkesiyle içeriğine anında açık erişim sağlar. İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'nde yayınlanan makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Telif Hakkı Devir Formu

Dergimize yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalar, daha önce yayınlanmamış ve yayınlanmak üzere herhangi bir yere yüklenmemiş özgün çalışma olmalıdır. Yazarlar çalışmalarının daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olduğunu beyan etmesi gerekmektedir. Aksi bir durum tespit edildiğinde ilgili yaptırımlardan yazar sorumlu tutulacaktır.

Yazarlar çalışmalarını değerlendirilmek üzere dergimize gönderdiklerinde çalışmalarının telif hakkını İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne devretmek zorundadır. Bu devir yazının kabulü ile bağlayıcı olur. Çalışmanın hiçbir kısmı yazılı izin alınmadıkça bir başka yerde kullanılamaz. Makale dergiye gönderildikten sonra, yazar ekleme veya çıkarma ya da yazar sırasını değiştirme yapılamaz. Derginin yaklaşımları International Committee of Medical Journal Editors-ICMJE (<http://www.icmje.org>) ve Council of Science Editors-CSE (<https://www.councilscienceeditors.org>) kurallarına uygundur. Kaynak göstermek veya çalışma künyesini belirtmek şartı ile kullanılabilir. Bu konuda yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergimize değerlendirilmek üzere gönderilecek yazılar için 'Telif Hakkı Devir Formu' çalışmada yer alan tüm yazarlar tarafından ıslak imzalı olarak doldurulmalı ve tarayarak sisteme yüklenmelidir.

Çıkar Tartışması

Çıkar çatışması ekonomik veya kişisel fayda sağlayan durumları içermektedir. Çıkar çatışması derginin, yazarların ve bilimin güvenilirliğini zedelemektedir. Bu nedenle çıkar çatışmasına neden olabilecek durumlardan kaçınılmalı ve önlenmesine yönelik tedbirler dikkate alınmalıdır. Yazarlar çalışmalarının etik kurallar dahilinde değerlendirilebilmesi için olası çıkar çatışmalarını beyan etmeleri gerekir. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için "Çıkar Çatışması Formu" incelenebilir.

YAZIM KURALLARI

Makale Kabulü

Dergiye makale gönderimi <https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new> adresinden gerçekleştirilmektedir. Bu sistem dışında gönderilen makaleler değerlendirmeye alınmamaktadır. Yayınlar; derginin amacı ile etik ve bilimsel ilkelere uygunluk, doğruluk, güncellik ve hedef okuyucu kitlesi tarafından kullanılabilirliği açısından incelenmektedir.

Dergiye gönderilen makalelerin daha önce başka bir elektronik ya da basılı ortamda sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekmektedir. Makalelerin, yasalara ve etik kurallara uygunluğu ve bilgilerin doğruluğu yazarların sorumluluğundadır.

Makalelerde kullanılan metin, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve

hukuki sorumluluğu yazarlara aittir. Yayımlanan makaleler için yazarlara herhangi bir ücret ödenmez.

Makale gönderme sürecinde tüm yazarların ORCID numaralarını belirtmeleri gerekmektedir. ORCID hesabı ücretsiz olup “ <https://orcid.org/register> ” adresinden hesap oluşturulabilir.

Değerlendirme Süreci

Dergiye gönderilen yazılar, ilk olarak dergi standartları açısından incelenir. Derginin istediği formata uymayan yazılar, daha ileri bir incelemeye gerek görülmezsizin Sorumlu Yazarına iade edilir. Tüm yazılar önce baş editör ve editör tarafından ön değerlendirmeye alınır; daha sonra incelenmesi için yazı ilgili bölüm editör kurulu üyesine gönderilir. İlgili bölüm editörünün değerlendirilmesinden geçen yazı iki hakeme gönderilir. Hakemlerin değerlendirme süresi 21 gündür. Yazıyı değerlendiren hakemler “Hakem Değerlendirme Formu”nu sisteme yüklerler, bu form ilgili editör tarafından değerlendirilir. Tüm yazılarda editöryel değerlendirme ve düzeltmeye başvurulur; gerektiğinde, yazarlardan bazı soruları yanıtlaması ve eksikleri tamamlaması istenebilir. Değerlendirme sonucu kabul, minör revizyon, major revizyon ya da ret kararı çıkabilir. Dergide yayınlanmasına karar verilen yazı basım sürecine alınır; bu aşamada tüm bilgilerin doğruluğu için ayrıntılı kontrol ve denetimden geçirilir; yayının öncesi şekline getirilerek yazarların kontrolüne ve onayına sunulur.

Yayın Hakkı Devir Formu

Yazarlar, makalelerin değerlendirmesinden başlayarak, ulusal ve uluslararası yasalar çerçevesindeki her türlü telif haklarını dergiye devrederler. Bunun için tüm yazarlar tarafından imzalanan Yayın Hakkı Devir Formunun makalelerin sisteme girilmesi aşamasında sisteme yüklenmesi gerekmektedir. Dergimize değerlendirilmek üzere çalışma gönderecek yazarlar ‘ Telif Hakkı Devir Formu ’ nu ıslak imzalı olarak doldurmalı ve tarayarak sisteme yüklemelidir (<https://dergipark.org.tr/pub/izmirtip/page/13523>)

Yazarlık Katkısı

Makalede yazar olarak belirtilen her kişi International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) tarafından önerilen yazarlık kriterlerini karşılamalıdır (www.icmje.org). Dergi Etik Kuralları ayrıntılı olarak Yayın Politikaları Bölümünde yer almaktadır.

Çıkar Çatışmaları

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar yayın kuruluna beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalı ve sisteme yüklenmelidir <http://icmje.org/conflicts-of-interest/>. Detaylı bilgi ve çıkar beyanı için Çıkar Çatışması Formu incelenebilir.

Makalenin Hazırlanması

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazı dili Türkçe ve İngilizce’dir. Yazılar çift aralıklı, 12 punto (Times New Roman) yazı karakterinde, sola hizalanmış olarak yazılmalıdır. Sayfa kenarlarında 2,5 cm boşluk bırakılmalıdır ve sayfa numaraları her sayfanın sağ alt köşesine yerleştirilmelidir.

Makaleler “Uluslararası Tıp Dergileri Editörleri Kurulu” tarafından belirlenen: Biyomedikal Dergilere Gönderilen Makalelerin Uyması Gereken Standartlar’a (<http://www.icmje.org>) uygun olmalıdır. Yazılar için azami kelime-tablo-şekil-yazar-kaynak sayısı Tablo 1’de gösterilmiştir. Kelime sınırlamaları için ana metin esas alınmıştır. Özet ve Kaynaklar bölümü sınırlamanın dışındadır.

Tablo 1. Yazı tiplerine göre sınırlamalar

Yazı Tipi	Kelime Sınırı	Özet Kelime Sınırı	Kaynak Sayı Sınırı	Yazar Sayı Sınırı	Tablo Sayı Sınırı	Şekil Sayı Sınırı
Araştırma Makalesi	2500	350	35	Sınır yok	6	10
Sistemantik Derleme	5000	350	50	6	6	15
Olgu Sunumu	1500	350	15	4	1	8
Teknik Not	2500	350	15	4	5	10
Editöre Mektup	350	özet yok	5	4	Tablo yok	2

Yazılar, Microsoft Word dosya formatında (.doc uzantılı metin dosyası) kabul edilecektir. Yazarlar, makalelerini aşağıdaki başlıkları içerecek şekilde hazırlamalıdır;

a. Başlık sayfası:

Başlık sayfası, ayrı bir dosya olarak gönderilmelidir. Yazının 150 karakteri aşmayan başlığını, 50 karakteri geçmeyen kısa başlığını, yazarların adlarını, akademik ünvanlarını, ORCID ID'lerini, çalıştıkları kurumları, çalışmada kullanılan hibe veya destek kaynakları hakkındaki bilgileri içermelidir. Bu sayfada Yazışmaların yapılacağı sorumlu yazarın adı, açık adresi ve e-posta adresi verilmelidir. Yayınlanmak için dergimize gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmadığı ya da aynı anda başka bir derginin incelemesinde olmadığı bildirilmelidir. Yazı, bir tezden ya da tezin bir bölümünden oluşturuldu ise belirtilmelidir. Yazı içeriğinin daha önce bilimsel bir toplantıda sunulup sunulmadığı, eğer sunulmuş ise toplantının adı, tarihi ve yeri bildirilmelidir. İngilizce başlık eklenmelidir.

b. Öz:

Özgün araştırma makaleleri ve sistemantik derleme/meta-analizler için çalışmayı ana hatları ile açıklayan, 350 kelimeyi geçmeyen bir öz bölümü içermelidir. Öz bölümü; amaç, gereç ve yöntemler, bulgular, sonuç alt başlıklarında yapılandırılmalıdır. Olgu sunumları için alt başlıklar; amaç, olgu/olgular ve sonuçlar şeklinde olmalıdır. Teknik notlar için öz kısmını bölümlere ayırmak gerekli değildir. Öz bölümleri hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. İngilizce öz için alt başlıklar " aim, materials and methods, results, conclusion" şeklinde olmalıdır.

c. Anahtar sözcükler:

Özetin altında, konu indekslemesi için, makaleyi en iyi şekilde temsil edeceği düşünülen, üç ila beş adet anahtar sözcük seçilmelidir. Anahtar sözcüklerde kısaltma kullanılmamalıdır. Anahtar sözcükler noktalı virgül işareti ile birbirinden ayrılmalı ve hem Türkçe hem de İngilizce olarak yazılmalıdır. Anahtar sözcükler Index Medicus Medical Subject Headings'den (<https://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) veri tabanından seçilmelidir.

d. Ana Metin:

Özgün araştırma makaleleri ve sistemantik derleme/meta-analizler; giriş, gereç ve yöntemler, bulgular, ve tartışma alt başlıkları ile yapılandırılmalıdır. Kısaltmalar metinde ilk geçtiği yerde, her tablo, resim ve şekilde açıklanmalıdır. Eğer bir firma adı belirtilecek ise üretici firmanın adı ve adresi (şehir, ülke) verilmelidir. Ana metinde referanslara, tablolara ve resimlere atıfta bulunulmalı ve sıraya göre ardışık olarak numaralandırılmalıdır. Olgu sunumları; giriş, olgu/olgular, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Teknik notlar; giriş, teknik not, tartışma başlıkları altında yapılandırılmalıdır. Etik kurul belgesinin alındığı yer ve karar numarası mutlaka "materyal ve metod" kısmında belirtilmelidir.

Araştırma makaleleri, olgu sunumları ve teknik notlar için kaynaklar yazılmadan önce herhangi bir destek alınıp alınmadığı, yazarlar ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığı ve yazarların isim ve soy isimlerinin baş harfleri belirtilerek çalışma için hangi konuda katkıda bulunduğu belirtilmelidir.

Araştırmaya veya makalenin hazırlanmasına katkıda bulunan resmi ya da özel kurumlara yapılacak "Teşekkür" yazısı; makalenin sonunda, referanslardan önce yer almalıdır.

f. Kaynaklar:

Kaynaklar ana metin sonunda ve çift aralıklı yazılmalıdır. Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar ile ulusal yayınlar da tercih edilmelidir. Ana metinde atıflar cümle sonunda parantez içerisinde belirtilmelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur. Altı veya daha az yazar olduğunda, tüm yazarlar listelenmeli, yedi ve üzeri yazar varlığında, ilk altı yazardan sonrası "ve ark. /et al" şeklinde yazılmalıdır. Birden fazla kaynak kullanılıyor ise kaynak numaraları arasına virgül konulmalıdır. Ardışık ikiden fazla kaynak bir arada kullanılmışsa belirtilen en küçük ve en büyük kaynak numarası arasına kesme işareti konulmalıdır (örneğin (12-17)).

Örnek: Zani A, Eaton S, Rees CM, Pierro A. Incidentally detected Meckel diverticulum: to resect or not to resect? Ann Surg. 2008;247:276-81.

Kaynaklar "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)" tarafından geliştirilmiş "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" kurallarına göre hazırlanmalıdır. Aşağıda bu çerçevede hazırlanmış kaynaklardan örnekler verilmiştir. Belirtilmemiş kaynak biçimleri için http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html web sitesi rehber olarak kullanılmalıdır. Her kaynak, metindeki kullanım sırasına göre numaralandırılmalı ve kullanıldığı cümlenin sonunda parantez içinde belirtilmelidir. Dergi isimleri Index Medicus'a uygun olarak kısaltılmalıdır. Dergilerin isimlerinin kısaltmaları için Index Medicus'da dizinlenen dergiler listesine ya da <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html> adresine bakılabilir. Index'e girmeyen dergilerde kısaltma kullanılmaz. Kaynaklarda basılmış ya da "baskıda olan" makaleler, kabul edilmiş tez çalışmaları, kitaplar, kitap bölümleri, ulusal veya uluslararası toplantılarda sunulmuş olan bildiriler kullanılabilir. Kaynaklar aşağıda belirtildiği gibi yazılmalıdır.

Dergiler: DelGaudio JM. Steroid inhaler laryngitis: dysphonia caused by inhaled fluticasone therapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:677-81.

Çevrim içi (Online) dergiler: Mertcan A. Pathological analysis of tendon healing. Orthop Pat. Published online May 7, 2022. doi:10.1047/lm2264

Kitaplar: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.

Kitap bölümleri: Folkman J: Tumor angiogenesis. In Bast Jr RC, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E (eds). Cancer Medicine. 5th ed. London, B.C. Decker Inc.; 2000. p.132-52.

Toplantıda sunulan bildiriler: Günaydın B. Does anterolateral ligament injury change the treatment option in patients with partial ACL tears? Paper presented at: 20th EFORT Congress 5-7 June 2019 Lisbon, Portugal. BioScifentifica; 2019:72-3.

Tez: Şahin BŞ. Akut koroner sendrom tanısıyla hastaneye yatırılan hastaların hastane izlemi sırasında ve taburculuk sonrasında sigara içme davranışlarının değerlendirilmesi. İzmir; Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Tıp Fakültesi; 2021.

f. Tablolar:

Bütün tablolar metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Tablolar, ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir. Tablo altında; açıklamaları ve tabloda kullanılan kısaltmalar yer almalıdır. Tablolarda sunulan bilgiler, metin içindeki verilerin tekrarı olmamalı, ana metini destekleyici nitelikte olmalıdır.

g. Resimler ve Şekiller:

Bütün resimler metin içinde kullanım sıralarına göre Arap rakamlarıyla numaralandırılmalı ve metinde parantez içinde gösterilmelidir. Resimler, ayrı dosyalar olarak, TIFF veya JPEG formatında, gönderilmelidir. Resimlerde açıklamaları desteklemek için, kalın ve ince oklar, ok uçları, vb işaretler kullanılabilir. Zorunlu olmadıkça resim üzerinde yazı yazılmasından kaçınılmalıdır. Gönderilen resimlerin minimum çözünürlüğü 300 dpi ve 1200x960 piksel olmalıdır. Resim ve şekiller ana metinde yer almamalı, ayrı dosya olarak sisteme yüklenmelidir.

h. Resim ve Şekil Alt Yazıları:

Bütün resim ve şekiller için hazırlanan alt yazılar ana metinde tablolardan sonra gelmeli, kısa ve öz bir şekilde belirtilmelidir. Şekillerde kullanılan semboller ve kısaltmalar açıklanmalıdır.

YAZININ GÖNDERİLMESİ

Makaleler yalnızca derginin internet adresi üzerinden (<https://dergipark.org.tr/tr/journal/3859/submission/step/manuscript/new>) gönderilebilir.

Sisteme yüklenecek dosyalar sırasıyla; Yazar Sorumluluk ve Yayın Hakkı Devir Formu, Başlık sayfası, Ana makale (Türkçe ve İngilizce Öz, Türkçe ve İngilizce başlık, İngilizce ve Türkçe Anahtar Kelimeler DAHİL), Tablolar ve Resimlerdir. Ana makalede kurum, kuruluş ve yazar ismi bulunmamalıdır.

ETİK İLKELER VE YAYIN POLİTİKASI

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen yazılar, daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması ve aynı anda başka bir yere gönderilmemiş olması koşuluyla başvuru için kabul edilir. Tüm yazarlar yazılarının içeriğini okuduklarını, onayladıklarını, çalışmalarının Etik Kurul Onayının olduğunu ve uluslararası kabul görmüş etik standartlarda yürütüldüğünü kabul ederler, ayrıca çıkar çatışmalarını beyan ederler. Etik suistimalden şüpheleniliyorsa, Yayın Kurulu ilgili uluslararası yayın etiği kurallarına (COPE yönergelerine) uygun olarak hareket edecektir.

Derginin yayın politikaları, Editör Kurulu tarafından önerilen kurallarda belirtildiği gibi yürütülür ve makale yazım kuralları kısmında yansıtılır. Buna göre yazarlar, hakemler ve editörlerin bu bildirimde yer alan etik davranışa ilişkin en iyi uygulama kılavuzlarına uymaları beklenir.

İnsan ve Hayvan Hakları

Deneyisel, klinik ve ilaç insan çalışmaları için, etik kurul onayı ve çalışma protokolünün uluslararası anlaşmalara (World Medical Association of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects") bağlılığına ilişkin bir beyan gereklidir. Deneyisel hayvan çalışmalarında yazarlar tarafından izlenen prosedürlerin hayvan haklarına uygun olduğu (Laboratuvar hayvanlarının bakım ve kullanımı kılavuzu) belirtmeli ve hayvan etik kurul onayı almalıdır. Etik Kurul onay belgesi numarası ve alındığı kurum makale içerisinde belirtilmelidir.

Etik kurul onayı, yukarıda belirtilen uluslararası kılavuzlara uyum ve hastanın aydınlatılmış onamının alındığına dair beyan 'Gereç ve Yöntem' bölümünde belirtilmelidir. Kullanılan veri/medyanın hastanın kimliğini ortaya çıkarabileceği durumlarda olgu-vaka raporları için onam gereklidir (Onsekiz yaşın altındaki olgular-vakalar için, her iki ebeveynin veya kişinin yasal vasisi veya amirinin imzasını içeren bir onay formu sağlanmalıdır.). Çıkar çatışması beyanı ve herhangi bir mali veya maddi desteğin kabulü, açıklaması makalenin sonunda yer almalıdır. Hakemler ile yazarlar, kurumlar arasında herhangi bir potansiyel çıkar çatışması varsa, hakemlerin rapor etmesi gerekir.

İntihal ve Etik Suistimal

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi, yayınlanmadan önce tüm başvuruları intihal amaçlı taramak için "iThenticate" programını kullanır. Bu tarama işlemi ücretsiz olarak Editör Kurulu tarafından yapılmaktadır. Yazarların aşağıda gösterildiği gibi her türlü intihal ve etik suistimalden kaçınmaları önemli ve gereklidir.

İntihal: Başka bir yazarın yayınındaki bir içeriğin tamamını veya bir kısmını kaynak göstermeden yeniden yayınlamak.

Fabrikasyon: Var olmayan veri ve bulguları/sonuçları yayınlamak.

Çoğaltma: Bir makalenin farklı dillerde yeniden yayınlanmasını da içeren başka bir yayından alınan verileri kullanmak.

Salamlama: Bir çalışmanın sonuçlarını uygunsuz bir şekilde bölerek birden fazla yayın oluşturmak.

Veri Manipülasyonu/Yanlışlık: Yanlış bir izlenim vermek için araştırma verilerini manipüle etmek veya kasıtlı olarak çarpıtmak.

İntihal, fabrikasyon, çoğaltma, veri manipülasyonu/tahrifatı ve salamlama gibi etik olmayan uygulamaları ve yazarlık hediye etme, uygunsuz teşekkür gibi etik olmayan davranışları onaylanmaz.

Yazarlar, çalışma sonuçlarını tamamen veya kısmen özet şeklinde yayınlayıp yayınlamadıklarını bildirmekle yükümlüdür.

BAŞ EDITÖRÜN ve EDITÖRÜN SORUMLULUKLARI:

Yayın Kararı ve Sorumluluğu

Dergi baş editörü, dergideki her şeyi kontrol altında tutar ve okuyucuların ve yazarların ihtiyaçlarını karşılamaya çalışır. Baş editör ayrıca dergiye gönderilen makalelerin hangilerinin yayınlanacağına karar vermektten ve telif hakkı ihlali ve intihal varlığında ilgili yasal gerekliliklere tabi politikalar gereği bildirimden sorumludur. Yayının içeriğinden ve genel kalitesinden baş editör sorumludur. Baş editör ve editör, adil ve uygun bir hakemlik süreci sağlamalıdır. Baş editör ve editör, yayın kararları verirken hakemlerle tartışabilir. Dergiye gönderilen makaleler her zaman önyargısız olarak değerlendirilir.

Gizlilik

Baş editör ve editörler, gönderilen bir makaleyle ilgili herhangi bir bilgiyi editör kurulu, hakemler ve yayıncı dışında hiç kimseye paylaşmamalıdır.

Çıkar Çatışmaları ve Açıklama

İzmir Tıp Fakültesi Dergisi yazarlar, hakemler ve editörler gibi taraflar arasında herhangi bir çıkar çatışmasına izin vermez.

Gönderilen bir makaledeki yayınlanmamış materyaller, yazarın açık yazılı izni olmaksızın hiç kimse tarafından kullanılmamalıdır.

Yayımlanan Eserlerde Temel Hatalar

Yazarlar, yayınlanan çalışmada önemli hatalar veya yanlışlıklar tespit edilirse, derhal dergi editörlerini veya yayıncısını bilgilendirmek ve makaleyi düzeltmek veya geri çekmek için onlarla işbirliği yapmakla yükümlüdür. Editör Kurulu veya yayıncı, yayınlanan bir çalışmanın önemli bir hata veya yanlışlık içerdiğini üçüncü bir taraftan öğrenirse, yazarlar makaleyi derhal düzeltmeli veya geri çekmeli veya dergi editörlerine makalenin doğruluğuna dair kanıt sağlamalıdır.

HAKEMLERİN SORUMLULUKLARI

Hakemler değerlendirme için gönderilen yazıların adil bir kör akran incelemesini sağlar. Kendilerine gönderilen "Hakem Değerlendirme Formu" nu kullanarak değerlendirme yaparlar.

Hakem görüşünün belgelenmiş olması ile, çalışmanın bilimsel değeri hakkında zamanında yazılı, tarafsız, yapıcı geri bildirim sağlamak,

Yazının açık, özlü ve konuyla ilgili olup olmadığını belirtmek ve çalışmanın kompozisyonunu, bilimsel doğruluğunu, özgünlüğünü ve dergi okuyucularının ilgisini derecelendirmek

Kişisel yorumlardan veya eleştirilerden kaçınmak

Gözden geçirme sürecinin gizliliğini korumak: gözden geçirilmiş makaledeki bilgileri paylaşmamak, üçüncü taraflarla tartışmamak veya açıklamamak

Zamanında inceleyemeyecek durumdaysa derhal editöre bildirmek ve mümkünse konu hakkında uzman alternatif hakemlerin bilgilerini vermek

Herhangi bir olası kişisel, finansal veya algılanan çıkar çatışması hakkında editörü uyararak ve bir çatışma olduğunda incelemeyi reddetmek

Makalenin kapsamı, içeriği ve kalitesi ile ilgili derginin beklentilerine ilişkin editörün yazılı talimatlarına uymak

Yazar tarafından dergiye yüklenen ek materyalleri de içeren, gönderilen çalışmanın adil, yapıcı ve bilgilendirici bir eleştirisini sağlamak

Çalışmanın bilimsel değeri, özgünlüğü ve kapsamının belirlenmesi; iyileştirmenin yollarını gösteren; ve istenirse, editörün en yararlı gördüğü derecelendirme ölçeğini kullanarak kabul veya ret önermek

Hayvan veya insan deneklere yönelik kabul edilen etik muamele normlarının herhangi bir ihlali veya incelenen makale ile yayınlanmış herhangi bir makale veya hakem tarafından bilinebilecek başka bir dergiye aynı anda gönderilen herhangi bir makale arasındaki önemli benzerlik gibi herhangi bir etik kaygıyı editöre bildirmek

Gizlilik, yapıcı eleştiri, yetkinlik, tarafsızlık ve bütünlük, çıkar çatışmasının açıklanması, zamanında tepki vermek ana prensipler olmalıdır

Hakemler, editöre karar vermede yardımcı olur ve ayrıca yazara makaleyi geliştirmede yardımcı olabilir. Her zaman objektif değerlendirme yaparlar. Hakemler görüşlerini uygun destekleyici argümanlarla açıkça ifade eder.

YAZARLARIN SORUMLULUKLARI

Yazar(lar) çalışmalarını İzmir Tıp Fakültesi Dergisine göndermeden önce aşağıdaki sorumlulukları yerine getirmelidirler. Yayın kurumumuz, İzmir Tıp Fakültesi Dergisi için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu koşullara uymayı kabul ettiklerini varsayar.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar özgün olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmalar daha önce başka bir dergide yayımlanmamış veya değerlendirilmek üzere gönderilmemiş olmalıdır.

Yazar(lar)ın gönderdikleri çalışmada yapılan alıntılar için etik ilkelere uygun alıntılama yöntemleri kullanılmalı, yararlandıkları çalışmalara kaynaklar bölümünde eksiksiz ve doğru bir biçimde atıfta bulunmalıdır.

Çalışma için yasal/özel izin alınmasının gerekip gerekmediği belirtilmelidir. Eğer gerekiyorsa ilgili kurumdan alınan iznin tarih, karar ve sayı numarası beyan edilmelidir.

Çalışmanın oluşturulmasında içeriğe katkı sağlamayan kişiler yazar olarak belirtilmemelidir.

Yayınlanmak üzere gönderilen çalışmalarda yazar(lar)ın çıkar çatışması olduğu veya olmadığı beyan edilmelidir. Eğer varsa ilişkileri açıklanmalı ve çalışmaya destek olan ya da fon sağlayan kişi ya da kurum belirtilmelidir.

Sorumlu yazar, çalışmaya katkıda bulunan tüm yazarların makalenin son halini onaylamalarını ve yayın için göndermelerinin kabulünü sağlamalıdır.

Yazar(lar)dan değerlendirme süreçleri içerisinde çalışmalarına ilişkin ham veri talep edilebilir. Böyle bir talep durumunda yazar(lar) talep edilen veri ve bilgileri yayın kurulu ve bilim kuruluna sunmaya hazır olmalıdır.

Yazar(lar) telif hakkı beyanını dikkatlice okumalı, kullanılan verilerin kullanım haklarına, araştırma ve analizlerle ilgili gerekli izinlere sahip olduklarını gösteren belgelere sahip olmalıdır. Başkalarına ait ölçek, anket, fotoğraf varsa bunların kullanımı için sahipleri kişi yada kurumlardan izin alınmalıdır.

Yazar(lar) araştırmalarında insan veya hayvan denekleri ile çalışmışlarsa tüm araştırma etiği kurallarına uyduklarından ve katılımcılardan onam formu aldıklarından emin olmalıdır.

Yazar(lar)ın yayınlanmış veya değerlendirme aşamasındaki çalışmasıyla ilgili bir yanlış ya da hatayı fark etmesi durumunda, dergi baş editörünü, editörünü veya yayıncıyı bilgilendirme, düzeltme veya geri çekme işlemlerinde editörlerle işbirliği yapma yükümlülüğü bulunmaktadır.

Değerlendirme süreci başlamış olan bir çalışmanın yazar durumlarının değiştirilmesi (yazar eklenmesi veya çıkarılması, yazar sırasının değiştirilmesi vb) mümkün değildir.

Yazar(lar) gönderdikleri makalelerin hakem değerlendirme sürecine katılmakla, hakemlerin tüm yorumlarına ve önerilerine son tarihten önce yanıt vermekle yükümlüdür.

Yazar(lar)ın İzmir Tıp Fakültesi Dergisine gönderdikleri çalışmalar; bilimsel araştırma ve yayın etiğine uygun olmalıdır.

Üniversitelerarası Kurul Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi'nde yer alan Madde 4'e göre bilimsel araştırma ve yayın etiğine aykırı eylemler şunlardır:

a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,

b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,

c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,

ç) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,

d) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı hâlde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek,

e) Diğer etik ihlal türleri şunlardır:

- 1) Destek alınarak yürütülen araştırmalar sonucu yapılan yayınlarda destek veren kişi, kurum veya kuruluşlar ile bunların katkılarını belirtmemek,
- 2) Henüz sunulmamış veya savunularak kabul edilmemiş tez veya çalışmaları, sahibinin izni olmadan kaynak olarak kullanmak
- 3) Yayınlarında hasta haklarına riayet etmemek,
- 4) İnsanlarla ilgili biyomedikal araştırmalarda veya diğer klinik araştırmalarda ilgili mevzuat hükümlerine aykırı davranmak,
- 5) İncelemek üzere görevlendirildiği bir eserde yer alan bilgileri eser sahibinin açık izni olmaksızın yayımlanmadan önce başkalarıyla paylaşmak,
- 6) Bilimsel araştırma için sağlanan veya ayrılan kaynakları, mekanları, imkanları ve cihazları amaç dışı kullanmak,
- 7) Bilimsel bir çalışma kapsamında yapılan anket ve tutum araştırmalarında katılımcıların açık rızasını almadan ya da araştırma bir kurumda yapılacaksa ayrıca kurumun iznini almadan elde edilen verileri yayımlamak,
- 8) Araştırma ve deneylerde; hayvanlara ve ekolojik dengeye zarar vermek, çalışmalara başlamadan önce alınması gereken izinleri yetkili birimlerden yazılı olarak almamak, mevzuatın veya Türkiye'nin taraf olduğu uluslararası sözleşmelerin ilgili araştırma ve deneylere dair hükümlerine aykırı çalışmalarda bulunmak,
- 9) Araştırmacılar veya yetkililerce, yapılan bilimsel araştırma ile ilgili olarak muhtemel zararlı uygulamalar konusunda ilgilileri bilgilendirme ve uyarma yükümlülüğüne uymamak,
- 10) Bilimsel çalışmalarda, diğer kişi ve kurumlardan temin edilen veri ve bilgileri, izin verildiği ölçüde ve şekilde kullanmamak, bu bilgilerin gizliliğine riayet etmemek ve korunmasını sağlamamak.

İletişim Bilgileri

Başeditör

Prof. Dr. ENVER İLHAN

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

enverhan60@gmail.com

SBÜ İzmir Tıp Fakültesi Dekanlığı Kazımdirik mah. Sanayi Cad. No:7B 35000 Bornova/İzmir Tel: 0 232 3421875 e-mail: izmirtipfakderg@gmail.com

Editör

Prof. Dr. ERDİNÇ KAMER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, İZMİR TIP FAKÜLTESİ

erdinc.kamer@gmail.com

İÇİNDEKİLER

Derleme Makale

Mikroorganizmaların Keşfi ve Mikrobiyolojinin Tarihçesi

Gülden DİNİZ, Emine Müge KARAKAYALI, İlke AYGAN, Gizem ERTÜRK, Gizem UYSAL Sayfa: 49-55

Arastırma Makaleleri

İntratorasik Soliter Fibröz Tümör Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Uzun Dönem Onkolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Celal Buğra SEZEN, Gamze TANRIKULU, Ayşegül ÇİFTÇİ, Dilekhan KIZIR, Özkan SAYDAM, Muzaffer METİN Sayfa:56-63

Yoğun Bakımda Takip Edilen Entübe Hastalarda Bronşial Aspirasyon Sıvında NGAL ve KIM-1 Varlığının Mortalite Üzerine Etkisi

Pınar AYYAT, Gulden DİNİZ Sayfa:64-71

Erişkin Nefrotik Sendromlu Olgularda Hiperüriseminin Böbrek Sonlanımları Üzerine Etkisi

Mustafa UBAY, Berna EREN, Funda TAŞLI Sayfa:72-76

INSURE Uygulanan Preterm Bebeklerin İzleminde İki Farklı Non-İnvaziv Ventilasyon Yönteminin Etkinliğinin ve Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Buse SOYSAL, Senem ALKAN ÖZDEMİR, Tülin GÖKMEN YILDIRIM, Şebnem ÇALKAVUR Sayfa:77-83

Lower Extremity Reconstruction: 5 Years of Clinical Experience

Soysal BAŞ, Sabri ÖZTÜRK, Hatice Aylin AKBULUT, Çağatay ÖNER Sayfa:84-90

Disfonksiyonel İşemeli Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığı Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Özgür ÖZDEMİR ŞİMŞEK, Dilmur SEVİNÇ, Gökçen ERFİDAN, Seçil ARSLANSOYU ÇAMLAR, Belde KASAP DEMİR, Fatma MUTLUBAŞ, Demet ALAYGUT, Sibel TİRYAKİ Sayfa:91-94

Meme Kanserlerinde ETS-İlişkili Genin (ERG) Prognostik Önemi

Gulden DİNİZ, İsmail Eren BİROL, Tekincan Çağrı AKTAŞ, Dudu SOLAKOĞLU KAHRAMAN, Cem KARAALİ, Pınar AYYAT Sayfa:95-99

Olgu Sunumları

Glomus Tümöründe Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi ile Bronşial Sleeve Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyonu: Olgu Sunumu

Dağistan BOZKURT, Celal Buğra SEZEN, Yaşar SÖNMEZOĞLU, Muzaffer METİN Sayfa:100-102

Liver Plasmacytoma Mimicking Solid Tumor Metastasis in a Relapsed Myeloma Patient: Case Report and Review of the Literature

Elçin ERDOĞAN YÜCEL, Boran YAVUZ, Aylin Fatma KARATAŞ, İnci ALACACIOĞLU, Sermin ÖZKAL, Oğuz DİÇLE, Mustafa SEÇİL, Hayri ÖZSAN Sayfa:103-106



Mikroorganizmaların Keşfi ve Mikrobiyolojinin Tarihçesi

Discovery of Microorganisms and History of Microbiology

Gülden Diniz¹, Müge Karakayalı¹, İlke Aycan¹, Gizem Ertürk¹, Gizem Uysal¹

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Mikrobiyoloji, mikroorganizma denilen çok küçük boyuttaki canlıları inceleyen ve izole edilme yöntemlerini araştıran bilim dalıdır. Mikroorganizmalar tek veya çok hücreli ökaryot denilen tipik hücre yapısına sahip olabildiği gibi prokaryot yapıda tek hücreli de olabilir. Prokaryot hücre, membranla çevrili organelleri olmayan, genetik materyali sitoplazma içinde dağınık duran yapıdaki hücredir. Yaklaşık 30 yıl kadar önce prokaryot hücre yapısına sahip ve bakteri olarak kabul edilen yeni bir mikroorganizma olan arke'ler de ayrı bir sınıf olarak tanımlanmıştır. Bazıları insan, hayvan ve bitkilerde hastalık yapabilen mikroorganizmalar, doğada yaygın olarak bulunur. Mikrobiyoloji kendi içinde bakteriyoloji, mikoloji, parazitoloji ve viroloji olmak üzere alt dallara ayrılmıştır. Bu derlemede, bakteriyoloji, mikoloji, parazitoloji ve virolojinin tarihçeleri kısaca gözden geçirilmiştir. Bu yolla insanoğlunun mikroorganizmaları anlamak ve tanımak yolunda kat ettiği mesafe gösterilmeye çalışılmıştır. Henüz tanıyıp, sınıflandırabildiğimiz türlerin, dünyadaki mikroorganizmaların sadece %5'i olduğu düşünülürse mikrobiyoloji biliminin önünde aşılacak çok engel olduğu kolaylıkla anlaşılabilir.

Anahtar Sözcükler: Mikrobiyoloji; bakteriyoloji; mikoloji; parazitoloji; viroloji

Abstract

Microbiology is the branch of science that studies very small living things called microorganisms and investigates the methods of their isolation. Microorganisms can have a typical cell structure, which we call single or multicellular eukaryotes, or they can be unicellular in prokaryotic structures. A prokaryotic cell is a cell without membrane-enclosed organelles and whose genetic material is scattered in the cytoplasm. About 30 years ago, archaea, a new microorganism with prokaryotic cell structure and had been accepted as bacteria before, were also defined as a separate class. Microorganisms, some of which can cause disease in humans, animals, and plants, are widely found in nature. Microbiology is divided into sub-branches as bacteriology, mycology, parasitology, and virology.

In this review, the histories of bacteriology, mycology, parasitology, and virology are briefly reviewed. In this way, it has been tried to show the distance that human beings have covered in understanding and recognizing microorganisms. Considering that the species that we have yet to recognize and classify are only 5% of the microorganisms in the world, it can be easily understood that there are many obstacles to be overcome in front of the science of microbiology.

Keywords: Microbiology; bacteriology; mycology; parasitology; virology

Giriş

Dünyada yaşamın, yaklaşık 3,5 milyar yıl önce tek hücreli mikroorganizmalarla başladığına inanılmaktadır (1). Bu ilk gelişen mikroorganizmalar makro organizmalara göre daha hızlı bir evrim oranına sahip olup, hızla çoğalabilirler. Ayrıca bazıları konjugasyon, transformasyon ve transdüksiyon yoluyla aralarında serbestçe gen alışverişi yapabilirler. Birbirlerinden rahatça gen transferi yapabilmeleri ve mutasyon oranının yüksekliği, mikroorganizmaların yeni çevrelere adapte olup hayatta kalabilmeleri ve çevresel streslere kolaylıkla yanıt verebilmeleri için evrimleşmelerine yol açar (1-3). Bu hızlı evrim, antibiyotiklere dirençli patojenik bakterilerin gelişiminin de temel mekanizmasıdır (3). Başka bir deyişle doğal seleksiyon sonucu uyum sağlayamayan türler yok olurlar. Çoğu çıplak gözle görülemeyecek kadar ufak olan mikroorganizmaların keşfi Antonie van Leeuwenhoek'un 1673'te basit tek lensli mikroskobu tasarlamasıyla başladı (4). Leeuwenhoek'in çağdaşı olan Robert Hooke'un biraz daha geliştirdiği mikroskop mikroorganizmaları görülebilir hale getirdi (5). Ancak ilginçtir ki, hiçbir yardımcı gerecin bulunmadığı eski çağlarda bile çok küçük yaratıkların var olduğu öne sürülmüştür. Milattan önce (MÖ) altıncı yüzyılda, Hindistan'da yaşayan bir topluluğun lideri olan Vardhmana Mahavira, Nigoda adını verdiği çok küçük mikroskopik yaratıkların olduğunu iddia etti (6).

Mahavira'dan yaklaşık 500 yıl sonra, hastalıkların gözle görülmeyen küçük organizmalar tarafından yayılabileceği düşüncesi Romalı bilgin Marcus Terentius Varro tarafından ortaya atılmıştır. Benzer şekilde İbn Sina da tüberküloz ve diğer hastalıkların bulaşıcı olabileceğini öne sürmüştür. Mikroskobun keşfinden bir asır önce Girolamo Fracastoro, salgın hastalıklara doğrudan veya dolaylı temas yoluyla, tohum benzeri varlıkların neden olduğunu öne sürmüştür. Bazı hastalıkların bulaşıcı doğası hakkındaki düşünceler, Fracastoro'nun yazıları aracılığıyla, Rönesans döneminde Avrupa'da popüler hale gelmiştir (7,8).

Mikroskobun geliştirilmesinden günümüze mikroorganizmalar konusunda bilgilerimiz inanılmaz bir hızla artmış, önceleri bir hayal ürünü olan mikroorganizmaların varlığı kanıtlanmış ve bu sayede mikrobiyoloji bilim dalı bugünkü bilgi düzeyine erişebilmiştir. Bu derlemede insanoğlunun mikroorganizmaların dünyasına yaptığı yolculuğun tarihi kısaca gözden geçirilecektir.

Bakteriyolojinin tarihçesi

Prokaryot yapısındaki tek hücreden oluşan bakteriler ilk olarak 1676'da Anton van Leeuwenhoek tarafından kendi tasarımı olan tek lensli mikroskop kullanılarak gözlemlenmiştir (Resim 1).



Resim 1. İlk geliştirilen mikroskop örnekleri.

Leeuwenhook onlara hayvancıklar (küçük yılan balıkları) adını vermiş ve gözlemlerini Kraliyet Cemiyeti'ne yazdığı bir dizi mektupta yayınlamıştı. Henüz 22 yaşındayken Hollanda'nın Delft kentinde bir manifaturacı dükkânı açan Leeuwenhoek'in parlak bilimsel kariyerinin başlangıç noktasının kumaşın kalitesini kontrol etmek için bir tür büyüteç kullanması olduğu öne sürülmüştür. Metal levhaya yerleştirdiği küçük lensler, vidalar ve incelenecek örneği yerleştirdiği çok ince bir cam tüp yardımıyla, ilerleyen yıllarda çok küçük nesnelerin 250 kat veya daha fazla büyütülmüş net görüntülerini elde etmeyi başarmıştır. Çağdaşı Hooke ise bu aygıtı daha stabil hale getirmiş ve dışardan ışık kaynağı eklemiştir (8,9).

Anaerob bakterilerin keşfiyle ilgili geleneksel görüş, oksijen gazının yokluğunda mikrobiyolojik yaşamın ilk gözleminin Pasteur tarafından yapıldığı şeklindedir. Ama aslında, Pasteur anaerobik yaşam tarzını yeniden keşfetmiştir. Anaerobik mikroorganizmaları gözlemleyen ilk kişi, yine Leeuwenhoek'tur. Hollandalı ünlü mikrobiyolog Martinus Beijerinck, 1913'te Leeuwenhoek'in yaptığı deneyi tekrarlamış ve anaerobik bakteri olarak tanımladığı Clostridium butyricum'u gözlemlemiştir. Böylece, Leeuwenhoek'in tamamen kapalı tüple yaptığı, 200 yıl sonra Pasteur tarafından tekrarlanan deneyde gerçek anaerobik bakterileri üretilip gözlemlendiğine dair kayda değer bir sonuca varılmıştır. Oksijenin ve havanın bileşiminin keşfinden yüzyıl önce tam olarak ne keşfettiğini bilmese de Leeuwenhoek'in anaerobik bakterileri üretebilmesi ne kadar üstün bir gözlemci ve bilim insanı olduğunu kanıtlamaktadır (7-9).

Bakterilerin sınıflandırılması ile ilgili ilk çalışmalar 1773 yılında Alman bilim insanı Müller tarafından Monas ve Vibrio adlı iki bakteri genusunun tanımlanmasıyla başlamıştır. Yaklaşık 100 yıl sonra Cohn 10 bakteri genusunu daha tanımlamıştır. 1890'da Koch saf kültür metodları, fizyolojik özelliklerin karşılaştırılması ve hastalıkların oluş teorilerine girişler için veriler elde ederek bu sınıflamayı sağlamıştır. Gram boyası ve Ziehl-Neelsen boyasının temelleri Ehrlich tarafından atılmıştır. Erlich bakterileri saptamak ve tanımlamak için özel boyama yöntemlerinin kullanılmasına öncülük etmiş ve 1908 Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Bakterilerin antijenik özellikleri ve metabolik yolları 1900'lerin ortalarında keşfedilmiştir.

DNA'nın temel yapısının aydınlatılmasıyla birlikte yirminci yüzyılın ikinci yarısında bakterilerin genetik özellikleri de aydınlatılmaya başlanmıştır. Sınıflandırmada kullanılan kriterler ölçü, şekil, boyama karakteristikleri, ekolojik özellikler, fizyolojik gereksinimler (O₂, pH, ısı), metabolik ürünler, hareket, genetik özellikler ve antijenik kompozisyon olarak özetlenebilir (7-10).

Yunanca "küçük asa" anlamına gelen "bacterion" kelimesinden türetilen bakteri ismi ilk kez 1828'de Christian Gottfried Ehrenberg tarafından kullanılmıştır. Sonrasında bakterilerin isimlendirilmesi ve bunun belli bir düzen ve kurala bağlanması, pratik yönden büyük yararlar sağlamıştır. Böylece aynı mikroorganizmanın birçok değişik adı olması engellenmiştir. Özellikle 1948'de basılan "International Code of Nomenclature of Bacteria and Viruses" adlı kitaba göre, zoolojik, botanik ve bakteriyolojik kodların belli kurallar çerçevesinde yazılması kararlaştırılmıştır. Bu kurallar, 1753'te Carl von Linne tarafından geliştirilen ikili adlandırma sistemine benzer. Bu sisteme göre, tüm bakteriler iki kelimeyle adlandırılmaktadır. İlk kelime bakterinin ait olduğu genusu (cins) gösterir ve büyük harfle başlar. Genus isimleri çoğu kez Latince kökenlidir ve cins ismi, mikroorganizmanın morfolojik, fizyolojik veya mikrobiyolojik özelliklerini gösterebileceği gibi ilk keşfeden bilim insanının adını da alabilir. İkinci kelime ise species (tür) adı olup küçük harfle yazılır. Tür adı, mikroorganizmanın yerleştiği yer, koloni rengi, biçim veya oluşturduğu hastalık benzeri özelliklerine gönderme yapar (7-10).

Mikrobiyolog Woese, 1990'da canlıları bakteri, arke ve ökaryotlar olarak ayıran üç alanlı sistemi önermiştir. Önceleri bakteri olduğu düşünülüyordu için arkebakteri ismi ile de anılan Arkeler, bakteriler gibi prokaryot hücre yapısına sahiptir. Ancak transkripsiyon ve translasyon enzimleri sebebi ile ökaryot hücrelere de benzerler ve enerji kaynakları ökaryotlardan çok daha fazladır. Bugüne dek keşfedilmiş Arke türlerinin hiçbiri sporlu üreme göstermez. Arkeler hem genetik hem de biyokimyasal açıdan bakterilerden farklıdır. Örneğin, bakteri hücre zarları ester bağları olan fosfolipitlerden yapılırken, arke zarları eter lipidlerinden yapılır. Bu organizmalar ayrıca toprakta yaygın olarak bulunur ve amonyak oksidasyonunda önemli rol oynar. Arke ve bakteriler birlikte dünyadaki en çeşitli ve çok bulunan mikroorganizma grubunu oluştururlar. Sıcaklığın +140 °C'nin altında olduğu hemen hemen tüm ortamlarda yaşar (11).

Mikolojinin tarihçesi

Mantarlar çok hücreli ökaryot organizmalardır. Ekosistemlerin başlıca parçalayıcılarıdır. Hücre dışı sindirim ve sindirilen besinlerin absorpsiyonu ile beslenirler. Klorofile sahip olmadıklarından

heterotrofturlar. Saprotit ya da parazit olarak organik artıklardan beslenirler. Bazıları da mavi-yeşil ve yeşil algler ile birlikte ortak yaşayarak liken denilen bağımsız birlikleri oluştururlar. Likende; mantar, topraktan suyu temin eder, alg de kloroplast sayesinde fotosentez yaparak organik madde üretir. Vejetatif yapıları (tallusları) silindirik ve tüpsü iplikçiklerden meydana gelmiştir. İplikçiklerin her birine hif adı verilir. Hifler silindir şeklindeki hücrelerden meydana gelir. Hifler uç kısımlarından büyürler. Hiflerin bir araya gelerek oluşturdukları yapıya miçel adı verilir. Mantarların hücre çeper yapıları genelde kitindir. Bazı mantarlarda ise selülozdu. Mantarlar klorofilsiz olduklarından genel olarak çeperlerinde melanin pigmenti birikmesiyle koyu renk oluşur. Mantarlarda hem eşeyli, hem eşeysiz üreme gösterebilirler. Ancak sporlarla ya da tomurcuklanma şeklindeki eşeysiz üreme çok daha yaygındır. Mantarlar genellikle tatlı sulara, toprakta, nadiren denizlerde yaşarlar. Karanlık ve nemli yerlerde iyi gelişir. Organik maddece zengin olan her yerde bulunurlar. Mantarlar miçelyumlarıyla organik maddelerle temas ettikleri zaman proteinleri, karbonhidratları ve yağları enzimler salarak hidroliz eder ve parçalarlar. Parçalanma ürünlerini de absorbe ederler. Mantarlar mikro seviyeden makro seviyeye kadar değişen oldukça heterojen bir gruptur (12). Mantarlar, büyük koloni boyutları nedeniyle çok eski zamanlardan beri bilinmektedirler. Vedas, bitkiler üzerinde mantarların üreyip, bitkiye zarar verdiğini MÖ 1200 yılında bildirmiştir. Benzer şekilde Romalılar zamanında, Pliny (MS. 23-79) depolarda saklanan tahıllarda mantarların ürediğini fark etmiştir. Aynı tarihte, mantarlara ait bazı resimlerin çizildiği, Pompei kazılarında ortaya çıkmıştır. Daha yakın tarihte mikroskopun keşfinden önceki yüzyılda Loncier Clusius (1526-1609), Gaspard Bauhin (1560-1624), Marcello Malpighi (1628-1694) ve Van Sterbeeck (1630-1693) mantarlar üzerine araştırmalar yapıp bunları yazılı hale getiren bilim insanlarıdır. Mantarlar üzerinde araştırmalar yapan Hooke (1635-1703) da, bulgularını "Micrographia" adlı yapıtında resimleyerek Royal Society'ye sunmuştur. Araştırmacı, özellikle Phragmidium ve Mucor üzerinde incelemeler yapmış, bunların bitki olduklarına inanmıştır. Mikroskopun keşfinden sonra mikoloji biliminin gelişimi de büyük bir ivme kazanmıştır (11,12). Belki de mantarlar aleminin en ünlü üyesi penisilinin yapısını oluşturan Penicillium Notatum adlı küf mantarıdır. Alexander Fleming'in araştırmaları sırasında bakterilerin üremesini engellediğini fark ettiği bu küf mantarından izole edilen penisilin özellikle 2. Dünya savaşı sırasında binlerce askerin hayatını kurtarmış ve 1945 yılında Flemming'e Nobel ödülü kazandırmıştır (Resim 2).

Tournefort (1656-1708), Sebastian Vaillant (1669-1750) ve Antonio Micheli (1679-1737) mantarları inceleyen, çizdikleri resimler ve verdikleri bilgilerle mikoloji biliminin gelişimine büyük katkıda bulunmuş bilim insanlarıdır.

Aslında bir botanik uzman olan Carl Von Linne (1707-1778), mantarların sınıflandırılması konusunda ilk uğraş veren bilim insanıdır. Elias Fries (1794-1878), bugünkü mantar sınıflamasının çatışını inşa etmiş ve İsveç'te mantar sınıflamasıyla ilgili bir fonun kurulmasında önderlik etmiştir. Çalışmalarının sonuçları "Systema Mycologicum" adlı eserde toplanmıştır. Josef Cordo (1809-1849), mantarlar üzerindeki çalışmalarını 6 cilt olan "Icones Fungorum Hucusque Cognitorum" adlı kitabında toplamıştır. Anton de Bary (1831-1888), mantarların yaşam dönemleri üzerinde incelemeler yapmış ve birçok gizli noktayı aydınlatmıştır. Harton Peck (1833-1917) 2500 mantar türü üzerinde çalışmış bir bilim insanıdır. Andrea Saccardo (1845-1920), mantarlar üzerinde o zamana dek yapılmış araştırmaları, 25 ciltlik, ilk cildi 1882'de yayımlanan "Sylloge Fungorum" adlı kitapta toplamıştır. Bu çalışmalarda, 80.000 mantar türü tanımlanmaktadır. Tulasne'nin resimli "Selecta Fungorum Carpologia" adlı 3 ciltlik kitabı 1861-1865 yılları arasında basılmıştır. Mikolojinin ataları olarak bilinen bu bilim insanlarından sonra da birçok araştırmacı, mantarlar üzerinde çalışmaya devam etmiştir ve günümüzde de benzer çalışmalar sürmektedir. Çünkü mantarlar sadece bitki ve hayvanlarda hastalık yapmakla kalmaz, insanlarda da çeşitli hastalıklara neden olurlar (12).



Resim 2. Alexander Fleming (solda) ve arkadaşına hediye ettiği penicillium küfü.

Parazitolojinin tarihçesi

Çok eski çağlarda ilkel insanların çeşitli ekto ve endoparazitleri tanıdıklarına ilişkin kayıtlar bulunmuştur. Parazitlerle ilgili en eski yazılı bilgilerden çoğu Mısır'da bulunan papirüslere dayanmaktadır. Milattan önce 1900 tarihli Kahun Papürüsü daha çok hayvan hastalıklarıyla ilişkilirken, MÖ 1550 tarihli Ebers Papürüsü tıpla ilgili bilgiler içermektedir. Bu yazıtlarda Schistosoma haematobium, askaris, tenya, çengelli solucan ve Dracunculus medinensis'in tanındığı, ektoparazitlerden pire ve sivrisineklere karşı mücadele yöntemleri geliştirilmeye çalışıldığı görülmektedir. Benzer şekilde Sümer, Babil ve Asur uygarlıklarının; diğer medeniyetlerde bilinen parazitlerin yanı sıra uyuz ve bitleri tanıyıp, uyuzu kükürtle tedavi ettikleri

anlaşılmıştır. O zamanlarda bile hastalıkların yayılmasında bazı küçük canlıların rol oynadığını düşünmüşlerdir. Ancak temelde tıp bilgisinin astroloji ile ilgili olduğu ve hastalıkların insanların günahlarının cezası olarak verildiği fikri kabul edilmiştir. Filistin hekimliği Babil'den köken almış olup, benzer parazitleri tanıdıkları bilinmektedir. O dönem besin hijyeni ve koruyucu hekimliğe önem verilmeye başlanmış olup, insanların artık sistiserkli et yemediği bildirilmiştir. Bölgeden köken alan dinler ve kitaplarında (Tevrat: Eski Ahit, İncil) benzer bilgiler vardır. Tevrat'ın deve, tavşan ve domuz etini yasaklaması, bu hayvanlarda sistiserklerin çok görülmesi ve bunları yiyen insanlarda şerit görülmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Deniz kabuklularının yasaklanması da, çirkin görünüm ve hastalık etkeni olabileceklerinden kuşkulandırılması nedeniyledir (13,14). Tıp, Hipokrat dönemine dek (MÖ 460-380), Mezopotamya, Mısır gibi bölgelerde ve dinsel inançlar ağırlıklıyken, Hipokrat ile birlikte, ilk kez gözlem ve deneye önem verilmiştir. Hipokrat hekimliği, felsefe ve dinden ayırmıştır. Eserlerinde (Corpus Hippocraticum, Aphorisma) birçok parazit (keçilerde kist hidatik, yuvarlak kurtlar, askarisler) ve hastalıktan (malarya kaşeksisi, quartana sıtması) bahsetmiştir (Resim 3).



Resim 3. Milattan sonra 500'de yazılmış Susruta Samhita kitabı (A). Linnee ve zoolojide kullanılan sınıflamanın anlatıldığı kitabı (B), Hipokratın büyük eseri Corpus Hippocraticum'un 1526 yılında yapılan ilk Yunanca baskısının (C) ve 1538 yılındaki ikinci baskısının ön sayfası (D), Ebers papirüsünde (MÖ 1550) hematüri olduğu sanılan hastalık- Wellcome Enstitüsü- Tıp Tarihi (E).

Yine ilk kez Hipokrat hastalıkların sınıflandırılması ve epidemiyolojide parazitler hastalıklara da yer vermiştir. Ünlü bir tıp kitabı olan Susruta Samhita'da (M.S.500) da çeşitli zehirli ve zehirsiz sülükler tanıtılmakta ve sivrisineklere sıtma arasında ilgi olabileceği bildirilmektedir. Ancak aslında parazitoloji biliminin de gelişimi mikroskopun keşfedildiği 17. yüzyıldan sonradır. Öncesinde ise genel bilgi noksanlığı, dini baskılar ve hastalıkların tanrının gazabı olduğu düşüncesi, otopsi yapılmaması, çoğu parazitler hastalıkların ateş benzeri hastalık belirtilerine yol açmaması

ve iç organları tutması gibi nedenlerle parazitlerle ilgili yeterli bilgi dağarcığı oluşmamıştır. Rudolphi (1771-1832), helmintolojinin babası olarak kabul edilmektedir. Linne'nin zoolojide kullandığı sınıflandırmayı parazitolojide uygulamış, Nematoda deyimini ilk kullanmış ve helmintleri Nematoda, Nematoidea, Cestoda, Acantocephala ve Cystica olarak gruplamıştır. Ünlü kitabı 1819'da basılan "Enterozoorum Sive Vermium Intestinalium Historia Naturalis" eserinde 1100 helmint tanımlamıştır. Ancak 50 yıl sonra Cystica sınıfının cestod larvaları olduğu anlaşılınca bu sınıflama kaldırılmıştır. Ancak günümüzde hala nematod, cestod tanımları ve gruplandırması kullanılmaktadır. Mikroskopun keşfinden sonraki sürede tıpkı mikrobiyolojinin gelişimi gibi parazitoloji konusunda da inanılmaz bilgi birikimi olmuştur. Şu an için tıbbi parazitolojide canlılar üç ana grupta toplanmaktadır. Bu 3 grup; tek hücreli parazitler olan protozoalar, helmintler ve artropodlardır. Helmintler grubu da trematodlar, nematodlar (yuvarlak solucanlar) ve cestodlar (şeritler) olarak üç alt gruba ayrılmaktadır (13,14).

Virolojinin tarihçesi

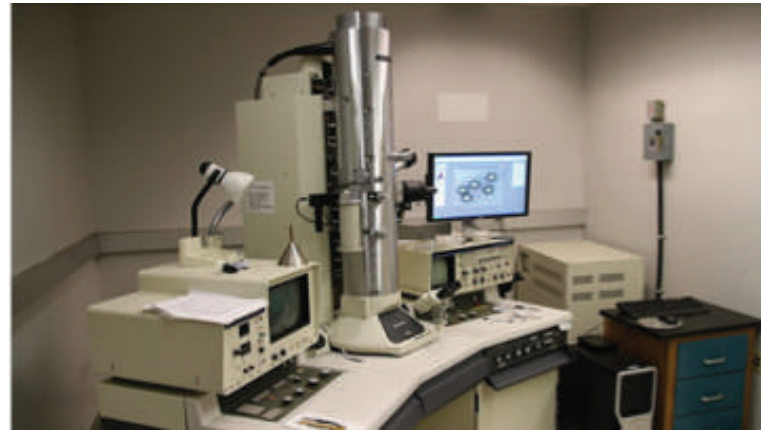
Virüs kelimesi Latince zehir kelimesinden türetilmiştir. Virüsler bakteriler, arkeler ve ökaryotlar olarak tanımlanan tüm yaşam formlarıyla ilişkilidir. Virüsler, genomları DNA veya RNA'dan oluşan bulaşıcı, zorunlu hücre içi parazitlerdir. Virionlar, virüslerin bulaşıcı formudur ve duyarlı bir hücreye olan yolculuğu sırasında virüs genomunu korumak ve hücreye girişini kolaylaştırmak için vardır. Virüs genomları, uygun konakçı hücrelerde hücresel sistemleri kullanarak kendi replikasyonlarını ve diğer viral bileşenlerin sentezini yönetir. Virion olarak bilinen virüs parçacıkları konakçı hücre içinde yeni sentezlenen bileşenlerden bir araya getirilerek oluşturulur. Virionlar, genomun bir sonraki konak hücreye veya organizmaya iletilmesi için araçlardır ve bunların demontajı bir sonraki bulaşıcı döngünün başlangıcıdır. Minimal bir virüs, replikasyon kaynağına sahip bir genom ve kapsid olarak bilinen proteinli bir kaplamadan oluşur. Virüsler, proteinlerin ve diğer kritik makromoleküllerin biyosentezi için konakçı hücrelere bağımlıdır (15,16).

Virüsler, insan ve hayvan sağlığına önemli bir risk oluşturmaktadır. Soğuk algınlığından çiçek hastalığına, kızamık ve su çiçeği gibi çocukluk çağı enfeksiyonlarından, şu anda dünya çapında 40 milyondan fazla insanı etkileyen ve yılda 3 milyondan fazla insanı öldüren edinsel immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalığı ya da Coronavirüs 2019 (COVID-19) pandemisi gibi büyük salgınlardan ve çok sayıda hastalıktan sorumludur. Ayrıca bazı virüsler, kanserojen ajanlar olarak kabul edilir. Tıpkı mikroskopun keşfedilmesiyle bakteriyolojinin gelişiminin tetiklenmesi

gibi, viroloji biliminin de gelişimindeki en önemli etken elektron mikroskobudur. Elektron mikroskobisi öncesi dönemde viroloji çalışmaları hayvan virüsleri üzerinde on dokuzuncu yüzyılın son dönemlerinde yapılmıştır. Loeffler ve Frosch sığırları şap hastalığı ile enfekte etmiş, sonrasında sığırlardan örnekler toplayarak bunları birtakım filtrelerden geçirmiş ve hastalığa neden olanın "filtrelenebilir bir ajan" olduğunu, yani bir bakteri değil bir virüs olduğunu kanıtlamıştır. Birkaç yıl sonra, ABD'de bir ordu birliğinde hem sarı hummanın sivrisineklerle taşındığı hem de hastalığa filtrelenebilir bir ajanın neden olduğunu gösteren insan çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bundan sonraki elli yıl boyunca virüs çalışmaları, genellikle primatlar ve gönüllü insanlar da dahil olmak üzere deney hayvanlarının kullanımı üzerinde yoğunlaşmıştır. İstisna olarak, 1930'da Woodruff ve Goodpasture embriyolu yumurtalarda pox virüsü yetiştirerek, bazı virüslerin yetiştirilmesinin daha az tartışmalı ve daha ucuz bir yolu olduğunu göstermiştir (17).

Yirminci yüzyılın ortalarında virüslerin sadece invivo değil, invitro pasajlanan hücre hatlarında da üreyebildiğinin anlaşılması, virüslerin keşfine giden yolda çok önemli bir unsur olmuştur. Sonraki yirmi yılda, bakteriyel kontaminasyonu önlemek için antibiyotiklerin katılmasıyla virüslerin araştırılmasında, sürekli hücre hatları dünya çapında kullanılmaya başlamıştır (15-18).

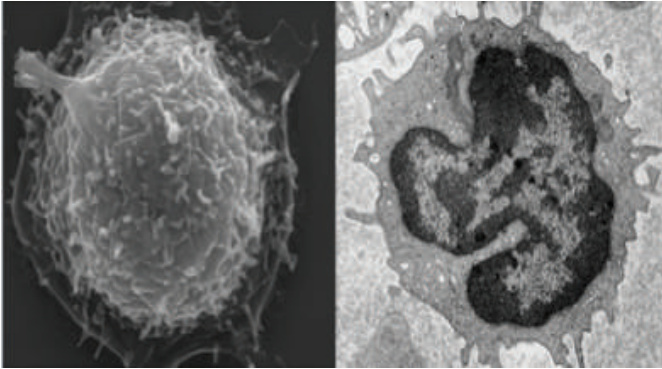
Teorik olarak elektron mikroskopunun çalışma prensibini Louis de Broglie geliştirmiştir. Max Knoll ve Ernst Ruska 1933'de ilk elektron mikroskopunu yapmışlardır (Resim 4).



Resim 4. Bir elektron mikroskop örneği.

Işık mikroskoplarında görüntünün elde edilmesinde ışık kullanılırken, elektron mikroskoplarında elektronlar kullanılmaktadır. Elektromanyetik ışınların dalga boyu çok daha küçük olduğu için, optik mikroskoplardan binlerce kat daha fazla büyütülmüş görüntü elde edilebilir. Bazı elektron mikroskoplarında, birkaç nanometrelik virüsler görebilirken, en iyi optik mikroskoplar ancak 250 nm'lik bir cismi gösterebilir. Elektron mikroskoplarını çalışma prensibi yönünden ikiye ayırmak mümkündür. Tarayıcı (scanning electron microscopy/ SEM) türünde, görüntü, yansıyan elektron ışınlarından faydalanılarak elde edilirken,

diğer türünde cisimden geçen elektronlar görüntüyü oluşturur. Önceleri katot ışınları ismiyle anılan elektronlar, vakum tüpleri içinde elde edilir ve elektrik alanları içinde hızlandırılırlar. Elektrik ve manyetik alanlar tarafından saptırılan ışınlar, bir ekranda görünür hale getirilir. Geçirimli (transmissing) elektron mikroskop (TEM) ise, optik mikroskoba benzer bir çalışma sistemine sahiptirler. Işık yerine elektron ışını, optik mercekler yerine elektron mercekleri kullanılır. Görüntü bir ekranda veya fotografik levhada elde edilir. Elektronlar çok kolay yollarından sapabileceklerinden, bütün işlem ve görüntünün elde edilmesi bir vakum içerisinde gerçekleştirilir. Elektronlar, tungstenden akkor flamanlı elektrikle ısıtılan elektron tabancasından elde edilir. Anot ile flaman arasına 100.000 voltluk bir potansiyel farkı oluşur. Flamandan yayılan elektronlar ekranda görüntü elde etmek için yeterli güçte olacak şekilde hızlandırılır. Öyle ki elektron mikroskopisiyle 500.000 defa büyütülmüş görüntü elde edilebilir. Taramalı mikroskop ise optik mikroskoptan daha çok kapalı devre televizyon sistemine benzer. İlk bölümde, televizyon kamerasına benzer bir şekilde, elektronlar, elektron merceği tarafından cisim üzerine odaklandırılır. Çarptığı yerden gelen elektronlar toplanır ve güçleri yükseltilir. Mikroskobun ikinci bölümü televizyon alıcısı gibidir ve yine bir katot ışını tüpü vardır. Böylece yüksek kaliteli bir görüntü elde edilir (Resim 5) (19).



Resim 5. Lenfositin tarayıcı (solda) ve geçirimli (sağda) elektron mikroskopik görünümü.

1960'larda ultrasantrifüjlerin ve elektron mikroskoplarının viroloji laboratuvarlarında kullanılmaya başlanması, virüs morfolojisinin çalışılmasına ve hızlı teşhise olanak sağlamıştır. Serolojik incelemeler ve elektron mikroskobu uygulamaları, doku kültüründe neredeyse hiç üremeyen önemli virüslerin varlığını ortaya çıkarmıştır (18).

1980'lerin ortalarından bu yana, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile genomik amplifikasyon, aynı gün virolojik tanı sağlamayı mümkün kılmış ve laboratuvarın katkısını büyük ölçüde güçlendirmiştir. Virüs parçacıklarının kendileri çok küçüktür ve çoğu virionun boyutları en iyi ışık mikroskobunda bile görülemez.

Ancak immün floresans boyamalar gibi bazı sofistike yöntemlerle viral partiküller işaretlenebilir (17-19).

Sonuç

Mikroorganizmalar, genellikle çıplak gözle görülemeyecek kadar küçük canlılar olduğu için mikroskobun keşfiyle mikrobiyoloji dünyasının kapıları açılmıştır. Bakteriler, mayalar, küfler, algler ve protozoa temel mikroorganizmalardır. Şapkalı mantar, yosun ve liken gibi bazı canlılar da aslında mikroorganizmadırlar. Ancak birleşmiş çok hücreli yapılarıyla bitkilere benzer görünümündedirler. Bakteri, arke ve mayalar ise tek hücreli mikroorganizmalardır. Mikroorganizmaların milyonlarcası bir arada çoğalarak koloni denilen ve çıplak gözle görülebilen yapılar oluştururlar. Ekmeğin üzerindeki küfler, reçelin üzerindeki mayalar, sirkenin üzerindeki sirke anası ve hatta bedenimizde gelişen iltihaplı yaralar aslında koloni örnekleridir.

Dünyada 500.000- 6.000.000 arasında farklı türde mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Bugüne kadar bunların sadece %5'ini oluşturduğu sanılan 3500 bakteri, 90.000 fungi ve 100.000 protist (alg ve protozoa) tanımlanabilmiştir. İnsanın yaşadığı en eski çağlardan başlayarak mikroorganizmaların ayırt edilmesinde ve mikrobiyolojinin gelişiminde kat edilen mesafe inanılmaz boyuttadır. Bugüne dek keşfedilen mikroorganizmalar buzdağının görünen kısmına benzetilebilir ve bu yolda belki de keşfedilen mikroorganizma türlerinin sayısından fazla bilim insanı, doyumsuz bir merakla yaşamlarını bu amaca adanmışlardır.

Bu kuşbakışı derlemede asıl vurgulamak istediğimiz mikrobiyoloji konusunda uzanan bilim yolculuğunun trilyonlarca küçük adımın bileşimiyle bu günlere ulaştığıdır. Tüm dünyanın deneyimlediği COVID-19 pandemisi ise hepimize henüz aşılacak çok yol olduğunu bir kez daha hatırlatmıştır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

GD. konsept, tasarım, denetim, materyaller, literatür taraması, MK. konsept, tasarım, denetim, yazma, kritik inceleme, İA. veri toplama, analiz, literatür tarama, yazma, GE. veri toplama, analiz, literatür tarama, yazma, GU. veri toplama, analiz, literatür tarama, yazma aşamalarında araştırmayı desteklemiştirler. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Schopf JW. Fossil evidence of Archaean life. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006; 361: 869–85.
- 2.Schopf JW, Kitajima K, Spicuzza M, Kudryavtsev AB, Valley JW. SIMS analyses of the oldest known assemblage of microfossils document their taxon-correlated carbon isotope compositions. PNAS. 2017;115:53–8.

- 3.Enright MR, Robinson D, Randle G, Feil E, Grundmann H, Spratt B. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:7687–92.
- 4.Lane N. The Unseen World: Reflections on Leeuwenhoek (1677) concerning little animal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015; 370: 20140344.
- 5.Gest H. The remarkable vision of Robert Hooke (1635–1703): first observer of the microbial world. *Perspect Biol Med*. 2005; 48:266–72.
- 6.Upinder S. A history of ancient and early medieval India: From the stone age to the 12th century. Pearson Education India. 2008. p. 315. ISBN 978-81-317-1677-9.
- 7.Nutton V. The reception of Fracastoro's theory of contagion: The seed that fell among thorns? *Osiris*. 2nd Series, Vol. 6, Renaissance Medical Learning: Evolution of a Tradition. 1990:196–234.
- 8.Beretta M. The revival of Lucretian atomism and contagious diseases during the renaissance. *Medicina nei secoli*. 2003;15:129-54.
- 9.Gest H. The discovery of microorganisms by Robert Hooke and Antoni Van Leeuwenhoek, fellows of the Royal Society. *Notes and records of the Royal Society of London* 2004;58:187-201.
- 10.Adeel AA. Historical perspectives: a relic of the wellcome tropical research laboratories in Khartoum (1903-34). *Sudan J Paediatr*. 2016;16:67-75.
- 11.<http://www.mikrobiyoloji.org/TR/Genel/BelgeKardes.aspx>
- 12.Sharon A, Shlezinger N. Fungi infecting plants and animals: killers, non-killers, and cell death. *PLoS Pathog*. 2013;9:e1003517.
- 13.Cox FE. History of human parasitology. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15:595-612.
- 14.Amici RR. The history of Italian parasitology. *Vet Parasitol*. 2001;98:3-30.
- 15.Rott R, Siddell S. One hundred years of animal virology. *J Gen Virol*. 1998: 2871-4.
- 16.Caliendo AM, Hodinka RL. A CRISPR way to diagnose infectious diseases. *New Engl J Med*. 2017: 1685-7.
- 17.Pelchen-Matthews A, Marsh M. Electron microscopy analysis of viral morphogenesis. *Methods Cell Biol*. 2007;79:515-42.
- 18.Pellett PE, Mitra S, Holland TC. Basics of virology. *Handb Clin Neurol*. 2014;123:45-66.
- 19.Payne S. Methods to study viruses. *Viruses*. 2017:37–52.

İntratorasik Soliter Fibröz Tümör Nedeniyle Opere Edilen Hastaların Uzun Dönem Onkolojik Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Evaluation of Long-Term Oncological Outcomes of Patients Operated for Intrathoracic Solitary Fibrous Tumor

**Celal Buğra Sezen¹, Gamze Tanrıku¹, Ayşegül Çiftçi¹, Dilekhan Kızır¹,
Özkan Saydam¹, Muzaffer Metin¹**

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İstanbul, Türkiye

Öz

Giriş: Soliter fibröz tümör (SFT), tüm yumuşak doku tümörlerinin %2'sinden daha azını oluşturan mezenchimal kökenli nadir bir tümör grubudur. Bu makalede amacımız, intratorasik SFT nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastaların erken ve uzun dönem sonuçlarını literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Retrospektif özellikteki çalışmamızda, Ocak 2011 ve Ocak 2021 tarihleri arasında, SFT nedeniyle opere edilen 21 hastanın demografik özellikleri, morbidite ve mortaliteleri ile sağkalım sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların ortalama takip süresi 58,7 ay idi ve saptanan tümörlerin 16'sı (%76.2) benign, 5'i (%23.8) malign karakterdeydi. Olguların 17'sinde (%81) plevral SFT, dördünde (%19) ekstraplevral SFT mevcuttu. Hastaların ortalama sağkalım süresi 102 ay (%95 CI: 85-120) idi. Benign SFT'lerde iki yıllık sağkalım %100 iken 5 yıllık sağkalım %90 idi. Malign SFT'lerde ise sırasıyla %100 ve %53.3 idi. Benign tümörlerin yedisinde (%43.8), malign tümörlerin üçünde (%60), tümör çapı ≥ 10 cm idi ($p=0.635$). Tümör çapı < 10 cm olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %85.7 iken, ≥ 10 cm %72.9 olarak saptandı ($p=0.494$). Malign SFT saptanan hastaların üçünde postoperatif dönemde nüks görüldü.

Sonuç: Benign SFT'lerde komplet cerrahi tedavi hastalığın nüksünü engellemektedir. Ancak malign SFT'lerde hastaların takibi oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Soliter fibröz tümör; cerrahi prosedürler; torakotomi

Abstract

Aim: A solitary fibrous tumor (SFT) is a rare tumor of mesenchymal origin, accounting for less than 2% of all soft tissue tumors. Our study evaluates the early and long-term outcomes of patients operated for intrathoracic SFTs in the light of the literature

Material and Methods: Twenty-one patients who were operated on for SFT between January 2011 and January 2021 were evaluated retrospectively. Demographic characteristics, morbidity, mortality, and survival results of the patients were evaluated in the study.

Results: The mean follow-up time was 58.7 months. Sixteen patients (76.2%) had benign tumors and 5 (23.8%) had malignant tumors, 18 (85.7%) had pleural solitary fibrous tumor, and 3 (14.3%) had extrapleural SFT. The mean survival time of patients with PFT was 102 months (95% CI: 85-120). While the 2-year survival rate was 100% in benign SFT patients, the 5-year survival was 90%. In malign SFT patients, these rates was 100% and 53.3%, respectively. Among the patients with benign and malignant tumoral masses, the number (%) of patients with a tumor diameter of 10 cm or more was 7 (43.8%) in benign and 3 patients (60%) malign group ($p=0.635$). In patients with a < 10 cm tumor diameter, 5-year survival was 85.7%, while it was 72.9% in ≥ 10 cm ($p=0.494$).

Conclusion: Complete surgical treatment in benign SFTs prevents the recurrence of the disease. However, follow-up of patients in malignant SFTs is crucial.

Keywords: Solitary fibrous tumor; surgical procedures; thoracotomy

Giriş

Plevral soliter fibröz tümörler (pSFT) nadir olarak görülen ve orijini net olarak tahmin edilemeyen tümörlerdir. İlk defa Wagner ve ark. tarafından 1870 yılında tanımlanmıştır. Şimdiye dek "lokalize mezotelyoma, benign mezotelyoma, plevral fibrom, plevral fibromiksoma" gibi farklı isimlendirilmeler kullanılmıştır (1,2). Soliter fibröz tümörler çok farklı lokalizasyonlarda görülebilirler. Karaciğer, pelvis, periton, adrenal bez, akciğer parankimi, perikard gibi birçok organdan köken alabilirler. Plevral tümörlerin ise sadece %5'lik bir kısmını oluştururlar (3-5).

Intratorasik SFT'ler ile ilgili literatürdeki bildirimlerin çoğunu vaka sunumları oluşturmaktadır. En geniş serilerde dahi hasta sayıları oldukça azdır. Bu nedenle malign ve benign intratorasik SFT'lerin uzun dönem onkolojik sonuçlarını değerlendiren çalışmaların sayısı literatürde oldukça sınırlıdır (6-9). Biz de bu çalışmada intratorasik SFT nedeniyle ameliyat ettiğimiz hastaların erken ve uzun dönem sonuçlarını literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Retrospektif özellikteki çalışmanın etik kurul onayı hastanemizin lokal etik kurulundan alındıktan sonra (karar no:2022-258) Ocak 2011 ile Ocak 2021 tarihleri arasında SFT nedeniyle ameliyat edilen 22 hasta belirlendi. Hastaların demografik, klinik, histopatolojik verileri hastanenin otomasyon bilgi sisteminden alındı. Verilerine tam olarak ulaşamayan bir hasta çalışmadan çıkarıldı.

Tüm hastalardan, preoperatif hazırlık aşamasında istenmiş olan, toraks bilgisayarlı tomografileri (BT) ve solunum fonksiyon testleri kaydedildi (Resim 1). Ayrıca üç hastanın, malignite şüphesi nedeniyle istenilen, pozitron emisyon tomografisi mevcuttu. Hastaların komorbiditeleri için Charlson komorbidite indeksi (CCI) kullanılmıştır ve "2" ve ">2" olarak sınıflandırıldı (2).

Cerrahi Teknik

Geriye dönük kayıtlar incelendiğinde; tüm hastaların çift lümenli entübasyon ile lateral dekubit pozisyonda operasyona alındığı tespit edildi. Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) tekniği kullanılan hastalarda biportal yaklaşımın tercih edildiği, hastalara anterior aksiller hat üzerinde 4. interkostal aralıktan utility insizyon açıldığı, posteriyor aksiller hat hizasından 7. interkostal aralıktan kamera portu yerleştirildiği saptandı. Torakotomi uygulanan hastalarda ise posterolateral yaklaşımın tercih edildiği görüldü. Postoperatif yatış süresince meydana gelen komplikasyonlar çalışmaya dahil edildi. Resim 2'de olgulardan birine ait SFT'nin histopatolojik görüntüsü yer almaktadır.

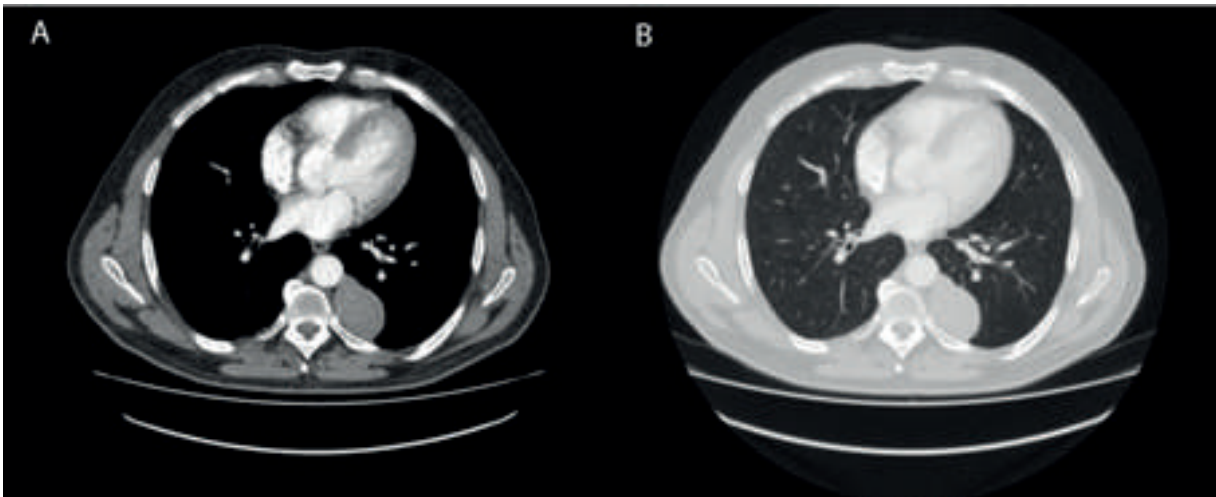
Yatış süresince veya operasyonu takiben ilk 90 gün içerisinde meydana gelen ölümler operatif mortalite olarak kabul edildi.

Postoperatif Takip

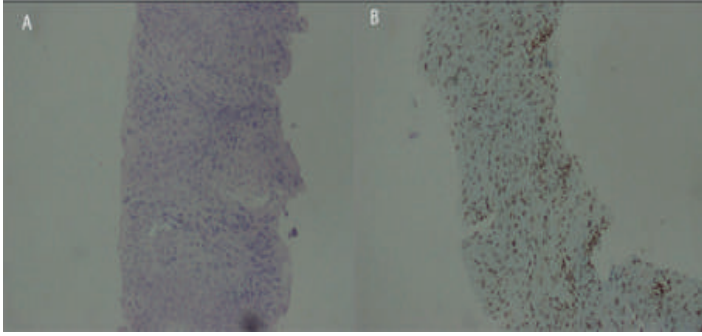
Hastalar postoperatif erken dönemde 24 saat cerrahi yoğun bakım ünitesinde takip edildikten sonra kliniğe alındı. Drenaj miktarı 100 ml'nin altında olduğunda ve hava kaçağı sonlandığında hastaların drenajları sonlandırıldı. Hastalar, ilk 5 yıl 6 ayda bir ve sonraki 5 yıl, yılda bir defa olacak şekilde izleme alındı.

İstatiksel Yöntem

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ve median (min. – maks.) ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile değerlendirildi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Kategorik veriler arasındaki ilişkiyi göstermek amaçlı ki χ^2 test veya Fisher's Exact test kullanıldı. Normal dağılımın değerlendirmesi için Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılımda Student's T-test kullanılırken, normal dağılımın olmadığı süreklili



Resim 1. Sol hemitoraksta, yaklaşık 6 cm boyutlarındaki, soliter fibröz tümör olgusuna ait toraks Sol hemitoraksta, yaklaşık 6 cm boyutlarındaki, soliter fibröz tümör olgusuna ait toraks .



Resim 2. Soliter fibröz tümörlü olgunun histopatolojik görüntüsü A. Kollojen bantları arasında içi görünümü hücre proliferasyonu (Hematoksilen Eozin X400) B. İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerindeki STAT-6 nükleer pozitifliği (DABX400)

değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalımı değerlendirmek amaçlı Kaplan Meier analizi, faktörleri karşılaştırmak için log-rank analizi uygulandı. İstatistiksel analizler SPSS (Windows 22.0, Armonk, New York: IBM Corp.) kullanılarak yapıldı. Çalışmada anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan 21 hastanın, 8'i kadın (%38,1), 13'ü (%61,9) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $54,7 \pm 13,1$ yıl idi. On iki (%57,1) hasta torakotomi, dokuz (%42,9) hasta VATS yöntemi ile opere edildi. Hastaların ortalama yatış süresi $3,24 \pm 1,04$ gün idi. Tüm hastalara komplet rezeksiyon yapıldı. Preoperatif altı hastaya (%28,6) transtorasik biyopsi ile histopatolojik tanı konuldu. On altı (%76,2) hastanın patoloji sonucu benign SFT; beşi (%23,8) malign SFT olarak raporlandı. On yedi hastada (%81) pSFT, dört hastada (%19) ekstraplevral SFT mevcuttu. Ortalama tümör çapı $12,4 \pm 8,6$ cm olarak saptandı. On bir hastanın (%52,4) tümör çapı 10 cm'nin altındaydı. Başvuru sırasında 15 hastanın (%71,4) klinik semptomu mevcuttu. Bu semptomlar göğüs ağrısı ($n=8$), öksürük ($n=4$) ve nefes darlığı ($n=3$) idi. Semptomu olmayan hastalarda ortalama tümör çapı 3,9 cm (min-maks: 2- 5) iken, semptomlu hastalarda ortalama tümör çapı 14 cm idi. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). Semptom varlığı ile tümör ilişkisi arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların CCI skoru; 15 hastada (%71,4) ≥ 3 iken altı hastada (%28,6) CCI skoru 2 olarak sınıflandırıldı. Benign SFT'lerde CCI ≥ 3 olan 12 (%75) hasta mevcuttu, malign SFT'lerde CCI ≥ 3 olan hasta sayısı üçtü (%60) ($p=0,598$).

Torakotomi ve VATS yapılan hastaların yatış süreleri karşılaştırıldığında VATS yapılanlarda yatış süresi ortalama $2,2 \pm 0,4$ gün iken; torakotomi grubunda

$3,5 \pm 1,1$ gündü ($p=0,006$). Hastaların morbiditesine bakıldığında, bir hastada (%4,8) postoperatif erken dönemde yara yeri enfeksiyonu olduğu görüldü. Bu hastaya parenteral antibiyotik tedavisi ve yara pansumanı uygulandığı, hastaların hiçbirinde intraoperatif veya postoperatif mortalite gelişmediği saptandı.

Ortalama tümör çapı benign hastalarda $11,1 \pm 7,6$ cm iken; malign hastalarda ortalama tümör çapı $16,3 \pm 11,3$ cm olarak saptandı ($p=0,389$). Benign tümörlerin yedisinde (%43,8); malign tümörlerin üçünde (%60) tümör çapı ≥ 10 cm idi ($p=0,635$) (Tablo 2). Tümör çapı ≥ 10 cm ve < 10 cm olan hastalarda iki yıllık sağkalım %100 olarak izlendi. Beş yıllık sağkalım ise tümör çapı < 10 cm olan hastalarda %85,7 iken, tümör çapı ≥ 10 cm ve üzerinde olan hastalarda %72,9 idi. Tümör çapı < 10 cm hastalarda ortalama sağkalım 109 ay (%95 CI: 89-128) iken, tümör çapı ≥ 10 cm olan hastalarda ortalama sağkalım 95,7 ay (%95 CI: 69-122) olarak saptandı ($p=0,494$) (Tablo 3). Malign SFT saptanan hastaların üçünde (%60) postoperatif dönemde nüks gelişmiş olup hastalar torakotomi ile reopere edildi. Nüks olan hastaların ilk operasyondaki tümör çapları sırasıyla 2,5 cm, 7 cm ve 18 cm idi.

Hastaların ortalama takip süresi 58,7 ay; ortalama sağkalım süresi 102 aydı (%95 CI: 85-120). İki yıllık sağkalım süresi %100, beş yıllık sağkalım süresi ise %79 olarak izlendi (Resim 3). Benign tümörlerde ortalama sağkalım 112 ay, malign tümörlerde ise 52 ay olarak saptandı. Benign tümörlerde 2 yıllık sağkalım oranı %100 iken; 5 yıllık sağkalım %90 iken malign tümörlerde 2 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100 ve %53,3 olarak saptandı ($p=0,122$) (Resim 4).

Tartışma

Toraks yerleşimli SFT'ler plevral ve ekstraplevral olmak üzere ikiye ayrılabilir. Plevral kaynaklı olanlar SFT'lerin %57,7'sini oluştururken, ekstraplevral yerleşimli olanlar %42,3'ünü meydana getirmektedir (3,4). Çalışmamızda literatürden farklı olarak pSFT'ler hastaların %81'ini oluşturmaktaydı.

pSFT'lerin %50'den fazlası asemptomatiktir. Sıklıkla insidental olarak saptanan bu lezyonlar semptomatik olduklarında tümör boyutları büyüktür veya malign potansiyel taşımaktadır (11-12). Toraks BT tanıda altın standart yöntemdir. Plevral lezyonlarda yüksek sensitivitesi ve spesifitesi bulunmaktadır. Toraks BT'nin pariyetal, visseral ve mediastinal plevral alanlarda görüntüleme olarak yüksek duyarlılığa sahipken; parakardiyak ve diyafragmatik alanlarda hareketlilik nedeniyle tanılabilirliği azalmaktadır. Tipik olarak SFT'ler, BT görüntülemesinde; düzgün sınırlı, yuvarlak, homojen kitleler olarak izlenmektedir. Saplı (pediküllü) lezyonlar olması nedeniyle BT'de yerlerinin değişmesi

Tablo 1. Hastaların demografik özelliklerinin tümör histopatolojisine göre karşılaştırılması

Değişkenler		Benign SFT		Malign SFT		p-değeri
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	8	50	5	100	0,111
	Kadın	8	50	0	0	
Yaş (Yıl)	Median (Min-Maks)	55 (24-76)		56 (37-72)		0,780
Başvuru Anında Semptom	Yok	5	31,3	1	20	1
	Var	11	68,8	4	80	
CCI	2	4	25	2	40	0,598
	≥3	12	75	3	60	
Semptom	Yok	5	31,3	1	20	1
	Var	11	68,6	4	80	
Preoperatif Patolojik Tanı	Var	3	18,8	3	60	0,075
Taraf	Sağ	6	37,5	2	40	1
	Sol	10	62,5	3	60	

CCI: Charlson komorbidite indeksi, IQR: Interquartile range, SFT: Soliter fibröz tümör

tanısaldır. Ayrıca lezyon boyutunun artmasıyla bronşiyal veya vasküler yapılara bası gözlenebilir. Huang ve ark. yaptıkları çalışmada plevral SFT'nin sıklıkla ≥8 cm saptandığını belirtmişlerdir. Ge ve ark.'nın çalışmasında ise %50 oranında ≥8 cm tümör saptandığı bildirilmiştir (11,12).

Bizim çalışmamızda tümör boyutu ile malignite arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Tümör çapı ≥10 cm olan hastalar, benign grubun %43,8'ini, malign grubun ise %60'ını oluşturmaktaydı. Aynı zamanda çalışmamızda literatürden farklı olarak semptomlar ile malignite arasında ilişki saptanmadı. Literatürden farklı bulgularımızın nedeninin sınırlı hasta sayımıza bağlı olabileceğini düşündük.

pSFT sıklıkla orta yaş grubunda, kadın ve erkeklerde eşit olarak izlenmektedir (13). GE ve ark. nın yapmış olduğu çalışmada cinsiyet dağılımı oranı 0.95 olarak (18 erkek, 19 kadın) belirtilmektedir (12).

Aynı çalışmada hastaların yaş ortalaması ise 44,1 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da, literatürle paralel olarak, hastalarımız orta yaş sınıftaydı (yaş ortalaması 54,7 yıl). Ayrıca çalışmamızda görülme sıklığı açısından cinsiyetler arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.

Daha önceki çalışmalarda komplet cerrahi sonrasında hastalarda sağkalım %100 olarak bildirilmiştir (3,6-9). Ge ve ark. çalışmasında ise 130 aylık takip sonrasında sağkalım %100 olarak izlenirken, rekürrens %4 olarak saptanmıştır. Literatürde rekürrens oranlarının %8-13 arasında olduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır (12). Malign histopatolojik yapıya sahip hastalarda, rekürrens oranının daha yüksek olduğu savunulmaktadır.

Bizim çalışmamızda beş malign SFT'li hastanın üçünde, komplet cerrahiye rağmen, nüks gelişti. Literatürde malign SFT'de, özellikle tümör yassı bir görünüme ve pariyetal plevradan kaynaklanıyorsa, komplet

Tablo 2. Cerrahi ve histopatolojik özelliklerin gruplara göre karşılaştırılması

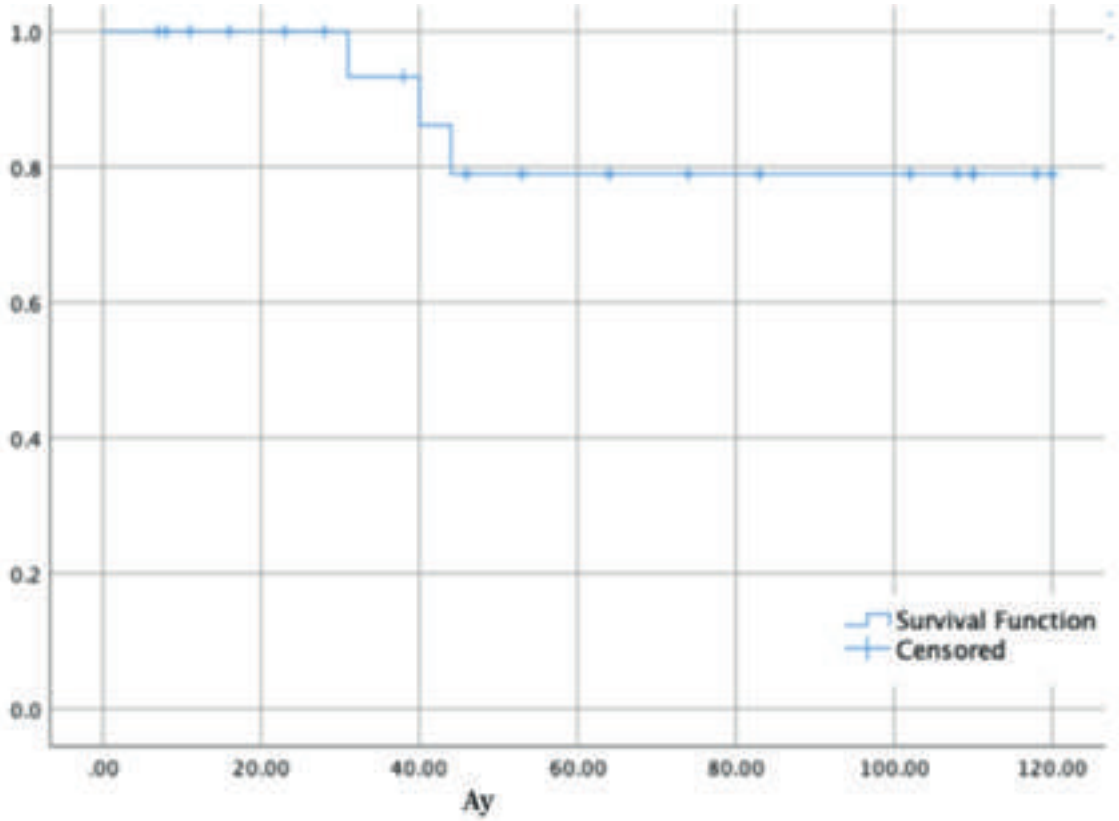
Değişkenler		Benign SFT		Malign SFT		p-değeri
		N	%	n	%	
Cerrahi Teknik	VATS	7	43,8	5	100	0,045
	Torakotomi	9	56,3	0	0	
Tümör Çapı (cm)	(Ortalama± StD)	11,1±7,6		16,3±11,3		0,389
Tümör Çap	<10cm	9	56,3	2	40	0,635
	≥10cm	7	43,8	3	60	
Lokasyon	Plevral	13	81,3	4	80	1
	Ekstra plevral	3	18,8	1	20	
Operasyon	Wedge	12	75	4	80	0,636
	Lobektomi	11	6,3	1	20	
	Pnöminektomi	1	6,3	0	0	
	Kitle Eksizyonu	2	12,5	0	0	

StD: Standart sapma, VATS: Video yardımcı torasik cerrahi, SFT: Soliter fibröz tümör

Tablo 3. Sağkalıma etki eden faktörlerin değerlendirilmesi

Değişkenler		Ortalama sağkalım	%95 CI	5 yıllık sağkalım	p-Değeri
Cinsiyet	Kadın	104	75-113	80	0,950
	Erkek	94	75-132	78	
CCI	2	87	54-120	60	0,250
	>2	111	94-127	90	
Tümör Çapı	<10 cm	109	89-128	85	0,494
	≥10 cm	95	69-122	72	
Histopatoloji	Benign	112	97-126	90	0,122
	Malign	52	39-64	53.3	

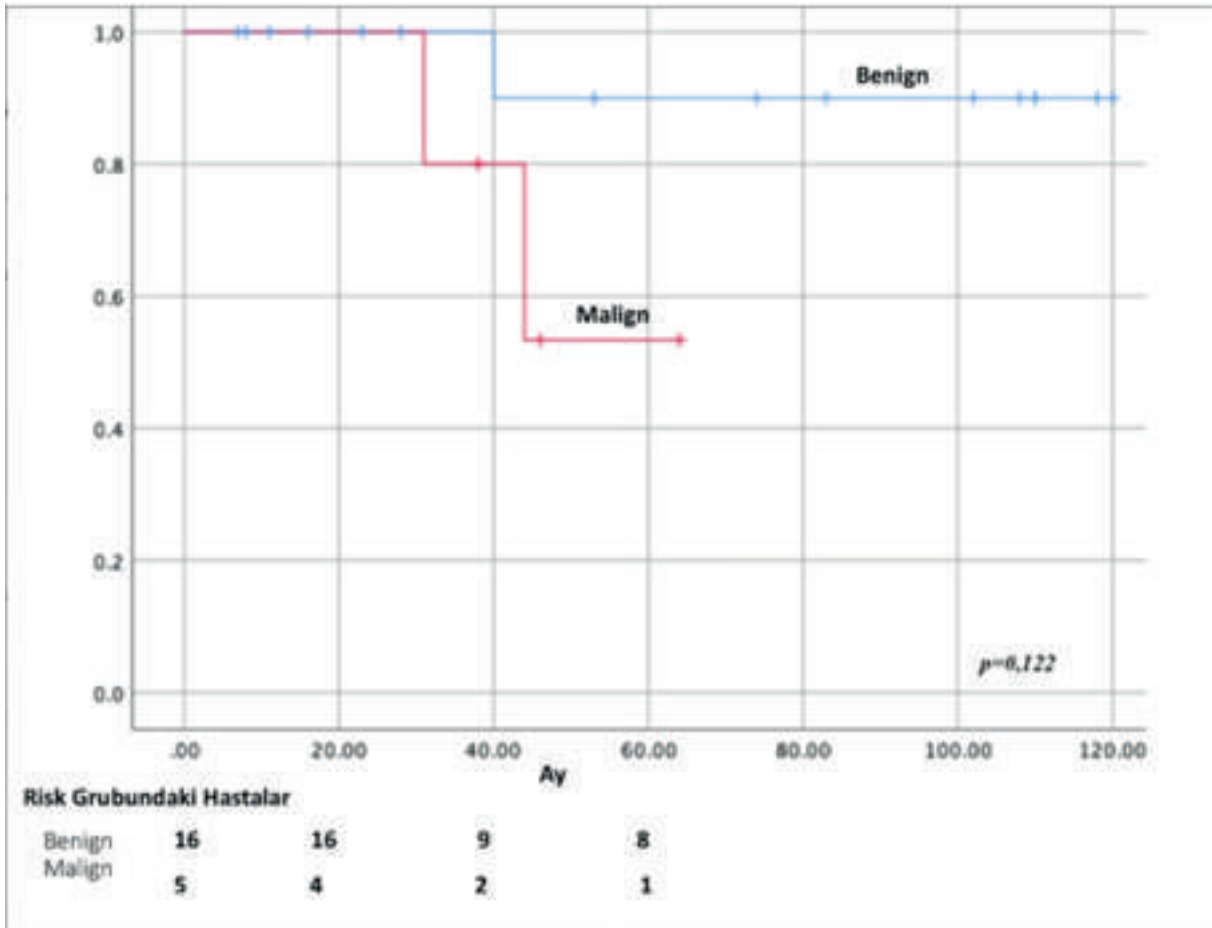
CI: Güven aralığı (confidence interval), CCI: Charlson komorbidite indeksi



Risk Grubundaki Hastalar

n	21	17	12	9
---	----	----	----	---

Resim 3. Genel sağkalımın Kaplan Meier grafiği



Resim 4. Benign malign tümörlerin Kaplan Meier grafiği

rezeksiyona rağmen, hastaların üçte ikisinde nüks gelişebileceği bildirilmektedir (5). Hastalarımızda nüks takiplerinin 22, 28 ve 33. aylarında saptandı ve üçü de reopere edildi. Hastaların üçünde de nüksün, tümörle aynı tarafta olması ve plevral kaynaklı olması nedeniyle, ikinci ameliyatlarında wedge rezeksiyonu yeterli görüldü. Bu hastaların ilk ve ikinci operasyonlarında da adjuvan tedavi uygulanmadı.

Cardillo ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada, SFT'li hastaların %13,6'sı malign karakterdedir (8). Hastaların %62'sine VATS ile yaklaşmışlar ve malign hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %67 olarak tespit etmişlerdir. Harrison ve ark.'nın 84 hastalık çalışmasında ise malign hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %46 olarak bildirilmiştir (9). Çalışmada malign histopatolojide 11 (%13) hasta bulunmaktadır.

pSFT'de prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biri komplet cerrahi rezeksiyondur. Komplet cerrahi rezeksiyon sonrasında benign tümörlerde rekürrens saptanmamaktadır (1,6,10,11). Komplet rezeksiyon için temiz bir cerrahi sınır elde edilmelidir. Bunun için tümör çevresinden en az 2cm'lik normal doku çıkarılması gereklidir (5,8,9). Magdeleinat ve ark.'nın çalışmasında benign plevral SFT'de rekürrens izlememişler, malign olguların ise ikisinde lokal rekürrens saptadıklarını bildirmişlerdir (14). Bizim serimizde komplet rezeksiyon uyguladığımız benign SFT tanılı hastalarda nüks görülmedi. Malign SFT nedeniyle opere ettiğimiz üç hastada ise komplet rezeksiyon olsa da nüks gelişti. Nüks saptanan hastaların ilk operasyonlarına bakıldığında, ikisinde torakotomi, birisinde VATS yönteminin tercih edildiği görüldü. İkinci operasyonlarında tüm hastalarda torakotomi yöntemi kullanıldı. Hastalara postoperatif dönemde ek tedavi verilmedi. Postoperatif dönemde hastaların 6 aylık periyodik takiplerine devam edilmektedir.

SFT takipleri konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Savu ve ark. hastaların takipleri için ilk 2 yıl, 6 ayda bir BT görüntüleme önerirken, iki yıldan sonra yıllık takipler önermektedirler (15). Onkolojik tedavi komplet olarak çıkarılmayan veya opere edilemeyen hastalarda önerilmektedir (16,17). Lahon ve ark.'nın çalışmasında hastaların sadece %2,5'ine onkolojik tedavi önerilmiştir.

Malign histopatolojik özellik SFT'lerde %30 civarında izlenmektedir (16). Sıklıkla büyük tümörlerde daha fazla izlendiği belirtirse de net bir sınır değeri bulunmamaktadır. Birçok çalışmada farklı cut-off değerleri belirtmekle birlikte, ≥ 10 cm tümörlerde malign histopatolojik özelliğin daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Preoperatif yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsilerinin tanı oranı oldukça düşüktür (6). Özellikle de malign histopatolojik tanı

açısından transtorasik biyopsinin özgünlüğü oldukça azdır (18). Savu ve ark.'da transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsilerinin gerekli olmadığını savunmaktadır. Bizim çalışmamızda da preoperatif altı hastaya (%28.6) histopatolojik tanı konulabildi (15). Biz de klinik ve radyolojik bulguları ile SFT düşünülen hastalarda tanısız işlemler yerine doğrudan cerrahi tedaviye gidilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Limitasyon

Çalışmanın retrospektif özellikte olması, hasta sayısının az olması, çalışma popülasyonunun heterojen bir grup olması sonuçlarda düzeltilemeyen yanlılığa neden olmuş olabilir. Ayrıca bazı hastaların takip süresinin 5 yılın altında olması nedeniyle 5 yıllık sağ kalım sonuçları her parametre için verilememiştir.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda benign SFT'lerde prognozu etkileyen en önemli faktörün tümörün komplet rezeksiyonu olduğu görülmüştür. Malign tümürlü hastaların da büyük çoğunluğunda kür sağlanabilmektedir. Ancak bu hastalarda yakın takip, sonradan gelişebilecek nüksü saptamak için, oldukça önemlidir. Çalışmamızda ayrıca tümör boyutunun sağkalım ve tümör malign progresyonu ile bir ilişkisinin olmadığı görülmüştür. Ancak halen daha geniş serilere ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazarların tümü makaleye her aşamada katkı sağladıklarını beyan etmiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Wagner E. Das tuberkelahnliche lymphadenom (der cytogene oder reticulirte tuberkel). Arch Heilk (Leipzig) 1870;11:497.
- 2.Ronchi A, Cozzolino I, Marino FZ, Accardo M, Montella M, Panarese I et al. Extrapleural solitary fibrous tumor: a distinct entity from pleural solitary fibrous tumor. An update on clinical, molecular and diagnostic features. Ann Diagn Pathol. 2018;34: 142-50.
- 3.Gürsoy S, Yoldaş B, Üçvet A, Usluer O, Yazgan S, Dinç ZA. Solitary fibrous tumours, should they always considered to be benign gigantic masses? Curr Thorac Surg. 2017;2:15-9.
- 4.Attanoos RL, Pugh MR. The diagnosis of pleural tumors other than mesothelioma. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:902-13.
- 5.Batrel HF, Demirhana R. Plevranin soliter fibröz tümörü. TTD Plevra Bül. 2010;4:13-6.

6. Demicco EG, Wagner MJ, Maki RG, Gupta V, Lofin I, Lazar AJ et al. Risk assessment in solitary fibrous tumors: validation and refinement of a risk stratification model. *Mod Pathol*. 2017;30:1433-42.
7. Mercer RM, Wigston C, Banka R, Cardillo G, Benamore R, Nicholson A et al. Management of solitary fibrous tumours of the pleura: a systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2020; 6: 00055-02020.
8. Cardillo G, Carbone L, Carleo F, Masala N, Graziano P, Bray A et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: an analysis of 110 patients treated in a single institution. *Ann Thorac Surg*. 2009;88:1632-7.
9. Harrison-Phipps KM, Nichols FC, Schleck CD, Deschamps C, Cassivi SD, Schipper PH et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: results of surgical treatment and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138:19-25.
10. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M, Seddon P, Zeidel ML. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med*. 2000; 108: 609-13.
11. Huang S, Li C, Kao Y, Chuang IC, Tai HC, Tsai JW et al. The clinicopathological significance of NAB2-STAT 6 gene fusions in 52 cases of intrathoracic solitary fibrous tumors. *Cancer Med*. 2016;5:159-68.
12. Ge W, Yu DC, Chen G, Ding YT. Clinical analysis of 47 cases of solitary fibrous tumor. *Oncol Lett*. 2016;12:2475-80.
13. Marak CP, Dorokhova O, Guddati AK. Solitary fibrous tumor of the pleura. *Med Oncol*. 2013;30:1-6.
14. Magdeleinat P, Alifano M, Petino A, Le Rochais JP, Dulmet E, Galateau F et al. Solitary fibrous tumors of the pleura: clinical characteristics, surgical treatment and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21: 1087-93.
15. Savu C, Melinte A, Posea R, Galie N, Balescu I, Diaconu C et al. Pleural solitary fibrous tumors—A retrospective study on 45 patients. *Medicina (Mex)*. 2020;56:185.
16. Lahon B, Mercier O, Fadel E, Ghigna MR, Petkova B, Mussot S et al. Solitary fibrous tumor of the pleura: Outcomes of 157 complete resections in a single center. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:394-400.
17. Abu Arab W. Solitary fibrous tumours of the pleura. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41:587-97.
18. McGuire A, Villeneuve PJ, Sekhon H, Gilbert S, Sundaresan S, Maziak DE et al. Predictors of malignant pathology and the role of trans-thoracic needle biopsy in management of solitary fibrous tumors of the pleura: a 30-year review of a tertiary care center patient cohort. *Open J Thorac Surg*. 2016; 6:57.

Yoğun Bakımda Trakeal Aspirasyon Sıvısındaki Akut Böbrek Yetmezliği Biyobelirteçlerinin Mortalite Üzerine Etkisi

The Effect of Acute Renal Failure Biomarkers in Tracheal Aspiration Fluid on Mortality in the Intensive Care Unit

Pınar Ayvat¹, GülDen Diniz²

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²İzmir Demokrasi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Akut böbrek yetersizliği sepsiste en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve mortalite nedenlerindedir. Böbrek hasarının erken göstergelerinden olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve böbrek hasarı Molekül-1 (KIM-1) proteinlerinin akciğer sıvılarında izlenmesinin sepsiste mortalite gelişimini erken dönemde öngörebileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada; alveolar nötrofillerde NGAL ve KIM-1 varlığı ile sepsiste böbrek hasarına bağlı mortalite arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Takibini yaptığımız Covid-19 olmayan hastalardan alınan trakeal aspirasyon sıvısına hücre blokması yapılmış ve immunohistokimyasal boyama ile boyanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya toplam 56 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 70,13±13 yıl, yoğun bakımda ortalama takip süresi 27.5±18.3 gündür. Hastaların 19'unda (%33.9) makrofajlarda veya nötrofillerde NGAL proteini saptandı. NGAL ekspresyonunun varlığı ile cinsiyet (p=0,931), sepsis varlığı (p=0,293) ve sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,134). Trakeal aspirasyon örneğinde %3'ün üzerinde şiddetli yangı hücresi varlığı olan şiddetli sepsisteki hastalar incelendiğinde (n=39), NGAL ekspresyonunun varlığı ile cinsiyet (p=0,250), sepsis varlığı (p=0,206) ve sağ kalım (p=0,151) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. KIM-1 ekspresyonu sadece 2 olgunun materyalindeki epitel hücrelerinde soluk pozitif olup, istatistiksel anlamlılık yoktu.

Sonuç: Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden olup, çoklu organ yetersizliğine gidebilen sistemik komplikasyonlara yol açar. Akut böbrek yetersizliği en sık görülen

komplikasyonlardan biridir ve mortalite nedenlerindedir. Böbrek hasarının erken göstergelerinden olan NGAL ve KIM-1 proteinlerinin akciğer sıvılarında izlenmesinin mortalite hakkında fikir verebileceğini düşünsek de muhtemelen olgu sayısının azlığı nedeniyle çalışmamızda anlamlı istatistiksel ilişki saptayamadık. Sorguladığımız ilişkinin geniş serilerde araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz

Anahtar Sözcükler: Yoğun bakım; biyobelirteç; mortalite; sepsis

Abstract

Aim: Acute renal failure is one of the most common complications in sepsis and is a cause of mortality. It is thought that monitoring of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney damage Molecule-1 (KIM-1) proteins in lung fluids, which are early indicators of kidney damage, may predict the development of mortality in sepsis in the early period. In this study; The relationship between the presence of NGAL and KIM-1 in alveolar neutrophils and mortality due to kidney damage in sepsis was investigated.

Material and methods: Cell blocking was performed on tracheal aspiration fluid taken from non-Covid-19 patients we followed up and stained with immunohistochemical staining.

Results: A total of 56 patients were included in the study. The mean age of the patients was 70.13±13, and the mean follow-up period in the intensive care unit was 27.5±18.3 days. NGAL protein was detected in macrophages or neutrophils in 19 (33.9%) of 56 patients. No statistically significant correlation was found between the presence of NGAL expression and gender (p=0.931), the presence of sepsis (p=0.293),

and survival ($p=0.134$). When patients with severe sepsis with more than 3% inflammatory cells in the tracheal aspiration sample were analyzed ($n=39$), there was no statistical difference between the presence of NGAL expression and gender ($p=0.250$), presence of sepsis ($p=0.206$) and survival ($p=0.151$). KIM-1 expression was faintly positive in epithelial cells in the material of only 2 cases, and there was no statistical significance.

Conclusion: Sepsis is a common cause of death in intensive care units and causes systemic complications that can lead to multi-organ failure. Acute renal failure is one of the most common complications and a cause of mortality. Although we think that monitoring of NGAL and KIM-1 proteins, which are early indicators of kidney damage, in lung fluids may give us an idea about mortality, we could not detect a significant statistical relationship in our study, probably due to the small number of cases. We think it is important to investigate the possible relationship we questioned in larger series

Keywords: Critical care; biomarker; mortality; sepsis

Giriş

İlk kez 1991 yılında tanımlanan ve zaman içerisinde tanı kriterleri güncellenen sepsis, günümüzde hala dünya çapında önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (1). Bir çalışmada, yıllık 31,5 milyon sepsis ve 19,4 milyon şiddetli sepsis vakası görüldüğü bildirilmektedir (2). Sepsisin patogenezi karmaşıktır ve enfekte eden mikroorganizmalar ile konakçı arasındaki etkileşimin birçok yönünü içerir. Konakçının verdiği yanıt çeşitli faktörlere bağlıdır ve mortalitede önemlidir (3).

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), ilk olarak nötrofillerde matris metalloproteinaz 9'a kovalent olarak bağlanan bir glikoprotein olarak izole edilmiştir (4). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin, inflamasyon ve doku hasarına yanıt olarak esas olarak nötrofillerden hızla salınması nedeniyle başlangıçta akut faz proteini olarak sınıflandırılmıştır (4,5). Bağışıklık sistemlerinin çeşitli hücrelerinden ekspresyonu nedeniyle doğal bağışıklığın antibakteriyel faktörü olarak bilinmektedir (6). Olgunlaşmamış kemik iliği progenitor hücreleri, granülosit öncüleri, aktive edilmiş monositler, makrofajlar ve nötrofiller NGAL eksprese ederken; lenfositler ve plazma hücreleri edemezler. Sağlıklı insanların kanında ve idrarında düşük miktarda böbrek epitel hücreleri ve nötrofiller tarafından üretilen NGAL bulunur (4-6). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin ekspresyonu, immün yanıtın düzenlenmesi, hidrofobik moleküllerin hücre zarları

boyunca taşınması, demir metabolizmasının düzenlenmesi ve epitelyalden mezenkimal transilyasyonların (EMT) desteklenmesi dahil olmak üzere birçok fizyolojik rol oynayabilir. Özetle, NGAL, çeşitli gelişim, büyüme ve tümörjenez süreçleri sırasında hayati birçok işlevi yerine getirir (6,7).

Böbrek hasarı molekül-1 (KIM-1) ilk olarak 1996 yılında, hepatit A virüsünün hücre içine penetrasyonunu kolaylaştıran immünoglobulin ailesi proteinlerine homolog olan müsin benzeri bir membran glikoproteini tip I olarak belirlenmiştir. Bu nedenle hepatit A virüsü hücre reseptörü 1 (HAVcr-1) olarak adlandırılmıştır. İki yıl sonra renal proksimal tübül hasarının çok spesifik ve duyarlı bir belirleyicisi olduğu bulunmuş ve KIM-1 olarak tanımlanmıştır (8). 2000'li yıllarda, özellikle solunum sisteminde görev yapan T hücrelerinde eksprese edilen T-hücre immünoglobulin ve müsin (TIM) domain ailesine ait bir grup protein belirlendi. Bu proteinlerden biri olan TIM-1 de KIM-1'e homologdur. Özetle günümüzde biyolojik veri tabanlarında bahsedilen HAVcr-1, KIM-1 ve TIM-1 (CD365) tanımları aynı proteini tanımlamaktadır (9,10). Böbrek hasarı molekül-1 sağlıklı böbrekte düşük bir seviyede eksprese edilir. Bununla birlikte, hücre ilişkili KIM-1 ekspresyonu, iskemik böbrekte önemli ölçüde artar ve böbrek hasarından sonra anti-inflamatuar bir rol oynar (11). Günümüzde, antikor aracılı hedefe yönelik tedavilerin umut verici hedefi olarak düşünülmektedir. Çünkü sağlıklı dokularda çok sınırlı ölçüde salgılanırken, başta over ve böbrek kansinmaları olmak üzere birçok insan kanserinde salınımının arttığı tespit edilmiştir. T-hücre immünoglobulin ve müsinin ekstrasellüler kısmına spesifik olan bir insan monoklonal IgG1 antikorunu yakın zamanda geliştirilmiştir. Bu antikorun (CDX-014) çeşitli dönüştürülmüş hücre hatlarında eksprese edilen saflaştırılmış rekombinant kimerik TIM-1-Fc proteini ve TIM-1'i bağladığı gösterilmiştir. Ancak henüz rutin tedavi rejimine dahil edilmemiştir (10).

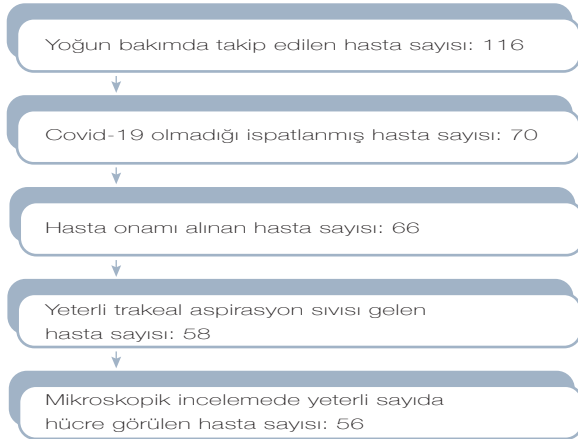
Şimdiye kadar, akut faz reaktanlarının, sepsiste mortalite dinamiklerini nasıl etkilediğine dair yayınlar vardır. Böbrek hasarının yoğun bakım hastalarında mortalite oranlarını arttırdığı da bilinmektedir. Ancak bu parametreler arasında KIM-1 ve NGAL ile sepsiste mortalite ilişkisi çalışılmamıştır. Bu çalışmada yoğun bakımda entübe olarak takip edilen hastalardan alınan akciğer sıvılarındaki yangısal hücrelerde KIM-1 ve NGAL ekspresyonlarının mortalite oranları ile ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Yöntemler

Hastanemiz yerel etik kurul onayı alındıktan sonra 18

yaş üstü, Covid-19 (-), aspirasyon ile hücre sayımına yetecek kadar sekresyon elde edilebilmesi için yoğun bakımda yatan endotrakeal entübe 56 hasta çalışmaya dahil edildi (karar no: 2020/21).

Covid olmadığı kanıtlanmış, Covid PCR (-) olan 70 hasta çalışmaya dahil edilmek için uygundu. Bu hastalardan dördü yakını onam vermediği için çalışmaya alınamadı. 8 hasta entübe takip edildiği dönemde yapılan aspirasyonda pulmoner sekresyon materyali gelmediği için dahil edilemedi. Geriye kalan 58 entübe hastaya trakeal aspirasyon işlemi uygulandı. Ancak mikroskopik bakı aşamasında, 2 hastanın incelenecek materyalinde hücre bulunmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 56 hasta ile çalışma sürdürüldü (Şekil 1). Bu çalışmada sepsis tanısı koymak için 3. Uluslararası Sepsis Konsensusu kriterleri kullanılmıştır (12).



Şekil 1. Akış şeması

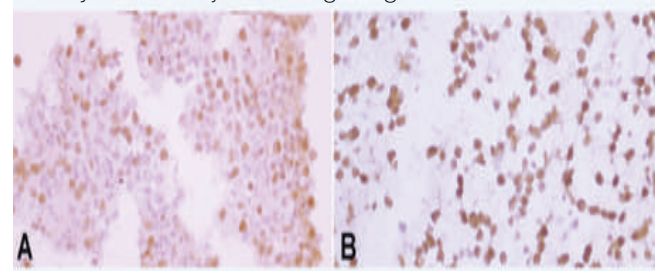
Trakeal aspirasyon işlemi: Trakeal aspirasyon öncesinde %100 O₂ ile 2 dakika oksijenize edilen hastalarda, beslenme durdurulduktan sonra semi fowler pozisyonu verildi. Aseptik kurallara uygun olarak, kapalı sistem aspirasyon kateteri kullanılarak endotrakeal tüp veya trakeostomi kanülü içerisinde geçilerek aspirasyon gerçekleştirildi. Sekresyonların saklanması için Paul Trakeal Kültür Şişesi (40 ml) kullanıldı. Sonrasında 1 dakika %100 O₂ ile ventile edilen hasta, saturasyon değerleri kabul edilebilir değerlerde ise önceki mekanik ventilatör ayarları ile ventilatöre tekrar bağlandı.

Numunelerin saklanması: Paul's Tracheal Culture Bottle içerisindeki hasta sekresyonunun üzerine, alınan sekresyon ile eşit hacimde önceden hazırlanmış olan fiksatif eklendi. Etiketlenen örnekler saklama kapları içerisinde patoloji birimine gönderildi. Aspirasyon materyalleri eşit hacimde fiksatif (aynı hacimde %95 etil alkol ve %10 formalin karışımı) ile karıştırıldı ve hücre bloğu hazırlamaya gönderildi.

Hücre bloklarının yapılması: Hücre bloklarının hazırlanması için her numune fiksatif ile 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatant atıldı ve

hücre butonu aynı fiksatif içinde yeniden süspanse edildi ve 3000 rpm'de 10 dakika santrifüjlendi. Tüp 4-6 saat bekletildi. Hücre butonu, süpernatant atıldıktan sonra dikkatlice çıkarıldı, bir filtre kağıdına sarıldı ve etiketli bir doku kasetine yerleştirildi. Numune daha sonra rutin biyopsi numuneleriyle aynı şekilde işlendi ve gömüldü. Hücre bloklarından her biri 3-4 µm kalınlığında doku kesitleri alındı. Kesitler, morfolojik değerlendirme için Hematoksilin ve Eozin ile boyandı. Akciğer hastalığı olmayan sağlıklı, sigara içmeyen yetişkinlerden elde edilen bronşiyal aspirasyon sıvısı, yalnızca küçük yüzdelerde lenfositler, nötrofiller ve diğer enflamatuvar hücreler içerir; alveolar makrofajlar, yüzde 90'a varan oranda baskın hücre popülasyonudur. Bu çalışmada, daha önceki yayınlardaki kriterlere dayanarak, alveolar makrofajların azlığı (10'dan az alveolar makrofaj/büyük büyütme alanı), hava yolu kaynaklı epitel hücrelerinin alveolar makrofajdan fazla olması, mukopürülan eksüda, abartılı dejeneratif değişikliklerin varlığı olarak tanımlanan kriterlere göre yetersiz kabul edilen örnekler belirlendi.

İmmünohistokimyasal (İHK) testler: Bu testler streptavidin-biotin peroksidaz yöntemi (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, ABD) kullanılarak manuel olarak yapıldı. Parafin bloklardan elde edilen seri 4 µm'lik kesitler, pH 6.0'da 10 mM/L sitrat tamponunda antijenik epitoplarnın belirginleşmesi için 20 dakika kaynatıldı, oda sıcaklığında 20 dakika soğutuldu ve daha sonra endojen peroksidaz ve biyotini bloke etmek amacıyla primer blokan kullanıldı. Blokan sonrasında 1:300 seyreltmede hazırlanan NGAL (Novus Biologicals, USA, Littleton, NDP1- 90331) ve KIM-1 (Bioss, Philadelphia, HAVCRI, USA) antikoranı kullanılarak kesitler bir saat oda sıcaklığında enkübe edildi. Primer antikor uygulaması sonrası kit içerisinde belirtilen şekilde İHK boyama tamamlandı. NGAL pozitifliği yaygın sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma olarak tanımlandı. KIM-1 pozitifliği yaygın sitoplazmik boyama olarak tanımlandı. Her iki antikor için, fokal boyama veya çok zayıf boyama, NGAL veya KIM-1 negatifliği olarak kabul edildi (Resim). Derin trakeal aspirasyon sıvısındaki, NGAL-pozitif nötrofillerin ve/veya makrofajların varlığı değerlendirildi.



Resim 1. A) PNL'lerden zengin bir hastada az sayıda NGAL ekspresyonu, (B) Hemen tümü NGAL pozitif yangı hücreleri (DABx 200)

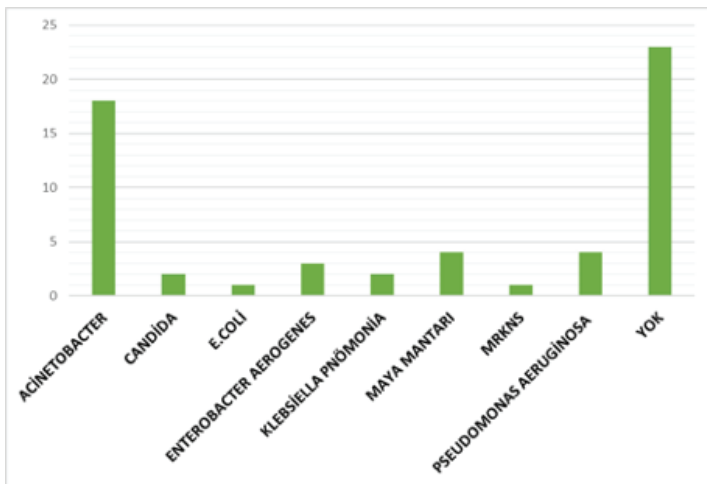
İstatistiksel yöntem

İstatistiksel değerlendirmeler için analiz program (SPSS Inc. version 22 IBM, Chicago, ABD) kullanıldı. Normallik varsayımı, Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Parametrik testler içerisinde Bağımsız Örneklem T-Testi, parametrik olmayan testler içerisinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik ve nominal verilerin analizi Ki-Kare Testi ile sağlandı. İstatistiksel anlamlılık için üst sınır 0,05 olarak alındı.

Bulgular

Çalışma popülasyonumuz 32'si erkek (%57.1) ve 24'ü (%42.9) kadın olmak üzere 56 hastadan oluşuyordu (Tablo 1). Hastaların yaş ortalaması $70,13 \pm 13$ yıl (range, 25-91 yıl) idi. Ortalama yatış süresi 30.04 ± 17.5 gün (3-85 gün), yoğun bakımda ortalama takip süresi 27.5 ± 18.3 gün (3-85 gün) idi. Yoğun bakımda Apache II skorlamasına göre takip edilen hastalarımızın tanı grupları incelendiğinde, solunum (KOA, pnömoni, akciğer kanseri vb) ve nörolojik hastalıklar (serebrovasküler tıkanıklık, kanama vb) en sık yoğun bakıma kabul nedeni idi (sırasıyla %43,1 ve %22,4). Sonrasında sırasıyla kardiyak, travma ve gastrointestinal sistem nedenli yatışlar sıklıkla gözlenmekteydi.

Elli altı hastanın 42'sinde bir veya daha fazla eşlik eden kronik hastalık vardı. Hastalarımızın 36'sında (%64.29) örnekleme anında sepsis varken, 20'sinde (%35.71) yoktu (Tablo 1). Kültürlerde en sık üreyen mikroorganizma 18 hastada görülen *Acinetobacter* olmuştur (Grafik 1).

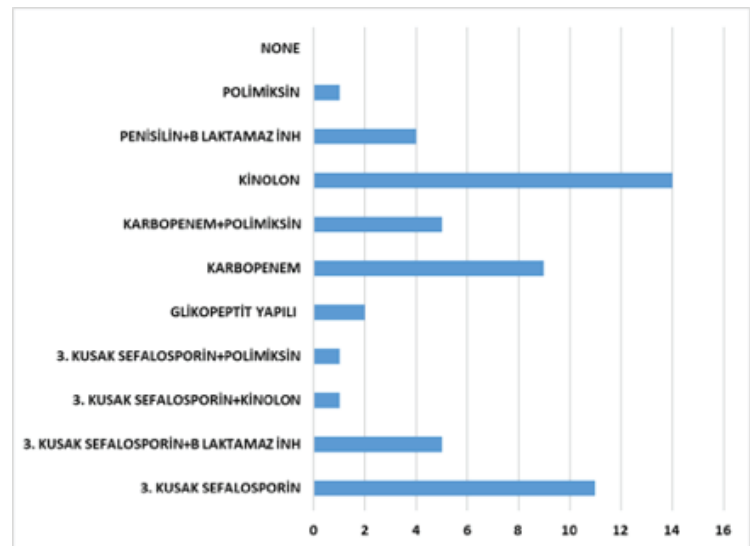


Grafik 1. Hastalardan izole edilen mikroorganizmalar

Dokuz (%16,1) hastada tam veya kısmi tedavi sağlanırken, 47 (%83,9) hasta sekonder enfeksiyon veya ilişkili hastalıklar nedeniyle kaybedildi. Bronkoalveolar sıvının mikrobiyolojik incelemesinde 33 (%58,9) hastanın kültüründe farklı mikrobiyolojik ajanlar üredi. Antibiyogramlara göre veya profilaktik amaçlı olarak 51 (%91,1) hastada farklı tipte antibiyotik kullanılmıştır (Grafik 2).

Tablo 1. Hastaların demografik verileri

		n	%
Cinsiyet dağılımı	Kadın	24	42.9
	Erkek	32	57.1
	Toplam	56	100
Kronik hastalık varlığı	Evet	42	75
	Hayır	14	25
	Toplam	56	100
Sepsis varlığı	Evet	36	64.3
	Hayır	20	35.7
	Toplam	56	100
Tüm hastalar içinde trakeal aspirasyon sıvısında NGAL varlığı	Evet	19	33.9
	Hayır	37	66.1
	Toplam	56	100
Derin trakeal aspirasyon materyalinde %3'ün üzerinde PNL hücresi olan hastalarda NGAL varlığı	Evet	12	30
	Hayır	27	70
	Toplam	39	100



Grafik 2. Hastalarda kullanılan antibiyotiklerin dağılımı

Tüm hastalarda immünohistokimyasal boyanmış hücre blok materyallerinin incelenmesinde makrofajlarda ve/veya nötrofillerde NGAL ve KIM-1'in sitoplazmik ve/veya nükleer ekspresyonuna bakıldı. On dokuz (%33.9) hastada makrofajlarda veya nötrofillerde NGAL proteini saptandı. Ki-kare analizinde NGAL ekspresyonunun varlığı ile cinsiyet ($p=0,931$), sepsis varlığı ($p=0,293$) ve sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,134$) (Tablo 2).

Tablo 2. Derin trakeal aspirasyonda NGAL varlığı ile cinsiyet, sepsis, mortalite arasındaki ilişki

	n (%)	Cinsiyet ile NGAL ilişkisi (p)	Sepsis varlığı ile NGAL ilişkisi (p)	Mortalite ile NGAL ilişkisi (p)
Tüm hastalar içinde trakeal aspirasyon sıvısında NGAL saptanan hastalar	19 (33.9)	0,931	0,293	0,134
Derin trakeal aspirasyon materyalinde %3'ün üzerinde PNL hücresi olan hastalar içerisinde NGAL saptanan hastalar	12 (30)	0,250	0,206	0,151

Bazı hastalarda PNL bulunmasına rağmen, PNL'lerde NGAL ekspresyonu saptanmadı. Bazı hastalarda eser miktarda PNL hücreleri görüldü. Tüm hastaların sadece 39'unun bronşiyal aspirasyon materyalinde normalden fazla PNL hücresi (>%3 PNL hücresi) tespit edildi. Normalden fazla PNL hücresine sahip bu hastalar incelenirken, NGAL ekspresyonu ve farklı klinikopatolojik parametreler yeniden değerlendirildi. Bu grup 23 erkek (%59) ve 16 kadın (%41) hastadan oluşmaktaydı. Bu hastaların ortalama yaşı 69,1±14 yıl (dağılım, 25-91 yıl) idi. Otuzdokuz olguda, NGAL ekspresyonunun varlığı ile cinsiyet (p=0,250), sepsis varlığı (p=0,206) ve sağkalım (p=0,151) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Mann-Whitney U testinde, NGAL varlığı ile yaş (p=0,848), Glasgow skalası (p=0,758), Apache skoru (p=0,451), hastanede yatış süresi (p=0,368) arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Trakeal aspirasyon materyalinde yüksek miktarda PNL saptanan 39 hastada steroid tedavisinin mortalite açısından fark yaratıp yaratmadığı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,373).

Tüm hastalar içerisinde KIM1 ekspresyonu, sadece 2 olgunun materyalindeki epitel hücrelerinde soluk pozitif olup, istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

Tartışma

Çalışmamızda hastanemizdeki yoğun bakımda hastalarının çoğunluğunun solunum ve nörolojik sistem hastalıkları nedeniyle takip edildiği görüldü. Hastaların %75'inde kronik hastalık vardı, %64'ünde ise sepsis tanısı vardı. Mortalite oranı %83,9 idi. On dokuz (%33,9) hastada NGAL proteini saptandı ancak sepsis ve sağkalım arasında bir ilişki gözlenmedi. Trakeal aspirasyon sıvısında PNL yüksekliği olan 39 hasta ayrıca incelendiğinde, NGAL varlığı ile cinsiyet, sepsis veya mortalite arasında bir ilişki saptanmadı. KIM1 ekspresyonu ise yalnızca iki olguda saptandı.

Sepsis ile takip edilen hastalarda hastalığın seyri değişkendir ve mortalite riski oldukça yükselebilir. Bu nedenle sepsiste mortalite gelişimini erken dönemde öngörebilmek önemlidir. Sepsiste mortaliteyi etkileyen pek çok parametre vardır. Yapılan çalışmalarda hastalık şiddetini ve prognozu tayin etmek için pek çok belirteç kullanılmıştır. İdeal belirteç; organa spesifik, etiyoloji ve histolojik bulgular ile korele, noninvaziv ve ucuz olmalı, ayrıca hızlı yanıt vermelidir. Sepsisteki böbrek hasarının takibinde rutin olarak kullanılan kan üre nitrojeni ve kreatinin yanı sıra son yıllarda sistatin c, NGAL, IL-8, KIM-1 gibi yeni ve özgül belirteçler de kullanıma girmiştir (13). NGAL,

insanda genellikle nötrofillerde, nötrofil jelatinaza kovalent bağla bağlı olarak bulunan bir glikoproteindir. Küçük, hidrofobik molekülleri bağlayabilen ve hücre homeostazında rol oynayan ekstraselüler bir proteindir (14). Lipokalin-2 olarak da bilinir. Böbrek proksimal tübül hücreleri, endotel, düz kas hücreleri ve lökositler tarafından üretilen bir proteindir. Epitelyal hücrelerde sentezlendiği için böbrek dışında karaciğer, akciğer ve bağırsaklarda da sentezlenebilmektedir. Bu nedenle böbrek, trakea, akciğer, mide, pankreas ve kolondan fizyolojik olarak çok düşük düzeylerde salınır. Ancak enflamasyon durumlarında endotel hücre hasarı sonucu salınımı artar. Diğer küçük moleküller gibi NGAL de glomerüllerden filtre olmaktadır. Sonrasında büyük bir kısmı proksimal tübülden megalin reseptörleri aracılığıyla geri emilmekte ve endositoz ile hücre içine alınmaktadır. Sonuç olarak sağlıklı bireylerde, idrarda eser miktarda atılmaktadır (15). Küçük moleküller ağırlığı nedeniyle plazma ve serumda arttığı durumlarda idrarla atılımında da artış izlenmektedir. Çalışmamızda NGAL varlığı sadece immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiş, serum ya da idrar değeri ölçülmemiştir. Bu nedenle yorum yapılamamaktadır.

Sideroforlar, NGAL için endojen ligand görevi yaparlar, ona karakteristik parlak kırmızı rengini verirler ve biyolojik etkilerinin çoğunu düzenlerler. Bakteriler çoğalabilmeleri için demire ihtiyaç duyarlar. NGAL de demiri bağlayarak bakterilerin sideroforları aracılığı ile demiri absorbe etmelerini engeller (16).

NGAL proinflatuar bir moleküldür. İnflamasyon olan bölgede granülosit birikimi olur. Granülositlerin apoptozisi sonrası NGAL içeren salgı granülleri açığa çıkar ve lokal doku hasarına aracılık eder. Escherichia Coli'nin intraperitoneal enjeksiyonundan sonra oluşturulan sepsiste serum ve karaciğer NGAL düzeylerinin dört saat içinde, dalak NGAL düzeyinin altı saat içinde yükseldiği saptanmış ve bir akut faz proteini olarak NGAL'in önemi gösterilmiştir (17). Biz de çalışmamızda sepsisli hastalardaki trakeal aspirasyon sıvısındaki NGAL varlığının mortalite ve morbiditedeki yol gösterici rolünü araştırdık ve NGAL ekspresyonunun prognostik faktörlerle ilişkisini saptayamadık. NGAL, hücre içine demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halde ya da yalnız protein yapısı ile alınır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin hücre içi aktivitesi, hücre içine alınma şekline bağlı olarak değişiklik gösterir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin hücre içine demir bağlayıcı sideroforlar ile kompleks halde alındığında; endosomal veziküllerin içine alındıktan sonra sitoplazmik alana göç eder, siderofor-demir kompleksi açığa çıkar ve demir

bağımlı spesifik yolaklar aktive olur. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin hücre içine yalnız protein yapısı ile alındığında ise hücrenel demiri bir miknatis gibi çekerek ekstraselüler aralığa yönlendirir. Böylece hücrenel demir havuzunun tüketimine yol açarak apoptozise aracılık ettiği varsayılır. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin antibakteriyel etkisinde bu apoptozis mekanizmasının rolü olduğu düşünülmektedir (18–20). Bakterilerin büyümeleri için demir gereklidir. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin siderofor aracılı demir döngüsüne katılarak demir depolarını tüketir ve bakterilerin büyümesini engeller. Antibakteriyel etkisi sayesinde doğal bağışıklıkta NGAL'in önemli rol oynadığı düşünülmektedir (21). Bakteriyel enfeksiyonlarda nötrofil aktivasyonuna bağlı olarak NGAL düzeylerinde artış mevcuttur. Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalinin eksikliğinde, gram (-) bakteri enfeksiyonu ve sepsis sıklığında artış olduğu gösterilmiştir.

Sağlıklı kişilerde NGAL sentezi çok düşük miktardadır. Dolaşımdaki ana kaynağı nötrofillerdir. Düşük miktarlarda böbrek, prostat, akciğer, timus, karaciğer, solunum ve sindirim yolu epitelinden salınır. Ayrıca doğum sonrası uterus dokusu ve ek gıdaya geçiş döneminde meme dokusunda olduğu gibi eski volümüne geri dönmeye çalışan dokularda da ekspresye edildiği gösterilmiştir. İnterlökin, tümör nekroz faktör- α ve interferon gibi proinflamatuvar sitokinler ve retinoik asit gibi vitaminler NGAL ekspresyonunu düzenleyen faktörlerdir (14–16). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin özellikle stres altındaki hücrelerden sentezlenir. Deri, tiroid, meme, over, endometrium, kolon, akciğer, karaciğer, safra yolları, özofagus, mide ve pankreas dahil olmak üzere çeşitli organlardan kaynaklanan malign tümörlerde; inflamasyon, enfeksiyon, iskemi, yanık, kalp ve böbrek hasarı gibi durumlarda dokularda ve vücut sıvılarında NGAL ekspresyonunun arttığı bildirilmektedir (17). Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin düzeylerindeki artışa dolaşımdaki nötrofillerin katkıda bulunduğu kesin olarak bilinse de enfekte akciğer dokusuna göç etmiş nötrofillerden salınan NGAL göz ardı edilmemelidir.

Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin akut ve kronik böbrek hasarının en iyi erken belirteci olarak bilinir. Bununla birlikte NGAL'in renal hastalıklar dışında abdominal aort anevrizmaları, preeklampsi, romatoid artrit, meme, mide, kolon ve pankreas adenokarsinomları gibi birçok malignitede olmak üzere ciddi ekstrarenal hastalıklarda da rolü olduğu bildirilmiştir (22,23). Kalp yetmezliği hastalarında ve akut koroner sendrom geçiren hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla serum NGAL düzeyleri anlamlı olarak yükselmiştir (24).

Plazma NGAL konsantrasyonları bakteri sebepli enfeksiyonlarda yükseldiği gibi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astımda artmaktadır.

Ischimura ve arkadaşları ilk kez 1998 yılında tanımlanan KİM-1 proteinin, tip 1 membran glikoproteinidir (25). Aynı zamanda TIM-1 ve hepatositlerde de hepatit A virus hücrenel reseptör-1 olarak da isimlendirilmiştir (26). Aslında normal böbrekten ihmal edilebilir düzeyde salgılanan bu protein, sepsis gibi durumlarda tübüler böbrek hasarında ise proksimal tübül S-3 segmentinde belirgin olarak indüklenen bir belirteçtir (27). Birçok böbrek hastalığında KİM-1 ekspresyonunun, tübüler-interstisyel hasar, inflamasyon ve tübüler fenotip differasyonu ile ilişkili bulunması sonucunda idrardaki KİM-1 düzeyinin tübüler hasarı yansıtabildiği kanısına varılmıştır. Bir araştırmada aort cerrahisi olmuş ve akut tubuler nekroz gelişen bir hastanın altı saat aralıklarla idrarda KİM-1 bakılarak akut tübüler nekroz gelişen hastalarda böbrek KİM-1 ekspresyonunun karşılaştırılması amaçlanmış ve aort klempleme sonrası on iki saat içinde KİM-1'in idrarda saptanabilir seviyelere ulaştığı ve giderek arttığı bulunmuştur (28). KİM-1'in normal böbrekten çok az miktarda salınması, proksimal tübül apikal membranda bulunması ve değişikliklere duyarlı olmasından dolayı böbrek hasarında ideal bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Sepsis nedeniyle takip ettiğimiz hastalarda KİM-1 varlığı ile mortalite oranlarını karşılaştırdığımızda çoğu olguda KİM-1 ekspresyonu bulunmadığı için bir ilişki saptayamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; çalışmamız yoğun bakımdaki entübe hastalardan alınan akciğer sıvısı örneklerinde yapılmıştır. Mali kısıtlılıklardan dolayı bu çalışmada serum veya idrarda biyobelirteçlere bakılamamıştır. Eş zamanlı serum ve idrarda NGAL ve KİM-1 seviyelerine bakılabilecek, geniş bütçeli ve fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar ile desteklenmesi gerekecektir.

Sonuç

Sepsis, yoğun bakım ünitelerinde sık karşılaşılan ölüm nedenlerinden olup, çoklu organ yetersizliğine gidebilen sistemik komplikasyonlara yol açar. Akut böbrek yetersizliği en sık görülen komplikasyonlardan biridir ve mortalite nedenlerindedir. Böbrek hasarının erken göstergelerinden olan NGAL ve KİM-1 proteinlerinin akciğer sıvılarında izlenmesinin bize mortalite hakkında fikir verebileceğini düşünsek de muhtemelen olgu sayısının azlığı nedeniyle çalışmamızda anlamlı istatistiksel ilişki saptayamadık. Sorguladığımız ilişkinin geniş serilerde araştırılmasının önemli olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızda hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

PA: Konsept, tasarım, veri toplama, literatür taraması ve yazma; AGDÜ:Konsept, materyaller, veri toplama, analiz ve yorumlama ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:762.
2. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:259–72.
3. Salomão R, Ferreira BL, Salomão MC, Santos SS, Azevedo LCP, Brunialti MKC. Sepsis: Evolving concepts and challenges. *Brazilian J Med Biol Res*. 2019;52:e8595.
- 4.Santiago-Sánchez GS, Pita-Grisanti V, Quiñones-Díaz B, Gumpfer K, Cruz-Monserrate Z, Vivas-Mejía PE. Biological functions and therapeutic potential of lipocalin 2 in cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21:4365.
- 5.Crescenzi E, Leonardi A, Pacifico F. NGAL as a potential target in tumor microenvironment. *Int J Mol Sci*. 2021;22:12333.
- 6.Candido S, Maestro R, Polesel J, Catania A, Maira F, Signorelli SS et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer. *Oncotarget*. 2014;5:1576–94.
- 7.Bolignano D, Donato V, Lacquaniti A, Fazio MR, Bono C, Coppolino G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human neoplasias: A new protein enters the scene. *Cancer Lett*. 2010;288:10–6.
- 8.Li Yang, Craig R Brooks, Sheng Xiao, Venkata Sabbiseti, Melissa Y Yeung, Li-Li Hsiao et al. KIM-1-mediated phagocytosis reduces acute injury to the kidney *J Clin Invest*. 2015;125:1620-36.
- 9.Liu L, Song Z, Zhao Y, Li C, Wei H, Ma J et al. HAVCR1 expression might be a novel prognostic factor for gastric cancer. *PLoS One*. 2018; 13: e0206423.
- 10.Zheng X, Xu K, Chen L, Zhou Y, Jiang J. Prognostic value of TIM-1 expression in human non-small-cell lung cancer. *J Transl Med*. 2019; 17: 178.
- 11.Al-Bataineh MM, Kinlough CL, Mi Z, Jackson EK, Mutchler SM, Emler DR et al. KIM-1-mediated anti-inflammatory activity is preserved by MUC1 induction in the proximal tubule during ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2021; 321:F135–48.
- 12.Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10.
- 13.Lisowska-Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010;29:357-65.
- 14.Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*. 1993 May 15;268(14):10425-32.
- 15.Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett*. 2005; 579: 773-7.
- 16.Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition. *Mol Cell*. 2002;10:1033-43.
- 17.Chakraborty S, Kaur S, Guha S, Batra SK. The multifaceted roles of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) in inflammation and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1826:129-69.
- 18.Laxminarayana R Devireddy, Claude Gazin, Xiaochun Zhu, Michael R Green. A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake. *Cell*. 2005; 123: 1293-305.
- 19.Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:407-13.
- 20.Yang J, Goetz D, Li J, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*. 2002;10:1045-56.
- 21.Fjaertoft G, Foucard T, Xu S, Venge P. Human neutrophil lipocalin (HNL) as a diagnostic tool in children with acute infections: A study of the kinetics. *Acta Paediatr*. 2007;94:661–6.
- 22.Katano M, Okamoto K, Arito M, Kawakami Y, Kurokawa MS, Suematsu N et al. Implication of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induced neutrophil gelatinase-associated lipocalin in pathogenesis of rheumatoid arthritis revealed by

- proteome analysis. *Arthritis Res Ther.* 2009;11:R3
23. Moniaux N, Chakraborty S, Yalniz M, Gonzalez J, Shostrom VK, Standop J. Early diagnosis of pancreatic cancer: neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of pancreatic intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer.* 2008;98:1540-7.
24. Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;30:1229-36.
25. Huo W, Zhang K, Nie Z, Li Q, Jin F. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplant Rev (Orlando).* 2010;24:143-6.
26. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem.* 2002;277:39739-48.
27. Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, Bobadilla NA, Bonventre J V. Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290:F517-29.
28. Han WK, Bailly V, Abichandani R, Thadhani R, Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int.* 2002;62:237-44.

Erişkin Nefrotik Sendromlu Olgularda Hiperüriseminin Böbrek Sonlanımları Üzerine Etkisi

The Effect of Hyperuricemia on Renal Outcomes in Adult Patients with Nephrotic Syndrome

Mustafa Ubay¹, Berna Eren², Funda Taşlı^{3,4}

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Bu çalışmanın amacı erişkin nefrotik sendromlu olgularda, tanı anındaki hiperüriseminin sıklığını tespit etmek ve hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Nefroloji Kliniği'ne, 2010-2021 yılları arasında başvuran ve böbrek biyopsisi yapılan olgular değerlendirmeye alındı. Hastaların laboratuvar ve takip verileri değerlendirilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın %59,4'ü erkek olup ortalama yaş 49,4 yıldır. Olguların %72,6'ü primer, geri kalanlar ise sekonder nefrotik sendrom hastasıdır. Olguların 54 (%51)'ünde hiperürisemi tespit edildi. ortalama ürik asit düzeyi $6,80 \pm 1,77$ mg/dl'dir. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise %62,1 idi. Primer nefrotik sendromlu hastaların %62,3'ünde, sekonder nefrotik sendromluların ise %17,2'sinde izlemde tedaviye yanıt alındı ($p < 0,0001$). Hiperürisemisi olanlarda ($n=54$) glomerüler filtrasyon hızı daha düşüktü ($54,4 \pm 31,0$ 'e karşı $72,67 \pm 35,5$ ml/dk. $p=0,007$) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9'a karşı %19,6; $p=0,03$).

Sonuç: Hiperürisemi erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında görülmektedir. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir.

Anahtar Sözcükler: Hiperürisemi; nefrotik sendrom; böbrek sonlanımı

Abstract

Aim: The aim of this study is to determine the frequency of hyperuricemia at the time of diagnosis and to investigate whether hyperuricemia has an effect on renal outcome in adult patients with nephrotic syndrome.

Material and Methods: Patients who applied to the Nephrology Clinic between 2010-2021 and underwent kidney biopsy were evaluated. Statistical analysis was performed by evaluating the laboratory and follow-up data of the patients.

Results: Of the 106 patients included in the study, 59.4% were male and the mean age was 49.4 years. Of the cases, 72.6% had primary and the rest had secondary nephrotic syndrome. Hyperuricemia was detected in 54 (51%) of the cases. The mean uric acid level was 6.80 mg/dl. The frequency of hyperuricemia in primary nephrotic syndrome was 47.4% and 62.1% secondary nephrotic syndrome. Response to treatment was observed in 62.3% of patients with primary nephrotic syndrome and 17.2% of patients with secondary nephrotic syndrome ($p < 0.0001$). In patients with hyperuricemia ($n=54$), the glomerular filtration rate was lower (54.4 vs. 72.67 ml/min. $p=0.007$) and the rate of sterile pyuria was higher (38.9vs 9.6%; $p=0.03$).

Conclusion: Hyperuricemia is seen in half of adult nephrotic syndrome cases This situation is correlated with the severity of the kidney failure.

Keywords: Hyperuricemia; nephrotic syndrome; renal outcome

Giriş

Nefrotik sendrom; masif proteinüri (>3500 mg/gün/1.73 m²), hiperlipidemi, ödem, lipidüri ve hipoalbuminemi (<3,5 g/dl) ile karakterize bir böbrek hastalığı tablosudur. Tek başına bir hastalık değildir, böbreklerin yeterince çalışmamasına bağlı oluşmuş bir tabloya verilen isimdir. Altta yatan veya eşlik eden bir hastalığa bağlıysa sekonder nefrotik sendrom olarak isimlendirilir. Sistemik bir hastalıkla beraber değilse primer (idiyopatik) olarak adlandırılır.

Nefrotik sendrom toplumda sık görülen, çocukları daha fazla etkileyen, altta yatan bir sebebe bağlı oluşan klinik durumdur. Erişkinde kronik böbrek hastalığına (KBH) ilerleyebilir ve hatta ölümlere yol açabilir. Nefrotik sendromun yönetimi altta yatan sebebe bağlı olarak, tanı ve tedavide zorluklar içermektedir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar bulgularının böbrek sonlanımı ve tedaviye yanıt açısından hekimine yön göstermesi hasta ve hekiminin yararınadır.

Hiperürisemi; çeşitli hastalıklara bağlı olarak görülebilen bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber, toplumda asemptomatik hiperürisemi oldukça sık görülmektedir. Bir çalışmada dünyada hiperürisemi sıklığı %20 olarak bildirilmiştir (1). Erkeklerde sıklığı daha fazladır. Bu olguların çok büyük bir kısmının ise asemptomatik olduğu bilinmektedir. Hiperürisemi böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH'nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH'nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (2). KBH'lilerde hiperürisemi sıklığı açısından dünyanın farklı ülkelerinde farklı oranlar bildirilmekle beraber, Japonya genelinde yapılmış geniş çaplı(n=35,508) bir çalışmada KBH'li hastalarda hiperürisemi sıklığı % 26,5 olarak bulunmuştur (3). 2014 yılında Çin'de yapılan nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çocuk çalışmasında ise nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı % 45 bulunmuştur (4). Literatürde erişkin nefrotik sendromlu hastalarda hiperürisemi sıklığı ile ilgili çok sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Piyüri tam idrar tetkikinde önemli sayıda (>10/mikroL veya 10,000/ml) lökosit olması anlamına gelmektedir. Steril piyüri ise semptom ve/veya kültürde üreme olmaksızın tam idrar tetkikinde lökosit saptanması olarak tanımlanmıştır.

Biz bu çalışmada, erişkin nefrotik sendromlu olgular da, tanı anındaki hiperüriseminin sıklığını tespit etmek ve aynı zamanda böbrek sonlanımına

etkisinin olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmada hastanemizin Nefroloji Kliniği'nde 2010-2021 yılları arasında yapılan böbrek biyopsileri geriye dönük incelendi. Hasta verileri dijital hastane kayıtlarından ve hasta dosyalarından elde edildi. Çalışmamız için SBÜ İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: 2021/118). Nefrotik sendrom kliniği ile başvuran 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların başlangıçtaki ürik asit değerleri incelendi. Ürik asit düzeyine göre; kadınlar için 6,0 mg/dl, erkekler için ise 7,0 mg/dl üzerinde değerler hiperürisemi olarak kabul edildi. Hiperürisemisi olan hastalardan kristal artropati tanısı alanlar ve böbrek biyopsisi yapılmadan takip edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar patoloji sonuçlarına göre gruplandırıldı. Primer ve sekonder nefrotik sendrom olarak hastalar iki grupta incelendi. Hastalar böbrek sonlanımlarına göre de gruplandırıldı. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) kriterlerine göre primer nefrotik sendromlu, tam ve kısmi yanıt veren hastalar yanıt vermiş olarak kabul edildi, sekonder nefrotik sendromda ise yine KDIGO kriterlerine göre hastanın kreatin, albumin, proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değerlerine göre stabil hastalık ve progresif hastalık olarak iki grupta incelendi. Stabil hastalık yanıt var, progresif hastalık ise yanıt yok olarak kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirme ve veri yorumlanması için SPSS versiyon 26.0 kullanıldı. Çalışmanın tanımlayıcı analizleri için SPSS 26.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programında veri tabanı oluşturulup, verilerin frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma, medyan, çeyreklikler arası uzaklık (inter quartile range; IQR) değerleri hesaplandı. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin saptanmasında hangi analizlerin kullanılması gerektiğine karar vermek için normalite analizleri yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu

Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Verilerin analizinde normal dağılımda bağımsız gruplarda t-testi, normal dağılım olmayan durumlarda ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's ve Fisher's Kesin (Exact) Ki-Kare (ChiSquare) testleri uygulandı. p değeri 0,05 altında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan toplam 106 hasta alınmıştır. Hastaların 63 (%59) ü erkek olup, 43 (%41) ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 49,4±15,5 (18-87) yıldı. Hastaların 77 (%72,6)'si primer nefrotik sendrom, 29'u (%27,4) sekonder nefrotik sendromluydu. Toplam 106 hastanın 54 (%51) ünde

asit değeri 1,44 mg/dl, en büyük değeri 10,60 mg/dl'di. Ortalama ürik asit değeri düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl saptandı. Hastaların tanı anında serum albümin değeri ortalama $2,58 \pm 0,62$ (1,20- 3,49) g/dl' di. LDL değeri başlangıçta ortalama $220.2 \pm 113,04$ mg/dl'di (56-967).

Hastaların tanı anındaki GFR değeri ortalama olarak $63,09 \pm 34,26$ (8-146) ml/dk/1,73 m² saptandı. 106 hastanın 52 (%49,05) sinde tanı anında böbrek yetmezliği (GFR<60 ml/dk/1,73 m²) mevcuttu, geri kalan 54 (%50,95) hastada böbrek yetmezliği yoktu. Tanı anında serum kreatinin değeri ortalama $1,73 \pm 1.5$ (0,50-9,70) mg/dl bulundu.

Hastaların başlangıçtaki proteinüri değeri en küçük 3500 mg/gün iken, en büyük 20916 mg/gün' dü. Ortalama proteinüri $7851,6 \pm 4022,1$ mg/gün idi. Yetmişyedi primer nefrotik sendrom hastasının patoloji sonuçlarına göre; 23 (%29,8) hasta membranöz nefropati (MN), 25 (%32,4) hasta fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), 14 (%18,1) hasta minimal lezyon hastalığı (MLH), 8 (%10,3) hasta Ig A nefropatisi (IgAN), 7 (%9,1) hasta membranoproliferatif glomerülo nefrit tanısı almıştı. Sekonder nefrotik sendromlu 29 hastanın 20 (%68,9)' si amiloidoz, 5 (%17,3)'i diyabetik nefropati, 2 (%6,9)'si sistemik lupus eritematozus (SLE) nefriti (LN) ve 2 (%6,9)' si hipertansif nefropati olarak raporlanmıştır.

Sekonder nefrotik sendromlu 29 hastanın 20'si (%68,9) amiloidoz, 5'i (%17,3) diyabetik nefropati, 2'si (%6,9) LN ve 2'si (%6,9) hipertansif nefropati olarak raporlanmıştır. Primer nefrotik sendromlu hastalardan 48 (% 62,3)'inin, sekonder nefrotik sendromlu hastaların ise 5 (% 17,2)'inin tedaviye yanıt verdiği kabul edildi. Primer NS'li hastalarda total olarak yanıt verme durumu daha fazlaydı. Sekonder sebeplerde ise yanıt veren hasta oranı daha düşük görüldü (p değeri<0,001). Fark anlamlı kabul edildi.

Olguların 54'ünde (%51) ise hiperürisemi tespit edildi ve hiperürisemik olgularda kadınlar (n=26) ve erkekler (n=28) arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.079). Ortalama ürik asit düzeyi $6,80 \pm 1,77$ (1,44-10,60) mg/dl idi. Primer nefrotik sendromda hiperürisemi sıklığı %47,4 sekonder nefrotik sendromda ise %62,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,178).

Bütün olgular ele alındığında hiperürisemisi olan hastalarda (n=53) GFH daha düşük ($54,4 \pm 31,0$ 'e karşı $72,67 \pm 35,5$ ml/dk.; p=0.007) ve steril piyüri oranları ise daha fazlaydı (%38,9'e karşı %19,6; p=0,03). Gruplar arasında tedaviye yanıtta hiperürisemisi olan hastalar değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,920). Bu durum primer ve sekonder gruplar arasında devam etmekteydi (p=0,178). Bu veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tartışma

Literatürde hiperürisemi sıklığı ve hiperüris eminin böbrek sonlanımına olan etkisinin araştırıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Bilgilerimize göre çalışmamız ülkemizde nefrotik sendromlu erişkinlerde hiperüriseminin böbrek sonlanımına etkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Nefrotik sendrom toplumda sık görülen, çocukları daha fazla etkileyen, altta yatan bir sebebe bağlı oluşan klinik durumdur. Erişkinde KBH'ye ilerleyebilir ve hatta ölümlere yol açabilir. Nefrotik sendromun yönetimi altta yatan sebebe bağlı olarak, tanı ve tedavide zorluklar içermektedir. Hastaların değerlendirilen laboratuvar bulgularının böbrek sonlanımı ve tedaviye yanıt açısından hekimine yön göstermesi hasta ve hekimin yararına yararlıdır.

Hiperürisemi; çeşitli hastalıklara bağlı olarak görülebilen bir laboratuvar bulgusu olmakla beraber, toplumda asemptomatik hiperürisemi oldukça sık görülmektedir. Bir çalışmada dünyada hiperürisemi sıklığı %20 olarak bildirilmektedir (1). Hiperürisemi erkeklerde daha sıktır. Hiperürisemili olguların çok büyük bir kısmının asemptomatik olduğu bilinmektedir. Hiperürisemi böbrek hastalıklarında ve kardiyovasküler hastalıklarda kötü sonlanım ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada, serum ürik asit düzeyinin KBH gelişmesine ve KBH'nin ilerlemesinde etkili olduğu, bununla beraber ürik asit düşürücü tedavinin KBH'nin ilerlemesini yavaşlattığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda hiperüriseminin renal hastalık için nedensel bir rol oynamadığı, ancak bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (2). KBH'lilerde hiperürisemi sıklığı açısından dünyanın farklı ülkelerinde farklı oranlar bildirilmekle beraber, Japonya genelinde yapılmış geniş çaplı (n:35,508) bir çalışmada KBH'li hastalarda hiperürisemi sıklığı % 26,5 olarak bulunmuştur (3). 2014 yılında Çin'de yapılan nefrotik sendromlu çocuklarda hiperürisemi sıklığını araştıran bir çalışmada ise hiperürisemi sıklığı %45 olarak bulunmuştur (4). Bizim çalışmamızda ise toplam 106 hastanın 54 (% 51)'ünde tanı anında hiperürisemi vardı.

Çin'de yapılan başka bir çalışmada; LN'i olan hastalardaki serum ürik asit düzeyi sınırları çalışmamızdaki gibi alınmış olup, 177 hastanın 77 (% 43,5) sinde hiperürisemi görülmüştür. Bu durumun sağ kalıma ve böbrek sonlanımına kötü yansıtıldığı belirtilmiştir (5).

Kore'de yapılan bir çalışmada ise MLH olgularında hiperürisemi sıklığı %35,6 olarak bulunmuş olup, MLH olgularında hiperürisemi varlığının son dönem böbrek yetmezliğine gidiş açısından risk faktörü olduğu görülmüştür (6). Bizim çalışmamızda ise hiperürisemi varlığıyla tedavi yanıtı arasında anlamlı

Tablo1. Primer ve sekonder nefrotik sendromlu hastaların böbrek sonlanım verileri

Klinik Durum	Primer Nefrotik Sendrom			Sekonder Nefrotik Sendrom		
	Yanıtız (n=29) Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Yanıtılı (n=48) Ortalama±SS/ Medyan (IQR)	p değeri	Progresif Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	Stabil Hst. Ortalama±SS / Medyan (IQR)	p değeri
Yaş (yıl)	53,3±17,0	47,4±15,2	0,120	51 (22)	34(16)	0,010
Cinsiyet (E/K)	20/9	21/27	0,032	17/7	5/0	0,296
Tanı Serum Kreatinin (mg/dl)	1,6 (0,96)	1,2 (0,82)	0,027	1,39 (1,26)	2,99 (6,92)	0,273
GFH (ml/dk/1.73 m ²)	46 (26)	64 (58)	0,092	48 (56)	47,5 (86)	0,811
Böbrek yetmezliği (yok/var)	12/17	29/19	0,105	11/13	2/3	1,000
Tanı Serum Albümin (g/dl)	2,7±0,6	2,6±0,7	0,417	2,3 (1,0)	2,95 (0,45)	0,229
Tanı LDL (mg/dl)	184 (150)	207 (108)	0,956	177 (54) (n=22)	126 (129)	0,142
Piyüri (yok/var)	23/6	29/19	0,086	18/6	4/1	1,000
Serum Ürik asit (mg/dl)	6,7±1,8	6,6±1,6	0,716	6,8 (2,42)	8,36 (2,3)	0,157
Kontrol İdrar proteinüri (mg/gün)	6535 (6965)	1474 (3008)	<0,0001	7090 (8388)	940 (4375)	0,042
2.Kontrol proteinüri (mg/gün)	3167 (5015)	254 (739)	<0,0001	5450 (5424)	196 (1305,5)	0,005
Kontrol Serum Albumin (mg/dl)	3,6±0,3	4,0±0,6	<0,0001	2,8 (1,6)	4,5 (0,4)	0,006
Kontrol serum Kreatinin (mg/dl)	1,5 (2,24)	0,93 (0,57)	0,003	2,0 (3,7)	4,28 (6,79)	0,904
Kontrol serum LDL (mg/dl)	157 (42) (n=16)	137 (38) (n=39)	0,133	140 (68)	127 (96)	0,752

bir ilişki bulunamadı, bu durum bizim hasta grubumuzun homojen olmamasından ve hem primer nefrotik sendrom hem de sekonder nefrotik sendrom hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanmış olabilir. Erişkin nefrotik sendromda primer, sekonder ve bunların alt gruplarında hiperürisemi ile böbrek sonlanımı arasındaki ilişkiyi inceleyecek geniş çaplı ve çok merkezli bir çalışmanın yapılması hastaların ve biz hekimlerin yararına olacağına düşünüyoruz.

Kontrol grubunun olmaması, olgu sayısının az olması, olguların tanı olarak homojen dağılmaması ve tek merkezli bir çalışma olması çalışmamızın kısıtlı yönleridir. Çalışmamızın güçlü yanı ise bu konuda ülkemizde ilk ve araştırdığımız kadarıyla dünyada bu konuda yapılmış az sayıda çalışmadan biri olmasıdır.

Sonuç

Hiperürisemi erişkin nefrotik sendromlu olguların yarısında görülmektedir. Bu durum böbrek yetmezliğinin şiddetiyle ilişkilidir. Aynı zamanda hiperürisemik olgularda steril piyüri daha fazlaydı. Bu durum bu olgularda böbrek yetmezliğinin şiddeti ile ilişkili olabilir. Bu konunun neden sonuç ilişkisini ortaya koymak için geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Yazarların tümü araştırmayı her aşamada desteklediklerini beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3136-41.
- 2.Desideri G , Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, R Pontremoli et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1295-306.
- 3.Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, Nagasu H, Matsushita K , Nangaku M et al. Prevalences of hyperuricemia and electrolyte abnormalities in patients with chronic kidney disease in Japan: A nation wide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoSOne.* 2020;15:e0240402.
- 4.Xiao H, Li Q, Wang F, Yao Y, Zhong X. Relationship between hyperuricemia and primary nephrotic syndrome in children. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2014;52:859-62.
- 5.Xie T, Chen M , Tang X, Yin H, Wang X, Li G et al. Hyperuricemia is an independent risk factor for renal pathological damage and poor prognosis in lupus nephritis patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016 Oct 28;41(10):1052-7.
- 6.Song SH, Oh TR, Choi HS, Kim CS, Ryu DR, Kim SG et al. Hyperuricemia is a risk factor for the progression to end-stage renal disease in minimal change disease. *Kidney Res Clin Pract.* 2021;40:411-8.



INSURE Uygulanan Preterm Bebeklerin İzleminde İki Farklı Non-invaziv Ventilasyon Yönteminin Etkinliğinin ve Komplikasyonlarının Karşılaştırılması

Comparison of Efficiency and Complications of Two Different Non-invasive Ventilation Methods of Preterm Babies Treated with

Buse Soysal¹, Senem Alkan Özdemir^{1,2,3}, Tülin Gökmen Yıldırım^{1,3}, Şebnem Çalkavur¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Respiratuar distres sendromu (RDS), preterm bebeklerde surfaktan eksikliği ve akciğer immatüresine bağlı gelişen solunum yetmezliğidir. Çalışmamızda; INSURE yöntemiyle surfaktan uygulanan pretermelerin iki farklı non-invaziv ventilasyon yöntemi ile izlemi sırasında kısa ve uzun dönem etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi yenidoğan yoğun bakım ünitesine RDS tanısıyla yatırılıp surfaktan verilen ve gebelik haftası <32 hafta ve/veya doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan pretermeler çalışmaya dahil edildi. Kapalı zarf usulüyle ventilasyon tipi senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV) ve nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) olarak randomize edildi. Birincil sonuçlar olarak reentübasyon, apne sıklığı, ek surfaktan gereksinimi, pnömotoraks / atelektazi gelişimi, gastrik rezidü varlığı kaydedildi. İkincil sonuçları hastaların kapiller kan gazlarındaki parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂), oksijen ihtiyacı ve komorbiditeleri oluşturdu.

Bulgular: Çalışmaya SNIPPV grubunda 15, NCPAP grubunda 20 bebek olmak üzere toplam 35 bebek katıldı. Reentübasyon oranı NCPAP grubunda %15, SNIPPV grubunda ise %13.3 iken, gastrik rezidü NCPAP grubunda %35 SNIPPV grubunda %26.6 idi. Karşılaştırılan diğer birincil sonuçlar arasında da anlamlı fark bulunamadı. Her iki grupta gelişen komorbiditeler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. SNIPPV grubunda 48. saatte pCO₂ düzeyi NCPAP grubundakilerden istatistiksel farka yol açacak şekilde

düşüktü (p<0.05). Oksijen gereksinimi SNIPPV grubunda 48. saatte daha düşüktü ve bu fark anlamlıydı (p<0.05) Her iki grupta da mortalite gözlenmedi.

Sonuç: Prematüre bebeklerde INSURE yöntemiyle surfaktan verilmesi sonrası SNIPPV grubunda NCPAP grubuna göre reentübasyon sıklığı ve 48. saatte oksijen gereksiniminin daha az olduğu, SNIPPV'nin beslenme intoleransı üzerine NCPAP'dan farklı bir negatif etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Prematürite; non-invaziv ventilasyon; respiratuar distres sendromu

Abstract

Aim: Respiratory distress syndrome (RDS) is a respiratory failure due to surfactant deficiency and lung immaturity in preterm infants. In our study; we aimed to compare the short-term and long-term effects during the follow-up of preterms who were administered surfactant with the INSURE method with two different non-invasive ventilation methods.

Material and Methods: Our study is a single-center, prospective, randomized controlled study conducted between January 2016 and December 2016. Preterms with a gestational age of <32 weeks and/or a birth weight of less than 1500 grams, who were admitted to the neonatal intensive care unit of Dr Behçet Uz Children's Hospital with the diagnosis of RDS and given surfactant, were included in the study. The ventilation type was randomized to synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) using the sealed envelope method.

Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO)'sinde, Sözlü Bildiri olarak 13 Nisan 2017 tarihinde Antalya, Türkiye'de sunulmuştur.

Sorumlu yazar: Dr. Buse Soysal
SBÜ, İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi H Blok, 3 kat, Yenidoğan yoğun bakım, İzmir, Türkiye
e-posta: buse.soysal.88@hotmail.com

Geliş Tarihi:05.06.2022
Kabul Tarihi:21.07.2022

Reintubation, apnea, additional surfactant requirement, development of pneumothorax/atelectasis, gastric residue were recorded as primary outcomes. The secondary results were partial pressure of carbon-dioxide (pCO₂) in the capillary blood gases of the patients, oxygen requirement and comorbidities.

Results: A total of 35 infants, 15 of whom were NIPPV and 20 were NCPAP, participated in the study. The re-intubation rate was 15% in the NCPAP group and 13.3% in the SNIPPV group, while the gastric residual was 35% in the NCPAP group and 26.6% in SNIPPV group. No significant difference was found between the other primary results compared. There was no statistically significant difference between comorbidities in both groups. The pCO₂ level at 48th hour in the SNIPPV group was lower than that in the NCPAP group, leading to a statistically significant difference (p<0.05). Oxygen requirement was lower in the SNIPPV group at 48th hour and this difference was significant (p<0.05). No mortality was observed in either group.

Conclusion: It has been shown that after the administration of surfactant with the INSURE method in premature infants, the frequency of reintubation and oxygen requirement at 48 hours were lower in the SNIPPV group compared to the NCPAP group, and that SNIPPV did not have a different negative effect on feeding intolerance than NCPAP.

Keywords: Prematurity; non-invasive ventilation; respiratory distress syndrome

Giriş

Respiratuar distres sendromu (RDS), prematüre doğan bebeklerde sık görülen surfaktan eksikliği ve akciğer immatüresine bağlı gelişen bir solunum yetmezliği tablosudur (1). Respiratuar distres sendromunda birincil neden surfaktan eksikliğidir ancak prematürelde göğüs duvarının aşırı esnek olması, azalmış intratorasik basınç, patent duktus arteriosus ve foramen ovaleden geçen kardiyovasküler şantların varlığı / yokluğu bu duruma katkıda bulunabilir (2). Bu etiyojilerin biri ya da birkaçının birlikteliği ilerleyici atelektaziye, etkili fonksiyonel rezidüel kapasite (FVR) oluşmamasına, alveolar kollapsa yol açar. Gelişen hipoksi neticesinde, tip II pnömositlerden yeterli yüzey aktif maddeyi oluşturan surfaktan salınımı engellenir ve klinik daha da derinleşir (2).

Respiratuar distres sendromunun yenidoğanlarda yönetimi ile ilgili Avrupa yönergeleri ve Türk Neonatoloji Derneği kılavuzları; erken surfaktan tedavisini ve nazal pozitif hava yolu basıncının sağlanmasını tedavide

anahtar rol olarak görmektedir (1-3).

Respiratuar distres sendromlu bebeklerde trakeal entübasyon, surfaktan uygulanması ve ardından ekstübasyon (INSURE) tekniği, hava yolunun invaziv mekanik ventilasyona uzun süre maruz kalması sırasında oluşacak olası hasarı azaltan daha fizyolojik bir metottur (4). Surfactan tedavisinin pulmoner stabilizasyon açısından non-invaziv modlarla birleştirilerek uygulanması; hospitalizasyon süresini, olası oksijen toksitelerine bağlı komorbiditeleri, hava kaçaklarını ve mortaliteyi azaltmıştır (5).

Non-invaziv ventilasyon tekniklerinden nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (NCPAP) kılavuzlarca önerilse de, senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (SNIPPV) kullanımındaki artış sağlık profesyonellerince bildirilmektedir (1,6). Reentübasyon oranları SNIPPV modunda daha az sıklıkta bildirilse de nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi komorbiditeler ve mortalite oranlarında çelişkili sonuçlar mevcuttur (6).

Çalışmamızda; INSURE yöntemi uygulanan prematüre bebeklerin iki farklı non-invaziv ventilasyon yöntemi (SNIPPV ve NCPAP) ile izlemi sırasında kısa ve uzun dönem prognozlar üzerine etkilerin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında yapılan tek merkezli, prospektif, randomize kontrollü bir araştırmadır. Çalışmamızın protokolü SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (kayıt no: 2016/81). Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapılmıştır ve dâhil edilen tüm katılımcıların ebeveynlerinden/yasal vasilerinden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmaya; <32 gestasyonel hafta (240/7 -31 6/7) ve/veya doğum ağırlığı <1500 gram altında olup RDS açısından Silverman Anderson skoru>3 olarak tanımlanan, yaşamın ilk altı saati içinde ünitemize kabulü yapılan yenidoğanların dahil edilmesi planlandı. Çalışmadan; RDS tanı kriterlerine uymayanlar, doğum salonunda kardiyopulmoner stabilizasyon için uzun süreli entübasyon gereksinimi gelişenler, majör konjenital anomali/metabolik hastalığı olanlar, APGAR skoru beşinci ve/veya onuncu dakika beşin altı olup hipoksi kriterlerine uyanlar, postnatal ilk 6 saatte yenidoğan yoğun bakıma kabulü yapılamayanlar, erken neonatal sepsis kriterlerine uyanlar dışlandı (1, 3, 7-9). Yenidoğanların yoğun bakıma yatışı sırasında ailelerinden onam alındı, tıbbi öyküleri anamnez formlarına ve elektronik tıbbi kayıt sistemine kaydedildi.

Demografik verilerinden; gestasyonel hafta, cinsiyet, doğum ağırlığı, antenatal steroid kullanıp kullanılmadığı, doğum şekli, erken membran rüptürü (EMR) olup olmadığı, varsa maternal hastalıklardan preeklampsi ve diyabet not edildi.

Doğum salonunda solunum desteği ihtiyacı olan bebekler, Türk Neonatoloji Derneği'nin Doğum Salonu Yönetimi Rehberine uygun şekilde stabilize edilerek ünitemize transport edildi (10). Kabulü yapılan bebeklerde; hemodinamik instabilite oluşmaması, sekonder enfeksiyon, komorbidite gelişmemesi açısından deneyimli sağlık personeli tarafından vital bulguları alındı, ünite prosedürlerine uygun kan tetkikleri ve akciğer grafisi planlandı. Tüm hastalara kafein yüklemesi uygun dozda yapılarak idame tedavi uygulandı.

Respiratuar distres sendromu tanısı konulan (evre 3 ve üzeri ciddi RDS) bebeklere ekzojen surfaktan uygulaması poraktant alfa (Curosurf; Chiesi Farmaceutici, Parma, İtalya) ile 200 mg/kg dozda, 5 mL'lik enjektöre çekilerek, endotrakeal tüpün boyutuna uygun olarak kısaltılmış 6 frenç (F) esnek ve steril olarak açılmış olan nazogastrik tüp yardımıyla deneyimli personel tarafından, entübasyon yapıldıktan sonra uygulandı (1, 3, 11). Surfaktan 30-60 saniyede ve tüm dozun tek seferde verilmesi şeklinde yapıldı. İşlemin ardından 1 mL hava nazogastrik tüp çekilmeden hemen verildi. Hastanın desatürasyon ataklarını önlemek ve surfaktanın daha homojen dağılımını sağlamak amacıyla surfaktan verildikten sonra 10 kez kendi şişen balon yardımı ile pozitif basınçlı ventilasyon uygulandı.

Surfaktan verilmesi sonrası çalışma onamı alınan bebekler kapalı zarf usulü randomizasyon yöntemi ile SNIPPV veya NCPAP modunda ekstübe edilerek ventile edildiler. Non-invaziv solunum desteği SLE 5000 ventilatörün SNIPPV veya CPAP moduyla yapıldı. Ara yüz olarak bütün hastalara biasa yol açmaması açısından Fisher Paykel marka binazal prong kullanıldı. SNIPPV moduna alınan bebeklerin pozitif inspirasyon basıncı (PIP) değeri entübe iken izlenecekleri PIP değerinin 2 cmH₂O üzerinde olacak şekilde yaklaşık 15-25 cmH₂O ,pozitif ekspirasyon sonu basıncı (PEEP) değeri 6 cmH₂O, frekans 40-60/dk, inspirasyon zamanı (İT) 0.30-0.40 sn, akım 6-10 L/dk olarak ayarlanırken, CPAP değeri 6 cmH₂O olarak alındı (11). İnspire edilen fraksiyonel oksijen (FIO₂) miktarı her iki non-invaziv ventilasyon modunda da %40 ile başlandı ve hedef oksijen satürasyon değerine (%89-%94) göre kademeli olarak azaltıldı (11).

Katılımcıların kan gazları ünitemizin protokollerine uygun şekilde ve hastanın ihtiyacına göre belli aralıklarla takip edildi. Bununla birlikte her iki gruptaki hastaların surfaktan tedavisi sonrası 2.,12.,24. ve 48. saatte

kapiller kan gazı parametrelerindeki parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) değerleri not edildi. Kan gazının değerlendirildiği saatlerde eş zamanlı olarak her iki gruptaki FiO₂ kaydedildi.

Surfaktan sonrası 6. ve/veya 12. saatte kontrol akciğer grafileri çekilerek ek surfaktan gereksinimi olup olmadığı, pnömotoraks, atelektazi açısından komplikasyon gelişip gelişmediği not edildi. Ek olarak her iki grupta da apne gelişip gelişmediği, nazal hasarlanma derecesi (0=normal, 1=kızarıklık, 2=kanama/ülserasyon/kabuklanma, 3=cildin abrazyonu), gastrik rezidü gelişip gelişmediği (bir önceki beslenmenin >%30 ise anlamlı kabul edildi) kaydedildi (12,13). Nazal hasarlanma derecesi her iki burun deliği için belirlenen şekilde günlük olarak değerlendirildi ve not edildi.

İzlemde hastaların non-invaziv solunum desteği ve/veya ek surfaktan gereksinimlerine rağmen interkostal, supraklavikuler, suprasternal, subkostal çekilmelerinin olması, solunum sayısının >70/dk, siyanoz ve apne (saatte 4'ten fazla ve/veya 1 defa pozitif basınçlı ventilasyon gerektiren) gelişmesi, kapiller kan gazında pH <7,20, pCO₂ >65 mm/Hg ve/veya parsiyel oksijen basıncı (PO₂) <50 mm/Hg, FiO₂ >%40 olmasına rağmen hedef oksijen satürasyonuna ulaşılabilmesi halinde invaziv ventilasyona geçilmesi planlandı (11). Katılımcıların ilk 72 saat içerisinde entübe olması uygulanmış olan prosedürde başarısızlık olarak atfedildi (11).

Çalışmada her iki gruptaki hastaların ilk 72 saat içinde entübe olması, apne gelişmesi, ek surfaktan gereksinimi, pnömotoraks/atelektazi gelişimi, gastrik rezidü oluşması birincil sonuçlar olarak değerlendirildi. Hastaların uzun dönem komorbiditeleri ve prognostik faktörleri; evre 2 ve ileri düzey tedavi gerektiren prematüre retinopatisi (ROP), ileri evre intraventriküler kanama (İVK) (evre 3 ve üzeri), hemodinamik anlamlı patent duktus arteriozus (hsPDA), evre 2 ve üzeri nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD) (herhangi bir evrede), total enteral beslenmeye geçiş zamanı (gün), taburculuk esnasındaki vücut ağırlığı ve mortalite verileri olarak değerlendirildi, ikincil sonuçlar olarak kaydedildi (14-18).

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin analizinde SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, Amerika Birleşik Devletleri) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk ve Shapiro-Francia testi ile, varyans homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Nicel verilere göre ikiden fazla grubu karşılaştırmak için One-Way Anova (Robust Test: Brown-Forsythe) testi ve Kruskal-Wallis H Testleri, Post Hoc analizi için Dunn's Testi ve Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında

Fisher-Freeman-Holton testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiş ve karşılaştırılarak Bonferroni düzeltilmiş p-değeri sonuçlarına göre ifade edilmiştir. Kantitatif değişkenler tablolarda ± standart sapma (SD) anlamındadır ve median (minimum/maksimum), kategorik değişkenler ise n (%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelendi ve p değeri 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma süresince yenidoğan yoğun bakım ünitesine <32 gestasyonel hafta ve/veya <1500 gram olan 147 bebek kabul edildi. Otuz bebeğin surfaktan gereksinimi gelişmezken, aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) 17 bebeğin doğum odasında kardiy-respiratuar problemlerin eşlik etmesi sebebiyle invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı devam ettiğinden çalışmaya dahil edilemedi. Altmış beş bebeğin ise yenidoğan yoğun bakımımıza kabulü postnatal ilk 6 saatten sonra yapıldığından çalışma dışı bırakıldı.

Geriye kalan 35 bebek ile örneklem kümesi oluşturuldu. Buna göre yoğun bakımımıza interne edilen prematür bebeklerin %23,8'i surfaktan tedavisi aldı.

Katılımcıların %42,8 (15/35) SNIPPV modunda, %57,2 (20/35) NCPAP modunda ventile edildi.

Her iki gruptaki katılımcıların demografik özellikleri ; gestasyonel hafta, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, antenatal steroid alıp almama, erken membran rüptürü gelişip gelişmemesi, annede preeklampsi/diyabet varlığı, ciddi RDS varlığı karşılaştırıldı. Her iki grubun karşılaştırılan demografik verileri arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut değildi (p>0.05). Katılımcılara ait demografik veriler Tablo 1'de özetlendi.

Tablo 1. Katılımcıların demografik özellikleri

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
Gestasyonel hafta , (hafta)*	28.8±2.4	28.8±2.2	0.93
Doğum ağırlığı, (gram)*	1208 ± 317	1194 ± 304	0.90
Erkek cinsiyet, n, (%)	6(40)	11(55)	0.38
Sezeryan doğum, n, (%)	10(66.6)	17(85)	0.20
Antenatal steroid, n, (%)	3(20)	6(30)	0.50
Annede diyabet varlığı, n, (%)	1(6.6)	1(5)	0.68
Annede preeklampsi varlığı, n, (%)	2(13.3)	7(35)	0.14
Erken membran rüptürü, n, (%)	3(20)	2(10)	0.40
Ciddi RDS varlığı, n, (%)	9(60)	5(25)	0.03

*ortalama±SD olarak verilmiştir. RDS: Respiratuar distres sendromu. SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin birincil sonuçları karşılaştırıldı. NCPAP grubunda ilk 72 saat içinde entübasyon ve ek surfaktan gereksinimi oranları %15 iken, SNIPPV grubunda bu oranlar %13,3'dü, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05) Apne gelişimi her iki grupta aynı orandaydı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve (%20), anlamlı bulunmadı (p>0,05). SNIPPV grubundaki bir hastada pnömotoraks gelişti, NCPAP grubundaysa hava kaçağı sendromu mevcut değildi (p>0,05). NCPAP grubunda %10 (2/20) oranında akciğer grafisinde atelektazi gözlenirken, bu oran SNIPPV ile ventile edilen bebeklerde %6,6 (1/15) idi, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Gastrik rezidü NCPAP grubunda %35 (7/20) oranında saptanırken, SNIPPV grubundaki katılımcılarda %26,6 (4/15) idi, anlamlı bulunmadı (p>0,05). Katılımcılara ait birincil sonuçlar Tablo 2'de özetlendi.

Tablo 2. SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklere ait birincil sonuçlar

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
Entübasyon <72 saat, n,(%)	2(13.3)	3(15)	0,41
Ek surfaktan gereksinimi, n,(%)	3(20)	4(20)	0,66
Pnömotoraks, n,(%)	1(6.6)	0(0)	0,48
Atelektazi, n,(%)	1(6.6)	2(10)	1,00
Gastrik rezidü, n,(%)	4(26.6)	7(35)	0,59

SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

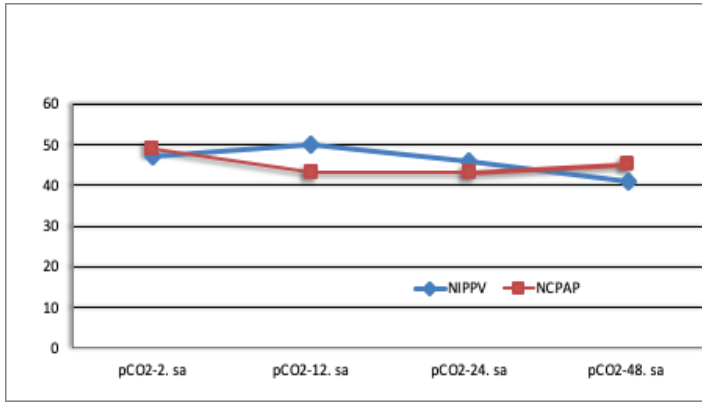
Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP tedavisi alan bebeklerin ikincil sonuçları karşılaştırıldı. SNIPPV grubunda ROP (%20'ye karşı %5), İVK (%13.3'e karşı %5) ve BPD (%20'ye karşı %15) NCPAP grubundaki katılımcılara oranla daha fazlaydı, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). NCPAP grubundaki bebeklerde hspDA (%35) SNIPPV ile ventile edilenlerden (%26,6) daha fazla sıklıkta gözlemlendi, ancak anlamlı değildi (p>0,05). NEK, her iki grupta da hiçbir hastada gözlenmedi. SNIPPV grubunda total enteral beslenmeye geçiş zamanı ve taburculuk esnasında vücut ağırlığı CPAP grubuna göre daha fazlayken, bu farklar anlamlı bulunmadı (p>0,05). Nazal hasarlanma SNIPPV grubunda %33,3 (5/15) iken, NCPAP grubunda bu oran %15(3/20) idi, anlamlı değildi (p>0,05). Her iki grupta da mortalite mevcut değildi. Katılımcılara ait ikincil sonuçlar Tablo 3'de özetlendi.

Tablo 3. SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklere ait ikincil sonuçlar

	SNIPPV (n=15)	NCPAP (n=20)	p değeri
ROP, n(%)	3(20)	1(5)	0,16
İVK, #()	2(13.3)	1(5)	0,38
hspDA, n(%)	4(26.6)	7(35)	0,59
NEK, n(%)	0	0	NS
BPD, n(%)	3(20)	3(15)	0,60
Nazal hasarlanma, n(%)	5(33.3)	3(15)	0,20
Total enteral beslenmeye geçiş zamanı, (gün)	17.4±7.4	15.8±5.8	0,02
Taburculuk esnasında vücut ağırlığı (gr)	2083 ± 163	1998 ± 198	0,18
Mortalite, n	0	0	NS

ROP: Prematüre retinopatisi, İVK: İntraventricüler kanama, hspDA: Hemodinamik anlamlı patent ductus arteriosus, NEK: Nekrotizan enterokolit, BPD: Bronkopulmoner displazi, SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değerlerinin değişimi postnatal 2., 12., 24. ve 48. saatte karşılaştırıldı. SNIPPV modu ile ventile edilen bebeklerin pCO₂ değerleri 12. saatte artış gösterirken, NCPAP katılımcılarında pCO₂ değerlerinde düşüş gözlemlendi, ancak fark anlamlı değildi ($p>0,05$). SNIPPV grubundaki hastaların 24. saat pCO₂ değerlerinde belirgin düşme saptandı, NCPAP ile ventile edilen bebeklerde pCO₂'de değişim gözlemlenmedi, fark anlamlı değildi ($p>0,05$). SNIPPV grubundaki infantlarda 48. saatte pCO₂ düzeyi 42,3 mmHg iken NCPAP grubundakilerde 48,1 mmHg idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değişimi Şekil 1'de gösterildi.



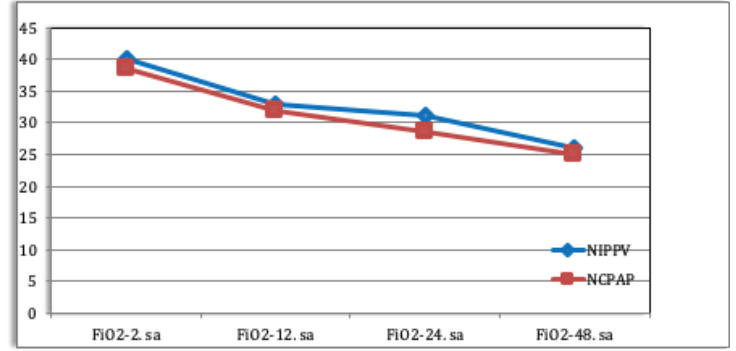
Şekil 1. NIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin saatler içinde kapiller kan gazlarındaki pCO₂ değişimi

Dikey sütun, pCO₂ değerlerindeki değişimi göstermektedir, dikey sütun birimi mmHg'dir. Yatay sütun, saatleri ifade etmektedir. pCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı

Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin hedef saturasyona göre oksijen gereksinimleri postnatal 2., 12., 24. ve 48. saatte karşılaştırıldı. Her iki ventilasyon grubundaki katılımcıların 2., 12. ve 24. saat oksijen gereksinimleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Oksijen gereksinimi 48. saatte SNIPPV ile ventile edilen bebeklerde %26,1 iken, NCPAP katılımcılarında %33,3'dü, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). SNIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerin hedef saturasyona göre oksijen gereksinimleri Şekil 2'de gösterildi.

Tartışma

Respiratuar distres sendromunun patofizyolojisindeki esas tetiği çeken mekanizmanın yüzey aktif madde eksikliğinden kaynaklandığının bilinmesiyle birlikte, tedavide surfaktan köşetaşı olmuştur. Bununla birlikte non-invaziv mekanik ventilasyonun doğum salonundan



Şekil 2. NIPPV ve NCPAP modunda ventile edilen bebeklerde hedef saturasyona göre saatler içindeki oksijen gereksinimleri

Dikey sütun, hedef saturasyona göre oksijen gereksinimlerindeki değişimi yüzde olarak göstermektedir. Yatay sütun, saatleri ifade etmektedir. SNIPPV: Senkronize nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, NCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı, FiO₂: Fraksiyonel oksijen

itibaren uygulanabilmesi alveolar kollapsı önleyerek tedavide optimal sonuçların elde edilmesinde büyük önem taşımaktadır (19).

Çalışmamızda non-invaziv ventilasyon tekniklerinden SNIPPV ve NCPAP modlarının RDS'yi tedavi ederken pulmoner dinamiklere etkilerini, ROP, NEK, İVK, BPD gibi komorbiditelere ve mortaliteye etkisini; aşırı düşük doğum ağırlıklı popülasyonda değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız Ege Bölgesi'nin en büyük dördüncü basamak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yürütülmekle beraber, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan, surfaktan verilme endikasyonu olan bebeklerin yüzdesi (%23,8) düşüktür. Aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklere surfaktan tedavisi sonrası non-invaziv mekanik ventilasyon uygulamalarının kombinasyonunun değerlendirildiği çok merkezli meta-analizlerdeyse bu oran %46 ile %50 arasında bulunmuştur (20,21). Bununla ilgili olarak prenatal takip/tedavi konusunda gelişmelerin artması, oksijen gereksinimlerinin yakın izlemi, sağlık profesyonellerinin invaziv uygulamalardan kaçınma duyarlılığı olarak düşünebiliriz (22).

INSURE yöntemi ilk olarak ADDA'lı bebeklerde Verder ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (23). Surfaktan tedavisi sonrası NCPAP modunun kullanılması prematüre bebeklerde oksijenasyonda hızlı düzelme ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan toplam gün sayısında azalma sağlamıştır, ancak hava yolundaki travmalar dikkat çekici bulunmuştur ve bu uygulamanın uzun dönem morbiditelerin sonuçlarına herhangi bir etkisi saptanamamıştır (24).

Preterm doğumların önlemesine yönelik antenatal steroidler, tokolitik tedaviler RDS tedavisinde ilk basamağı oluşturur. Prematür doğum gerçekleşiyse

doğum salonunda surfaktanın olabildiğince erken verilmesi ve ardından tedavi sonrası bebeğin spontan solunumu olması halinde non-invaziv mekanik ventilasyon yöntemlerinin (NCPAP, SNIPPV) etkin kullanımı pulmoner dinamikleri iyileştirir (25). INSURE yönteminin bu bağlamda ilk çalışmalara kıyasla BPD oranlarını azaltabileceği kanıtlanmıştır (25). Çalışmamızda hastalara surfaktan INSURE yöntemiyle verilmiş ve 2 farklı noninvaziv mekanik ventilasyon yöntemi kullanılmıştır. İkincil sonuçlar açısından her iki grupta da farklılık gözlenmemekle birlikte, eğer vaka sayısı daha yüksek olsaydı, INSURE sonrası tüm non-invaziv ventilasyon modlarındaki komorbiditelerde belirgin iyileşmeler olabileceği kanaatindeyiz (25).

NCPAP'ın preterm bebeklerde non-invaziv solunum desteğinin etkin bir modu olduğu kanıtlanmıştır (26). Bununla birlikte SNIPPV'nin de ekstübasyon sonrası mod olarak kullandığında reentübasyon oranlarını NCPAP'a kıyasla daha fazla sıklıkta önleyebildiği bilinmektedir. Birincil mod olarak non-invaziv ventilasyon tercihinde klinisyenler tarafından NIPPV'nin kullandığı üniteler olsa da optimal modun hangisi olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir. (1,19,26). INSURE sonrası tedavi başarısızlığının değerlendirildiği bir çalışmada SNIPPV moduyla ventile edilen bebeklerin 48. saat oksijen gereksinimleri daha düşük saptanmıştır (27). Aynı çalışmada SNIPPV ile INSURE sonrası ventile edilen bebeklerde daha düşük kronik akciğer hastalığı saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (27). Çalışmamızda da ek surfaktan gereksinimi, reentübasyon, apne gelişimi açısından her iki grup arasında fark bulunmamakla birlikte, 48. saat oksijen gereksinimi SNIPPV modla ventile edilen bebeklerde anlamlı derecede daha düşüktür. Bunun sebebini SNIPPV'nin NCPAP moduna kıyasla rölatif tidal volüm sağlaması ve senkronize soluklar üzerine eklenen basınçlarla daha fizyolojik bir solunum desteği sağlaması olarak görebiliriz (19,27).

Klinisyenlerce NCPAP modu gastrointestinal komplikasyonlardan kaçınmak adına SNIPPV'ye kıyasla tercih edilebilmektedir. Preterm popülasyonda SNIPPV'nin NCPAP moduna göre gastrointestinal komplikasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, korkulan aksine ciddi farklılıklar saptanmamıştır (28). Çalışmamızda da SNIPPV ve NCPAP gruplarında evre 2 ve üzeri NEK hiç saptanmazken; ilginç bir şekilde NCPAP moduyla ventile edilen bebeklerde gastrik rezidü daha fazla saptanmıştır. Bunun sebebini kullandığımız SNIPPV modunun senkronize olmasına bağlayabiliriz.

Pretermelerde non-invaziv ventilasyon modlarının kısa ve uzun dönem sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada nazal hasarlanma SNIPPV grubunda NCPAP grubuna göre daha yüksek oranda saptanmıştır (29).

Bununla birlikte SNIPPV grubunda anlamlı nazal hasarlanmaya rağmen; çalışmamıza benzer şekilde İVK, NEK, abdominal distansiyonu, hava kaçağı sendromları ve mortalitede anlamlı fark saptanmamıştır (29). Non-invaziv ventilasyon modlarının karşılaştırıldığı bir başka meta-analizdeyse çalışmamıza benzer şekilde SNIPPV ile ventile edilen preterm bebeklerin total beslenmeye geçiş süresi daha kısa, taburculuk kiloları anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (30).

Çalışmamızın kısıtlılıkları, küçük bir örneklem kümesinde tek merkezli olması, BPD ve ROP etiolojisinin esasen multifaktöriyel olup sadece non-invaziv ventilasyon modlarıyla solutulma farklılıkları baz alınarak değerlendirilmesidir.

Sonuç olarak; farklı noninvaziv ventilasyon modlarının kullanmasındaki amaç invaziv işlemlerin komplikasyonlarından kaçınarak akciğer dinamiklerine erken stabilite sağlamak, gereksiz baro/volütravmayı önleyerek oksijen toksitesini minimum düzeye indirmektedir. Oksijen toksitesinden bu şekilde kaçınılması; prematürelere korkulu rüyası olan komorbiditelerden korunmayı sağlayabilir. Optimum noninvaziv modunu önermek için halen çalışmalar sürmekle birlikte bu konuda halen yeterli kanıt ulaşılamamıştır. Gelecekte daha büyük randomize kontrollü çalışmaların bu konudaki birçok bilinmeyene fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

S.A.Ö, S.Ç ve T.G.Y. materyal hazırlama, veri toplama ve analiz çalışmaları, BS. makalenin ilk taslağı aşamasında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome - 2019 update. *Neonatology* 2019;115:432-50.
2. Gomella TL, Eyal FG, Bany-Mohammed F. Gomella Neonatoloji. Tedavi, Girişimsel İşlemler, Sık Karşılaşılan Sorunlar, Hastalıklar ve İlaçlar, Uluslararası Baskı, Sekizinci Baskı, Yenidoğan Hastalıklarına Genel Bakış. *Respiratuvar Distres Sendromu*, Bölüm 6:117: sayfa 1043-1045.
3. Ozkan H, Erdev O, Kanmaz Kutman HG. Turkish Neonatal Society guideline on the management of respiratory distress syndrome and surfactant treatment. *Turk Pediatri Ars* 2018; 53:45-54.
4. Azzabi O, Selmi I, Bellali H, Siala N, Dridi Y, Fetni I et al. Intubation-surfactant-extubation strategy in a medical resource-limited department: a prospective

- study. *J Trop Pediatr*. 2016;62:169-70.
5. Jena SR, Bains HS, Pandita A, Verma A, Gupta V, Kallem VR et al. Surfactant therapy in premature babies: SurE or InSurE. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1747-52.
 6. Behnke J, Lemyre B, Czernik C, Zimmer KP, Ehrhardt H, Waitz M. Non-Invasive Ventilation in Neonatology. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:177-83.
 7. Zhao YH, Liu YJ, Zhao XL, Chen WC, Zhou YC. Application of two noninvasive scores in predicting the risk of respiratory failure in full-term neonates: a comparative analysis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2022;24:423-7.
 8. Akisu M, Kumral A, Canpolat FE. Turkish Neonatal Society Guideline on neonatal encephalopathy. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:S32-S44.
 9. Goldstein B, Giroir B, Randolph A, International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:2-8.
 10. Oygur N, Onal EE, Zenciroglu A. Turkish Neonatal Society national guideline for the delivery room management. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:3-17.
 11. Goldsmith J, P Karotkin E, Keszler M, Assisted Ventilation of the Neonate: Evidence-Based Approach to Newborn Respiratory Care Sixtyh Edition, Philadelphia, United States, Elsevier- Health Science Division, Oxygen therapy and respiratory support, 2017;15:146-48.
 12. Camillo Ribeiro DF, Barros FS, Fernandes BL, Nakato AM, Nohama P. Hydrocolloid versus silicone gel for the prevention of nasal injury in newborns submitted to noninvasive ventilation: a randomized clinical trial. *Heliyon*. 2020;6:e04366.
 13. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* 2013;89:13-20.
 14. Koc E, Bas AY, Ozdek S, Ovalı F, Basmak H. Turkish Neonatal and Turkish Ophthalmology Societies consensus guideline on the retinopathy of prematurity. *Turk Pediatri Ars* 2018;53:151-60.
 15. Ozek E, Kersin SG. Intraventricular hemorrhage in preterm babies. *Turk Pediatri Ars*. 2020;55:215–21.
 16. Koksall N, Aygun C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:76-87.
 17. Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Rev* 2017;38:552-9.
 18. Arsan S, Korkmaz A, Oguz S. Turkish Neonatal Society guideline on prevention and management of bronchopulmonary. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53:138-50.
 19. Blennow M, Bohlin K. Surfactant and noninvasive ventilation. *Neonatology* 2015;107:330-6.
 20. Dunn MS, Kaempf J, De Klerk A, De Klerk R, Reilly M, Howard D et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. 2011;128:e1069-76.
 21. Wiingreen R, Greisen G, Ebbesen F, Petersen JP, Zachariassen G, Henriksen TB et al. Surfactant need by gestation for very preterm babies initiated on early nasal CPAP: a Danish observational multicentre study of 6,628 infants born 2000-2013. *Neonatology* 2017;111:331-6.
 22. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. *Am Fam Physician*. 2015;92:994-1002.
 23. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331:1051-5.
 24. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103:E24.
 25. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:CD003063.
 26. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F17-F23.
 27. Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP: what is the evidence in 2013. *Neonatology* 2013;104:203-9.
 28. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212.
 29. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr*. 2013;162:949-54.e1.
 30. Oktem A, Yigit S, Celik HT, Yurdakok M. Comparison of four different non-invasive respiratory support techniques as primary respiratory support in preterm infants. *Turk J Pediatr*. 2021;63:23-30.

Lower Extremity Reconstruction: 5 Years of Clinical Experience

Alt ekstremitenin Rekonstruksiyonu; 5 Yıllık Klinik Deneyimimiz

Soysal Bas¹, Sabri Ozturk¹, Hatice Aylin Akbulut², Cagatay Oner³

¹University of Health Sciences Turkey, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Istanbul, Turkey

²University of Health Sciences Turkey, Ankara Training and Research Hospital, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Ankara, Turkey

³Sirnak State Hospital Turkey, Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Sirnak, Turkey

Abstract

Aim: Management of lower extremity soft tissue defects, which are encountered due to many reasons is quite difficult. The use of the reconstructive ladder and elevator directs to the appropriate reconstruction method for these defects.

Materials and methods: We retrospectively evaluated 162 patients with lower extremity defects treated in our clinic between 2014 and 2019. The patients were evaluated according to age, gender, accompanying morbidity factors, defect location, etiology, reconstruction method, complication and secondary reconstruction methods.

Results: Of the patients 48 were female and 114 were male. The age range was between 5 and 91. The most common etiology of the defects was trauma. The most common defect site was in foot and leg. The most commonly preferred reconstruction method was skin grafts, followed by free flaps. The failure rate of all reconstructions was 11%.

Conclusion: Reconstruction of lower extremity defects with free or perforator flaps is a reliable and effective method.

Keywords: Lower extremity reconstruction; free flap; perforator flap

Öz

Amaç: Birçok nedene bağlı olarak karşılaşılan alt ekstremitte yumuşak doku defektlerinin tedavisi oldukça zordur. Rekonstrüksiyon merdiveni ve asansörünün kullanımı defektin yerine uygun rekonstrüksiyon yöntemine yönlendirir.

Gereç ve yöntemler: Kliniğimizde 2014-2019 yılları arasında tedavi edilen 162 alt ekstremitte defektli hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar yaş, cinsiyet, eşlik eden morbidite faktörleri, defekt yerleşim yeri, etiyoloji, rekonstrüksiyon yöntemi, komplikasyon ve ikincil rekonstrüksiyon yöntemlerine göre karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların 48'i kadın, 114'ü erkekti. Yaş aralığı 5 ile 91 arasındaydı. Defektlerin en sık etiyolojisi travmaydı. En sık görülen defekt bölgesi ayak ve bacakta idi. En sık tercih edilen rekonstrüksiyon yöntemi cilt greftleri idi, bunu serbest flepler izliyordu. Tüm onarımların başarısızlık oranı %11 olarak izlendi.

Sonuç: Alt ekstremitte defektlerinin serbest veya perforator flep ile rekonstrüksiyonu güvenilir ve etkili bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Alt ekstremitte rekonstrüksiyonu; serbest flep; perforatör flep

Introduction

Lower extremity defects' etiology includes many factors such as trauma, malignancy, osteomyelitis, soft tissue infection, vasculopathy, diabetes and burn. It requires a multidisciplinary approach due to accompanying osseous pathologies, metabolic problems or infectious factors. The ultimate goals in defect repair are ambulation, restoration of motor-sensory functions, optimal aesthetic appearance, and prevention of infection that may develop due to open wounds. While choosing the reconstruction method, general condition of the patient, comorbidities, location of the defect, presence of accompanying bone defect or infection should be considered. If a flap is planned, the suitability of the donor site should be considered as well (1,2).

One of the main causes of complicated wound formation is trauma. There are studies showing that the complication rate is higher in trauma-induced reconstructions (3,4) The location of the defect creates also some obstacles in terms of repair. In particular, presence of thin skin on the distal legs and feet, and presence of thin subcutaneous tissue reduce repair options. In addition, causes such as terminal artery vascularization, venous return which is positional relatively difficult, and body weight bearing complicate the repair.

Recent studies have shown that there is no significant difference between fasciocutaneous flaps and muscular flaps in terms of preventing infection and filling dead space (4-6). With continued improvement in microsurgical techniques and equipments, free fasciocutaneous or musculocutaneous tissue transfers have become more feasible (6). There are studies showing that, a free flap with perfusion problem decreases in patients undergoing revision surgery within 48 hours (5). In postoperative period, care should be taken in terms of coagulopathic conditions that may lead to hematoma or bleeding in order to reduce complications, especially in the lower extremities (6).

In the last two decades, with a better understanding of vascular physiology and technical developments, perforator flaps have become a popular reconstruction method for lower extremity defects (4). It causes minimal donor site morbidity, due to the preservation of deep fascia and underlying structures. The main advantages of this method are: It can be performed in a single stage; does not require intraoperative position change; supports bone healing and can be easily reexplored for secondary procedures (7). Despite all these improvements, repair of lower extremity defects still poses a challenge for reconstruction surgeons.

The aim of this study is to transfer our clinical experience in the light of all this information and developments in lower extremity reconstruction cases in the last five years.

Material and Methods

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Institutional review board approval (University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Ethical Committee for Clinical Research, no.2674) was obtained prior to conducting this prospective study. Patients who were hospitalized for lower extremity defects and reconstructed in the plastic and reconstructive surgery clinic between January 2014 and December 2019 were included in this study. The patients were evaluated according to age, gender, comorbidities, defect location, etiology, reconstruction method, complication and secondary reconstruction methods. Fasciotomy defects, amputation cases, and primary sutured lesion excision cases were excluded from this study.

Serial debridement and if necessary, negative pressure wound closure (NPWT) treatment were applied to dirty wounds before the closure operation. In order to evaluate distant spread in malignancy cases, scans were made with whole body imaging methods, and reconstruction was performed in patients without distant metastasis. In the presence of lymph node metastasis, regional lymph node dissection was performed.

The reconstruction method to be preferred in lower extremity reconstruction was determined according to the location and characteristics of the defect area (Figure 1).

While skin grafting is generally preferred in cases with only skin defects, many elements of the reconstructive ladder, from local flaps to free flaps, are used in composite defects with vital structures or plate-screw exposure. In the reconstruction with free flap, the patient's accompanying chronic diseases and comorbidities such as diabetes and hypertension, as well as arterial and venous insufficiency in the donor and recipient areas were taken into account. Preoperative vascular status was evaluated with either contrast-enhanced computed angiography or lower extremity Doppler ultrasound. In cases where free flap reconstruction was not preferred; local flaps, muscle flaps, perforator flaps or skin grafts were preferred. In perforator flap choice, the presence of a suitable perforator was evaluated in addition to flap geometry. Before the operation, the perforators were determined with a handheld doppler

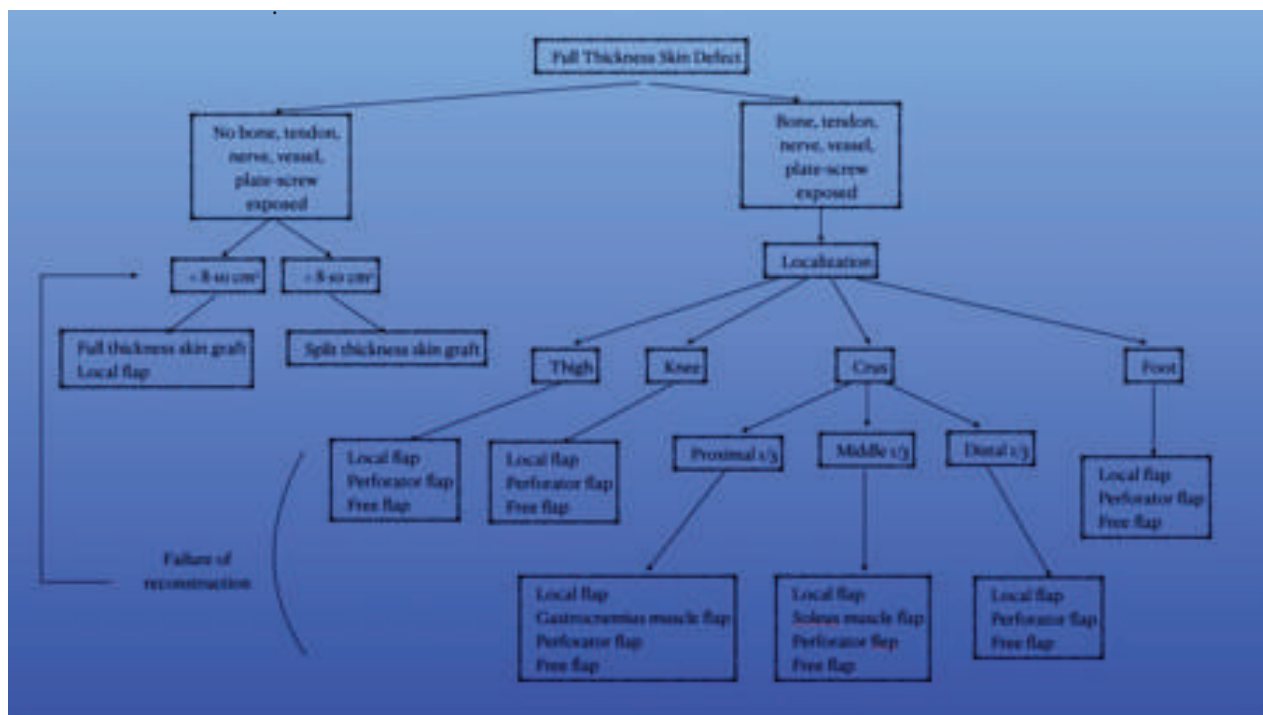


Figure 1. The preferred reconstruction algorithm for lower extremity reconstruction.

Results

A total of 162 patients, 48 women (29.6%) and 114 men (70%), were included in this study. The mean age of the patients was 48.1 (range: 5-91). Defect etiologies included trauma (56%), diabetes mellitus (14%), infection (9%), vascular insufficiency (8%), tumor (7%), burn (3%), hidradenitis suppurativa (0.6%). Defect localization was observed equally on the right and left side (47.5% and 47.5%), 5% of the defects were bilateral. 41% of the defects were located in the foot, 41% in the crus, 13% in the thigh and 4% in the knee (Table 1). Skin grafts accounted for the majority (52%) of the reconstruction (Table 2).

Table 1. Demographic characteristics of patients

	Sample Size	Percentage
Age		
<19	16	9,8
20-45	53	32,7
>45	93	57,4
Gender		
Female	48	29,6
Male	114	70,3
Etiologies		
Post-traumatic	92	56,7
Diabetes	23	14,1
Infectious	15	9,2
Vascular Insufficiency	13	8,0
Oncologic resection	12	7,4
Burn injury	6	3,7
Hidradenitis suppurativa	1	0,6
Location of Defects		
Thigh	22	13,5
Knee	7	4,3
Leg	68	41,9
Foot	68	41,9

Table 2. Reconstruction methods

Location of Defects	Skin Grafts	Free Flaps	Perforator Flaps	Regional Flaps	Distant Flaps
Thigh	11	1		12	
Knee	3	1		2	1
Leg	35	13	3	13	4
proximal third	8			3	
middle third	25	4		8	2
distal third	2	9	3	2	2
Foot	42	6		23	1

Among the reconstruction methods, the most preferred free flaps (11%) are anterolateral thigh flap (4%), latissimus dorsi muscle skin flap (3%), vastus lateralis muscle flap (3%), transverse rectus abdominis muscle flap (0.6%) and radial forearm flap (0.6%). Amongst the perforator flaps (3%), pedicled anterolateral thigh flap, medial plantar flap and peroneal artery perforator flap were used. In addition, sural flap and cross leg flap were among the regional flaps (2.4%). Figures 2-5 show some follow-up patients.

The failure rate of all reconstructions was 11%. Failure causes were recurrence of the underlying vascular disease, thrombosis, hematoma or infection. Failure of free and perforator flaps developed due to thrombosis in seven cases, infection in two cases and hematoma in three cases (Table 3). Salvage flaps were free transverse rectus abdominis muscular (TRAM) flap or free anterolateral thigh (ALT) flap in two cases. No

complications were observed in salvage free flap reconstructions of 4 patients. In other failed cases, the defects were closed by local flaps and grafts.

Table 3. Complications

No.	Location of Defects	First operation	Complication	Salvage Operation
1	Distal third leg	MSAP	Thrombosis	Free ALT
2	Distal third leg	Free LD	Thrombosis	Local flap + Graft
3	Distal third leg	Free ALT	Thrombosis	Local flap + Graft
4	Middle third leg	Free LD	Thrombosis	Free TRAM
5	Thigh	Free ALT	Thrombosis	Local flap + Graft
6	Foot	Free TRAM	Thrombosis	Local flap + Graft
7	Distal third leg	Perforator	Hematoma	Free ALT
8	Distal third leg	Free VL	Hematoma	Local flap + Graft
9	Middle third leg	Free LD	Hematoma	Free TRAM
10	Foot	Free VL	Partial necrosis, Infection	Local flap + Graft

MSAP, medial sural artery perforator flap; LD, latissimus dorsi musculocutaneous flap; ALT, anterolateral thigh flap; TRAM, transverse rectus myocutaneous flap; VL, vastus lateralis muscle flap



Figure 2. Trauma-induced left foot tissue defect (a) was reconstructed with a free vastus lateralis flap (b). Tissue compatibility is seen after thinning operation (c).



Figure 3. Trauma-induced right ankle tissue defect (a) was reconstructed with a free anterolateral thigh flap (b). Post-operative sixth month image (c) is shown.

Discussion

Defects of the lower extremities are encountered due to many reasons such as trauma, tumors, diabetes, and vascular diseases. In this research, trauma was the most common etiological cause. Macedo et al. mentioned that traffic jam in big cities and increased motorcycle use led to an increase in the etiology of trauma (3). The fact that traffic accidents and industrial accidents are the most common causes of trauma; implies an important message in terms of the preventability of these situations. Most of the defects require a multidisciplinary approach according to the formation mechanism. Very large defects can occur after a tumor resection with safe surgical margins or high energy traumas such as motor vehicle accidents, gunshot wounds. Preoperative and postoperative wound care and, protection from infection are important. Eisenschenk et al. stated that taking a preoperative culture from the wound may be beneficial for antibiotic therapy administering (1). However, since the effective debridement before reconstruction will

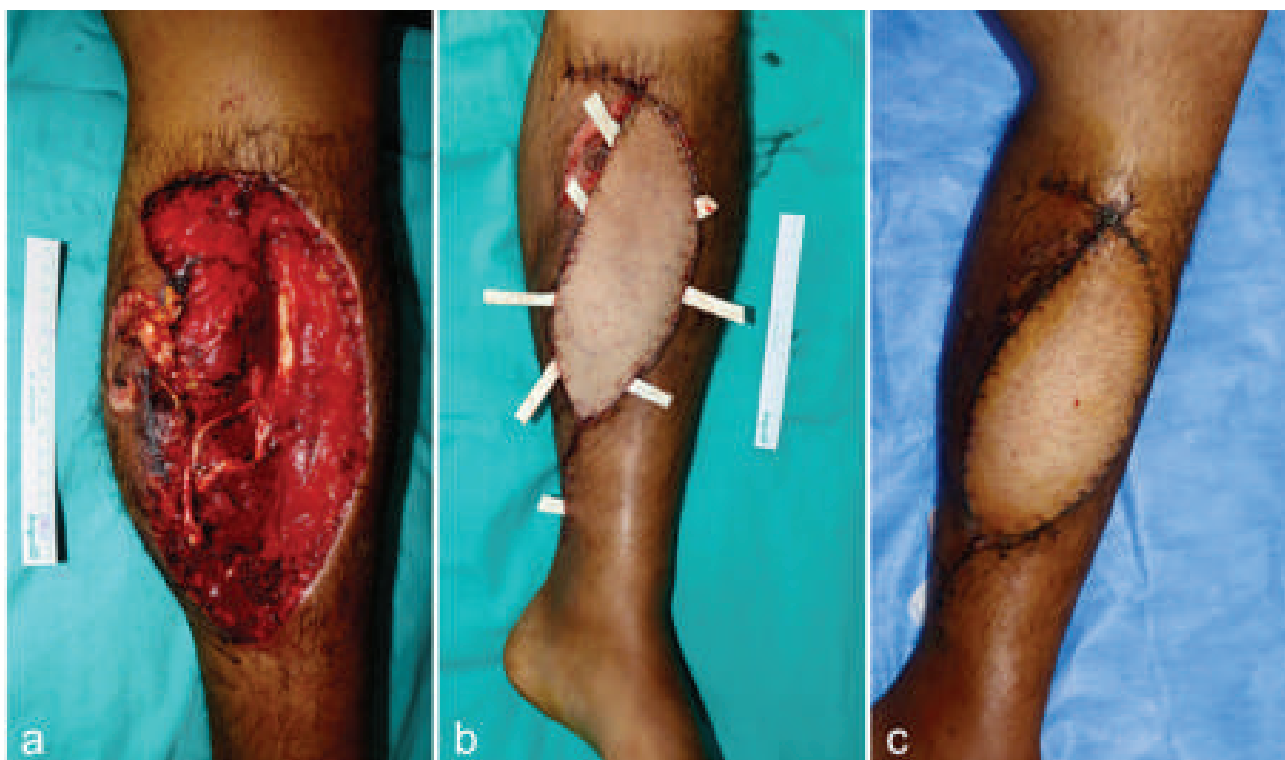


Figure 4. Left crus defect (a) due to gunshot injury was reconstructed with a free anterolateral thigh flap (b). Post-operative second week image (c) is shown.



Figure 5. Preoperative (a) and second year image of the patient with left diabetic foot after reconstruction with partial thickness skin graft (b)

seriously reduce the microorganism load, the choice of antibiotic therapy should not be aggressive. Clinical parameters of the patient should also be considered in antibiotic choice. In the same study, it was concluded that when vascular disease is predicted preoperatively, vascular imaging with contrast material would be great beneficial (8). And in the presence of stenotic condition vasculoplasty would be great beneficial as well. However, cost of imaging methods and their applicability in each center are also a subject of discussion.

The localization of the defect is one of the most important parameters that determine the treatment option. In the light of our classical knowledge, for lower third of crus and ankle defects reconstruction with free flaps is performed. Because of insufficiency of existing local tissue and width of defect (8,9). With more understanding of perforator flap physiology, perforator flaps become reliable and successful method for lower third of crus and ankle defects (10). Although superiority of treatment methods or flaps was not compared in this study, the study is beneficial. Because this study is giving an idea about patients, complication management and epidemiological profile.

The reconstruction method was chosen according to condition of defect and donor area. Although various surgical techniques are developed, the most frequently used treatment method was skin grafts. Skin grafts were used especially after evaluating the patient's existing comorbidities, operation time, patient compliance and suitability of the defect or in cases where free tissue transfer methods failed. According to many studies, free tissue transfers' and perforator flaps' success rate are affecting by patient's unpredictable vasculopathic conditions and accompanying trauma (10-12). Similarly, in our study, these unpredictable vasculopathic conditions and effects of accompanying trauma reduced the success rate of our free and perforator flaps.

Since partial necrosis and minimal hematoma may result in permanent wound infection, chronic wounds or delayed physical therapy; local debridement of possible cases and graft adaptation should be considered (6,10-12). For our failed flaps, the defect was closed by skin grafts, after preparing the appropriate ground.

Conclusions

In lower extremity reconstruction, the repair method should be chosen by adhering to the general principles and evaluating the patient's current comorbidities, operation time, patient compliance and suitability of the defect. In appropriate cases, free tissue transfers in the upper step of the reconstruction

adder can be applied as the first reconstructive option with the contribution of developing microsurgical methods.

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest. SB. conception and design, study supervision, analysis and interpretation of data, SO. drafting the article, analysis and interpretation of data, HAA. critically revising the article, acquisition of data, reviewing the literature, CO. critically revising the article. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

References

- 1)Eisenschenk A, Noack N, Lautenbach M, Hartmann B, Küntschner M. Algorithmus zur Rekonstruktion von Weichteildefekten am distalen Unterschenkel, Sprunggelenk und Rückfuß. *Z Orthop Grenzgeb.* 2006;144:524–31.
- 2)Shakir S, Messa CA, Broach RB, Rheumtulla IA, Chatman B, D'Angelantonio A et al. Indications and limitations of bilayer wound matrix-based lower extremity reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2020;145:813–22.
- 3)Macedo JLS, Rosa SC, Botelho DL, Santos CPD, Queiroz MND, Gomes TGACB. Lower extremity reconstruction: epidemiology, management and outcomes of patients of the Federal District North Wing Regional Hospital. *Rev Col Bras Cir.* 2017;44:9–16.
- 4)Paro J, Chiou G, Sen SK. Comparing muscle and fasciocutaneous free flaps in lower extremity reconstruction - does it matter? *Ann Plast Surg.* 2016;76:213–5.
- 5)Novakovic D, Patel RS, Goldstein DP, Gullane PJ. Salvage of failed free flaps used in head and neck reconstruction. *Head&Neck Oncology.* 2009;1:33.
- 6)Xiong L, Gazyakan E., Kremer T, Hernekamp FJ, Harhaus L, Saint-Cyr M et al. Free flaps for reconstruction of soft tissue defects in lower extremity: A meta-analysis on microsurgical outcome and safety. *Microsurgery.* 2016;36:511–24.
- 7)Abdelfattah U, Power HA, Song S, Min K, Suh HP, Hong JP. Algorithm for free perforator flap selection in lower extremity reconstruction based on 563 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144:1202–13.
- 8)Ducic I, Brown BJ, Rao SS. Lower extremity free flap reconstruction outcomes using venous coupler. *Microsurgery.* 2011;31:360–4.
- 9)Culliford AT, Spector J, Blank A, Karp NS, Kasabian A, Levine JP. The fate of lower extremities with failed free flaps. *Ann Plast Surg.* 2007;59:18–22.
- 10)Hong JP. Reconstruction of the diabetic foot using the anterolateral thigh perforator flap. *Plast Reconstr*

Surg. 2006;117:1599–608.

11)Karaaltin MV, Erdem A, Kuvat S, Cavdar G, Kerem H, Baghaki S et al. A. Comparison of clinical outcomes between single and multiple perforator-based free thoracodorsal artery perforator flaps: Clinical experience in 87 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:158–65.

12)Kim SW, Youn S, Kim J, Do Kim JT, Hwang KT, Kim YH. Reconstruction of extensive lower limb defects with thoracodorsal axis chimeric flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132:470–9.

Disfonksiyonel İşemeli Hastalarda Kronik Böbrek Hastalığı Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Dysfunctional Voiding

Özgür Özdemir Şimşek¹, Dilnur Sevinç², Gökçen Erfidan¹, Seçil Arslansoyu Çamlar^{1,3},
Belde Kasap Demir⁴, Fatma Mutlubaş^{1,3}, Demet Alaygut^{1,3}, Sibel Tiryaki²

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Nefroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Cerrahisi Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Disfonksiyonel işeme sebebiyle takipli böbrek hasarı olan hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi için risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çocuk nefroloji ve çocuk üroloji kliniğinde 2010-2022 yılları arasında disfonksiyonel işeme nedeni ile izlenen ve sintigrafide böbrek hasarı saptanan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Altta yatan nörolojik ve anatomik bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya disfonksiyonel işemesi ve böbrek hasarı olan 19 hasta (K/E:13/6) dahil edildi. Ortalama tanı yaşı 72±52 ay, takip süresi 51±41 aydı. 19 hastanın 16'sı hem gündüz hem de gece idrar kaçırma ile başvurdu. Bir hastada sadece enürezis vardı. İki hasta kontinandı, sadece idrar yolu enfeksiyonu (İYE) mevcuttu. Tanı anında 15 hasta İYE, takipte ise 13 hasta tekrarlayan İYE tarif etmekteydi. İlk tanıda dimerkaptosüksinik asit (DMSA) sintigrafisi yapılan 18 hastanın 13'ünde (%68,4) ilk taramada skar görüldü. Hastaların 5'inde vezikoüreteral reflü (VUR) vardı. Tekrarlayan değerlendirmelerde hastaların 13'ünde ICCS kriterlerine göre önemli miktarda rezidü idrar olduğu görüldü. Başvuru semptomları ve üroflovetrileri değerlendirildiğinde; tekrarlayan İYE öyküsünün KBH gelişimi için tek bağımsız risk faktörü olduğu görüldü (p=0.016).

Sonuç: Disfonksiyonel işemeli hastalarda başlıca yakınma genellikle idrar kaçırma ya da işeyememedir. Üst üriner sistemi değerlendirmek için birçok farklı parametre kullanılmaktadır. VUR'u ve böbrek hasarı bulunan hastalar, disfonksiyonel işeme açısından değerlendirilmelidir. Çalışmamız tekrarlayan İYE

varlığının KBH gelişimi açısından önemini vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: Disfonksiyonel işeme; kronik böbrek hastalığı; böbrek skarı; vezikoüreteral reflü

Abstract

Aim: In our follow-up, patients diagnosed with dysfunctional voiding were evaluated and it was aimed to reveal which patients were at risk for chronic kidney disease.

Material methods: The files of the patients who were followed up in the pediatric nephrology and pediatric urology outpatient clinic between 2010 and 2022 and diagnosed with dysfunctional voiding were examined in terms of kidney involvement, their scars were detected, and they were retrospectively reviewed. Patients with neurological disease or kidney and urinary tract anomalies were excluded from the study.

Results: A total of 19 patients, 13 girls, and 6 boys, who met the criteria, were included in our study. The mean age at diagnosis was 72±52 months, and the follow-up period was 51±41 months. At the time of admission, 17 patients were not continent, one had enuresis. The complaint of two patients from other continents was urinary tract infection (UTI). When evaluated in terms of UTI, 15 patients had UTI at the time of diagnosis and 13 patients had recurrent UTI during follow-up. Scars were present in 13 of 18 patients who were administered DMSA at the time of diagnosis. Vesicoureteral reflux (VUR) was detected in five patients. When evaluated according to ICSS criteria, there were significant residues in 13 patients. Two patients developed chronic kidney disease (CKD).

Two of these patients did not have VUR and had residual uroflowmetry. When all findings were evaluated, the most important factor in the progression to CKD was recurrent UTI, independent of VUR ($p=0.016$).

Conclusion: Incontinence is an important complaint in patients diagnosed with dysfunctional voiding. Dysfunctional voiding should be suspected in patients with VUR or renal scarring and should be investigated accordingly. Our study attempted to highlight the importance of recurrent UTI in the progression of CKD.

Keywords: Dysfunctional voiding; chronic kidney disease; renal scar; vesicoureteral reflux

Giriş

Disfonksiyonel işeme, ICCS tarafından nörolojik sorunu olmayan hastada işeme sırasında üretral sfinkter ya da pelvik tabanın kasılması, tekrarlayan tetkiklerde staccato veya kesintili işeme olarak tanımlanmasına rağmen çok geniş spektrumda bir hasta grubunu içermektedir (1). Başvuru semptomu genellikle idrar kaçırma ya da işeyememe olup klinik seyir hastaların önemli bir kısmında oldukça selimdir. Bununla birlikte bazı hastalarda işeme disfonksiyonu ve böbrek hasarı ağır seyretmekte, az sayıda hastada ise kronik böbrek hastalığı ile sonuçlanmaktadır. Bu az sayıda ancak ciddi sorun yaşayan hastaları tarif etmek için Hinman sendromu ya da non-nörojenik nörojenik mesane tanımlamaları kullanılmaktadır. Tanımı literatürde net olmayan Hinman sendromu disfonksiyonel işemenin en ağır formu olarak kabul edilir. Bununla birlikte "ağır" disfonksiyonel işeme denildiğinde hangi hastaların "ağır" grubuna girdiği ya da böbrek hasarı denildiğinde hangi hastaların hasara sahip kabul edileceği konusunda bir görüş birliği bulunmamaktadır. Hastalığın etiyojisi konusunda da bir görüş birliği yoktur. Saptanmış bir nörojenik patoloji bulunmaması sebebiyle edinilmiş bir hastalık kabul edilmekle birlikte son dönemde yapılan az sayıda çalışma bu hastalarda infant döneminde de mesane disfonksiyonunun olabileceğini ve henüz saptayamadığımız bir nörojenik kökeninin olabileceğini göstermektedir (2-4).

Tüm bu belirsizlikler bu hastaların takibini zorlaştırmakta, klinisyenler için yakın takip ve ileri radyolojik inceleme gerektiren hastayı seçmede zorluk yaratmaktadır. Bu çalışmada klasik Hinman sendromu tanımına uyan, yani disfonksiyonel işeme ve böbrek hasarı sebebiyle takipli hastalarda kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından risk faktörlerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve

Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, etik kurul onayı (karar no:2022/02-05) alındıktan sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2010-2022 yılları arasında çocuk nefroloji ve çocuk üroloji kliniğinden takipli disfonksiyonel işemeli 26 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu grupta sintigrafi ile kanıtlanmış böbrek hasarı olan 19 olgu çalışmaya dahil edildi.

Değerlendirilen parametreler demografik veriler, hastaların semptomları, İYE geçirme öyküsü ve VUR varlığı, temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) gereksinimi ve kronik böbrek hasarı varlığı idi. Böbrek hasarı varlığını net olarak ortaya koyabilmek için yalnız DMSA sintigrafisi çekilmiş hastalar çalışmaya dahil edildi. DMSA sintigrafisinde en az bir skar varlığı "böbrek hasarı" olarak kabul edildi. "Geçirilmiş İYE varlığı" başvuru sırasında alınan öykü ve not edilen tetkik sonuçlarına göre değerlendirildi. İzleminde İYE geçirmeye devam eden hastalar ayrıca "tekrarlayan İYE varlığı" şeklinde not alındı. Üroflowmetriler işeme paternlerine göre değerlendirildi. Hastalar işeme paternlerine göre çan, staccato, plato, kesintili ve kule işeme şeklinde olarak sınıflandırıldı, işeme ve rezidü idrar miktarları not edildi (1). İşeme sonrası artık idrar varlığı ICCS kriterlerine göre belirlendi (1).

Veriler IBM SPSS® versiyon 25 ile değerlendirildi. Çalışmaya alınan grup için elde edilen verilerden; tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, birim sayısı, yüzde ve median değerleri biçiminde gösterildi. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyon yapıldı. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Parametrelerin korelasyonu Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Tüm istatistikler için p değerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Belirtilen tarihler arasında takip edilen hastalar retrospektif değerlendirildiğinde, 26 disfonksiyonel işemeli hasta saptandı. 24 hastaya izlem sırasında en az bir kez DMSA sintigrafisi çekilmişti. Böbrek hasarı olan 19 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 13'ü kız, 6'sı ise erkekti. Ortalama tanı yaşı 72 ± 52 ay, takip süresi 51 ± 41 aydı. Olguların 12 tanesinde (%63,2) kabızlık vardı. Hastaların 11'inde (%61,1) urgency, 9'unda (%47,4) frequency mevcuttu. 16 hastada (%84,2) hem gece hem de gündüz idrar kaçırma olduğu görüldü. Sadece 1 hastada enürezis vardı. Sadece 2 hasta kontinans idi (%10,5) ve yalnız İYE ile başvurmuştu. Tanı anında 15 hasta (%78,9) geçirilmiş en az bir İYE tarif etmekteydi, takipte ise 13 hastada tekrarlayan İYE'lerin devam ettiği saptandı. Üç hastada mesane divertikülü mevcuttu. Başvuru esnasında böbrek skar değerlendirilmesi nedeni ile

DMSA sintigrafisi yapılan 18 hastanın 13'ünde (%68,4) skar olduğu görüldü. 8 hastaya izlem sırasında tekrar DMSA sintigrafisi çekildi. hastada yeni skar görüldü, 6 hastanın bulguları ise stabil seyretti. Başvuruda hastaların 5'inde VUR vardı ve bu grupta sadece 1 hastada DMSA'da skar yoktu.

Hastaların üroflovetri incelemeleri değerlendirildiğinde, 11 kesintili, 8 hastanın ise staccato işleme uyumlu olduğu görüldü. Rezidü idrar miktarı açısından tekrarlayan değerlendirmelerde hastaların 13'ünde anlamlı miktarda artık idrar olduğu görüldü. Üç hasta biyofeedback tedaviden fayda görmemiş, mesane boşaltımı için TAK'a gereksinimi olmuştu. Kronik böbrek hastalığı (KBH) (Evre IIIA- ve IIIB) olan iki hasta vardı ve ikisinde de VUR saptanmadı. Her ikisi de gece-gündüz idrar kaçırmaktaydı. İşeme şekli kesintiliydi ve TAK'a gereksinimleri olmuştu (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların kronik böbrek hastalığı gelişimi açısından değerlendirilmesi

	KBH olmayanlar n=17	KBH gelişenler n=2
Başvuruda İYE varlığı	5/12	0/2
Tekrarlayan İYE varlığı	9	2
İlk DMSA'da skar varlığı	11	2
VUR varlığı	5	0
Rezidü idrar varlığı	9	2
İşeme paterni Staccato/Kesintili	8/9	0/2

KBH: Kronik böbrek hastalığı, İYE: İdrar yolu enfeksiyonu, DMSA: Dimerkaptosüksinik asit VUR: Vesikoüreteryal reflü

Başvuru semptomları, klinik bulgular, üroflovetri bulguları, İYE öyküsü değerlendirildiğinde; izlemde devam eden tekrarlayan İYE'nin KBH gelişimi için tek bağımsız risk faktörü olduğu belirlendi (p=0.016).

Tartışma

Disfonksiyonel işeme İYE birlikteliği çocukluk çağında sık görülür ancak genellikle etkilenen sistem alt üriner sistemdir. Üst üriner sistem etkilenimi genellikle eşlik etmez. Küçük bir grup hasta KBH gelişimi açısından risk altındadır (5). Klinik olarak bu çocuklar gece-gündüz idrar kaçırmaları olan çocuk hastalar olup, en önemli parametre üroflovetride görülen anormal işeme paternine eşlik eden artık idrar varlığıdır (6). Disfonksiyonel işeme nedeni ile takip edilen, tekrarlayan İYE ve VUR'u olan 9 kız hastanın incelendiği bir vaka serisinde olgulardan 1'inin son dönem böbrek yetmezliği geliştirdiği, 5 hastanın ise KBH'a ilerlediği sadece 3 hastanın böbrek rezervinin korunabildiği gösterilmiştir. Fakat bu hastaların tamamında en az bir böbrekte olmak üzere skar olduğu belirlenmiştir (6). Biyofeedback geçici ya da kalıcı TAK, medikal tedavi ve psikoterapi bu hastalarda KBH gelişimini engelleyebilmekte ve böbrek rezervinin korunmasına yardımcı olmaktadır.

Dolayısıyla yalnız alt üriner semptomlara sebep olan

disfonksiyonel işeme hastalarıyla, böbrek hasarıyla seyreden hastalar aynı hastalığın farklı klinik spektrumunu oluşturmaktadır.

Yapacağımız tedavinin hangi hastada semptomatik düzelmeyi, hangi hastada ise üst üriner traktusun korunmasını hedeflediğini öngörebilmek klinisyenlere hasta takibi, izlem sıklığı, ileri tetkik ve invaziv işlem planlanması gibi konularda yardımcı olacaktır. Bu amaçla çalışmamızda disfonksiyonel işemeyle takip edilen ve böbrek hasarı olduğu bilinen hastalar ele alınarak hastalar KBH gelişimi için bilinen risk faktörleri açısından değerlendirilmiştir. Hasta grubumuz, literatürde tanımlanan Hinman sendromlu olgular olmasına rağmen mevcut literatürde bu tanımlama için net kriterler bulunmadığından bu tanımlama kullanılmamıştır.

İşeme disfonksiyonu ile İYE arasında net bir ilişki bulunmakta olup nedensellik henüz ortaya konulamamıştır (7). Türkiye'den yapılan 348 hastanın geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada VUR, alt üriner sistem disfonksiyonu olan hastalarda gündüz inkontinans, idrar yolu enfeksiyonu ve skar ile ilişkilendirilmiştir. Artmış intravezikal basıncın, alt üriner sistem disfonksiyonunda VUR'a sebep olan temel neden olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada İYE olmayan olgularda VUR varlığı skar ile ilişkilendirilmemiştir (7). İşeme disfonksiyonu gelişimini İYE geçirmenin hızlandırabileceği belirtilmekle birlikte, literatürde işeme disfonksiyonu olan çocukların İYE ve böbrek hasarına yatkın hale getirdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9). Özellikle disfonksiyonel işemeye bağlı önemli miktarda rezidü idrar kalan hastalarda mesane kolonizasyon ve İYE görülme riski artar.

Vezikoüreteryal reflü ve eşlik eden mesane bağırsak disfonksiyonu (MBD) olan hastalar ise ateşli İYE açısından risk altındadırlar. MBD için risk faktörleri, literatürdeki çalışmalar ışığında geriye dönük taranarak belirlenmiştir. Amerika'dan yapılan 318 hastanın dahil edildiği bir çalışmada dilate edici reflü (grade 3-4-5) ve kadın cinsiyet MBD gelişimi için risk faktörü olarak tanımlandı (10). Literatüreki bazı vaka serilerinde VUR ile işeme disfonksiyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (7,9,10). VUR olan çocuk hastalarda, işeme disfonksiyonu varlığında daha yüksek İYE insidansı görülmektedir (11).

Çalışmamızda değerlendirilen 19 hastanın ise 2'sinde KBH gözlenmiş, ikisinde de disfonksiyonel işemenin TAK gereksinimi doğuracak kadar şiddetli olduğu görülmüştür. İlginç bir bulgu, ağır böbrek hasarının olduğu bu hastalarda VUR olmamasıdır. Literatürde, artmış intravezikal basıncın, VUR olmaksızın böbrek hasarına sebep olabileceği gösterilmiştir (12). Tüm klinik bulgular ve tetkik sonuçlarıyla çok değişkenli

analiz yapıldığında KBH gelişimi açısından tek bağımsız risk faktörünün devam eden tekrarlayan İYE olduğu saptanmıştır. Az sayıda hasta içeren bu retrospektif çalışmayla nedensellik açısından yorum yapılamamakla birlikte, çalışmamız özellikle İYE geçiren disfonksiyonel işlemeli hastalarda KBH açısından yakın takibin önemini göstermektedir.

Çalışmamızın en ilginç bulgusu reflü ve ilk DMSA sintigrafisinde skar olmak gibi KBH ile net ilişkisi bilinen diğer risk faktörlerinin etkisinin gösterilememiş olmasıdır. Hasta sayısının kısıtlı olması sebebiyle net yorum yapmak zor olmakla birlikte disfonksiyonel işlemeye eşlik eden böbrek hasarıyla sınırlandırılan hasta grubu için oldukça yüksektir. KBH gelişmiş iki hastada da reflünün olmaması dikkat çekicidir ve İYE açısından takibin klinik takipteki önemini vurgulamaktadır.

Çalışma grubu sayısının az olması bu çalışmanın en önemli kısıtlı yanlarındanır.

Sonuç

Kronik böbrek hastalığına gidişatı engellemek çocuk nefrologları ve çocuk ürologları için temel gayedir. Disfonksiyonel işlemeli küçük bir hasta grubunda KBH gelişmekle birlikte literatür bazı hastalarda bu gidişatın engellenemediğini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda tekrarlayan İYE varlığının bu hastalarda saptanan tek bağımsız risk faktörü olarak saptanması bir nedensellik ilişkisi gösterememekle birlikte klinik takip açısından uyarıcı olmalıdır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

ÖÖŞ. konsept, materyaller, veri toplama ve yazma, DS. Materyaller ve veri toplama, GE. Konsept ve tasarım, SAÇ. Analiz ve literatür taraması, FM. tasarım ve denetim, DA. Konsept, materyaller, veri toplama, analiz ve literatür taraması, ST. Konsept, tasarım, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Austin FP, Bauer BS, Bower W, Chase J, Franco I, Hoebeke P et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: update report from the standardization committee of the International Children's Continence Society. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:471-81.
2. Al Mosawi AJ. Identification of nonneurogenic neurogenic bladder in infants. *Urology* 2007;70:355
3. Jayanthi VR, Khoury AE, McLorie GA, Agarwal SK. The nonneurogenic neurogenic bladder of early infancy. *J Urol.* 1997;158:28
4. Tiryaki S, Eraslan C, Soyer T, Callı C, Ulman I, Avanoğlu A. Nonneuropathic neuropathic bladder—Is it really nonneuropathic? *J Urol.* 2019;201:802-9.
5. Yazılıtaş F, Özlü GS, Öztekin Çelebi FZ, Çakıcı EK, Çınar HG, Ekşioğlu AS et al. Üriner sistem anomalisi tespit edilen çocukların klinik ve demografik özellikleri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2019;16:197-201.
6. Varlam DE, Dippell J. Non-neurogenic bladder and chronic renal insufficiency in childhood. *Pediatr Nephrol.* 1995;9:1.
7. Ural Z, Ulman I, Avanoğlu A. Bladder dynamics and vesicoureteral reflux: factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J Urol.* 2008;179:1564.
8. Bauer SB. Special considerations of the overactive bladder in children. *Urology* 2002;60:43.
9. Hoebeke P, Van Laecke E, Van Camp C. One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.* 2001;87:575.
10. Gaither TW, Cooper CS, Kornberg Z, Baskin LS, Copp HL. Risk factors for the development of bladder and bowel dysfunction. *Pediatrics.* 2018;141:e20172797.
11. Yeung CK, Sreedhar B, Sihoe JD, Sit FK. Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.* 2006;176:1152.
12. Lee H, Lee SY, Im JY, Han WS. Vesicoureteral reflux and bladder dysfunction. *Transl Androl Urol.* 2012;1:153-9.

Meme Kanserlerinde ETS-İlişkili Genin (ERG) Prognostik Önemi

Prognostic Importance of ETS-Related Gene (ERG) in Breast Cancers

Güliden Diniz¹, İsmail Eren Birol², Tekincan Çağrı Aktaş³, Dudu Solakoğlu Kahraman⁴,

Cem Karaali⁵, Pınar Ayvat⁶

¹İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Karaman Devlet Hastanesi Patoloji Laboratuvarı, Karaman, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁵SBÜ, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶İzmir Demokrasi Üniversitesi, Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanserdir. Meme kanserinin gelişimi hormonal etkiler, yaşlılık, alkol alımı, obezite, diyet ve genetik değişiklikler gibi birçok faktör tarafından düzenlenmektedir. ETS ile ilgili gen (ERG), ETS ailesinin bir üyesini kodlar. ETS proteinleri, çeşitli biyolojik süreçler tarafından düzenlenen çoklu genlerin ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan transkripsiyon faktörleridir. Bu çalışmanın amacı, ERG proteininin günümüzdeki önemini ve meme kanseri etiolojisindeki rolünü açıklığa kavuşturmadır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 287 primer meme kanseri vakasından alınan doku örneklerinde immünohistokimyasal boyama ile ERG protein ekspresyonunu inceledik.

Bulgular: ERG proteini normal olarak vasküler endotelde eksprese edilmekteydi. Tümör ERG boyaması olguların %27,2'sinde (78/287) pozitif olarak tanımlandı. ERG ekspresyonu ile tümör invazyonu, lenf nodu ve/veya uzak metastaz varlığı, ileri tümör evresi, histopatolojik derecelendirme ve lenfatik/nöral invazyon gibi klinikopatolojik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmedi. Aksine, ERG ekspresyonu ile hem lenf nodu metastazı hem de Ki-67 indeksi arasında istatistiksel bir ilişki vardı. İlginç bir şekilde, ERG ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında negatif bir korelasyon bulundu ($p < 0.01$). ERG negatif hastalarda Ki-67 yüzdeleri daha yüksek bulunsa da fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.076$).

Sonuç: Meme kanserlerinde ERG ekspresyonu, çoğu histolojik prognostik gösterge ile ilişkili değildir. Bununla birlikte, en invaziv ve proliferatif tümörlerin ERG-negatif grupta olduğuna dair bulgularımız, ERG'nin meme kanserlerinde negatif bir prognostik belirteç olarak kullanılabileceği kuşkusunu yaratmıştır.

Anahtar Sözcükler: Meme karsinomları; ETS; ERG; prognostik kriterler.

Abstract

Aim: Breast cancer is the most common cancer in women around the world. The development of breast cancer is regulated by many factors, including hormonal effects, old age, alcohol intake, obesity, diet, and genetic changes. The ETS-related gene (ERG) encodes a member of the ETS family. ETS proteins are transcription factors that activate or suppress the expression of multiple genes organized by various biological processes. The purpose of this study is to clarify the current importance of the ERG protein and its role in the etiology of breast cancer.

Material and Method: We examined the expression of ERG protein by immunohistochemical staining in tissue specimens harvested from 287 primary breast cancer cases.

Results: ERG protein normally was expressed in the vascular endothelium. Tumoral ERG staining was defined as positive in 27.2 % (78/ 287) of cases. Statistically significant differences were not observed between ERG expression and clinicopathological characteristics such as tumor invasion, lymph node

and/ or distant metastases, increased tumor stage, histopathological grading and lymphatic/ neural invasion. Contrarily, there were statistical relationship between the ERG expression and both lymph node metastasis and Ki-67 index. Interestingly, a negative correlation was found between ERG expression and lymph node metastasis ($p < 0.01$). Although Ki67 percentages were found to be higher in ERG negative patients, the difference was not statistically significant ($p = 0.076$).

Conclusions: ERT expression in breast cancers is not correlated with the most histological prognostic indicators. However, our findings that the most invasive and proliferative tumors are in the ERG-negative group have raised the suspicion that ERG can be used as a negative prognostic marker in breast cancers.

Keywords: Breast carcinomas; ETS; ERG; prognostic criteria.

Giriş

Erythroblastosis virus E26 onkogeninin homoloğu olan ve eritroblast transformasyonuna spesifik (ETS) diye adlandırılan transkripsiyon faktörleri, hücresel çoğalma, farklılaşma, gelişme, transformasyon ve apoptoz benzeri çeşitli biyolojik süreçlerde etkili birkaç genin ekspresyonunu aktive eden veya baskılayan transkripsiyon faktörleridir. ETS ile ilgili gen (ERG), ETS ailesinin bir üyesi olan ERG proteinini kodlar (1, 2). Bu ailenin tüm üyeleri embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptozun anahtar düzenleyicileridir. Bu gen tarafından kodlanan ERG proteini nükleer olarak eksprese edilir (1-3). Bu protein, vasküler hücre yeniden şekillenmesini indüklediğinden subendotelyuma trombosit yapışması için gereklidir. Ayrıca megakaryositlerin hematopoezi ve farklılaşmasını ve olgunlaşmasını düzenler (3-6). Bazı kromozom translokasyonlarında da yer aldığı gösterilmiştir. Örneğin prostatta oluşan TMPSSR2-ERG veya NDRG1-ERG füzyon proteinlerinin, erken kök hücrelerde olgunlaşmayı durdurduğu ve karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (4). Benzer şekilde Ewing sarkomundaki EWS-ERG ve akut miyeloid lösemide FUS-ERG benzeri ekspresyonlar, ERG geninin yer aldığı translokasyonlar sonucunda oluşan farklı füzyon gen ürünleridir (5-9). Yirmi birinci kromozom üzerinde bulunan ERG geni, insanlarda ilk olarak 1987 yılında kolorektal karsinom hücrelerinde tanımlanmıştır. ERG, gelişim sürecinde ilk olarak embriyonik mezoderm ve endotelde gözlenir ve kemik gelişiminde rol oynayan

vasküler sistem ve ürogenital sistemde eksprese edilir. Ayrıca migrasyon aşamasında nöral krest hücrelerinde yüksek oranda saptanmaktadır (1-4). Özel lösemi türlerinde ve bazı solid tümörlerde artmış ekspresyonu gösterilmiştir (3). LNCaP prostat tümörü hücre hattında, prostat kaynaklı ERG'nin tek başına veya bir androjen reseptörü (AR) ile etkileşim halinde prostat spesifik antijen (PSA) promotör dizisine bağlandığı ve PSA promotöründen transkripsiyonu güçlendirdiği saptanmıştır (4).

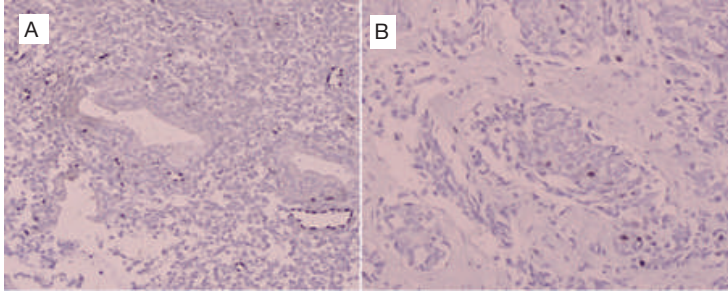
Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerin en sık ikinci nedenidir (10,11). Etiyopatogenezinde başta hormonal faktörler olmak üzere aile öyküsü, ileri yaş, alkol tüketimi, obezite, beslenme alışkanlıkları ve genetik faktörler başta olmak üzere çok sayıda faktör önemli rol oynamaktadır (12). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından malign meme tümörlerinin sınıflandırması eskiden tümörün histolojik özelliklerine göre yapılırken, günümüzde tümörlerin moleküler özellikleri ön planda tutulmaktadır (11, 13). İlk olarak 2000 yılında, gen ekspresyon çalışmaları ışığında östrojen reseptörünün (ER) varlığına bağlı olarak meme kanserlerinin alt tipleri tanımlanmıştır (14). Yapılan çalışmalar ve meta-analizlerin bulguları sonucunda meme kanserlerinin moleküler alt tiplerine göre sınıflandırılmasının prognostik öngörü ve tedavi başarısında etken olduğu anlaşılmıştır. Bu sınıflamaya göre meme tümörlerinin %75'i ER ve/veya progesteron (PR) reseptörü içerir, yani lüminal hücre özelliğindeki hücrelerden oluşmaktadır (15, 16). Ancak luminal gruptaki tümörler farklı davranışlar gösterdiğinden bu grup daha sonra luminal A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Günümüzde luminal A ve luminal B tümörleri arasındaki ayırım, immünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin %14'ünden daha azının gösterdiği nükleer Ki-67 ekspresyonu olarak kabul edilmektedir. Diğer alt tipleri Her2 pozitif ve üçlü negatif veya bazal hücre benzeri tümörlerdir (17).

Şimdiye kadar, meme karsinomlarının proliferatif aktivitesini ve tümör hücre dinamiklerini değerlendirmek için birçok parametre önerilmiştir. Ancak bu parametreler arasında ERG yoktur. Bu çalışmada meme kanserlerinde ERG ekspresyonunun prognostik önemini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı'nda 2011-2018 yılları arasında mastektomi veya eksizyonel meme biyopsisi yapılan ve histopatolojik olarak meme kanseri tanısı konulan toplam 287 kadın hasta çalışmaya alındı. Hasta dosyaları geriye dönük olarak değerlendirildi. Bu çalışma İzmir Demokrasi Üniversitesi yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no:2019/03-04).

Hematoxylin-Eosin (H&E) ile boyanmış arşivlenmiş slaytlar, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 meme tümörü sınıflandırmasına göre yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimya (IHC) için, uygun parafin bloklarını seçmek ve canlı tümör alanlarını belirlemek için hematoksilen-eozin (HE) boyama kullanıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmeye en uygun parafin blok seçilerek önce lam sonra blok üzerinde istenen alan işaretlendi ve donör bloklardan 2 mm çapında silindirik parafinli doku örnekleri alındı. Daha sonra haritalama ve adresleme teknikleri kullanılarak çoklu bloklar (mikroarray) hazırlandı, ardından ERG'ye karşı kullanıma hazır monoklonal anti-rabbit antikoları (Ventana, EPR3864) kullanılarak önerilen presedürlere göre immünohistokimyasal boyamalar manuel olarak yapıldı. Vasküler endotelde saptanan normal ERG ekspresyonu, iç kontrol olarak değerlendirildi. Tümör hücrelerinde izlenen güçlü nükleer ERG ekspresyonları, pozitif ERG boyaması olarak kabul edildi (Resim 1).



Resim 1. A) Kontrol olgusunda endotel hücrelerinde nükleer ERG ekspresyonu, B) Meme kanseri olgusunda nükleer ERG pozitifliği (DABx 200).

İstatistiksel analiz, SPSS 25.0 istatistik paketi kullanılarak yapıldı. Nicel verilerin karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. Nonparametrik iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. 2'den fazla grupta ölçümlerin karşılaştırılmasında nonparametrik Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki sağkalım farkını karşılaştırmak için Kaplan Meier sağkalım analizi uygulandı. $P \leq 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

Bulgular

Hastaların tanı anındaki ortanca yaşı 56,5 idi. Farklı gruplardaki hastaların yaş ortalamaları birbirine yakındı ($p=0,377$). Tümörlerin moleküler gruplarına göre ayrımları; luminal A ($n=106/ \%36,9$), lüminal B ($n=123/ \%42,9$), HER2- pozitif ($n=33/ \%11,5$) ve triple negatif ($n=25/ \%8,7$) şeklindeydi. Ortalama takip süresi $30,4 \pm 19$ ay (dağılım, 1-104 ay) idi. Takip süresi boyunca en düşük ölüm oranı luminal A ve en yüksek ölüm oranı HER2 pozitif gruptaydı. Genel ölüm oranı $\%7,7$ idi ($n=22$). En düşük sağ kalım oranı HER2 pozitif hastalarda saptandı ve sadece 25 ($\%75,8$) hasta hayatta kaldı. Literatür bulguları ile uyumlu olarak en yüksek sağkalım oranı luminal A grubunda saptandı ($n=103, \%97,2$). Moleküler alt tipler ile hayatta kalma oranları arasında

anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,01$). Hastalarda ortalama lenf nodu metastaz oranı $\%53,5$ olarak bulundu. ERG normalde vasküler endotelde eksprese edilmekteydi. Tümörlerde nükleer ERG boyaması olguların $\%27,2$ 'sinde ($78/287$) pozitif olarak tanımlandı. ERG pozitif hastalarda lenf nodu metastazı oranı daha düşüktü. ERG ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu ($p=0,01$). ERG negatif hastalarda Ki67 yüzde-leri daha yüksekti ancak istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,076$). ERG pozitifliği ile hasta yaşı ($p=0,799$), takip süresi ($p=0,132$), sağ kalım durumu ($p=0,679$) yüksek oranda in-situ komponent varlığı ($p=0,919$), tümör moleküler alt tipi ($p=0,108$), östrojen reseptörü ($p=0,507$), progesteron reseptörü ($p=0,371$), CErB2 ($p=0,321$), lenfatik/nöral invazyon ($p=0,251$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Son yıllarda prostat kaynaklı ERG geni üzerinde yapılan çalışmalar, ERG'nin FAS reseptör ekspresyonunu azaltarak tümör hücrelerinin apoptozunu inhibe ettiğini göstermiştir. Özellikle kolon ve pankreas tümör hücre dizileri ile yayınlanmış çalışmalara göre anoksinin yol açtığı hücre ölüm sinyallerini inhibe ederek tümör hücresinin hayatta kalmasının artmasına katkıda bulunur (17). Bu sonuçlar, prostat kaynaklı ERG tarafından bazı genlerin regülasyonu ile apoptoz ve anoksinin inhibisyonunun, ERG'yi fazla eksprese eden tümör hücrelerinin hayatta kalma şansının daha fazla olduğunu göstermektedir. Çalışmalar ayrıca ERG'nin, anabolizan durumu sürdürmek için spesifik hücre döngüsü ile ilgili genleri indükleyerek tümör hücresi büyümesini destekleyebileceğini ve meme kanserinde onkojenik rolü olduğunu gösterdi (17-19). Çalışmamızda immünohistokimyasal yöntemlerle elde edilen ERG pozitifliği olan hastaların oranı $\%27,2$ bulundu. Ancak literatür bulgularıyla çelişen bir şekilde ERG pozitif olguların çoğunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde lenf nodu metastaz oranı daha düşük saptandı.

Literatürde ERG ve kanser ile ilgili çalışmalar büyük oranda prostat karsinomu üzerinedir ve hatta günümüzde prostat malignitelerinde ERG ekspresyonu araştırılan bir özelliktir. Yapılan çalışmalarda prostat karsinomlarında immünohistokimyasal ERG pozitiflik oranı $\%10,2$ ile $\%68,7$ arasında değişmektedir (4, 20-23). En yüksek pozitiflik oranını bildiren Navei ve ark. çalışmalarında ERG ekspresyonunu immünohistokimya ve PCR yöntemleri birlikte uygulayarak 79 olguda araştırmışlardır (24). Bu çalışmada en yüksek ERG ekspresyonu düşük Gleason skoru olan tümörlerde $\%68,2$ olarak bildirilmiştir. Tersine Font Tello ve ark. çalışmalarında ERG ekspresyonunu immünohistokimya ve PCR yöntemleri birlikte uygulayarak araştırmış ve TM-PRSS2-ERG füzyonu olan olguların özellikle yüksek GS

olanlarında % 92.3 oranında İHK'sal pozitiflik saptamıştır (25). Prostat kanseri ve ERG çalışmalarında, genellikle ERG ekspresyonunu saptamak için immünohistokimyasal yöntemlere ek olarak FISH ve PCR yöntemleri kullanılmıştır. FISH yönteminin kullanıldığı makalelerde ERG pozitifliği %16,9 ile % 58,7 arasında, PCR tekniği ile ERG pozitifliği %42,3 ile %84 arasında değişmektedir (4). Sonuçların bu kadar geniş aralıkta değişmesi, seçilen ERG saptama yöntemleri arasındaki farka bağlanabilir. Ayrıca sunulan bu yüzde-ler tüm serinin ortalamasını yansıtmakta olup, tümörün histolojik derecesine göre değişebilmektedir. Bununla birlikte, ERG ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemlerle güvenilir bir şekilde tespit edilebileceği ve diğer yöntemlerle sonuçların uyumlu olduğu pek çok çalışmada bildirilmiştir (4, 24-27). Ayrıca araştırmanın yürütüldüğü popülasyonun etnik özellikleri de ERG pozitifliği oranını etkileyebilmektedir (4). Benzer şekilde birçok çalışmada yaş, ERG pozitifliğini etkileyebilecek parametrelerden biri olarak değerlendirilmiş ve çeşitli karşılaştırmalar rapor edilmiştir. Araştırmamızda ERG pozitifliği ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ERG ekspresyon oranlarının geniş bir aralıkta değişiklik göstermesinde, tümör heterojenitesi de önemli olabilir. Wilms tümörlerinde ERG ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada çoğu olguda ERG ekspresyonu blastemal komponentte saptanmıştır (28,29). Ayrıca çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da, tümörü en iyi demonstre eden ve nekroz bulunmayan alanlardan hazırlanmış olsa da mikroarray blokların çok küçük bir tümör alanını temsil ediyor olduğudur. Hem tümörün, hem de tümörde ERG ekspresyonunun heterojen olabileceği göz önüne alınarak ERG incelemesinin farklı tümör alanlarından alınan farklı kesitlere yapılması ERG pozitifliği oranını yükseltebilecektir.

Meme kanseri üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda BRCA1/2 gen mutasyonları saptanmış ve meme kanseri gelişiminde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. BRCA1/2 proteinleri, homolog rekombinasyon yoluyla DNA hasarının onarılmasında rol oynamaktadır (28). Yine son bazı çalışmalarda ETS1 geninin BRCA1/2 genlerinin negatif düzenleyicisi olabileceği öne sürülmüş ve ETS-1'in down regülasyonunun BRCA1/2 gen ekspresyonlarının artmasıyla sonuçlandığı gösterilmiştir. Gelecekteki hedeflerden biri de homolog rekombinasyon DNA-onarım yolunu teşvik etmek için çeşitli ETS-1 inhibitörlerinin kullanımı olabilir ve böylece meme tümörü gelişiminde negatif etki yaratılacağı umulmaktadır (30, 31).

Bu gözlemler ERG proteininin aşırı ekspresyonunun meme karsinogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini ve ETS proteini gibi moleküler belirteçlerin hedeflenmesinin meme kanseri tedavisi için etkili bir terapötik seçenek olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak ERG'nin meme karsinogenezindeki rolünü anlamak için daha geniş serilerde fazla araştırmaya gereksinim vardır.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

GD. konsept, tasarım, denetim, finansmanlar, materyaller, veri toplama, analiz ve yazma, İEB. Konsept, tasarım, finansmanlar ve materyaller, FCA. materyal, veri toplama, analiz, literatür taraması ve yazma, DSK. Konsept, tasarım, materyaller, veri toplama ve literatür tarama, CK. Materyaller, veri toplama, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme, PA. Analiz, literatür taraması, yazma ve kritik inceleme aşamalarında araştırmayı desteklemiştir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

1. Switzer CH, Cheng RYS, Ridhour LA, Glynn SA, Amb S, Wink DA. Ets-1 is a transcriptional mediator of oncogenic nitric oxide signaling in estrogen receptor-negative breast cancer. *Breast Cancer Research* 2021;14: R125.
2. Meadows SM, Myers CT, Krieg PA. Regulation of endothelial cell development by ETS transcription factors. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22:976-84.
3. Sood AK, Geradts J, Young J. Prostate-derived ETS factor, an oncogenic driver in breast cancer. *Tumor Biology* 2017;5:1-6.
4. Birol IE, Bahadır B, Ozdamar SO, Kaymaz E, Girgin R. Immunohistochemical expression of the ERG gene in prostatic adenocarcinoma and its relationship with clinicopathological parameters. *Malays J Pathol* 2021; 43:381-8.
5. Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, Gebhardt F, Sahnan K, Haskard DO et al. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin. *Blood* 2008;111:3498-3506.
6. Vijayaraj P, Le Bras A, Mitchell N, Kondo M, Juliao S, Wasserman M et al. Erg is a crucial regulator of endocardial-mesenchymal transformation during cardiac valve morphogenesis. *Development* 2012; 139: 3973-85.
7. Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network *Oncogene* 2000;19:6432-42.
8. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:2462-78.
9. Blee AM, Huang H. ERG-mediated cell invasion: a link between development and tumorigenesis. *Med Epigenet* 2015;3:19-29.
10. Uncel M, Diniz G, Aköz G, Ekin ZY, Sayhan S, Yardım S et al. Loss of nuclear ARID-1A expressions is associated with hormone receptor status in breast

- cancers. *Eur J Breast Health* 2019;15:125-9.
11. Eliyatkin N, Aktas S, Diniz G, Ozgur HH, Ekin ZY, Kupelioglu A. Expression of stromal caveolin- 1 may be a predictor for aggressive behaviour of breast cancer. *Pathol Oncol Res.* 2018;24:59-65.
 12. Akoz G, Diniz G, Ekmekci S, Ekin ZY, Uncel M. Evaluation of human epididymal secretory protein 4 expression according to the molecular subtypes (luminal A, luminal B, human epidermal growth factor receptor 2-positive, triple-negative) of breast cancer. *Indian J Pathol Microbiol.* 2018;61:323-9.
 13. Diniz G, Irkkan C, Kelten C, Özekinci S. Clues and pitfalls on HER2 evaluation. *TERH.* 2015;25:2-7.
 14. Qi Wu, Juanjuan Li, Si Sun, Shan Zhu, Chuang Chen, Juan Wu et al. Breast carcinoma in situ: An observational study of tumor subtype, treatment and outcomes. *Oncotarget.* 2017;8:2361–71.
 15. Borgquist S, Zhou W, Jirström K, Amini RM, Sollie T, Sørli T et al. The prognostic role of HER2 expression in ductal breast carcinoma in situ (DCIS); a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2015;15:468.
 16. Van Seijen M, Lips EH, Thompson AM, Nik-Zainal S, Futreal A, Hwang ES et al. Ductal carcinoma in situ: to treat or not to treat, that is the question. *Br J Cancer.* 2019;121:285-92.
 17. Galang, CK, Muller, WJ, Foos, G. Changes in the expression of many Ets family transcription factors and of potential target genes in normal mammary tissue and tumors. *J Biol Chem.* 2004;279:11281–92.
 18. Turner, DP, Moussa, O, Sauane, M. Prostate-derived ETS factor is a mediator of metastatic potential through the inhibition of migration and invasion in breast cancer. *Cancer Res.* 2007;67:1618-25.
 19. Sayhan S, Diniz G, Birol IE, Solakoglu Kahraman D, Calik B. Tissue expression of ETS-related gene in gastric carcinomas. *Forbes J Med.* 2020;1:90-5.
 20. Mahajan N. Signatures of prostate-derived Ets factor (PDEF) in cancer. *Tumour Biol.* 2016;37:14335-40.
 21. Häggglöf C, Hammarsten P, Strömvall K, Egevad L, Josefsson A, Stattin P et al. TMPRSS2-ERG expression predicts prostate cancer survival and associates with stromal biomarkers. *PLoS One* 2014;9:e86824.
 22. Hoogland AM, Jenster G, Van Weerden WM, Trapman J, van der Kwast T, Roobol MJ et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012;25:471-9.
 23. Hashmi AA, Khan EY, Irfan M, Ali R, Asif H, Naeem M et al. ERG oncoprotein expression in prostatic acinar adenocarcinoma; clinicopathologic significance. *BMC Res Notes.* 2019;12:35.
 24. Navaei AH, Walter BA, Moreno V, Pack SD, Pinto P, Merino MJ. Correlation between erg fusion protein and androgen receptor expression by immunohistochemistry in prostate, possible role in diagnosis and therapy. *J Cancer.* 2017;8:2604-13.
 25. Font-Tello A, Juanpere N, De Muga S, Lorenzo M, Lorente JA, Fumado L et al. Association of ERG and TMPRSS2-ERG with grade, stage, and prognosis of prostate cancer is dependent on their expression levels. *The Prostate.* 2015;75:1216-26.
 26. Sood AK, Wang J, Mhawech-Fauceglia P. Sam-pointed domain containing ETS transcription factor in luminal breast cancer pathogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1899-903.
 27. Marcotte R, Sayad A, Brown KR. Functional genomic landscape of human breast cancer drivers, vulnerabilities, and resistance. *Cell* 2016;164:293-309.
 28. Mitas, M, Mikhitarian, K, Hoover, L. Prostate-specific Ets (PSE) factor: a novel marker for detection of metastatic breast cancer in axillary lymph nodes. *Br J Cancer.* 2002;86:899-904.
 29. Diniz G, Birol IE, Oniz H, Vergin C, Aktas S. Evaluation of Immunohistochemical ERG Tissue Expression in Wilms Tumor. *BUCHD* 2020;10:65-70.
 30. Verschoor ML, Verschoor CP, Singh G. Ets-1 global gene expression profile reveals associations with metabolism and oxidative stress in ovarian and breast cancers. *Cancer Metab.* 2013;1:17.
 31. Nazir SU, Kumar K, Afroze D, Rasool I, Bondhopadhyay B, Singh A et al. Differential expression of Ets-1 in breast cancer among North Indian population. *J Cell Biochem.* 2019;120:14552-61.

Glomus Tümöründe Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi ile Bronşiyal Sleeve Rezeksiyon ve Rekonstrüksiyonu: Olgu Sunumu

Bronchial Sleeve Resection and Reconstruction with Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in Glomus Tumor: Case Report

Dağistan Bozkurt¹, Celal Buğra Sezen¹, Yaşar Sönmezoğlu¹, Muzaffer Metin¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Bu yazıda video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile sleeve rezeksiyonu yaptığımız izole sağ ana bronшта gelişen glomus tümör olgusunu literatür eşliğinde değerlendirdik.

Olgu: Kırk altı yaşında erkek hastaya 4 aydır devam eden öksürük şikayeti nedeniyle yapılan bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ ana bronшта yaklaşık 10 mm boyutlarında endobronşyal kitle görünümü saptanmıştır. Fiberoptik bronkoskopi ile alınan biyopsi sonucunun glomus tümör olarak raporlanması üzerine hastaya VATS ile sağ ana bronşiyal sleeve rezeksiyon yapılmıştır. Postoperatif 4. günde komplikasyonsuz olarak hasta taburcu edilmiştir.

Sonuçlar: Video yardımcı torakoskopik cerrahi yaklaşımı ile bronşiyal sleeve rezeksiyonlar onkolojik prensiplere uygun olarak güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Cerrahi anastomoz; bronşiyal neoplazmlar; video-yardımlı torasik cerrahi; glomus tümör

Abstract

Aim: In this article, a right endobronchial glomus tumor operated with sleeve resection using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) is evaluated in the light of the literature.

Case: A 46-year-old male patient with a cough that has persisted for 4 months. Computed tomography of the thorax revealed an endobronchial mass of approximately 10 mm in the right main bronchus. After the biopsy result obtained by fiberoptic bronchoscopy was reported as a glomus tumor, the patient underwent right main bronchial sleeve resection with VATS. The patient was discharged on the fourth postoperative day without complications.

Conclusion: With the VATS approach, bronchial sleeve resections can be performed safely in accordance with oncological principles.

Keywords: Surgical anastomosis; bronchial neoplasms; video-assisted thoracic surgery; glomus tumor.

Giriş

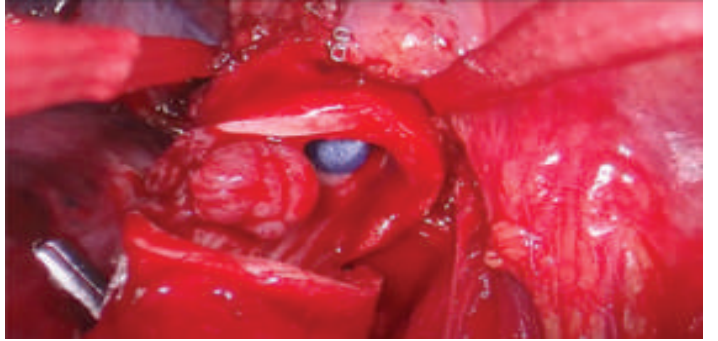
Minimal invazif cerrahi yöntemler günümüzde daha popüler hale gelmiştir. Doksanlı yılların başında erken evre akciğer kanserleri ile başlayan video yardımlı torasik cerrahi (VATS) tekniği artık ileri evre tümörlerde güvenli bir şekilde uygulanabilmektedir (1). Ancak bronşiyal sleeve rezeksiyon teknikleri VATS ile açık cerrahiye göre daha fazla tecrübe gerektirmektedir. Bunun en önemli nedeni ise dar alanda çalışmasıdır. Bizim bu yazıdaki amacımız VATS ile bronşiyal sleeve rezeksiyon yaptığımız sağ ana bronş yerleşimli glomus tümörünü literatür eşliğinde değerlendirmektir.

Olgu

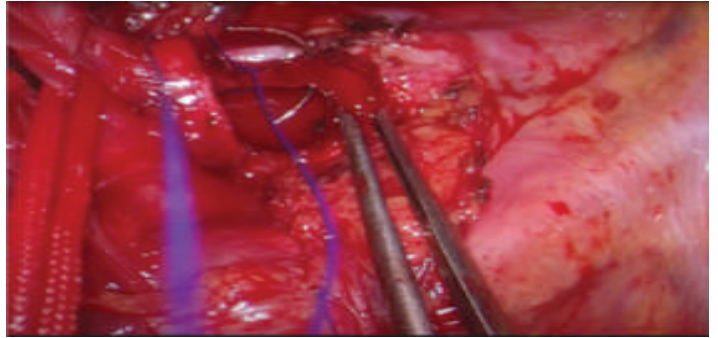
Kırk altı yaşında erkek hasta öksürük şikayeti ile hastaneye başvurmuştur. Hastanın toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ ana bronшта yaklaşık 10 mm boyutlarında kitle izlenmiştir (Resim 1). Hastadan pozitron emisyon tomografisi (PET-BT) istenmiştir. PET-BT'de sağ ana bronş lümeninde yaklaşık 10 mm boyutlu hafifçe artmış F-18 fluoro-2-deoksi-glikoz (FDG) tutulumu izlenmiştir (SUVmax:3.5). Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal lezyondan biyopsi alınmıştır. Hastanın patolojisi glomus tümör olarak raporlanmıştır (Resim 2). Cerrahi konsey kararı ile VATS bronşiyal sleeve rezeksiyon planlanmıştır. Çi lümenli entübasyon ile hasta operasyona alınmıştır. Posteriyor aksiller yedinci interkostal aralıktan 2 cm'lik kamera portu açılmıştır. Anteriyor aksiller hat dördüncü interkostal aralıktan 4 cm'lik utility insizyonu açılmıştır. Vena azygos kesilerek sağ ana bronşun etrafı proksimal ve distalinden serbestleştirilmiştir. Sağ ana bronş rezeksiyon edildikten sonra 4/0 polipropilen sütürler ile uç uca anastomoz yapılmıştır (Resim 3-4-5). Hasta postoperatif 4. günde komplikasyonsuz olarak taburcu edilmiştir. Hastanın patoloji sonucu glomus tümörü olarak rapor edilmiştir. Sinaptofizin, kromagranin negatif olarak raporlanmıştır. Bu makale için hastadan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.



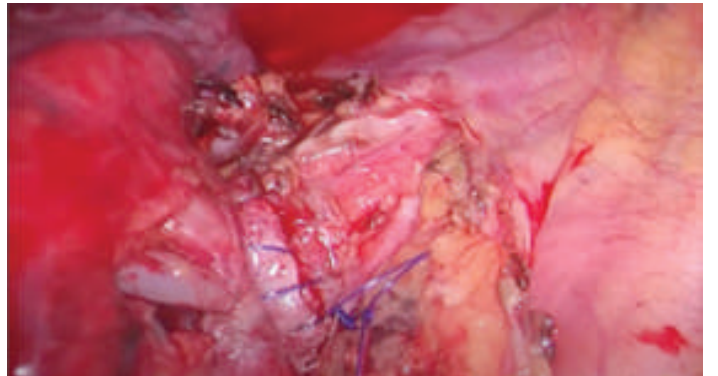
Resim 2. Sağ ana bronştaki kitlenin fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal olarak görünümü



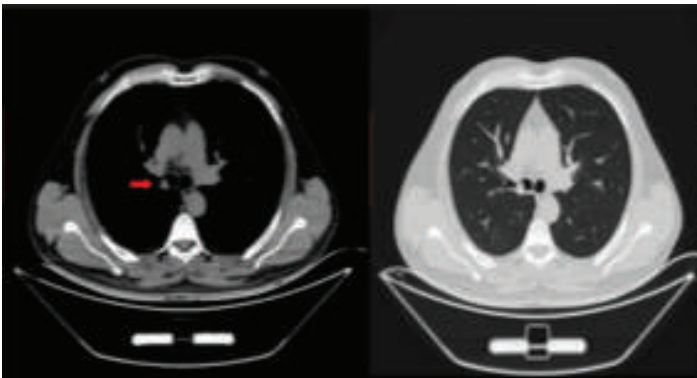
Resim 3. Video yardımlı torasik cerrahi ile endobronşiyal lezyonun görünümü



Resim 4. Polipropilen (4-0) sütürler ile sağ ana bronşun rezeksiyon sonrası anastomoz görüntüsü



Resim 5. Bronşiyal rekonstrüksiyonun tamamlanmış görüntüsü



Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografide sağ ana bronшта yaklaşık 1 cm boyutlarında endobronşiyal lezyon görüntüsü

Tartışma

Glomus tümörleri, glomus gövdesinin modifiye düz kas hücrelerinden kaynaklanan nadir görülen iyi huylu neoplazmlardır. Görülme insidansı %1,6 olarak bildirilmektedir (2). Genel olarak, bu tür tümörlerin %95'i iyi huyludur ancak nadir durumlarda tümörün malign olması mümkündür. Sıklıkla tırnak yatağından köken almaktadırlar. Bronş sisteminden kaynaklanması ise oldukça nadirdir (3). Morfolojik olarak karsinoid tümörlere benzemektedir ve immün boyama gerektirmektedir. Bu nedenle de preoperatif değerlendirmede sıklıkla karsinoid tümörler ile karışmaktadır. Karsinoid tümörlerde nöroendokrin markerlar güçlü pozitiflik göstermektedir. Ancak glomus tümörlerinde sıklıkla negatif olmakta ve nadir vakalarda düşük pozitiflik göstermektedir (4). Bizim olgumuzda da karsinoid markerlar negatif olarak saptanmıştır.

Benign karakterli endobronşial tümörlerde mümkün olduğunca geniş rezeksiyonlardan kaçınmak gereklidir. Lobektomi veya pnömonektomi gibi rezeksiyonlar hastaların yaşam kalitelerini düşürmektedir (5). Ayrıca VATS ile yapılan vakaların açık cerrahiye göre daha hızlı iyileşmesi ve postoperatif dönemde morbiditesinin düşük olması ve hastanede yatış süresini azaltması nedeniyle hasta için en uygun tedavi seçeneği olduğu kabul edilmektedir (6). Glomus tümörlerinde benign ve malign hastalarda komplet rezeksiyon gereklidir. Eğer inkomplet rezeksiyon yapılırsa nükslerin gelişebileceği literatürde bildirilmektedir (7). Lobektomi, sleeve rezeksiyon veya wedge ile komplet rezeksiyona tümör boyutuna göre karar verilmelidir. Özellikle postoperatif dönemde hastalar olası nükslere karşı takip edilmelidir. Bu nedenle biz de olgumuza VATS ile yaklaşmayı tercih ettik. Sağ ana bronş yerleşimli olması nedeniyle VATS ile bronşiyal sleeve rezeksiyon ve rekonstrüksiyon gerçekleştirdik.

Sonuç

Sonuç olarak glomus tümörlerinde VATS ile tedavi yaklaşımının etkin ve efektif bir yöntem olduğunu düşünüyoruz. Özellikle sleeve rezeksiyonlar teknik olarak zor vakalar olsa da videotorakoskopik olarak onkolojik prensiplere uygun şekilde yapılabilmektedir.

Hiçbir hibe veya destek kaynağı kullanılmamıştır. Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur. Yazarların tümü makalenin her aşamasında katkı sağladıklarını beyan etmişlerdir. Tüm yazarlar çalışma tasarımında yer almış ve makalenin son halini onaylamıştır.

Kaynaklar

- 1.Sezen CB, Bilen S, Kalafat CE, Cansever L, Sönmezoğlu Y, Kilimci U et al. Unexpected conversion to thoracotomy during thoracoscopic lobectomy: a single-center analysis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:969-75.
- 2.Ali MRR, Kannan KK. Endobronchial glomus tumor. *J Bronchol Interv Pulmonol.* 2015;22:66-8.
- 3.Jin Y, Al Sawalhi S, Zhao D, Cai H, Odeh AM, Xie H et al. Behavior of primary tracheal glomus tumor, uncertain malignant potential subtype. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;67:991-5.
- 4.Nakajima Y, Koizumi K, Haraguchi S, Kawamoto M, Kubokura H, Okada D et al. Locally infiltrative glomus tumor of the bronchus: a case report. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16:113-7.
- 5.Li Z, Chen W, Xia M, Liu H, Liu Y, Inci I et al. Sleeve lobectomy compared with pneumonectomy for operable centrally located non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8: 775-86.
- 6.Power AD, Merritt RE, Abdel-Rasoul M, Moffatt-Bruce SD, D'Souza DM, Kneuert PJ. Estimating the risk of conversion from video-assisted thoracoscopic lung surgery to thoracotomy—a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2021;13:812-23.
- 7.Hamanaka R, Masuda R, Iwazaki M. Pulmonary glomus tumor observed for 6 years: A case report. *Respir Med Case Rep.* 2021;34:101546

Liver Plasmacytoma Mimicking Solid Tumor Metastasis in a Relapsed Myeloma Patient: Case Report and Review of the Literature

Nüksetmiş Myelomalı Hastada Solid Tümör Metastazını Taklit Eden Karaciğer Plazmasitomasi: Olgu Raporu ve Literatür Derlemesi

Elcin Erdogan Yucel¹, Boran Yavuz¹, Aylin Fatma Karatas¹, Inci Alacacioglu¹, Sermin Ozkal², Oguz Dicle³, Mustafa Secil³, Guner Hayri Ozsan¹

¹Department of Hematology, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

²Department of Pathology, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

³Department of Radiology, Dokuz Eylul University, Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Involvement of the extra-medullary tissues is quite rare in Multiple Myeloma. The aim of this case report is to demonstrate a case of nodular hepatic plasmacytoma which can easily be confused with solid tumor metastasis.

Case: Here we present an interesting case of multiple nodular hepatic plasmacytoma in relapsed myeloma patient. The diagnosis is confirmed by magnetic resonance imaging and trucut biopsy of liver.

Conclusion: If elevated liver enzymes are detected in a patient with myeloma, the patient should be evaluated for liver plasmacytoma. In case of doubt, imaging and biopsy should be performed.

Keywords: Multiple Myeloma; plasmacytoma; metastasis

Öz

Amaç: Multiple Myelomada medulla dışı tutulum oldukça nadirdir. Bu olgu sunumunun amacı kolaylıkla solid tümör metastazı ile karışabilecek nodüler hepatik plazmasitomalı bir hastayı göstermektir.

Olgu: Relaps myelom hastasında multiple nodüler hepatik plazmasitom saptadığımız ilginç bir vakayı sunuyoruz. Tanı magnetik rezonans görüntüleme ve trucut biyopsi ile doğrulanmıştır.

Sonuç: Myelom hastalarında karaciğer enzimlerinde artış izlendiğinde, plazmasitom da ayırıcı tanılarımız arasında yer almalıdır.

Anahtar Sözcükler: Multiple myelom; plazmasitom, metastaz

Introduction

Multiple Myeloma (MM) represents about 1.8% of all malignancies and MM is the second most common hematologic neoplasia (1). Although MM is not a curable disease yet, 5-year survival can be achieved in 50% of patients (1). The prevalence of extramedullary disease (EMD) increases as the survival of patients prolong. EMD of MM can develop at the time of diagnosis or relapse. EMD usually occurs as skin and soft tissue involvement. Rarely, malign clones may involve the gastrointestinal system (2). Nodular hepatic plasmacytoma is also rare and can be confused with solid tumor metastasis. Here we present an interesting case of multiple nodular hepatic plasmacytoma in relapsed myeloma patient treated with D-PACE (dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide) chemotherapy.

Case

A 70-year-old male patient, who was followed for 3 years due to Ig G lambda monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), presented with back pain in March 2016. On shoulder MRI, a lytic lesion with cortical destruction in the scapula was detected. The bone marrow aspiration confirmed the presence of 40% plasma cells. The patient's hemoglobin was 12.2 g / dl, creatinine 0.90 mg / dl, Ig G 4182 mg / dl and Ig A and Ig M were suppressed. The patient's M protein was 4.1 g/dL, kappa 46 mg / dl, lambda 803 mg / dl (ratio 17.4), B2 microglobulin 4.46 mg / l, albumin 3.9 g / dl. The patient was accepted as ISS stage II and R-ISS stage II due to the normal levels of Lactate Dehydrogenase (LDH) and absence of genetic mutations. After 4 cycles of bortezomib -cyclophosphamide -dexamethasone (VCD) therapies, stem cell collection was made with very good partial response but the patient refused to have autologous stem cell transplantation and received 4 more cycles of VCD. He was followed with lenalidomide and dexamethasone maintenance for 18 months. At the end of the 18th month, lenalidomide was switched to pomalidomide due to biochemical progression. After 1 year of pomalidomide and dexamethasone therapy, daratumumab-bortezomib-dexamethasone treatment was initiated due to the progressive disease. Carfilzomib treatment was initiated due to the hypercalcemia that was developed in the third cycle of daratumumab. However, carfilzomib was stopped due to the development of acute coronary syndrome in the first cycle. Bendamustine was started with off-label consent. During the follow-up, an abdominal ultrasound (USG) was performed because of the rapid elevation of liver enzymes as aspartate aminotransferase (AST) 330 U / L (0-50), gamma

glutamyl transferase (GGT) 520 (0-55) U/L. Approximately 28-35 mm in size, numerous hypoechoic lesions suggestive of metastasis with a heterogeneous internal structure and bilobar distribution in the liver were reported by the abdominal USG. Afterward, magnetic resonance imaging (MRI) was performed.

On MRI, the presence of metastatic lesions, the largest of which was 3 cm in size, causing an increase in the size of the liver and showing a bilobar distribution was observed (Figure 1). A trucut biopsy was performed due to the differential diagnosis of secondary malignancies and EMD of MM. The biopsy revealed CD56, CD38, CD 138 and lambda light chain positive plasma cell infiltration in the liver (Figure 2).

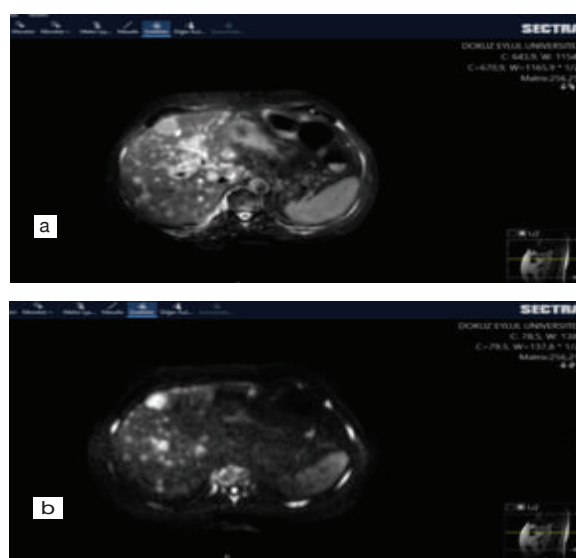


Figure 1. T2 weighted MRI image shows nodular hyperintense lesions with bilobar distribution in liver parenchyma (a), diffusion weighted image reveals diffusion restricted areas representing the metastatic foci (b).

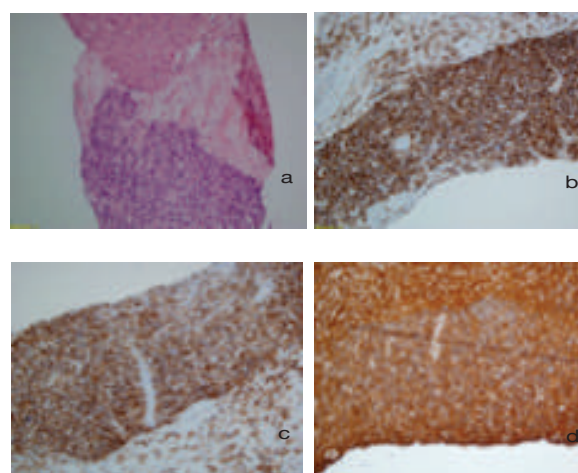


Figure 2. Neoplastic infiltration in liver biopsy showed by H&E staining (x200) (a), immunohistochemical staining shows membranous CD56 (x100) (b), cytoplasmic C38 (x100) (c), and lambda expression in plasma cells (x200) (d).

D-PACE chemotherapy was initiated. After the 3 cycle of chemotherapy approximately 40-50% numerical and dimensional regression in the lesions was observed with a parenchymal signal lost on the follow-up MRI. During the 5th cycle of D-PACE chemotherapy, the patient died due to pneumonia and cytopenias. All the therapies received by the patient were given in the table 1. This study was conducted in accordance with the declaration of Helsinki. Informed consent was received.

Table 1. Treatment history of the patient

Therapy Line	Therapy Type	Duration	Response
1	Cyclophosphamide, bortezomib, dexamethasone (Stem cell collection after 4 cycle)	8 cycle	VGPR
2	Lenalidomide, dexamethasone	24 cycle	VGPR
3	Pomalidomide, dexamethasone	12 cycle	VGPR
4	Daratumomab, bortezomib, dexamethasone	5 weeks	Progression
5	Carfilzomib, dexamethasone	1 week (due to cardiac toxicity)	Can not tolerate
6	Bendamustine	2 cycle	Progression
7	D-PACE	5 cycle (go on)	PR

VGPR: Very good partial response, PR: Partial Response, D-PACE: Dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide and etoposide

Discussion

Extramedullary disease is detected at a frequency of 3-5% at the time of diagnosis and 6-20% in relapse / refractory disease (3). Generally, skin and soft tissue involvement occurs during the diagnosis. The frequency of distant organ involvement increases in the progressed disease (4). EMD is more common in patients with male gender, young age, light chain myeloma / non secretory type and in the presence of anemia, renal insufficiency, high levels of M protein and LDH (3-6). Malignant plasma cells become more immature in relapsed / refractory patients who receive multiple lines of treatment. Therefore, these malignant clones may proliferate in more unusual regions such as kidneys, lymph nodes, central nervous system, pleura, pericardium, and liver (2). Our patient had lytic lesions and there was no finding of EMD at the time of diagnosis. Liver plasmacytoma was detected 56 months after the diagnosis of MM. Dhakal et al. reported a patient with liver plasmacytoma at a younger age as 47 and after the first line of chemotherapy (7).

Cytogenetics may also have an effect on the formation of EMD. In a study of 834 patients, 4.8% and 3.4 % of the patients had EMD at diagnosis and relapse respectively. P53 deletion was detected more frequently in the group with EMD than in the group without EMD (34.5% vs. 11.9%; $p = 0.037$) (6). In another study, 19 patients with EMD were screened

and cytogenetic anomalies were detected in 79% of the patients. 38% of these patients had MYC over expression, 33% had del17p13 and 31% had del13q14 mutations (8). No cytogenetic mutations were detected in our patient.

In another study consists of 3744 patients, the incidence of EMD was 6.5% in 2005 and 23.7% in 2014 (3). These results can be interpreted as the increase in imaging opportunities such as PET-CT/MRI and the prolonged survival of the patients. Although there are some studies hypothesizing that malignant clones so the incidence of EMD have increased with the use of new agents, this is not a proven theory yet (4,9).

It is known that direct radiographies are insufficient to detect EMD early. In a meta-analysis consists of 14 patient's data, PET-CT imaging was shown to have a sensitivity of 96% and a specificity of 77.8% (10). Similarly, MRI was shown to be sufficient in evaluating EMD and soft tissue lesions (11). We detected the lesions of the liver by MRI and confirmed the diagnosis by liver biopsy in our patient.

Conclusion

The clinicians should be careful about the extramedullary involvement in MM patients. In case of doubt, imaging and biopsy should be performed. If elevated liver enzymes are detected in a patient with MM, the patient should be evaluated for liver plasmacytoma. This case has been presented as a contribution to the literature.

No grants or support resources were used. The writers do not have any conflicts of interest.

EEY. study concept, analysis, interpretation of data design and Drafting of manuscript, SO, OD. acquisition of data, BY, AFK. drafting of manuscript, IA, GHS. critical revision of manuscript for important intellectual content. All authors took part in the study design and approve the final version of the manuscript.

References

1. SEER Cancer Stat Facts: Myeloma. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/mulmy.html> (accessed Nov 2018).
2. Blade J. Soft-tissue plasmacytomas in multiple myeloma: incidence, mechanisms of extramedullary spread, and treatment approach. *J Clin Oncol.* 2011;29:3805-12.
3. Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, Koster L, Nahi H, Stoppa AM et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the chronic malignancies working party of the EBMT. *Haematologica.* 2018;103:890-7.
4. Varettoni M, Corso A, Pica G, Mangiacavalli S, Pascutto C, Lazzarino M. Incidence, presenting

features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients. *Ann Oncol.* 2010;21:325-30.

5.Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, Szymonifka J, Nair B, Hoering A et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents. *Haematologica.* 2012;97:1761-7.

6.Deng S, Xu Y, An G, Sui W, Zou D, Zhao Y et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015;15:286-91.

7.Dhakal A, Chandra A. A Multiple Myeloma Patient Presenting with Multiple Hepatic Masses. *Journal Of Medical Cases.* 2013;4:673-5.

8.Billecke L, Murga Penas EM, May AM, Engelhardt M, Nagler A, Leiba M et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2013;161:87-94.

9.Varga C, Xie W, Laubach J, Ghobrial IM, O'Donnell EK, Weinstock M et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide- bortezomib combinations. *Br J Haematol.* 2015;169:843-50.

10.Lu YY, Chen JH, Lin WY, Liang JA, Wang HY, Tsai SC et al. FDG PET or PET/CT for detecting intramedullary and extramedullary lesions in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2012;37:833-7.

11.Dimopoulos MA, Hillengass J, Usmani S, Zamagni E, Lentzsch S, Davies FE et al. Role of magnetic resonance imaging in the management of patients with multiple myeloma: a consensus statement. *J Clin Oncol.* 2015;33:657-64.