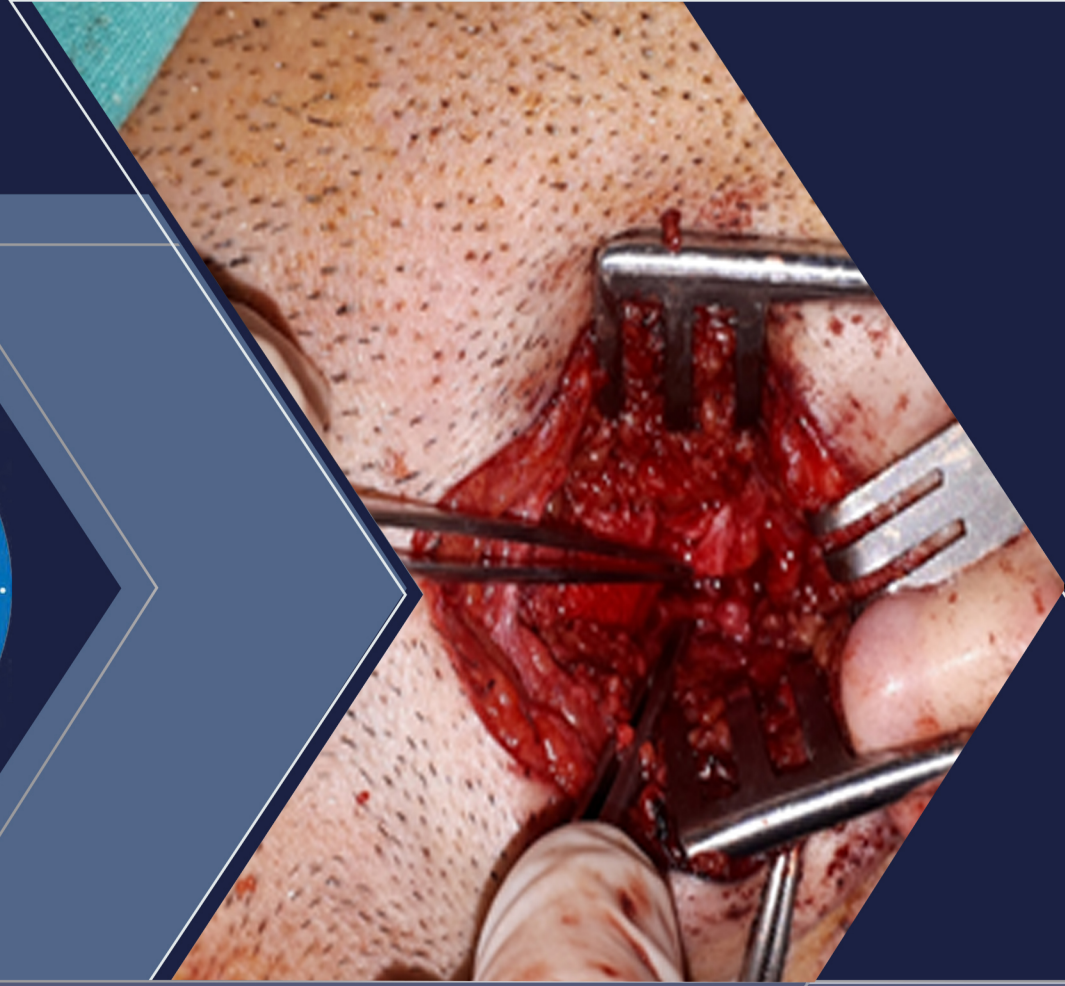


Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Aksaray University
Journal of Medical Science



Yıl:2022 Cilt:3 Sayı:3
<https://tip.aksaray.edu.tr>

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi

Cilt: 3 / Sayı: 3 / 2022

Aksaray University Journal of Medical Sciences

Editörler Kurulu

Baş Editör
Mehmet GÜL

Editörler

Cerrahi Bilimler Editörü
Ayşe Betül ÖZTÜRK

Cerrahi Bilimler Editör Yardımcısı
Kazım GEMİCİ

Dahili Bilimler Editörü
Rafiye ÇİFTÇİLER

Dahili Bilimler Editör Yardımcıları
Sinan İNCİ
Kamil KOKULU

Temel Bilimler Editörü
Mehmet TAŞPINAR

Dil Editörü

Deniz ÖZKAN
Erdem ARSLAN

İstatistik Editörü
Can ATEŞ

Yazı İşleri Editörü
Kayhan MUTLU
Filiz TAŞPINAR

Danışma Kurulu

Ahmet Gökhan ÇAKIROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ali YILDIRIM
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aydın RÜSTEMOĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan AKÖZ
Anadn Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ayhan SARITAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Başar CANDER
SBÜ Kanuni Sultan Süleyman EAH

Behçet AL
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Cüneyt TURAN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Emine Arzu KÖSE
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem EROL ÜNLÜER
SBÜ Bozyaka EAH Acil Tıp Kliniği

Figen COSKUN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fikret ŞAHİN
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Hatice Söhan TOMAC
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

İsmet PARLAK
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Levent AVŞAROĞULLAR
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mehmet OKUMUŞ
Ankara EAH Acil Tıp Kliniği

Meltem AKKAS
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muammer Hakan POYRAZOĞLU
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Muhammet Gökhan TURTAY
İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi

Nalan METİN AKSU
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Namık ÖZKAN
Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi

Seçgin SÖYÜNCÜ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sıdıka Aysegül ERTASKIN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Zeynep GÖKCAN ÇAKIR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Volkan GENÇ
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adem YILDIRIM
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adnan BAYRAM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Can ATEŞ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fadime EROĞLU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Halil KAYA
SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH

İsa KILIÇASLAN
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Keziban UCAR KARABULUT
Başkent Üniversitesi Konya Uyg. ve Arş. Merkezi

Mustafa SERDENGEÇTİ
T C Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi

Mücahit KAPCI
Başakşehir Çam ve Sakura Devlet Hastanesi

Mücahit AVCIL
Uşak Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Onur KARACA
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serkan KAYABAŞI
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sinan İNCİ
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Serife ÖZDİNÇ
Afyonkarahisar SBÜ Tıp Fakültesi

Yahya Kemal GÜNAYDIN
Ankara Sağlık Bilimleri Üniversitesi EAH

Yavuz KATIRCI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören EAH

Burcu GÖRKEM
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Erdem ARSLAN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ersin ÖZEREN
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Filiz TAŞPINAR
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kamil KOKULU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Melike ORDU
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nurhan AKARAS
Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÖNSÖZ

Değerli yazar ve okurlarımız,

Aksaray Üniversitesi Tıp Bilimleri Dergisi olarak yeni bir sayıyı sizlerle paylaşmanın gururunu yaşıyoruz. Bu sayımızda siz değerli okurlarımıza 4 araştırma makalesi ve 4 olgu sunumu olmak üzere 8 bilimsel yazıyı sunmaktayız. Yeni sayımızda akut pankreatit şiddet değerlendirme, akut miyokard infarktüsünde immünglobulin seviyeleri, diyabetik hastalarda glisemik kontrol ve kanserde genomik değerlendirme ile ilgili güzel araştırma makalelerimiz yer almaktadır. Bunun yanı sıra literatürde nadir rastlanan ve bilimsel kalite değeri olan 4 farklı olgu sunumu bulunmaktadır.

Tüm yazar ve okuyucularımıza; hakemlerimize; ilgili alan editörlerimize ve teknik ekibimize verdikleri destek için teşekkür ederiz. Sizleri tekrar sevgi ve saygıyla selamlayarak katkı ve desteklerinizin artarak devam etmesini temenni eder yeni yılın insanlığa sağlık, mutluluk ve huzur getirmesini dileriz.

Prof. Dr. Mehmet GÜL
Editörler Kurulu Adına

İÇİNDEKİLER

Editörler Kurulu-Danışma Kurulu	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Acil Serviste Ranson Skorlama Sistemi ve Harmless Acute Pancreatitis Score(HAPS) Göre Hafif Pankreatitli Olguların Karşılaştırılması	
Comparison of Patients with Non-Severe Pancreatitis According to Ranson Scoring System and Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) in the Emergency Department <i>Ahmet KUTUR</i>	1-4
Akut Miyokart İnfarktüsünde Nötrofil/Lenfosit Oranı, İmmüoglobulin M (IgM) ve İmmüoglobulin G (IgG) Seviyelerinin Değerlendirilmesi	
Evaluation of Neutrophil/Leucocyte Ratio, Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) Levels in Acute Myocardial Infarction <i>Ahmet Bülent TURHAN</i>	5-9
Tip 2 Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrolün D Vitamini, B12 Vitamini ve Lipid Profili Üzerini Etkilerinin Araştırılması: Bir Retrospektif Çalışma	
Investigation of the Effects of Glycemic Control on Vitamin D, Vitamin B12 and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients: A Retrospective Study <i>Neslihan TEKİN KARACAER, Sibel Çiğdem TUNCER</i>	10-14
Kanserde Somatik ve Germ-Line Tüm Genom Dizileme ve Transkriptom Profillemeye Yönelik Biyoinformatik Analiz Algoritmalarının Geliştirilmesi	
Development of Bioinformatics Analysis Algorithms for Somatic and Germ-line Genome Sequencing and Transcriptome Profiling in Cancer <i>İbrahim BOGA, Atıl BİŞGİN</i>	15-19
Histerektomi Sonrası Görülen İleusun Drenle ve Medikal Uygulamalar ile Tedavisi; Bir Olgu Sunumu	
Treatment of Ileus After Hysterectomy with Drain and Medical Applications; A Case Report <i>Buğra ŞAHİN, Gizem CURA ŞAHİN</i>	20-23
Kesici Alet Yaralanmasına Bağlı Fasiyal Sinir Paralizisi: Olgu Sunumu	
Facial Nerve Paralysis Due to Cutting Instrument Injury: Case Report <i>Keziban UÇAR KARABULUT, Enver ARPACI</i>	24-26
Amyand Herni Kesesinde Perfore Akut Apendisit: Kinik Bulgu Olmayan Yenidoğan Olgusu	
Perforated Acute Appendicitis in Amyand Hernia Sac: A Newborn Case Without Clinical Signs <i>Ferda ÖZLÜ, Mahmut GÖKÇE, Mustafa ÖZÇATAL</i>	27-29
Postpartum Vulvar Pedünküle Cellüler Anjiofibrom: Olgu Sunumu	
Postpartum Pedunculated Angiofibroma Of The Vulva: Case Report <i>Zercan KALI</i>	30-32

Acil Serviste Ranson Skorlama Sistemi ve Harmless Acute Pancreatitis Score(HAPS) Göre Hafif Pankreatitli Olguların Karşılaştırılması

Comparison of Patients with Non-Severe Pancreatitis According to Ranson Scoring System and Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) in the Emergency Department

Ahmet KUTUR*

* Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Acil Servis Kliniği, Elazığ / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Akut pankreatit (AP) çeşitli nedenlerle pankreasın enflamasyonu ile gelişen en sık karın ağrısı ile ortaya çıkan bir klinik durumdur. Etiyolojisi biliyer (safra taşı) ve non-biliyer olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır. AP'nin prognozunu öngörmeye çok sayıda skorlama sistemi mevcuttur; lakin birçoğunun acil serviste uygulanması zordur. Bu çalışmanın amacı, acil serviste hafif akut pankreatit tanısı koyulan hastalarda Harmless Acute Pancreatitis Score'un (HAPS) uygulanabilirliğini değerlendirmek ve literatüre bu konuda katkı sunmaktır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 2019 yılı için hastanemize başvuran 18 yaş üstü ve yatarak tedavi gören K85 tanı kodu girilen hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Kan ve görüntüleme tetkiklerine göre AP tanısı konan hastalar çalışmaya dahil edildi. Başvuru anında HAPS skoru 0 olan, Ranson skoru <3 olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Bu 2 skora göre ayrılan hastaların yaş, lökosit sayısı (WBC), glukoz düzeyleri, Laktat Dehidrogenaz (LDH) düzeyleri, Aspartat Aminotransferaz (AST) düzeyleri, yatış süreleri, radyolojik görüntüleme (ultrason(US) ve bilgisayarlı tomografi(BT)) oranları, yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ihtiyacı ve nekrotizan pankreatit gelişmiş olması açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Verileri karşılaştırmak için ki kare, Mann Whitney U testi ve student t testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların %73,4'ünün nedeni biliyer pankreatit idi ve % 59,4'ü kadındı. İki skorlama sistemine göre hafif vakaların laboratuvar, klinik ve radyolojik verileri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

Sonuç: AP olgularında acil serviste ilk değerlendirmede kolay uygulanabilmesi nedeniyle hafif olguların ayırımında HAPS'in kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Akut pankreatit, ranson skoru, HAPS;Biliyer

ABSTRACT

Aim: Acute pancreatitis (AP) is a clinical condition that develops with inflammation of the pancreas for various reasons, most commonly presenting with abdominal pain. In its etiology, it is divided into 2 main groups as biliary (gallstone) and non-biliary. There are many scoring systems to detect the prognosis of AP, but most of them aren't useful in the emergency department. The aim of this study is to evaluate the applicability of Harmless Acute Pancreatitis Score (HAPS) in patients diagnosed with mild acute pancreatitis in the emergency department and to contribute to the literature on this issue.

Materials and Methods: In this study, the files of patients over the age of 18 who applied to our hospital in 2019 and the diagnosis code K85 were reviewed retrospectively. Patients diagnosed with acute pancreatitis according to blood and imaging tests were included in the study. Patients with HAPS 0 and Ranson <3 were included in the study. The patients' age, leukocyte (WBC) counts, glucose levels, Lactate Dehydrogenase (LDH) levels, Aspartate Aminotransferase (AST) levels, length of stay, radiological imaging (ultrasound (US) and computed tomography (CT)) rates, need for intensive care unit (ICU) and development of necrotizing pancreatitis were statistically compared. Chi-square, Mann Whitney U test and student t test were used to compare the data.

Results: The cause of 73.4% of the patients was biliary pancreatitis and 59.4% were women. There was no statistically significant difference between the laboratory, clinical and radiological data of mild cases according to the two scoring systems.

Conclusion: We think that HAPS can be useful and easy scoring system for detecting non-severe AP cases at the emergency department.

Keywords: Acute pancreatitis, ranson, HAPS;Biliary

GİRİŞ

Akut pankreatit (AP); pankreas dokusunun değişik derecelerde etkilendiği, geri dönüşümlü, lokal doku veya organ sistemlerinin iştirak ettiği enflamatuar bir süreç olarak tanımlanmaktadır (1,2). Yıllık insidansı 13-45/100.000 kişidir (3). Etiyolojide en sık karşılaşılan 2 neden safra taşları (biliyer) ve alkol kullanımıdır (4). AP vakaların %20'si sistemik komplikasyonların eşlik ettiği şiddetli pankreatittir (5). Hafif ödematöz pankreatitte mortalite %3, nekrotizan pankreatitte %15 iken multi- organ yetmezliği gelişen vakalarda mortalite %47'dir (6,7).

Morbidite ve mortalitesi artmış riskli hastalarda, hastalığın şiddetini belirlemek amacıyla Ranson, BISAP, APACHE II gibi çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlar daha çok, hastanın yoğun bakım veya serviste mi tedavi edileceğine ve acil müdahalenin gerekli olup olmadığına karar vermede yani tedaviyi yönlendirmede yardımcı olmaktadır (8). Çok az doktor Ranson kriterlerinin ötesinde risk sınıflandırması için herhangi bir skorlama sistemine aşındır (9). 1974 yılında Ranson ve arkadaşları akut pankreatitin seyrinde önemli olabilecek 11 parametreyi içeren Ranson kriterlerini oluşturmuşlardır (10). Her kriter 1 puandır. 3 puan altı hafif, 3 ve üstü ise ağır pankreatit olarak değerlendirilmektedir. Bu parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Ranson Kriterleri

Non-Biliyer	Biliyer
İlk geldiğinde	İlk geldiğinde
Yaş> 55/yıl	Yaş> 70/yıl
WBC> 16000/mm ³	WBC> 18000/mm ³
Glukoz> 200 mg/dL	Glukoz> 220 mg/dL
LDH> 350 IU/L	LDH> 400 IU/L
AST> 250 IU/L	AST> 250 IU/L
48.saat	48.saat
Hematokrit düşüşü> %10	Hematokrit düşüşü> %10
Kan Üre Azotu (BUN) artışı > 5mg/dL	Kan Üre Azotu (BUN) artışı > 2mg/dL
Serum kalsiyum düzeyi < 8 mg/dL	Serum kalsiyum düzeyi < 8 mg/dL
Arteriyel PO ₂ < 60 mmHg	Arteriyel PO ₂ < 60 mmHg
Baz defisiti> 4 mEq/L	Baz defisiti> 5 mEq/L
Hesaplanmış sıvı ekstrasyonu> 6 lt	Hesaplanmış sıvı ekstrasyonu> 4 lt

HAPS ciddi vakalardan ziyade yoğun bakım veya ara yoğun bakım ihtiyacı olmayan hafif pankreatit olgularını tespit etmek için son yıllarda geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (11). Başvuru anında 3 parametre bakılmaktadır. Başvuru anında hastanın rebound olup olmaması, hematokrit (erkeklerde \geq %43 kadınlarda \geq %39,3) ve kreatinin (\geq 2 mg/dL) değerlerinden yola çıkarak prognoz öngören bir skorlama sistemidir. Buna göre HAPS skoru 0 olan hastalar hafif pankreatit olarak değerlendirilmektedir ve bu vakalarda agresif tedavi girişimlerine, ileri tetkik yapmaya gerek yoktur (11). Tablo-2'de bu parametreler gösterilmiştir.

Tablo 2. HAPS Kriterleri

Fizik Muayene	Peritonit bulguları/ Defans
Kreatinin	Kreatinin \geq 2 mg/dL (177 μ mol/L)
Hematokrit	\geq 43% (Erkek) 39.6% (Kadın)

MATERYAL ve METOT

Çalışma 250.000/yıl başvurunun olduğu **** Hastanesi Acil Servisi'nde yapılmıştır. Bu çalışmada 2019 yılı için hastanemize başvuran 18 yaş üstü ve yatarak tedavi gören K85 tanı kodu girilen hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi üzerinden geriye dönük olarak tarandı. Kan ve görüntüleme tetkiklerine göre AP tanısı konan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Kronik pankreatit, kanser, travma hastaları ve tekrarlayan pankreatit atakları olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar rastgele 2 gruba ayrıldı. Bir gruba HAPS diğer gruba Ranson skoru bakıldı. HAPS skoru 0 olan 50, Ranson skoru <3 olan 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu 2 skora göre ayrılan hastaların yaş, lökosit sayısı, glukoz düzeyi, LDH düzeyi, AST düzeyi, yatış süreleri, radyolojik görüntüleme oranları, yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve nekrotizan pankreatit gelişmiş olması açısından istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmamız için etik kurulu onayı *** Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05/03/2020 tarihinde 2020/05-10 sayılı oturumunda alınmıştır.

İstatistiksel Analiz

Verileri analiz etmek için istatistik programı SPSS (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) kullanıldı. Normallik analizi için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler ortalama \pm standart deviasyon, normal dağılıma uymayanlar medyan değerle ifade edildi. Frekans verileri karşılaştırmak için ki kare, ordinal verileri ve normal dağılıma uymayan sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Mann Whitney U testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için ise student t testi kullanıldı. p<0,05 anlamlı kabul edildi.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar tek merkezli olması, retrospektif olarak dizayn edilmesi ve hasta sayısının az olmasıdır.

BULGULAR

Çalışmaya Ranson skoru <3 olan 59, HAPS skoru 0 olan 50 hasta dahil edildi. Hastaların %59,6'ı kadın, %73'4'ü biliyer pankreatit idi. Yaş ortalaması 52,7 \pm 18,4 olarak hesaplandı. Her iki skor grubunda yaş, cinsiyet ve etiyoloji dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (Tablo-3).

Tablo-3. Demografik ve Etiyolojik Veriler

	Cinsiyet (K/E)*	Yaş	Etiyoloji (B/NB)**
HAPS	31/19	49,3 \pm 17,3	33/17
Ranson	34/25	55,6 \pm 19,1	47/12
Toplam (%)	59,6/ 40,4	52,7 \pm 18,4	73,4/ 26,6
p	0,643	0,079	0,108

* K:Kadın E: Erkek

** B: Biliyer NB:Non-biliyer

HAPS 0 hastaların beyaz küre düzeyi medyan değeri 9115/mm³, Ranson<3 olan hastalarda 10190/mm³ olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p= 0,054). Glukoz düzeyi Ranson grubunda 120 mg/dL, HAPS grubunda 105 mg/dL hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,053) LDH düzeyi HAPS grubunda 344 IU/L, Ranson grubunda ise 331 IU/L idi. AST düzeyi ise sırayla 118 ve 127 IU/L olarak hesaplandı. LDH ve AST düzeyleri de her iki grupta benzerdi (p=0,646 p=0,886) (Tablo-4).

Tablo-4. Laboratuvar verileri

	WBC (/mm ³)	Glukoz (mg/dL)	LDH (IU/L)	AST (IU/L)
HAPS	9115	105	344	118
Ranson	10190	120	331	127
p	0,054	0,053	0,646	0,886

HAPS 0 hastaların %68'ine US, %34'üne BT görüntülemesi yapılmışken, bu oranlar Ranson<3 olan hastalarda %74,6 ve %23,7 olarak hesaplandı. Hem US hem de BT görüntülemesi açısından iki grup açısından anlamlı fark yoktu (p=0,448 p=0,236). Her iki grubun yatış süresi ortanca değeri 6 gün idi ve fark yoktu (p=0,248). HAPS 0 hastaların 5 (%10) tanesi, Ranson<3 hastaların 6'sı (%10,2) YBÜ'de tedavi edilmiştir. Her iki grupta nekrotizan pankreatit gelişmiş olması ve YBÜ ihtiyacı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,547 p=0,977) (Tablo-5). Her iki grupta da hastane içi ölüm gerçekleşmedi.

Tablo-5. Klinik ve radyolojik görüntüleme verileri

	US +/- (%)	BT +/- (%)	Yatış Süresi (Gün)	Exitus	Nekroz +/- (%)	YBÜ İhtiyacı +/- (%)
HAPS	34 (68) / 16 (32)	17 (34) / 33 (66)	6	0	3(6) / 47(94)	5(10) / 45 (90)
Ranson	44 (74,6) / 15 (25,4)	14(23,7) / 45 (76,3)	6	0	2(3,4) / 57 (96,6)	6(10,2) / 53(89,8)
p	0,448	0,236	0,248		0,516	0,977

TARTIŞMA

AP etiolojisinde Batı ülkelerinde alkol ilk sırayı alırken, ülkemizde biliyer nedenler ilk sıradadır (12,13). Ülkemizde yapılan bir çalışmada AP etiolojisinde safra kesesi taşları (% 64,3) birinci sırada yer almıştır (14). Çalışmamızda biliyer vakaların oranı %73,4 olarak çıkmıştır. Eurostat 2019 verilerine göre Türkiye'de genel nüfusun %94'ü yıl boyunca hiç alkol almadığını belirtirken bu oran Avrupa Birliği ülkelerinde % 63,5 olduğu hesaplanmıştır (15). Ülkemizde alkol kullanımının düşük olması nedeniyle etiolojide safra taşlarının daha fazla olduğunu düşünmekteyiz.

Sayraç ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş ortalaması 58,7±15,4 ve erkeklerin oranı %47,9 olarak hesaplanmıştır (16). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 52,7±18,4'tür. Kadın ve erkek cinsiyet oranları ise sırayla %59,6 ve %40,4'tür (Tablo-4). Çalışmamızda demografik veriler literatür ile benzerdi. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ranson'a göre hafif pankreatitli vakaların glukoz, LDH ve AST düzeyleri sırayla 129±38 mg/dL, 357±162 ve 102±92 IU/L olduğu görülmüştür (17). Bu çalışmada Ranson grubunun glukoz, LDH ve AST düzeyleri sırayla 120 mg/dL, 331 ve 127 IU/L olarak hesaplandı.

Lankich ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HAPS 0 hastaların %2'sinde pankreas nekrozu saptanmış, 1 hasta hastane kaynaklı enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. (11). Ülkemizde yapılan bir çalışmada HAPS 0 hastaların %4'ünde pankreas nekrozu saptanmıştır (16). Bizim çalışmamızda ise HAPS 0 hastaların %6'sında, Ranson grubunda ise %3,4'ünde pankreas nekrozu saptanmıştır (Tablo-5).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Ranson'a göre hafif pankreatit vakalarının hepsine US görüntülemesi, %82,5'ine BT görüntülemesi yapılmıştır (18). Çalışmamızda ise HAPS 0 grubunda US ve BT tetkik oranları sırayla %68 ve %34, Ranson grubunda ise %74,6 ve %23,7 olarak hesaplanmıştır (Tablo-5). Son yıllarda acil servisten radyolojik görüntüleme imkânlarına kolay ve hızlı ulaşılır olması, konsültan branşların talepleri, defansif hekim anlayışı gibi nedenlerle radyolojik görüntüleme oranlarının fazla olduğu, bununla beraber nekrotizan pankreatit tanısının beklenenden fazla olduğu kanısındayız.

Tamer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ranson'a göre hafif pankreatitli vakaların ortalama yatış süresi 5,8 gün olarak tespit edilmişken (18), HAPS ile ilgili bir çalışmada HAPS 0 hastaların ortalama yatış süresi 8 gün hesaplanmıştır (19). Bizim çalışmamızda hem Ranson hem de HAPS grubunda bu süre 6 gün olarak hesaplanmıştır (Tablo-5). Çalışmamızın bu sonuçları da literatür ile benzerdi. Solmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Ranson'a göre hafif pankreatit vakalarında ölüm oranı %1,1 iken (19), Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HAPS 0 hiçbir hastada hastane içi ölüm gerçekleşmemiştir (20). Bizim çalışmamızda da her iki grupta hastane içi ölüm gerçekleşmemiştir.

SONUÇ

Ranson kriterlerinin 0 ve 48. saat verileri kullanılarak değerlendirilmesi gerektiği için akut pankreatitli hastalarda HAPS'in, yoğun bakım ihtiyacı olmayan ve hastane içi mortalite gelişmeyecek hastaların tespiti için acil serviste uygulanması daha kolay bir skora sistemi olduğunu düşünmekteyiz. Prospektif ve daha yüksek sayıda hastaları içeren çalışmalarla konunun araştırılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992. Arch Surg 1993;128: 586-90.
- Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am Fam Physician 2007;75: 1513-20.
- Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. Gastroenterology 2013;144: 1252-61.
- Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. Lancet 2015;386: 85-96.
- Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. Lancet 2008;371: 143-52.
- van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL et al. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Gastroenterology. 2011;141: 1254-63.
- Banks PA, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006;101: 2379-00.
- Çağın YF, Şeçkin Y. Akut Pankreatitin Şiddetini Değerlendirmede Kullanılan Yöntemler. Güncel Gastroenteroloji. 2005;19(4): 275-82.
- Kuo DC, Rider CA, Estrada P, Daniel K, Pillow MT. Acute Pancreatitis: What's The Score? The Journal Of Emergency Medicine. 2015;48: 762-70.
- Eshy SAA, Abolfotouh MA, Nawar E, Sabib ARHA: Ranson's criteria for acute pancreatitis in high altitude: do they need to be modified? Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2008; 14(1): 20-23.
- Lankich PG, Weber- Dany B, Hebel K, Maisonneuve P, Lowenfels AB. The Harmless Acute Pancreatitis Score: A Clinical Algorithm for Rapid Initial Stratification of Nonsevere Disease. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2009;7: 702-05.
- DiMagna MJ, DiMagna EP. New advances in acute pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2007;23: 494-01.

13. Ertekin C, Kemertaş K, Günay K. Akut Pankreatit. Ulusal Travma Dergisi 1995;1: 14-21.
14. Ayten R, Cetinkaya Z, Yeniceroğlu A. Akut Pankreatitli Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. F.U. Sağ. Bil. Derg. 2007;21: 133-36.
15. Türkiye'de Alkollü İçki Kullanımı (2021). erişim tarihi: 24/09/2022. <https://www.veripie.com.tr/turkiyede-alkollu-icki-kullanimi>.
16. Sayraç AV, Cete Y, Yiğit Ö, Aydın AG, Sayrac N. Utility of HAPS for predicting prognosis in acute pancreatitis. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2018;24: 327-32.
17. Önmez, A, Bilir E, Torun S. Akut Pankreatit Şiddeti ile Trombosit Lenfosit Oranı, Nötrofil Lenfosit Oranı, Eritrosit Dağılım Genişliği ve Ortalama Platelet Volümü Arasındaki İlişki. Konuralp Medical Journal. 2019;11 (1): 24-29.
18. Tamer A, Yaylacı S, Demirsoy H, Nalbant A, Genç A, Demirci H et al. Retrospective analyses of the acute pancreatitis. Sakarya MJ. 2011;1: 17-21.
19. Solmaz İ, Araç S, Ekin N, Kalın BS. Akut Pankreatitli Olguların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Prognoz Üzerine Etkisi: Retrospektif Değerlendirme. Ahi Evran Medical Journal. 2021;5: 85-89.
20. Ma X, Li L, Jin T, Xia Q. Harmless acute pancreatitis score on admission can accurately predict mild acute pancreatitis. Journal of Southern Medical University. 2020 Feb;40(2): 190-195.

Akut Miyokart İnfarktüsünde Nötrofil/Lenfosit Oranı, İmmüoglobulin M (IgM) ve İmmüoglobulin G (IgG) Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Neutrophil/Leucocyte Ratio, Immunoglobulin M (IgM) and Immunoglobulin G (IgG) Levels in Acute Myocardial Infarction

Ahmet Bülent TURHAN*

*Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Akut miyokard infarktüsü (AMI) vakalarında yapılan bazı rutin hematolojik parametrelerin önemini yanı sıra immüoglobulin düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar bulunmaktadır. Bu çalışmada; AMI hastalarının total immüoglobulin IgM ile total IgG seviyesi, lökosit, nötrofil, ve lenfosit sayıları, nötrofil/lenfosit (N/L) oranı gibi hematolojik parametrelerin tesbiti, bu parametreler arasındaki farkın ve ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Acil servise başvurup Kardiyoloji Yoğun bakım Ünitesine (YBÜ) yatırılan 54 AMI hastası (22 bayan, 32 erkek) ve kardiyak herhangi bir sorunu bulunmayan 54 sağlıklı kişi (25 bayan, 29 erkek) çalışmaya dahil edildi. Şikayetlerinin ilk 24 saati içinde bulunan MI hastalarından ve sağlıklı kişilerden biyokimya tüpüne ve EDTA'lı tüpe periferik venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı tüpe alınan tam kan numunesinden hematolojik ölçümler gerçekleştirilirken, biyokimya tüpüne alınan kan numunesinden total IgM ve total IgG düzeyi analizleri yapıldı.

Bulgular: AMI hastalarında, kontrole kıyasla lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı anlamlı olarak yüksek saptanırken, IgM ve IgG seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI) olanlarda, ST yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMI) olanlara kıyasla lökosit ve nötrofil sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. Anjiyoplasti yapılanlarda, yapılmayanlara kıyasla lökosit sayısı anlamlı olarak yüksek saptandı. AMI hastalarında ve kontrol bireylerinde, total IgM ve total IgG seviyelerinin hematolojik parametrelerle ilişkisinin olmadığı da bulundu.

Sonuç: IgM ve IgG düzeyleriyle ilgili literatürde tartışmalı durum devam ederken lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı AMI hastalığının ilk saatlerinde önemini korumakta olup anjiyoplastinin erken uygulanması hususunda yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: AMI, IgM, IgG, lökosit, nötrofil, N/L oranı, anjiyoplasti.

ABSTRACT

Aim: Besides importance of some routine parameters, different studies reported inconsistent immunoglobulin M (IgM) and immunoglobulin G (IgG) levels in acute myocardial infarction (AMI) cases. Therefore, in this study, the objective was to investigate total IgM and IgG levels and hematological parameters including leukocyte, neutrophil and lymphocyte. The relationship and differences between these parameters were also evaluated.

Materials and Methods: A total of 54 AMI patients (22 female and 32 male) who were admitted to the emergency room and then serviced cardiology intensive care unit and 54 healthy people (25 female and 29 male) having no known cardiac problems were included into the study. Peripheral venous blood samples were withdrawn into the biochemical and EDTA tubes from the MI patients within the first 24 hours of complains started and also from the healthy group. Whole blood samples with EDTA were used for hematological analyses and biochemical tubes were used for analysis of total IgM and IgG levels.

Results: In AMI patients, leukocyte, neutrophil counts and N/L ratio were significantly increased comparing to the control group. However, no differences were observed for IgM and IgG levels. Comparing to the Non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), leukocyte and neutrophil counts were significantly higher in the ST elevation myocardial infarction (STEMI) group. Patients who were angioplasty performed leukocyte numbers were significantly higher than patient having no angioplasty. It was also observed that levels of IgM and IgG were related with the hematological parameters in AMI patients and control group.

Conclusion: In literature, there is still a conflict for IgM and IgG levels. However, leukocyte and neutrophil counts and N/L ratios were critically important in first hours of AMI cases and can be useful for decision of early angioplasty applications.

Keywords: AMI, IgM, IgG, leukocyte, neutrophil, N/L ratio, angioplasty.

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 2021 sonunda %37 lere ulaştığını göstermiştir (1).

Akut miyokard infarktüsü (AMI), ciddi ve uzun süreli iskemiyin yol açtığı irreversibl miyokard hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tanımlanabilir (2). Akut miyokard infarktüsü (AMI), gelişmiş ülkelerde hastanede yatmakta olan hastalara en sık konulan tanılardan birisidir. ABD’de her yıl ortalama 1,5 milyon AMI vakası görülmektedir. Mortalite oranı yaklaşık %30 olup, hastaların yarısından fazlası hastaneye ulaşmadan yaşamlarını kaybetmektedir (1,2,3).

AMI’ye eşlik eden ölümlerin %60’tan fazlası infarktüsün ilk 1 saati içinde meydana gelir ve en çok da aritmilere, bunlardan da en çok ventriküler fibrilasyona (VF) bağlı olmaktadır (2). Hastaneye yatırılmayı takiben hayatta kalma süresi son 20 yıldır artmış olmakla birlikte yaşayanların yaklaşık %4 kadarı da MI’yi takip eden 1 yıl içerisinde kaybedilmektedir. İyileşen hastalarda da artmış mortalite ve tekrarlayıcı AMI riski devam etmektedir (2,3,4,5).

Ani ölümlerin %75’den fazlasında AMI tespit edilmiştir. AMI mortalite ve morbiditesi ile tanı ve tedavide getirdiği iş ve ekonomik kayıp nedeniyle çok ciddi sosyoekonomik bir problemdir. Bu nedenle AMI’nın etyopatogenezi, ilerlemesi ve risk faktörlerinin önceden bilinip değiştirilmesinin çok büyük önemi bulunmaktadır.

Takahashi ve ark. (2008), tarafından primer anjiyoplasti ile tedavi edilen MI hastalarında hastanın kabulündeki nötrofil sayısının; mikrovasküler perfüzyonun bozulması, sol ventrikül dilatasyonu ve uzun dönemde gelececek olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkilendirmiştir (4). Erden ve ark. (2011), STEMI hastalarında primer perkütan girişim sonrası no-reflow fenomeni (yeniden perfüzyonun olmaması) gelişimi ile lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada ise; AMI hastalarında yüksek lökosit değerine sahip olmanın, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olduğu sonucuna varmışlardır (5). ST yükselmeli AMI (STEMI) hastalarında, hastane içi mortalite ve kalp yetmezliği açısından nötrofil sayısı ve N/L oranının tanısız değeri olabileceği de önemlidir (6). Campisi ve ark.(1983), IgG, IgM ve IgE seviyelerinde önemli oranda bir artış saptarken (7), Kuroki ve ark.(1993) ise AMI’ın akut safhasında immünglobulin düzeylerinin düşük seviyede kaldığı sonucuna vardılar (8).

AMI vakalarında yapılan hematolojik bazı rutin parametrelerin (nötrofil sayısı, N/L oranı) öneminin yanı sıra immünglobulin düzeyleriyle ilgili çelişkili sonuçlar göz önüne alınarak bu çalışma planlandı. Bu çalışma ile AMI hastalarının acil servise başvurdukları ilk 24 saatte alınan kan örneklerinde ölçülen total immünoglobulin G ve total immünoglobulin M düzeyleri ve lökosit, nötrofil, lenfosit sayıları gibi parametreler arasındaki fark olup olmadığının ve bu parametreler arasında ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Meram Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi tarafından 2010/164 sayılı etik kurul onayı alınan projemizin maddi desteği Selçuk üniversitesinin Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) biriminden 10202050 nolu proje ile alındı.

Acil servise başvuran ve AMI ön tanısı ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Kardiyoloji YBÜ’ne yatırılan 32 erkek ve 22 bayan hastadan oluşan toplam 54 AMI hastası hasta grubu olarak belirlenip çalışma kapsamına alındı. Çalışma kapsamına alınırken AMI tanısı için WHO’nun belirlediği 3 kriter olan iskemik tipte göğüs ağrısı, AMI’ya özgü tipik EKG değişiklikleri ve serum kardiyak markırlarında artıştan en az 2’sinin bulunması şartı arandı. 54 AMI hastasının 13’ünde (3’ü kadın, 10’u erkek) EKG’de ST segment yükselmesi (ST Elevated MI=STEMI) görülürken 41 hastada ise ST segment yükselmesi görülmemiştir (Non ST Elevated MI=NSTEMI). 54 AMI hastasının 22’sine (8’i kadın, 14’ü erkek) primer anjiyoplasti ile stent uygulaması yapılırken, 32’sine (14 kadın, 18 erkek) stent konulmadı. Kardiyak herhangi bir sorunu bulunmayan 54 kişi (25’i bayan, 29’u erkek) kontrol grubuna dahil edildi.

Kan örneklerinin Alınması ve Saklanması

Acil servise başvurup AMI tanısıyla Kardiyoloji YBÜ’ne yatırılan ve şikayetlerinin ilk 24 saati içinde bulunan MI hastalarından ve kontrol gruplarından düz jelli biyokimya tüpüne ve EDTA’lı tüpe periferik venöz kan örnekleri alındı. EDTA’lı tüpe alınan tam kan numunesinden ise 1 saat içinde hematolojik ölçümler gerçekleştirildi. Düz jelli biyokimya tüpüne alınan kan numuneleri ise pıhtılaşma gerçekleşikten sonraki 1 saat içinde santrifüj cihazında 4000rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Santrifügasyonla elde edilen serum örnekleri, kapaklı plastik eppendorf tüplere transfer edildikten sonra analizlerin yapılacağı güne kadar -800C’de derin dondurucuda saklandı. Çalışma günü -800C’den çıkarılan serum numuneleri, oda ısısına getirildikten sonra biyokimyasal analizler yapıldı.

Analizi Yapılan Testler ve Metodları

Serum total IgM ve total IgG düzeyleri; Dimension RxL-Max otoanalizöründe, Siemens marka kitler kullanılarak immünötürbidimetrik yöntemle ölçüldü. Hemogram analizleri (lökosit, nötrofil ve lenfosit vb.) ise Mindray BC-6800 serisi otoanalizörde yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verinin değerlendirilmesi amacıyla Shapiro Wilk testi ile gruplar özelinde dağılımlar incelenmiş ve parametrik test varsayımlarının sağlandığı gözlenmiştir. Total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve nötrofil / lenfosit (N/L) oranı gibi değişkenlerin AMI ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız gruarda t testi uygulanmış sonuçlar ortalama ve standart sapma kullanılarak özetlenmiştir. Söz konusu değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ve ilgili p değerleri elde edilerek sunulmuştur. P<0,05 anlamlılık düzeyinin seçildiği araştırmada, analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla SPSS version 18. (SPSS Inc. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Chicago: SPSS Inc.) kullanılmıştır.

BULGULAR

Bu çalışmada MI hastaları ve kontrol bireyleri olmak üzere 2 grup bulunmaktadır. Gruplara ait kişi sayısı, yaş, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranının ortalama (mean) ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız t-testinin istatistiksel sonuçları Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Gruplara ait kişi sayısı, yaş, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı

Parametreler	AMI	Kontrol	p değeri
Kişi sayısı (n)	54	54	
Yaş	62.05 ± 11.86	60.07 ± 7.24	
Total IgM (mg/dL)	73.9 ± 47.4	85.0 ± 51.4	0.246
Total IgG (mg/dL)	902.4 ± 204.6	912.5 ± 362.3	0.859
Lökosit sayısı (mm ³ başına)	10.24 ± 3.8	7.09 ± 0.96	<0.001
Nötrofil sayısı (mm ³ başına)	7.25 ± 3.8	4.15 ± 0.70	<0.001
Nötrofil / Lenfosit (N/L) Oranı	4.32 ± 4.09	1.78 ± 0.52	<0.001

Ortalama ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız T-testinin istatistiksel sonuçları (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

AMI hastaları ve kontrol bireyleri arasında total IgM ve total IgG parametrelerinde anlamlı farklılık saptanmazken, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.001).

Çalışmamızda MI hastaları kendi içinde EKG'deki ST yükselmesi durumuna göre STEMI ve NSTEMI olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara ait kişi sayısı, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranının ortalama (mean) ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız T-testinin istatistiksel sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. AMI hastaları iki gruba ayrılarak karşılaştırıldığında lökosit sayısı ve nötrofil sayısı değerlerinin ST yükselmeli MI grubunda ST yükselmez gruba göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin belirgin olduğu (p<0.005) görülmektedir.

Tablo 2. STEMI ve NSTEMI gruplarına ait kişi sayısı, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı

Parametreler	STEMI	NSTEMI	p değeri
Kişi sayısı (n)	13	41	
Total IgM (mg/dL)	65.9 ± 29.9	76.4 ± 51.8	0.369
Total IgG (mg/dL)	897.9 ± 160.1	903.8 ± 218.5	0.917
Lökosit sayısı (mm ³ başına)	13.15 ± 3.5	9.32 ± 3.44	0.05
Nötrofil sayısı (mm ³ başına)	10.11 ± 3.5	6.34 ± 3.5	0.05
Nötrofil / Lenfosit (N/L) Oranı	6.1 ± 4.3	3.7 ± 3.9	0.096

Ortalama ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız T-testinin istatistiksel sonuçları (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

STEMI ve NSTEMI hastaları arasında total IgM seviyesi, total IgG seviyesi ve N/L oranında anlamlı farklılık saptanmazken, lökosit sayısı ve nötrofil sayısında anlamlı farklılık saptandı (p<0.05).

Çalışmamızda MI hastaları kendi içinde primer anjiyoplasti ile stent takılma durumuna göre stent takılanlar ve stent takılmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara ait kişi sayısı, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranının ortalama (mean) ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız T-testinin istatistiksel sonuçları Tablo 3'te verilmiştir.

Stent takılan ve takılmayan AMI hastaları arasında total IgM seviyesi, total IgG seviyesi, nötrofil sayısı ve N/L oranında anlamlı farklılık saptanmazken, lökosit sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.047).

Tablo 3. Stent takılan ve takılmayan gruplara ait kişi sayısı, total IgM, total IgG, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı

Parametreler	Stent Takılan	Stent Takılmayan	p değeri
Kişi sayısı (n)	22	32	
Total IgM (mg/dL)	77.9 ± 48	71.1 ± 47.5	0.615
Total IgG (mg/dL)	907.7 ± 201.8	898.6 ± 209.6	0.874
Lökosit sayısı (mm ³ başına)	11.45 ± 3.45	9.4 ± 3.85	0.047
Nötrofil sayısı (mm ³ başına)	8.25 ± 3.3	6.56 ± 4.1	0.098
Nötrofil / Lenfosit (N/L) Oranı	3.94 ± 2.2	4.57 ± 5.02	0.535

Ortalama ± standart sapma (SD) değerleri ve bağımsız T-testinin istatistiksel sonuçları (p<0.05 istatistiksel anlamlı)

AMI hastalarında ve kontrol bireylerinde lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı arasında kuvvetli pozitif bir korelasyon saptanırken, diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Antman ve ark.(1997), AMI mortalite oranı yaklaşık %30 olup, hastaların yarısından fazlası hastaneye ulaşmadan yaşamlarını kayb ettiklerini belirtmişlerdir (3). Nitekim AMI'ye eşlik eden bu ölümlerin %60'tan fazlası da infarktüsün ilk 1 saati içinde meydana gelmektedir. Yaşayanların ise yaklaşık % 4 kadarı da AMI'yi takip eden 1 yıl içerisinde kaybedilmektedir (2,3,4,5). Kaldı ki iyileşen hastalarda da artmış mortalite ve tekrarlayıcı AMI riski devam etmektedir (3). Bu nedenlerle AMI hastalarının ilk saatleri oldukça önemlidir ve de ilk saatlerde vakit geçirmeden anjiyoplasti uygulaması için bazı laboratuvar sonuçları uyarıcı olabilir. Bu literatür bilgileriyle bizim çalışma amacımız örtüşmektedir.

Çalışmamızdaki AMI hastaları ve kontrol bireylerinin lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı arasında anlamlı farklılık saptanması (p<0.001) literatürde de göze çarpmaktadır. Literatürde ayrıca AMI hastalarındaki lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranının hastalık ile ilişkisini araştıran çalışmalarda görülmektedir.

Bauters ve ark. (2007)'nin anterior duvardaki AMI'dan sonra sol ventrikülün yeniden düzenlenmesinin lökosit sayısı ile ilişkisini araştırdıkları çalışmada hastalardaki yüksek lökosit sayısının sol ventrikül yeniden düzenlenmesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu belirttiler (9). Takahashi ve ark.(2007), primer koroner anjiyoplasti ile tedavi edilen ön duvar MI hastalarında, mikrovasküler hasarın derecesi ve sol ventrikül fonksiyon kazanımının başlangıç nötrofil sayılarıyla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, AMI'nın ilk 12 saati içinde primer koroner anjiyoplasti uygulanan kişilerde primer koroner anjiyoplasti sonrası mikrovasküler reperfüzyonun ve ventriküler fonksiyon iyileşmesinin bozulmasında, hastaların başvuru anındaki nötrofil sayılarının etkili olduğu sonucuna varmışlardır (10).

Takahashi ve ark. (2008), primer anjiyoplasti ile tedavi edilen AMI hastalarında hastanın kabulündeki nötrofil sayısının; mikrovasküler perfüzyonun bozulması, sol ventrikül dilatasyonu ve uzun dönemde gelişecek olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, hasta kabulündeki nötrofil sayısının; mikrovasküler perfüzyonun bozulması, sol ventrikül dilatasyonu ve uzun dönemde gelişecek olumsuz kardiyak olaylar ile ilişkisinin olabileceği sonucuna varmışlardır (4).

Zazula ve ark. (2008), akut koroner sendromdan şüphelendikleri hastalarda Nötrofil/Lenfosit (N/L) oranının tanılma değerini araştırdıkları çalışmalarında, kardiyak dışı göğüs ağrısı olanlarda N/L oranı (3.0 ± 1.6) düşük iken anstabil anginada 3.6 ± 2.9, NSTEMI'da 4.8 ± 3.7 ve

STEMI'da 6.9 ± 5.7 olarak buldular.. Bu sonuçlardan hareketle N/L oranının, hastanın kabulünde akut koroner sendrom şüphesi olan hastaların kesin tanısı ile korelasyon gösteren düşük maliyetli bir test olduğunu ileri sürdüler (11). Papa ve ark. (2008), N/L oranının stabil koroner arter hastalarında kardiyak mortaliteyi saptamadaki tanısallık değerini araştırdıkları çalışmada stabil koroner arter hastalığı olan kişilerde N/L oranının, stabil koroner arter hastalarındaki kardiyak mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu kanaatine varmışlardır (12).

Pesaro ve ark. (2009), akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların prognozunu üzerine lökosit ile gliseminin kısa ve uzun dönemdeki etkisini araştırdıkları çalışmalarında, AMI hastalarının hastaneye başvuru sırasında ölçülen glukoz ve lökosit düzeylerinin, kısa ve uzun dönemde hasta mortalitesinin önemli bir göstergesi olabileceğini belirtmişlerdir (13). Kosuge ve ark.(2009), primer stent tedavisi uygulanan AMI hastalarında glomerüler filtrasyon hızı (GFR), lökosit sayısı ve plazma glukoz düzeyinin hastaların prognozuyla ilişkisini araştırdıkları çalışmada; semptomlarının başlamasından 48 saat içinde primer stent tedavisi uygulanan ST segment elevasyonlu hastaların hastaneye gelişte bakılan GFR, lökosit sayısı ve plazma glukoz düzeyinin kombine olarak değerlendirilmesinin, AMI hastalarındaki hastane içi mortalite riskinin erken tahmini için basit ve kullanışlı bir yöntem olduğu kanaatine varmışlardır (14).

Meimoun ve ark.(2010), hastanın kabulünden sonraki 24 saat içinde primer anjiyoplasti ile tedavi edilen anterior MI hastalarında lökosit sayısının; koroner akım rezervi ve sol ventrikül sistolik fonksiyonu ile ters korelasyon gösterdiğini, anjiyoplasti sonrası hastane içi olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir (15). Erden ve ark.(2011), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarda primer perkütan girişim sonrası no-reflow fenomeni (yeniden perfüzyonun olmaması) gelişimi ile lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında no-reflow fenomeni gelişen hastaların lökosit sayıları no-reflow fenomeni gelişmeyen hastaların lökosit sayıları arasında lökosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptamışlar ($p=0.022$). Bu sonuçtan hareketle AMI hastalarında yüksek lökosit değerine sahip olmanın, daha sık no-reflow fenomeni gelişimine neden olduğu sonucuna varmışlardır (5).

Sen ve ark.(2012), N/L oranının, primer perkütan koroner girişim yapılan STEMI hastalarında myokardiyal perfüzyon bozukluğu ve uzun dönemdeki olumsuz olaylarla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında başlangıçtaki yüksek N/L oranının, myokardiyal perfüzyon bozukluğu (no-reflow fenomeni) ve uzun dönemdeki olumsuz olaylarla (mortalite vs.) ilişkisinin olduğunu belirtmişlerdir (16). Agacdiken ve ark.(2013), N/L oranının, kardiyak resenkronizasyon tedavisine (CRT) cevabın göstergesindeki etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında N/L oranı ise anlamlı bir şekilde azalma gösterdiğini ($p=0.04$) görmüşlerdir. Başlangıç N/L oranının, hastalardaki CRT'ye cevabın önceden belirlenmesinde yardımcı olabileceğini önermişler (17).

Gazi ve ark.(2013), STEMI hastalarında N/L oranının prognostik değerini araştırdıkları çalışmalarında yüksek N/L oranının, STEMI hastalarındaki hastane içi kardiyovasküler mortalitenin güçlü ve bağımsız bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (18).

Ghaffari ve ark.(2014), STEMI hastalarındaki hastane içi mortalite ve komplikasyonlarında nötrofil sayısı ve N/L oranının tanısallık değerini araştırdıkları çalışmalarında AMI hastalarında hastane içi mortalite ve kalp yetmezliği açısından nötrofil sayısı ve N/L oranının tanısallık değeri olduğu sonucuna varmışlardır (6). Bae ve ark.(2014), akut

miyokard infarktüsü hastalarında lökosit, hemoglobin ve trombosit seviyelerinin kısa dönemdeki prognostik değerini araştırdıkları çalışmalarında lökosit ve trombosit yüksekliği ile hemoglobinin düşüklüğünün kombine kullanımının, AMI hastalarının erken dönemdeki riskinin belirlenmesinde ucuz ve basit bir test olduğu sonucuna varmışlardır (19).

Literatürdeki çalışmaların sonuçları, bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. AMI vakalarımızdan STEMI olan grubunda lökosit ve nötrofil sayısının yüksek olması önemli bir durumdur. Bu durum, AMI hastalarının stent takılan ve takılmayan olarak gruplandırıldığında stent takılan grubun lökosit sayısının yüksek olmasıyla da teyit edilmiştir. Bu nedenle lökosit sayısı önemli bir laboratuvar bulgusudur. AMI hastalarında lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı arasında pozitif korelasyonun bulunması, AMI hastalarında bu parametrelerin klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek primer anjiyoplasti ile stent uygulamasına geçilmesi açısından önemli olabilir. Çalışmamızdaki MI hastaları ve kontrol bireylerinin total IgM ve total IgG parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Literatür taramasında MI hastalarındaki total IgM ve total IgG seviyelerinin hastalıkla ilişkisini araştıran çeşitli çalışmalar söz konusudur. Campisi ve ark. (1983), AMI ve esansiyel hipertansiyon hastalarındaki immünglobulin değişikliklerini araştırmışlardır. 20 AMI hastası (12 erkek, 8 kadın) ve 17 esansiyel hipertansiyon hastası (14 erkek, 3 kadın) çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların IgM, IgG, IgA ve IgE seviyelerine bakılmıştır. AMI ve esansiyel hipertansiyon hastalarında kontrollere kıyasla immünglobulin düzeylerinde önemli değişiklikler saptandığını belirtmişlerdir. AMI hastalarında IgA seviyesinde değişiklik saptanmadığını, fakat IgG, IgM ve IgE seviyelerinde önemli oranda bir artış saptandığını vurgulamışlardır (7).

Kuroki ve ark. (1993), AMI hastalığının immünolojik yönlerini araştırmışlardır. AMI kliniği ile başvuran 21 hastada ilk 24 saat içinde doğal öldürücü (NK) hücre aktivitesine, lenfosit alt gruplarına (CD4 ve CD8) ve immünglobulin düzeylerine (IgM, IgG ve IgA) bakılmıştır. MI'ın akut safhasında NK hücre aktivitesinin ve immünglobulin düzeylerinin düşük seviyede kaldığı sonucuna varmışlardır (8).

Bizim çalışmamızda IgM ve IgG düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup bu anlamda Campisi ve ark. ve Kuroki ve ark. sonuçlarından farklıdır. Bu durum AMI hastalarında IgM ve IgG seviyelerinin tartışmalı olduğunu göstermektedir. AMI hastalarının gerek EKG'deki ST yükselmesi durumuna göre gerekse de primer anjiyoplasti ile stent takılma durumuna göre yapılan gruplamalarında total IgM ve total IgG parametreleri arasında anlamlı farklılığın olmaması, bu parametrelerin total düzeylerinin ölçülmesinden kaynaklanabilir. Nitekim lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı ile total IgM ve total IgG seviyeleri arasında korelasyonun olmaması da bu durumu dolaylı olarak desteklemektedir. Bu nedenle başlangıçtaki lökosit sayısının yüksek olduğu STEMI vakalarında Antikardiyolipin IgM ve IgG seviyelerinin araştırılması, AMI patogenezinin immünglobulinlerin etkisinin anlaşılmasında daha değerli olabilir.

SONUÇ

Sonuç olarak, elde ettiğimiz sonuçlar IgM ve IgG düzeyleriyle ilgili çelişkili durum devam ettiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve N/L oranı önemini korumaktadır. Özellikle AMI hastalarının ilk 24 saatindeki bu hematolojik değerler, anjiyoplastinin erken uygulanması hususunda yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

- 1.Charles H, Hennekens, MD. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102.
- 2.İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Akut Miyokard İnfarktüsü. İç Hastalıkları, İkinci Baskı, Güneş Kitabevi. 2003; 1: 474-495.
- 3.Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Harrison.s Principles of İnternal Medicine. 14th Edition, McGraw-Hill Companies.1997; 1: 1352-1365.
- 4.Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Relationship of Admission Neutrophil Count to Microvascular Injury, Left Ventricular Dilation, and Long-Term Outcome in Patients Treated With Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction. Circ J. 2008; 72: 867 –872.
- 5.Erden İ, Erden EÇ, Yalçın S, Başar C. ST elevasyonlu miyokard infarktüsli hastalarda primer perkütan girişim sonrası no-reflow fenomeni gelişimi ile mutlak lökosit sayısı arasındaki ilişki. Konuralp Tıp Dergisi. 2011; 3(1): 18-21.
- 6.Ghaffari S, Nadiri M, Pourafkari L, et al. The predictive Value of Total Neutrophil Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Predicting In-hospital Mortality and Complications after STEMI. J Cardiovasc Thorac Res. 2014; 6(1): 35-41.
- 7.Campisi D, Paterna S, Bivona A, et al. Changes in serum immunoglobulins in subjects with acute myocardial infarct and essential hypertension. Boll Soc Ital Biol Sper. 1983; 59(12): 1796-1800.
- 8.Kuroki S, Miyahara K, Uematsu T. Immunological aspects in patients with acute myocardial infarction. Jpn Circ J. 1993; 57(1): 37-46.
- 9.Bauters A, Pierre V, Tricot O, et al. Relation of Admission White Blood Cell Count to Left Ventricular Remodeling After Anterior Wall Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2007; 100(2): 182-4.
- 10.Takahashi T, Hiasa Y, Ohara Y, et al. Relation between neutrophil counts on admission, microvascular injury, and left ventricular functional recovery in patients with an anterior wall first acute myocardial infarction treated with primary coronary angioplasty. 2007; 100(1): 35-40.
- 11.Zazula AD, Neto DP, Gomes AM, et al. An Assessment of Neutrophils/Lymphocytes Ratio in Patients Suspected of Acute Coronary Syndrome. Arq Bras Cardiol. 2008; 90(1): 31-36.
- 12.Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. Clin Chim Acta. 2008; 395(1-2): 27-31.
- 13.Pesaro AE, Nicolau JC, Serrano CV, et al. Influence of Leukocytes and Glycemia on the Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction. Arq Bras Cardiol. 2009; 92(2): 84-93.
- 14.Kosuge M, Kimura K, Morita S, et al. Combined Prognostic Utility of White Blood Cell Count, Plasma Glucose and Glomerular Filtration Rate in Patients Undergoing Primary Stent Placement for Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2009; 103(3): 322-327.
- 15.Meimoun P, Elmkiès F, Boulanger J, et al. Influence of leukocytes on coronary flow reserve, left ventricular systolic function, and in-hospital events, in patients with acute anterior myocardial infarction treated by primary angioplasty. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2010; 59(5): 263-70.
- 16.Sen N, Afsar B, Ozcan F, ve ark.The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. Atherosclerosis. 2013; 228(1): 203-210.
- 17.Agacdiken A, Celikyurt U, Sahin T, Karauzum K, Vural A, Ural D. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts response to cardiac resynchronization therapy. Med Sci Monit. 2013; 19: 373-377.
- 18.Gazi E, Bayram B, Gazi S, ve ark. Prognostic Value of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients With ST-Elevated Acute Myocardial Infarction. Clin Appl Thromb Hemost. 2013; epub ahead of print.
- 19.Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. J Korean Med Sci. 2014; 29(4): 519-526.

Tip 2 Diyabetik Hastalarda Glisemik Kontrolün D Vitamini, B12 Vitamini ve Lipid Profili Üzerini Etkilerinin Araştırılması: Bir Retrospektif Çalışma

Investigation of the Effects of Glycemic Control on Vitamin D, Vitamin B12 and Lipid Profile in Type 2 Diabetic Patients: A Retrospective Study

Neslihan TEKİN KARACAER^{1*}, Sibel Çiğdem TUNCER²

¹ Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Aksaray / TÜRKİYE

² Aksaray Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Aksaray / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Tip 2 diyabet hızla büyüyen bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye'de tip 2 diyabet hastalarında oral antidiyabetik kullanımının D vitamini, B12 vitamini ve lipid profili üzerine etkisi hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada tip 2 diabetes mellituslu hastalarda glisemik kontrolün D vitamini, B12 vitamini ve lipid profili üzerindeki etkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: 2020 ve 2021 yılları arasında Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesinde İç Hastalıkları kliniğinde tedavi edilen 470 tip 2 diyabet hastasının tıbbi kayıtlarının retrospektif bir incelemesi yapılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastalar hemoglobin A1c (HbA1c) düzeylerine göre üç gruba ayrılmıştır; Grup 1 (HbA1c değeri %7'nin altında olan hastalar), Grup 2 (HbA1c değeri %7-9 arasında olan hastalar) ve Grup 3 (HbA1c değeri %9' dan büyük olan hastalar).

Bulgular: Grup 1'in açlık kan glukoz düzeyinin, diğer iki gruptan anlamlı derecede düşük olduğu ($p<0.001$, $p<0.001$), Vitamin D ($p<0.001$, $p<0.001$) ve HDL ($p=0.018$, $p=0.005$) düzeylerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir. Grup 1'in trigliserit düzeyi Grup 3'e göre anlamlı düşük çıkarken ($p=0.001$), Grup 2'ye kıyasla anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.339$). Grup 2'nin açlık kan glukoz ve trigliserit düzeyleri, Grup 3'e göre düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.001$, $p=0.005$). Vitamin B12, kolesterol ve LDL düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen veriler, diyabetik hastalarda başarılı glisemik kontrolün, vitamin D, HDL ve trigliserit düzeylerini olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes mellitus; HbA1c; lipid profili; D Vitamini; B₁₂ vitamini

ABSTRACT

Aim: Type 2 diabetes is a rapidly growing public health problem. There is limited data on the effect of oral antidiabetic use on vitamin D, vitamin B12, and lipid profile in patients with type 2 diabetes patients in Turkey. Therefore, in this study, it was aimed to determine the effect of glycemic control on vitamin D, vitamin B12 and lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and Methods: A retrospective review of the medical records of 470 type 2 diabetes patients treated in the Internal Medicine Clinic of Aksaray University Medical Faculty Research Hospital between 2020 and 2021 was conducted. The patients included in the study were divided into three groups according to their Hemoglobin A1c (HbA1c) levels; Group 1 (patients with HbA1c less than 7%), Group 2 (patients with HbA1c between 7-9%) and Group 3 (patients with HbA1c greater than 9%).

Results: The fasting blood glucose level of group 1 was significantly lower than the other two groups ($p<0.001$, $p<0.001$), while the levels of Vitamin D ($p<0.001$, $p<0.001$) and HDL ($p=0.018$, $p=0.005$) were found to be significantly higher. While the triglyceride level of Group 1 was significantly lower than Group 3 ($p<0.001$), there was no significant difference compared to Group 2 ($p=0.339$). Fasting blood glucose and triglyceride levels of Group 2 were found to be lower than Group 3 ($p<0.001$, $p=0.005$). There was no significant difference between the groups in terms of vitamin B12, cholesterol and LDL levels.

Conclusion: In conclusion, the data obtained in this study suggest that successful glycemic control in diabetic patients may positively affect vitamin D, HDL, and triglyceride levels.

Keywords: Diabetes mellitus; HbA1c; lipid profile; vitamin D; Vitamin B₁₂

*Neslihan TEKİN KARACAER

Aksaray Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Aksaray / TÜRKİYE
E-mail: neslihan_tekin@hotmail.com
ORCID: 0000-0002-0091-6428

GİRİŞ

Diabetes Mellitus (DM), insülin etkisi, insülin sekresyonu ya da her ikisindeki defektlerden kaynaklanan protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması bozuklukları ve kronik hiperglisemi ile karakterize birden fazla etiyojijiye sahip bir metabolik bozukluktur (1). Diyabette kronik hiperglisemi, özellikle böbrekler, gözler, kalp, sinirler ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda hasar, işlev bozukluğu ve yetmezlik ile ilgilidir (2). Son yıllarda, özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde diyabet prevalansında çarpıcı bir artış olmuştur ve etkilenen insan sayısı 1980'den bu yana neredeyse dört katına çıkmıştır. Buna, Tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için önemli bir risk faktörü olan obezite prevalansında keskin bir artış eşlik etmektedir (3).

Tip 2 diyabetin patofizyolojisi oldukça karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılmayan birbiriyle ilişkili birkaç farklı mekanizma söz konusudur (4). Vitaminlerin tip 2 diyabette çok boyutlu rolleri vardır. Bazı vitaminlerin koruyucu rolü olduğu tespit edilmiştir; diğer bazılarının ise diyabetik komplikasyonların gelişimine katkısı vardır. Çeşitli araştırmalar, tip 2 diyabetli kişilerde genel popülasyona göre bazı vitaminlerin düzeylerinin azaldığını bulmuştur (5). B12 vitamini, DNA sentezinde, optimal hematopoez ve nörolojik fonksiyonda oldukça önemli bir rol oynayan suda çözünür bir vitamindir. Bu nedenle B12 vitamini eksikliğinin klinik tablosu, ağırlıklı olarak hematolojik ve nöro bilişsel işlev bozukluklarından oluşur (6). B12 vitamini DNA bazlarının sentezi, serotonin ve dopamin gibi nörotransmitterlerin sentezi için gereklidir (5). B12 vitamini, periferik sinir sisteminin düzgün çalışması için gerekli olduğundan, eksikliği tip 2 diyabetli hastalarda periferik nöropati ile ilişkilendirilebilir. (7). Çeşitli çalışmalar, tip 2 diyabetli hastalarda B12 vitamini eksikliği prevalansının arttığını göstermiştir (5). Diyabetli hastalarda B12 vitamin eksikliğinin bir nedeni olarak metformin kullanımı gösterilmiştir (5, 8), ancak metformin almayan hastalarda da B12 vitamini eksikliği bulunmuştur (5). Öte yandan, çoğu çalışmada B12 vitamini eksikliğinin farklı tanımlanması ve dünyanın farklı bölgelerindeki kültürel ve dini inançlar nedeniyle, tip 2 diyabet hastaları ve sağlıklı genel popülasyonlar arasında B12 vitamini eksikliği prevalansının karşılaştırılması zordur (6).

Epidemiyolojik çalışmalarda D vitamini eksikliği metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile ilişkilendirilmiştir (9). D vitamini, kemik metabolizmasında ve bunun yanı sıra kalsiyum ve fosfatın bağırsak emiliminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. D vitamini eksikliğinin glukoz metabolizmasını, düşük beta hücre fonksiyonunu, artan insülin direncini ve glukoz intoleransını etkilediği düşünülmektedir. Çeşitli epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler, D vitamini seviyeleri ile tip 2 diyabet riski arasında önemli bir ters ilişki olduğunu göstermektedir (5). Aktif metabolit 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2D3) pankreas β -hücrelerini ve insülin sekresyonunu etkilediği gibi diğer mekanizmalar yoluyla insülin duyarlılığını da etkileyebilir (9). Bazı çalışmalar, D vitamini eksikliğinin insülin direnci, bozulmuş insülin sekresyonu ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, tip 2 diyabet hastalarında plazma 1,25(OH)2D3 düzeyi ile kan şekeri arasında ters bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında yapılan birçok çalışmada serum 1,25(OH)2D3 düzeyleri ile glikozile hemoglobin (HbA1c) değerlerinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir (4).

Diyabet tanısı oral glukoz tolerans testi, HbA1c ve açlık kan glukozu değerlendirilerek konulmaktadır (2). HbA1c, önceki yaklaşık 2

ila 3 aylık kan şekeri düzeylerini yansıtır. HbA1c'nin ölçüm yöntemi klinik olarak doğrulanmış ve uluslararası standardize edilmiştir. Glisemik kontrolün bir göstergesi olarak geniş çapta kabul görmüştür ve kanıtlar diyabetik hastaların bakımında rutin izlenmesini önermektedir (10). Glisemik kontrol, diyabet yönetiminde en önemli unsurdur (11). Diyabetik olmayan bireylerde HbA1c seviyesi 6%'nın altında iken, kontrolsüz diyabetli hastalarda 10%'u aşabilmektedir. Resmi kurumlara göre klinik uygulamalarda uygun HbA1c seviyesi genellikle %<6.5 veya %<7 olarak önerilmektedir (12).

DM, dünyadaki en yaygın kronik hastalıklardan biridir ve yetişkinlerde diyabet prevalansı son yıllarda hızla artmaktadır (13). Vitaminler (5) ve lipid profili (14) diyabetin yönetiminde önem arz etmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, HbA1c düzeylerine göre gruplara ayrılan tip 2 diyabet hastalarında B12 vitamini, D vitamini ve lipid düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Çalışma Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik araştırmalar Etik Kurulu Evrak Tarih ve Sayısı: 10/11/2022-138-SBKAEK izni ile yapılmıştır. Bu çalışma retrospektif kesitsel tanımlayıcı bir çalışmadır.

Bu çalışmada Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne Temmuz 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında başvuran 470 tip 2 diyabet hastasının tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiş olup yaş, açlık kan glukozu, HbA1c, D vitamini, B12 vitamini, total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri hastane otomasyon sisteminden taranmıştır. Boy, kilo, medeni durum, sigara ve alkol kullanımı gibi demografik veriler hasta kayıtlarında yer almadığı için dikkate alınmamıştır. D vitamini ve B12 vitamin tedavisi alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca B12 vitamini karaciğer ve böbrekte depolanıp böbrekten atıldığı için karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve trioid fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dışlama kriterleri belirlenirken hastane bilgi yönetim sistemi kullanılmıştır. Hastalar HbA1c değerine göre üç gruba ayrılmıştır. HbA1c değeri %7'nin altında olan hastalar Grup 1, HbA1c değeri %7-9 aralığında olan hastalar Grup 2 ve HbA1c değeri %9' dan büyük olan hastalar ise Grup 3'te olmak üzere gruplar oluşturulmuştur. HbA1c düzeyi Mindray BC 6000 HPLC cihazında, D vitamini ve B12 vitamin düzeyleri Beckman coulter DXI 800 cihazında kolorimetrik yöntem ile çalışıldı. Glukoz, TG, kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri, üretici tarafından sağlanan reaktifler kullanılarak bir Beckman coulter AU5800 cihazı kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar birim/litre (mg/dL) olarak rapor edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS sürüm 18.0 istatistiksel yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, Illinois) ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile araştırıldı. İstatistiksel veriler, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve post-hoc Tukey testi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 470 hasta dahil edilmiştir. Grup 1'de yaş ortalaması 58.68±9.79, Grup 2'de 57.68±10.63 ve grup 3'te 57.42±10.04 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında, yaş ortalaması bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Açlık kan glukozu ve HbA1c düzeyleri Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001, p<0.001). Glukoz ve HbA1c düzeyleri Grup 2'de Grup 3'e göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001, p<0.001) (Tablo 1).

Tablo 1. Yaş, HbA1c ve glukoz değerleri.

	Grup I (101)	Grup II (217)	Grup III (252)
Yaş	58.68±9.79	57.68±10.63 ^{ns}	57.42±10.04 ^{ns}
HbA1c (mg/dL)	6.4022±0.49437	7.8568±0.60*	10.7152±1.77***
Glukoz (mg/dL)	128.4356±34.10643	170.0461±48.00*	248.2159±76.28***

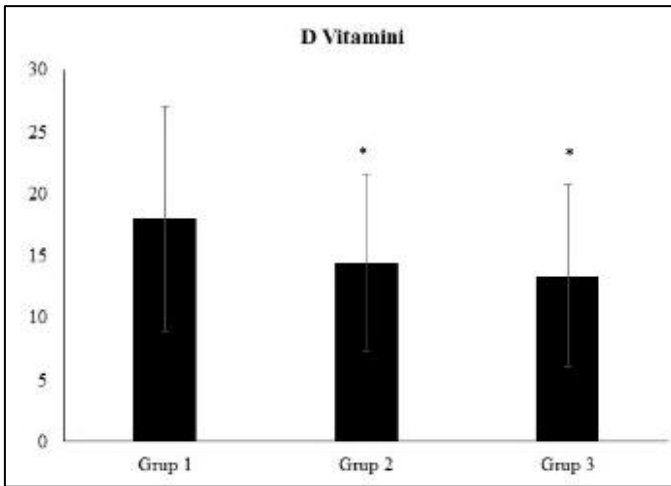
p<0.05 anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar ortalama±SS olarak verilmektedir.

* p<0.001 Grup 1'e göre anlamlı farklılığı göstermektedir.

**p<0.001 Grup 2'ye göre anlamlı farklılığı göstermektedir.

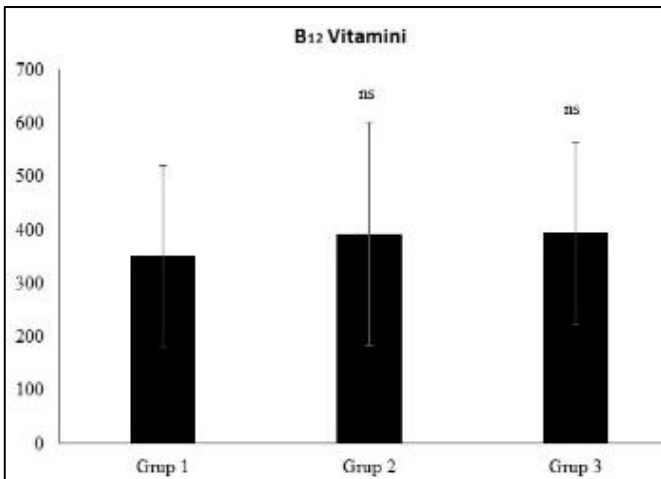
Grup 2 ve Grup 3 ile karşılaştırıldığında Grup 1'de D vitamini düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p<0.001, p<0.001) olduğu bulunurken Grup 2 ve grup 3 arasında bir fark bulunamamıştır (p=0.418) (Şekil 1).

Şekil 1. Serum D Vitamini Düzeyi



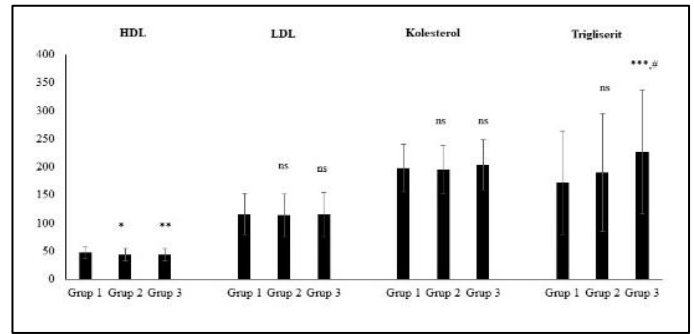
B12 vitamin ortalamalarına bakıldığında, grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında B12 vitamin düzeyi açısından fark olmadığı tespit edilmiştir (p=0.165, p=0.183). Bununla birlikte Grup 2 ve Grup 3 arasında da B12 vitamin düzeyi açısından fark bulunamamıştır (p=0.997) (Şekil 2).

Şekil 2. Serum B12 Vitamin Düzeyi



Trigliserit düzeyi açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.339). Grup 3'e göre Grup 1 ve Grup 2'de trigliserit düzeylerinin anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.001, p=0.005). Kolesterol düzeyleri değerlendirildiğinde Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 3 arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.924, p=0.554). Grup 2 ve Grup 3 arasında kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.210). Benzer şekilde LDL düzeylerinde de Grup 1 ile Grup 2 ve grup 3 arasında istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.896, p=0.986). Grup 2 ve Grup 3 arasında LDL düzeylerinde istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır (p=0.946). HDL düzeyi Grup 1'de, Grup 2 ve Grup 3'e göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.018, p=0.005). Grup 2 ile Grup 3 arasında HDL düzeylerinde istatistiksel olarak fark bulunamamıştır (p=0.747) (Şekil 3).

Şekil 3. Serum HDL, LDL, Kolesterol ve Trigliserit Düzeyleri



TARTIŞMA

DM, yüksek kan şekeri seviyesi ile karakterize metabolik bir bozukluk olarak tanımlanır. Kontrolsüz diyabetle ilişkili mortalite ve kardiyovasküler hastalık yükü oldukça yüksektir. Glisemik kontrol, diyabetli hastaların yönetiminde çok önemli bir hedefdir ve diyabetten kaynaklanan organ hasarı ve diğer komplikasyonların önlenmesi için ana terapötik hedef olmaya devam etmektedir. Kötü glisemik kontrol, tip 2 diyabetli hastalarda önemli bir halk sağlığı sorunudur ve diyabetik komplikasyonların ilerlemesi için önemli bir risk faktörüdür (15). Glisemik kontrolün bir göstergesi olarak HbA1c testi, tarama, teşhis, takip, tedavi etkisinin değerlendirilmesi için diyabetli tüm hastalarda rutin olarak test edilmesini sürekli olarak önerilmektedir (10). Hedef, %7'nin altında bir seviyeye ulaşmaktır (16). Bu çalışmada HbA1c düzeyine göre gruplara ayrılan tip 2 diyabet hastalarında, glisemik kontrolün vitamin D, vitamin B12 ve lipid profili üzerine etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmamızda iyi glisemik kontrolü olan diyabet hastalarında (Grup 1) Vitamin D ve HDL düzeylerinin orta glisemik kontrollü (Grup 2) ve kötü glisemik kontrollü (Grup 3) diyabetiklere göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca trigliserit düzeylerinin kötü glisemik kontrolü olan diyabetiklerde iyi glisemik kontrolü olan diyabet hastalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirlenmiştir.

Glisemik kontrolün değerlendirilmesinde HbA1c ölçümü altın standart olmakla birlikte, diyabetli hastalarda plazma glukozunun kontrolü, HbA1c, açlık plazma glukozu ve tokluk plazma glukozu ölçümü ile değerlendirilebilir (11). Çalışmamızda Grup 1 hastalarında glukoz değerlerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte Grup 2'de glukoz düzeyi Grup 3'e göre daha düşüktür.

Aterosklerotik hastalık için majör bir risk faktörü olan ve tip 2 diyabetli hastalarda oldukça yaygın olan dislipidemi, genellikle hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ile karakterizedir (17). Ayrıca, glisemik kontrol ile lipid profillerinin kontrolü arasında yakın bir ilişki vardır. İyi glisemik kontrol, tip 2 diyabetli hastalarda lipid profillerinin kontrolüne katkıda bulunmuştur (14). Bazı çalışmalar, HbA1c'nin dislipidemi ve kardiyovasküler hastalığı öngörmede olası bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmiştir (16). Bununla birlikte, son yıllarda lipid değişikliklerinin sadece bozulmuş glukoz metabolizmasının bir sonucu olmadığı, aynı zamanda bunlara da neden olabileceği anlaşılmıştır. Ayrıca iyi glukoz kontrolünün dislipidemiye iyileştirdiği ancak ortadan kaldırmadığı da bilinmektedir. Daha yakın zamanlarda, HDL'nin de glukoz metabolizmasını doğrudan etkileyebileceği gösterilmiştir. Rekombinant HDL infüzyonunun tip 2 diyabetli hastalarda glukoz metabolizmasını iyileştirebileceği gösterilmiştir. Bu durum düşük HDL'li deneklerin tip 2 diyabet geliştirme riskinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde hipertrigliseridemi olan hastalar için de geçerlidir. Yüksek trigliserit seviyeleri, insülin direncini ve β -hücre disfonksiyonunu indükleyebilen yüksek serbest yağ asidi seviyelerine yol açmaktadır (18). Fujita ve ark. kısa süreli yoğun glisemik kontrolün lipid metabolizmasını iyileştirerek kolesterol düzeylerini önemli ölçüde azaltabileceğini bildirmiştir (19). Birçok çalışma, tip 2 diyabetli hastalarında glisemik kontrol ve lipid profilleri arasındaki ilişkiyi doğrulamaya rağmen, tutarsız sonuçlar da mevcuttur (20, 21). Zhu ve ark. HbA1c'nin LDL ve HDL'den ziyade trigliserit ve total kolesterol ile ilişkili olduğunu göstermiştir (22). Omar ve ark. zayıf glisemik kontrolün trigliserit ile değil, yüksek total kolesterol seviyeleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (21). Başka bir çalışmada glisemik kontrolün trigliserit, total kolesterol ve LDL ile pozitif korele olduğunu, ancak HDL ile negatif korele olduğunu bildirilmiştir (20). Bu çalışmada trigliserit düzeylerinin, Grup 3'te Grup 1 ve Grup 2'ye göre yüksek olduğu tespit edildi. Bu durum yüksek trigliserit seviyelerinin, yetersiz glisemik kontrol ile ilişkili olduğunu göstermekle birlikte glisemik kontrol ile tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda daha optimal trigliserit düzeyine ulaşılabileceğini göstermektedir. HDL düzeyi Grup 1'de diğer çalışma gruplarına göre daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasında kolesterol ve LDL düzeylerinde fark yoktu. Sonuçlarımızda yüksek trigliserit seviyelerinin tip 2 diyabet hastalarında zayıf glisemik kontrol ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.

B12 vitamini sağlık için hayati bir besindir. Beyin ve sinir sisteminin işleyişinde ve kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda önemli rol oynar. Metformin kullanımının tip 2 diyabetli hastalarda B12 vitamini düzeyi üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Metformin şu anda en yaygın kullanılan antidiyabetik ilaçtır. Metforminin karbonhidrat metabolizması, kilo kaybı ve vasküler koruma üzerinde faydalı etkilerinin yanı sıra önemli yan etkileri de vardır. Örneğin, uzun süreli metformin tedavisi gören hastaların anemi riski altında olduğu bulunmuştur. Bu, metformin ile ilgili bir B12 vitamini azalmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Her ne kadar bazı klinik çalışmalarda metforminin B12 vitamini seviyesini düşürdüğü bildirilse de, diğer çalışmalar düşürmediğini bildirmiştir (23). Raizada ve ark. tarafından yapılan çalışmada metformin kullanan hastalarda diyabet süresi ayarlanmadan, ne serum B12 vitamini seviyelerinde ne de B12 vitamini eksikliği prevalansında anlamlı bir fark olmadığı, uzun süreli metformin kullanan hastalarda ise düşük B12 seviyesinin tespit edildiği belirtilmiştir (8). Çalışmamızda oral antidiyabetik kullanan

hasta grupları arasında serum B12 vitamin düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum B12 vitamin düzeyleri üzerinde oral antidiyabetik kullanımın süresinin glisemik kontrolden daha etkin olduğunu düşündürmektedir.

Tüm metabolik yolların enzim fonksiyonu için gerekli kofaktörler olarak vitaminler ve mineraller, glukoz metabolizmasını iyileştirme potansiyeline sahiptir. Özellikle D vitamini, düşük serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) düzeylerini hem insülin direnci hem de β -hücre disfonksiyonu ile ilişkilendiren çalışmalarla, diyabetin ilerlemesinde önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir (24). D vitamini eksikliğinin artmış diyabet riski, bozulmuş insülin sekresyonu ve glukoz metabolizmasını etkileyerek insülin direncinde artış ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Ayrıca tip 2 diyabet hastalarında yapılan birçok çalışmada serum 25(OH)D düzeyleri ile HbA1c değerlerinin ters orantılı olduğu bildirilmiştir (25). Bununla birlikte deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar, D vitamini takviyesinin diyabet geliştirme riskini azaltmada yararlı etkilerini öne sürmüştür. Son yıllarda, birçok araştırma çalışması, diyabet hastaları ile D vitamini arasındaki ilişkilere ve ayrıca D vitamini takviyesinin diyabet ve insülin direnci riskini azaltmadaki faydalı etkilerine dair kanıtlar sağlamıştır (26). Ancak, bu çalışmalar tutarlı sonuçlar göstermemiştir. D vitamini pankreatik β hücrelerinden insülin salgılanmasını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle insülin sekresyonunu düzenlediği önerilmektedir. D vitamini eksikliği tip 2 diyabette bozulmuş insülin sekresyonu ile ilişkili olabilir. Ayrıca D vitamini insülin reseptör ekspresyonunu uyardığı için D vitamini eksikliği insülin direnci ile ilişkili olabilir (27). Bu çalışmada D vitamini düzeyi Grup 1'de diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Elde edilen veri tip 2 diyabetlilerde iyi glisemik kontrolün D vitamini düzeyinin kontrolünde etkin olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Sonuç olarak, tip 2 diyabetiklerde D vitamini ve B12 vitamin eksikliği ve bunun yanı sıra lipid profilinde bozulma tüm dünyada çok sık görülen bir sağlık sorunudur. Bu çalışmada elde edilen veriler, diyabetik hastalarda başarılı glisemik kontrolün, vitamin D, HDL ve trigliserit düzeylerinin olumlu yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Biadgo B, Abebe M. Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: A review. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(4):168-77.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2011;34(11):S62-9.
3. Compston J. Type 2 diabetes mellitus and bone. *J Intern Med.* (2018) 283(2):140-153.
4. Kaya T, Akçay EÜ, Ertürk Z, Ergenç H, Tamer A. The relationship between vitamin D deficiency and erythrocyte sedimentation rate in patients with diabetes. *Turk J Med Sci.* 2018;48: 424-429.
5. Kamrul Hasan ABM, Islam A, Islam M, Selim S. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Diabetol.* 2017;4(1): 3-9.
6. Kibirige D, Mwebaze R. Vitamin B12 deficiency among patients with diabetes mellitus: is routine screening and supplementation justified? *J Diabetes Metab Disord.* 2013;12(1):17.
7. Badedi M, Darraj H, Hummadi A, Solan Y, Zakri I, Khawaji A, et al. Vitamin B12 Deficiency and Foot Ulcers in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:2589-2596.

8. Raizada N, Jyotsna VP, Sreenivas V, Tandon N. Serum vitamin b12 levels in type 2 diabetes patients on metformin compared to those never on metformin: a cross-sectional study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(3):424-428.
9. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, Oosterwerff M, de Jongh R, Krul-Poel Y, Simsek S. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:280-285.
10. Funamizu T, Iwata H, Nishida Y, Miyosawa K, Doi S, Chikata Y, et al. Increased risk of cardiovascular mortality by strict glyceemic control (pre-procedural HbA1c < 6.5%) in Japanese medically-treated diabetic patients following percutaneous coronary intervention: a 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):21.
11. Ketema EB, Kibret KT. Correlation of fasting and postprandial plasma glucose with HbA1c in assessing glyceemic control; systematic review and meta-analysis. *Arch Public Health.* 2015;73:43. 12.
12. Karatoprak K, Uysal S, Akkılık ZS, Ercan M, Yılmaz FM. The Relationship Between Serum Biochemical Parameters And Glycaemic Control In Diabetes. *Abant Medical Journal.* 2012;1(2): 51-54.
13. Hendrawati YD, Andrajati R, Supardi S, Ariyani A. The risk of cobalamin deficiency symptoms related to long-term metformin use in T2DM patients. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(1):49-54.
14. Wang S, Ji X, Zhang Z, Xue F. Relationship between Lipid Profiles and Glyceemic Control Among Patients with Type 2 Diabetes in Qingdao, China. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(15):5317.
15. Yosef T, Nureye D, Tekalign E. Poor Glyceemic Control and Its Contributing Factors Among Type 2 Diabetes Patients at Adama Hospital Medical College in East Ethiopia. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:3273-3280.
16. Alzahrani SH, Baig M, Aashi MM, Al-Shaibi FK, Alqarni DA, Bakhamees WH. Association between glyated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1639-1644.
17. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner A, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glyceemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol.* 2006;9(2):82-8.
18. Parhofer KG. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J.* 2015 39(5):353-62.
19. Fujita Y, Fukushima M, Suzuki H, Taniguchi A, Nakai Y, Kuroe A, et al. Short-term intensive glyceemic control improves vibratory sensation in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80(1):e16-9.
20. Laverdy OG, Hueb WA, Sprandel MC, Kalil-Filho R, Maranhão RC. Effects of glyceemic control upon serum lipids and lipid transfers to HDL in patients with type 2 diabetes mellitus: novel findings in unesterified cholesterol status. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2015;123(4):232-9.
21. Omar SM, Musa IR, Osman OE, Adam I. Assessment of glyceemic control in type 2 diabetes in the Eastern Sudan. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):373.
22. Zhu HT, Yu M, Hu H, He QF, Pan J, Hu RY. Factors associated with glyceemic control in community-dwelling elderly individuals with type 2 diabetes mellitus in Zhejiang, China: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):57.
23. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e100379.
24. Kimball SM, Emery JCH, Lewanczuk RZ. Effect of a vitamin and mineral supplementation on glyceemic status: Results from a community-based program. *J Clin Transl Endocrinol.* 2017 Nov;10:28-35.
25. Tracy S, Moreira a, Mazen J, Hamadeh. The role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 5 (2010) e155ee165.
26. Wimalawansa SJ. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:177-189.
27. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glyceemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013;4(4):122-8.

Kanserde Somatik ve Germ-Line Tüm Genom Dizileme ve Transkriptom Profillemeye Yönelik Biyoinformatik Analiz Algoritmalarının Geliştirilmesi

Development of Bioinformatics Analysis Algorithms for Somatic and Germ-line Genome Sequencing and Transcriptome Profiling in Cancer

İbrahim BOGA^{1*}, Atıl BİŞGİN¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı & Çukurova Üniversitesi AGENTEM (Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi), Adana / TÜRKİYE

ÖZET

Amaç: Yeni Nesil Dizileme yöntemi (YND), hassas ve güvenilir bir çalışma yöntemi olması sebebiyle rutin kullanımda yerini almış olup kanserden nadir hastalıklara kadar bütün genetik temelli hastalıklarda değerini ortaya koymaktadır. Ancak hem elde edilen verinin büyüklüğü hem de maliyetleri düşürmek amacıyla yapılan çalışmalar özellikle kansere yönelik somatik çalışmalarda belirli gen bölgeleri ile sınırlıdır. Bu durum kanser gibi karmaşık hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasını ve/veya yeni biyobelirteçlerin tespit edilmesini güçleştirmektedir. Tüm genom dizileme gibi kapsamlı bir çalışmadan dahi elde edilen veriler mevcut literatür bilgisinin yetersiz olmasından dolayı yeteri kadar iyi analiz edilememekte ve transkriptom dizileme gibi fonksiyonel testler ile destekleyici uygulamalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Adana Genetik Hastalıklar Tanı ve Tedavi Merkezi (ÇÜ AGENTEM) laboratuvar alt yapısı ile seçilen nadir kanser hastasına ait periferik kan örneğinden germ-line ve FFPE doku ile likit biyopsi materyallerinden tüm genom dizileme ve transkriptom dizileme yapılmıştır.

Bulgular: Elde edilen sekans verileri kalite kontrol aşamalarından sonra biyoinformatik analiz algoritmasının oluşturulması sağlanarak varyantlar tespit edildi. Sonuç olarak her materyal türünden yaklaşık 4'er milyon varyant tespit edildi.

Sonuç: Farklı somatik materyallerden tüm genom dizileme ve transkriptom dizileme yapılarak bu verilerin analizlerinin gerçekleştirilmesine yönelik biyoinformatik analiz algoritması geliştirilmiştir. Geliştirilen algoritma sayesinde karşılaştırmalı analizler yapılabilmeye ve yeni biyobelirteç tespit edilebilecek bir çalışma algoritması oluşturulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Biyoinformatik, tüm genom dizileme, transkriptom dizileme, somatik varyant analizi

ABSTRACT

Aim: Next Generation Sequencing (NGS) technologies have constituted a turning point toward clinical routine genetic testing of both cancer and rare disease to deliver reliable and high sensitivity results. However, due to the challenges in management of extensive ease of analyse and cost most of NGS testing, somatic sequencing for cancers mostly limited to specific gene(s) or gene regions. Even though, this targeted approach is useful for routine testing, discovering new biomarkers to understand pathogenesis of cancer. The analysis of the entire genomic DNA sequence called as WGS provides the most comprehensive characterization; WGS still cannot be interpreted in clinical level of precision oncology without the transcriptome profiling yet due to the lack of literature and knowledge.

Materials and Methods: In this study, we performed both germ-line and somatic WGS and transcriptome sequencing within the Cukurova University AGENTEM (Adana Genetic Diseases Diagnosis and Treatment Center) infrastructure of samples from peripheral blood, FFPE tissue and liquid biopsy in a rare cancer patient, then the comparative bioinformatics analysis. Through this study, we aimed to define an algorithm and implement the bioinformatics analysis using the germ-line and somatic data including the liquid biopsy, FFPE tissue and peripheral blood samples to establish the practices in WGS and transcriptome sequencing data analysis.

Results: As the result of sequencing quality controls, the bioinformatics algorithm was created and resulted with 4 million variations for each study conducted.

Conclusion: In conclusion, an optimal bioinformatics algorithm was developed for analysing whole genome and transcriptome sequencing of different somatic materials. Due to this algorithm we paved the way for somatic/germ-line comparative analysis for novel biomarker discovery.

Keywords: Bioinformatic, whole genome sequencing, transcriptome sequencing, somatic variant analysis.

GİRİŞ

Günümüzde kanser ilişkili çok sayıda yapılmış çalışma olmakla beraber, kanser türlerinde hastalık patogenezi ve tedavisine yönelik biyobelirteçlerin tespiti için tüm genom dizileme ve transkriptom çalışmalarının birlikte gerçekleştirildiği yeterli sayıda araştırma ve bu araştırmaların pratikte kullanımlarına yönelik bilgi birikimi bulunmamaktadır. Tüm genom ve transkriptom çalışmaları taşıdığı veri boyutu, kapsamı ve literatürde oldukça az bilgi olmasından dolayı büyük öneme sahiptir. Özellikle oldukça zor bu iki metodun birlikte yapıldığı çalışmalar ise sınırlı olup ülkemizde henüz bu yönde gerçekleştirilmiş bir çalışma bulunmamaktadır. Kanser çalışmalarında büyük önem taşıyan parafinize tümör dokusu ve periferik kandan alınan likit biyopsi örneğinden yapılan somatik varyant analizleri bakımından genom ve transkriptom dizileme düzeyinde kombine olarak yapılmış ne ulusal ne de uluslararası literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu doğrultuda, bu çalışmada kanser patogenezinin aydınlatılması ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi için biyobelirteç(ler) bulunmasına yönelik hem somatik hem de germ-line örneklerden tüm genom dizileme ve transkriptom profileme analizleri uygulanarak, biyoinformatik algoritmaların oluşturulması amaçlanmıştır.

Parafine gömülü formalin ile fikse edilmiş [Formalin Fixed Paraffin Embedded (FFPE)] dokular ile yapılan kansere yönelik yeni nesil dizileme temelli genetik çalışmalar rutin olarak uygulanan ve optimize edilmiş bir çalışma yöntemidir. FFPE doku örnekleri ile yapılan çalışmalarda, FFPE hazırlık aşamalarından kaynaklanan oluşması muhtemel DNA hasarları neticesi materyal kalitesizliğinin olabilmesi oldukça önemli bir sorundur (1). Son dönemlerde rutin testlerde çalışılan gen panelleri genişletilmiş olsa da bu testler hala tedaviye yönelik olup hastalık patogenezi için yeterli bilgi sağlanamamaktadır. Hastalık hakkında yeni bilgiler elde edilebilmesi için tüm ekzom sekanslama (TES) ve tüm genom sekanslama (TGS) gibi oldukça kapsamlı testlerin çalışılma ihtiyacı vardır. Ancak FFPE doku örneklerinden yapılan çalışmalarda yaşanan biyoinformatik analiz sorunları böylesi kapsamlı çalışmalarda çok daha fazla hissedilmekte ve bu çalışmaların tercih edilememesine sebebiyet vermektedir (2).

Periferik kandan elde edilen likit biyopsi örneklerinden izole edilen dolaşımdaki serbest DNA (ccfDNA) örnekleriyle yapılan çalışmalar son dönemlerde rutin klinik genetik testlere entegre olmuş durumdadır (3). Likit biyopsi örnekleri ile yapılan çalışmalar FFPE doku örneklerinden yapılan çalışmalardaki bazı sorunları bertaraf etse de rutin uygulamalar açısından benzer sorunlar yaşanabilmektedir. Likit biyopsi materyallerinden yapılan rutin çalışmaların sadece çoklu gen panelleri ile sınırlı şekilde gerçekleştirilmektedir ve bu çalışmalar sonucunda, hastalık patogenezinin aydınlatılması ve yeni biyobelirteçlerin tespit edilmesi için yeterli genetik veri sağlanamamaktadır (4).

Bütün bu bahsedilen metodolojilerin uygulandığı ekstramedüller miyeloid tümörler (granülositik sarkom, kloroma, miyeloblastom ve miyelosarkom olarak da adlandırılırlar) olgunlaşmamış miyeloid hücrelerinin kemik iliği dışındaki bölgelerde tümörleşmesiyle oluşmaktadır. Tek başına oluşabileceği gibi genelde başka miyeloid neoplazmalar (AML, MDS, KML vs.) hastalığa eşlik edebilmektedir (5). Hastalık oldukça nadir görülmekle (2/1.000.000) birlikte cinsiyetler arası dağılım farkı bulunmamaktadır. Ancak vakaların %60'ı 15 yaş ve altı grupta olduğundan gençlerde daha yaygın görülmektedir (6). Hastalık tanısında patoloji testleri majör rol oynamakla beraber yapılan son

çalışmalarda, yanlış tanı oranının %27 ile lenfoma %45 arasında olduğu bildirilmiştir. Bu hastalara yaygın olarak non-Hodgkin lenfoma, histiyositik, timoma, myeloma, eozinofilik sarkom, ekstra-medüller hematopoezis, mukoza ilişkili lenfoid doku lenfoması, Ewing sarkom ve karsinom tanıları konmakta ve akut lösemi şüphesiyle kemik iliği aspirasyonu, biyopsisi ya da periferik kan yayması yapılabileceği kadar tanının yanlışlığı fark edilememektedir. Hastalığın tedavisi için en yaygın kullanılan yöntem sistemik kemoterapiler olmakla beraber literatürde sınırlı sayıda da olsa hedefe yönelik tedavilerin uygulanabilirliği gösterilmiştir (7).

Bu kapsamda kanser patogenezinin aydınlatılması ve kansere yönelik yeni biyobelirteçlerin tespit edilmesi hedeflendiğinden öncelikli olarak elde edilecek verilerin işlenebilmesi adına etkin bir biyoinformatik algoritmanın geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda örneklerden tüm genom dizileme yapılmıştır. Ek olarak, somatik materyallerden yapılacak tüm genom dizi analizlerinde somatik varyant analizlerinin yapılması ve karşılaştırmalı analizlerle çalışmanın sürdürülebilmesi amacı ile periferik kan örneklerinden de elde edilen germ-line DNA ile tüm genom dizileme yapılmıştır. Tüm genom boyutundaki genetik verinin işlenmesi, biyoinformatik analizlerin doğru biçimde yapılması ve elde edilen verilerin anlamlandırılması ancak ve ancak aynı materyallerden transkriptom dizilemesi yapıp karşılaştırmalı analizlerin yapılması ile mümkün olabileceğinden bu çalışma kapsamında multi-omik yaklaşım sergilenerek transkriptom dizileme de çalışmaya dahil edilmiştir.

MATERYAL ve METOT

Çalışmada, granülositik sarkoma tanılı hastadan FFPE tümör dokusu, likit biyopsi ve periferik kan örnekleri temin edilmiştir. Tüm çalışmalar Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tarafından onaylanmıştır (Karar no: 05042019-87).

Çalışma kapsamında FFPE dokudan DNA (Qiagen GeneReader FFPE kiti, Qiagen, Almanya), periferik kandan elde edilen likit biyopsiden ccfDNA Circulating Cell-Free DNA izolasyon kiti (Qiagen QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit, Qiagen, Almanya) ve periferik kan lökositlerinden ise genomik DNA (QIAamp DNA Blood Mini Kit, Qiagen, Almanya) izole edildi. Ek olarak, transkriptom çalışmaları kapsamında FFPE dokudan (RNeasy FFPE Kit, Qiagen, Almanya), periferik kandan elde edilen likit biyopsiden (Qiagen QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit, Qiagen, Almanya) ve periferik kandaki lökositlerden RNA izolasyonu (QIAamp RNA Blood Mini kit, Qiagen, Almanya) gerçekleştirildi. Genetik materyallerin (DNA ve RNA) kalite kontrolleri ve konsantrasyon ölçümleri florometrik olarak gerçekleştirildi (Qubit 4, Thermo Scientific, ABD) (1).

Tüm genom dizileme çalışmalarında NEBNext® DNA Library Prep Kit (New England Biolabs, Fransa) kiti ile üretici firmanın belirlediği protokole uygun olarak yapıldı. Transkriptom çalışmaları ise NEBNext® Multiplex Small RNA Library Prep Set for Illumina® (New England Biolabs, ABD) kiti aracılığıyla üretici firmanın protokolü takip edilerek gerçekleştirildi. DNA ve RNA temelli yeni nesil sekanslamalar, Illumina NovaSeq (Illumina, ABD) platformunda gerçekleştirildi.

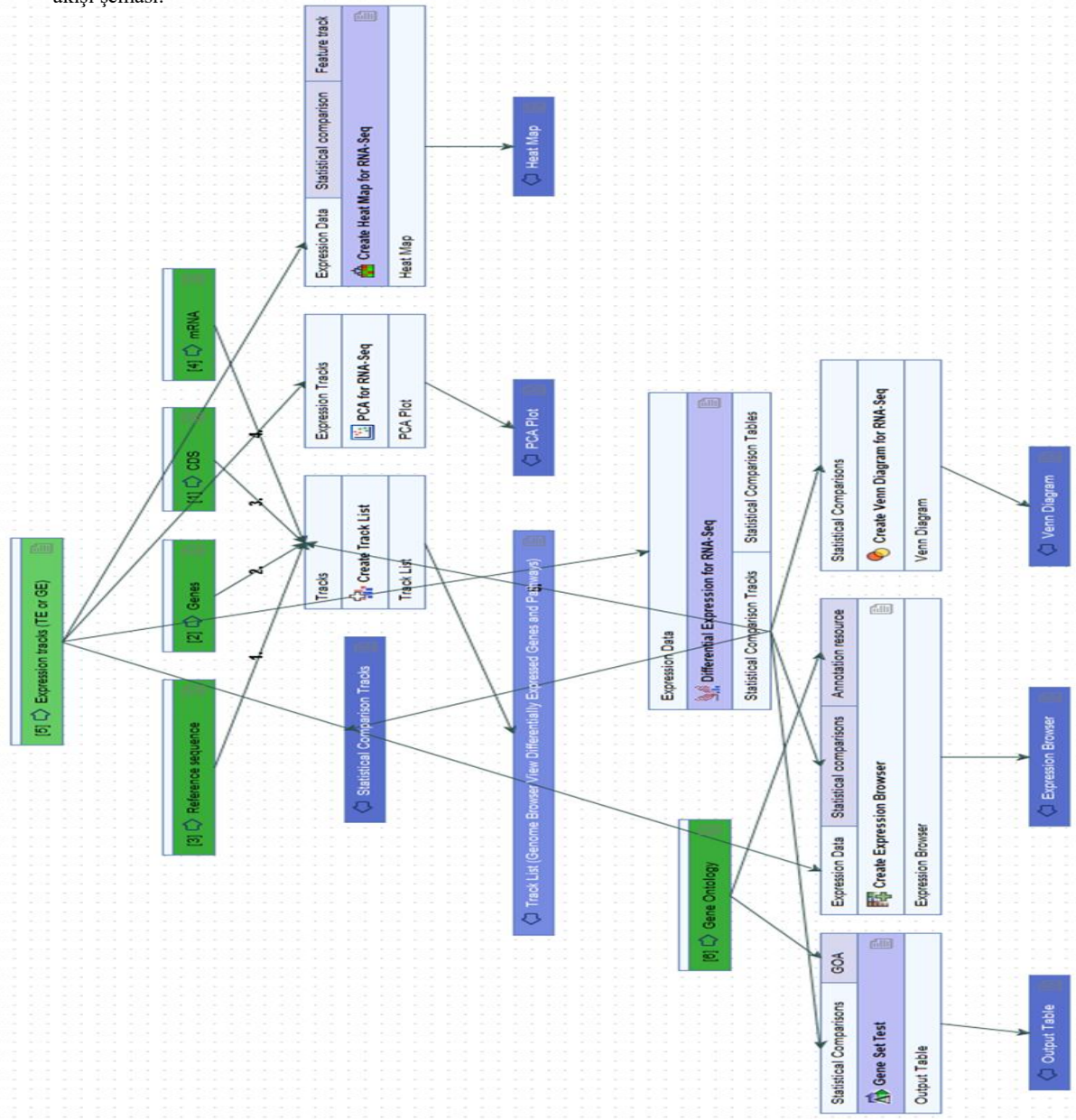
Tüm genom dizileme sonu yeterli kalite ve miktardaki verilerden hizalama (haritalama) işlemi GRCh38 – hg38 referans genomu

doğrultusunda GATK (Genome Analysis Tool Kit, The Broad Institute, Massachusetts Teknoloji Enstitüsü, ABD) biyoinformatik aracı kullanılarak yapıldı ve hizalama sonucunda BAM formatında hizalanmış veriler elde edildi. Varyant anotasyonları için ANNOVAR (Annotate Variation) biyoinformatik aracı kullanıldı. Tespit edilen varyantlar ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) kriterleri doğrultusunda sınıflandırıldı. Varyant anotasyonunda varyantların allel fraksiyonu ve klinik bilgileri için avSNP147, ClinVar, GWASCatalog, 1000g2015aug_eas, 1000g2015aug_sas, 1000g2015aug_eur, 1000g2015aug_afr, 1000g2015aug_amr, 1000g2015aug_all, esp6500siv2_all, ExAC_ALL, ExAC_AFR, ExAC_AMR, ExAC_EAS, ExAC_FIN, ExAC_NFE, ExAC_OTH, ExAC_SAS veri tabanlarından; varyantların fonksiyonel özelliklerini öngörmek için SIFT, Polyphen2_HVAR, Polyphen2_HDIV, MutationTaster, LRT, MutationAssessor, FATHMM, phyloP7way_vertebrate, phyloP20way_mammalian, SiPhy_29way_logOdds, gerp++gt2, CADD in silico analiz araçlarından; gen fonksiyonları ve yolak analizleri için OMIM, GWAS_Pubmed_pValue, HGMD_ID_Disease(8, 9)me, HGMD_mutation, GO_BP, GO_CC, GO_MF, KEGG_PATHWAY,

PID_PATHWAY, BIOCARTA_PATHWAY, EACTOME_PATHWAY anotasyon veri tabanlarından faydalanıldı (10-15).

Transkriptom dizileme verilerinde hizalama (haritalama) işlemi GRCh38 – hg38 referans genomu doğrultusunda CLC Genomics Workbench, versiyon 20.0.4 (Qiagen, Almanya) biyoinformatik aracı kullanılarak yapıldı ve hizalama sonucunda BAM formatında hizalanmış veriler elde edildi. Analizlerde çalışmanın hedefleri ve amaçları doğrultusunda özel olarak tasarlanarak uygulanan iş akışında ClinVar, dbSNP Common, HapMap, PhastCons conservation scores, 1000 Genomes Project, ExAC, gnomAD, ESP veri tabanları kullanılarak anotasyonu öncesi varyant analizleri, gen ve transkript ekspresyonu ön verileri elde edildi. Sonrasında ise yine tez çalışması hedefleri ve amaçları doğrultusunda özel olarak tasarlanarak uygulanan farklı bir iş akışı (Şekil-1) kullanılarak anotasyon ve karşılaştırmalı gen ve transkript ekspresyon analizleri yapıldı (16, 17).

Şekil 1. Transkriptom dizileme sonrası uygulanan 1. İş akışı sonrası karşılaştırmalı ekspresyon analizleri için oluşturulan iş akışı şeması.



BULGULAR

Tüm genom dizileme işlemi sonunda sekans kalite kontrolleri sonrası yapılan varyant analizleri neticesinde elde edilen filtrelenmemiş verilerin sadece büyüklüğü bile çalışmanın ne denli geniş kapsamlı olduğunu gösterir niteliktedir. Bu analizlerde saptanan tek nükleotid değişimi şeklindeki varyantların toplam sayıları sırasıyla periferik kan lökositleri ile yapılan dizilemede 3.909.441 (üç milyon dokuz yüz dokuz bin dört yüz kırk bir) varyant, FFPE doku ile yapılan dizilemede 3.796.122 (üç milyon yedi yüz doksan altı bin yüz yirmi iki) varyant, periferik kandan elde edilen likit biyopsi materyalinden yapılan dizilemede ise 3.919.415 (üç milyon dokuz yüz on dokuz bin dört yüz on beş) varyanttır. Her üç örnekte de tespit edilen bu varyantların büyük bir kısmı intergenik bölgelerde gözlenmektedir. En az varyant tespit edilen bölge ise her üç örnek için de ncRNA "splice" bölgeleridir. Varyantların tespit edildiği bölgeler Tablo 1’te detaylı olarak sunulmuştur.

CDS: Kodlayan bölgelerdeki tek nükleotid değişimleri, Sinonim: amino asit değişimine sebep olmayan tek nükleotid değişimleri, Missense: amino asit değişimine sebep olan tek nükleotid değişimleri, Stop kazanımı: stop kodon oluşumuna sebep olan tek nükleotid değişimleri, Stop kaybı: stop kodon kaybına yol açan tek nükleotid değişimleri, Bilinmeyen: fonksiyonel değişimi veri tabanlarında gen ile ilgili yeterli veri olmamasından dolayı bilinmeyen tek nükleotid değişimleri, İntronik: intronik bölgelerdeki tek nükleotid değişimleri, UTR3: 3’ translyasyon edilmeyen bölgelerdeki tek nükleotid değişimleri, UTR5: 5’ translyasyon edilmeyen bölgelerdeki tek nükleotid değişimleri, Splicing: Ekzon-intron kavşaklarındaki tek nükleotid değişimleri, ncRNA_ekzonik: ncRNA’ların kodlayan bölgelerindeki tek nükleotid değişimleri, ncRNA_intronik: ncRNA’ların intronik bölgelerindeki tek nükleotid değişimleri, ncRNA_splicing: ncRNA’ların ekzon-intron kavşaklarındaki tek nükleotid değişimleri, Upstream: transkripsiyon başlangıcından 1 kb uzaklıktaki tek nükleotid değişimleri, Downstream: transkripsiyon bitişinden 1 kb uzaklıktaki tek nükleotid değişimleri, İntergenik: intergenik bölgelerdeki tek nükleotid değişimleri.

Tablo 1. Tek nükleotid değişimi varyantlarının, çalışılan örnek temelinde mutasyon tipi ve tespit edildiği bölgelere göre dağılımı

Örnek	Germ-line	FFPE doku	Likit biyopsi
CDS	24.017	13.814	24.217
Sinonim	12.213	6.596	12.297
Missense	11.518	6.991	11.619
Stop kazanımı	78	69	79
Stop kaybı	16	13	16
Bilinmeyen	203	152	217
İntronik	1.309.234	1.258.431	1.308.538
UTR3	25.858	20.662	25.912
UTR5	5.741	2.509	5.739
Splicing	71	51	72
ncRNA_ekzonik	12.288	9.055	12.256
ncRNA_intronik	201.365	195.229	200.962
ncRNA_splicing	57	40	59
Upstream	23.600	17.329	23.580
Downstream	24.454	21.346	24.530
İntergenik	2.281.644	2.229.921	2.292.436
Toplam	3.909.441	3.769.122	3.919.415

RNA üzerinden gerçekleştirilen transkriptom dizilemede tespit edilen toplam varyant sayıları incelendiğinde FFPE dokusunun, 5.279.773 (beşmilyon iki yüz yetmiş dokuz bin yedi yüz yetmiş üç) varyant ile en

çok varyanta sahip olan biyolojik materyal olduğu görülmüştür. Periferik kan lökositleri ile yapılan dizilemede ise 1.652.628 (bir milyon altı yüz elli iki bin altı yüz yirmi sekiz) varyant tespit edilirken en az varyant sayısının periferik kandan elde edilen likit biyopsi materyali ile yapılan dizileme sonucunda [92.075 (doksan iki bin yetmiş beş)] olduğu belirlenmiştir.

Transkriptom çalışmaları neticesinde çalışma kalite kontrolleri yapılmış, sonrasında elde edilen veriler, hem varyant tespitine yönelik hem de genlerin ekspresyonları bakımından değerlendirilmiştir. Herhangi bir kritere göre filtreleme yapılmadan gerçekleştirilen analizlerde, her üç örnek tipinde de en çok görülen varyant tipi olan tek nükleotid değişimlerinin toplam sayıları; periferik kan lökositleri ile yapılan dizilemede 3.909.441 (üç milyon dokuz yüz dokuz bin dört yüz kırk bir) varyant, FFPE doku ile yapılan dizilemede 4.373.601 (dört milyon üç yüz yetmiş üç bin altı yüz bir) varyant, periferik kandan elde edilen likit biyopsi materyalinden yapılan dizilemede ise 59.989 (elli dokuz bin dokuz yüz seksen dokuz) varyant olarak tespit edilmiştir. En az tespit edilen varyant tipi ise her üç örnek tipinde de delesyon ve insersiyonun birlikte görüldüğü indel tipi varyantların olduğu görülmüştür. Bunların sayıları ise; periferik kan lökositleri ile yapılan dizilemede 6.283 (altı bin iki yüz seksen üç) varyant, FFPE doku ile yapılan dizilemede 20.352 (yirmi bin üç yüz elli iki) varyant, periferik kandan elde edilen likit biyopsi materyalinden yapılan dizilemede ise 2.061 (iki bin dokuz altmış bir) varyanttır. Tespit edilen varyantların tipine göre dağılımı detaylı olarak Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. Tespit edilen varyantların biyolojik örnek türüne göre ve varyant tipine göre dağılımı

Örnek	Germ-line	FFPE doku	Likit biyopsi
SNV	1.216.556	4.373.601	59.989
MNV	99.887	110.336	8.150
İnsersiyon	167.241	241.865	10.974
Delesyon	162.661	533.619	10.901
İndel	6.283	20.352	2.061
Toplam	1.652.628	5.279.773	92.075

SNV: Tek nükleotid değişimleri (Single Nucleotide Variation), MNV: Çok nükleotidli değişimler (Multi-Nucleotide Variation), İndel: İnsersiyon ve delesyon olan değişimler.

TARTIŞMA

Tüm genom dizileme sonucunda öncelikle tek nükleotid varyantları analiz edilmiştir. Her ne kadar her üç örnek tipinde de en çok varyant intronik bölgelerde tespit edilmiş olsa da FFPE doku ile yapılan dizileme çalışmalarında protein kodlayan bölgelerdeki varyantlar diğer iki örnek tipine oranla daha az sayıdadır. FFPE doku materyalinin hazırlık aşamalarında maruz kaldığı kimyasalların kodlayan bölgelerde hasara yol açabileceği ve bu nedenle bu kısımlarda oluşabilecek varyant kayıplarına sebebiyet verebileceği düşünülmüştür. En az tespit edilen varyant tipinin ise her üç örnekte de stop kodon oluşturan varyant olması, genel karakteristik anlamında beklenen bir durumdur. Bununla beraber elde edilen tek nükleotid varyantlarının tip ve bölgelere göre olan varyant sayıları bazı farklılıklar gösterse de varyantlar genel dağılımları bakımından benzerlik göstermektedir. Ayrıca, tümör heterojenitesi ve somatik varyantların farklı allel frekansı gösterebilmesi nedeniyle somatik varyantların biyoinformatik analizleri oldukça zorlayıcı olmakta ve germ-line genetik çalışmalara göre farklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Bunlara ilaveten çok daha fazla bilgi birikimi ve tecrübeye sahip alanında uzman ve yetişmiş kişilere olan ihtiyaç ile

bunların yüksek iş gücüne gereklilik duyulması bu alanın bir diğer zorlayıcı özelliğidir.

Günümüzde rutin uygulamalarda hem maliyet ve iş gücü kazanımı hem de test zamanlarını kısaltabilmek için küçük NGS panelleri kullanılmaktadır. Bu durum rutin uygulamalarda hastalara düşük maliyetli ve hızlı genetik test imkânı sağlasa da bu testlerden elde edilen genetik veri kanser patogenezinin aydınlatılması ya da kansere yönelik yeni biyobelirteçlerin tayin edilmesi için oldukça kısıtlı ve yetersiz kalmaktadır. Kansere yönelik rutin uygulamalarda yapılan yeni nesil dizileme çalışmalarının hedefe yönelik olarak sınırlandırılması bu sorunların daha kolay yönetilebilmesini sağladığından bu çalışmalar gerek maliyet gerek rutin uygulamalardaki etkinliğin artırılması adına belirli gen gruplarından oluşan hedefe yönelik yeni nesil dizileme temelli çoklu gen panelleri temelinde yürütülmektedir.

Likit biyopsi materyallerinden çalışmanın her ne kadar tümör heterojenitesi gibi problemleri olmasa da germ-line DNA kontaminasyonu ve potansiyel varyantların allel frekanslarının değişken olması gibi başka sorunlar, tıpkı FFPE doku örnekleri ile yapılan çalışmalarda da olduğu gibi çalışmaların gerçekleştirildiği merkezlerin ve çalışanlarının tecrübe, bilgi birikimi ve yoğun iş gücü kullanılması ile giderilebilmektedir. Dolayısıyla, dizilemedeki yüksek derinlik ihtiyacı, biyoinformatik analizlerin oldukça karmaşık ve zorlu olması ile yüksek olan maliyetin düşürülmeye çalışılması gibi sebeplerden dolayı likit biyopsi örnekleri ile yapılan rutin çalışmalar, sadece spesifik gen grupları ile yapılan yeni nesil dizilemeye yönelik çoklu gen panelleri ile sınırlı şekilde gerçekleştirilmektedir.

Rutin moleküler genetik test uygulamalarında yeni nesil dizileme tabanlı ekspresyona yönelik çalışmalar oldukça sınırlı sayıda olup genel olarak tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real Time PCR) temelli testler kullanılmaktadır. Yeni nesil dizileme tabanlı olarak ise oldukça az sayıda merkez, hedefe yönelik çoklu gen panelleri kullanarak bu uygulamayı yapmaktadır. Ancak, sadece spesifik genler üzerinden yapılan çalışmaların bile biyoinformatik analizleri oldukça zorlayıcı olmaktadır. Rutin çalışmalarda kullanılan spesifik gen panelleri ile yapılan transkriptte yönelik çalışmalar kanser patogenezinin aydınlatılması ya da yeni biyobelirteçlerin tespit edilmesi için yetersiz kalmaktadır. Böylesine kapsamlı analizlerin RNA bazında gerçekleştirilmesi ancak tüm transkriptomun sekanslanması ile mümkün olabilmektedir.

Transkriptom dizileme verileri incelendiğinde periferik kandan elde edilen likit biyopsi materyaline ait verilerin diğer örneklerden elde edilen verilere göre daha düşük miktarda olduğu göze çarpmaktadır. Bunun sebebi olarak RNA'ların DNA'lara göre daha kırılabilir bir yapıya sahip olması ve RNA degradasyonunun çok daha hızlı gerçekleşmesi nedeniyle periferik kandan likit biyopsi izolasyonuna kadar olan zamanda materyalde RNA kaybının olması düşünülebilir. Ancak, elde edilen veri miktarı analizlerin yapılmasına engel teşkil etmeyecek yeterliliktedir.

Her üç tip biyolojik materyale çalışma öncesi rRNA depleyonu yapılmış olsa da dizileme sonunda elde edilen verilerin RNA tipine göre dağılımlarında FFPE doku örneğinde rRNA miktarının beklenenin üzerinde olması dikkat çekmektedir. Bununla beraber diğer iki örnek tipinde mRNA oranı diğer RNA tiplerine oranla belirgin şekilde yüksektir. Dikkat çeken bir nokta ise FFPE doku örneğinden yapılan çalışmaların sonucunda küçük RNA'ların oranının yaklaşık %20 gibi yüksek bir yüzdeye sahip olmasıdır. Diğer bir dikkate değer veri de likit biyopsi örneğinde ise ncRNA oranının %20'ye yakın yüksek bir değerdedir.

SONUÇ

Bu tez çalışmasıyla potansiyel biyobelirteçlerin belirlenmesine yönelik oluşturulan algoritmanın, multi-omik yaklaşımlarla yapılacak ileri düzey çalışmalar için hem önemli bir yol gösterici olması hem de bu alanda çalışacak araştırmacılara katkı sağlaması düşünülmüştür. Bununla beraber, elde edilen bulguların kanserin biyolojik temellerinin aydınlatılmasına yönelik çalışmalar açısından da geniş bir perspektif kazandırması ve yeni çalışmalara ilham vererek bilimsel literatüre katkı sağlaması beklenmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

1. Boga I, Sonmezler O, Bisgin A. Clinical Validation of a Novel GeneReader Next Generation Sequencing System for Tumor Specific Mutations and Bioinformatics Variant Analysis. *Clin Lab*. 2020;66(11).
2. Bewicke-Copley F, Arjun Kumar E, Palladino G, Korfi K, Wang J. Applications and analysis of targeted genomic sequencing in cancer studies. *Computational and structural biotechnology journal*. 2019;17:1348-59.
3. Sonmezler O, Boga I, Bisgin A. Integration of Liquid Biopsies into Clinical Laboratory Applications via NGS in Cancer Diagnostics. *Clinical Laboratory*. 2020;66(5):763-9.
4. Nakagawa H, Fujita M. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer science*. 2018;109(3):513-22.
5. Paydas S, Zorludemir S, Ergin M. Granulocytic sarcoma: 32 cases and review of the literature. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(12):2527-41.
6. Guermazi A, Feger C, Rousselot P, Merad M, Benchaib N, Bourrier P, et al. Granulocytic sarcoma (chloroma): imaging findings in adults and children. *AJR American journal of roentgenology*. 2002;178(2):319-25.
7. Almond LM, Charalampakis M, Ford SJ, Gourevitch D, Desai A. Myeloid Sarcoma: Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(5):263-7.
8. Kanehisa M, Sato Y, Kawashima M, Furumichi M, Tanabe M. KEGG as a reference resource for gene and protein annotation. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D457-D62.
9. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, de Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nature Reviews Methods Primers*. 2021;1(1):59.
10. Karczewski KJ, Weisburd B, Thomas B, Solomonson M, Ruderfer DM, Kavanagh D, et al. The ExAC browser: displaying reference data information from over 60 000 exomes. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(D1):D840-d5.
11. Vaser R, Adusumalli S, Leng SN, Sikic M, Ng PC. SIFT missense predictions for genomes. *Nature protocols*. 2016;11(1):1-9.
12. Adzhubei I, Jordan DM, Sunyaev SR. Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current protocols in human genetics*. 2013;Chapter 7:Unit7.20.
13. Schwarz JM, Rödelberger C, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster evaluates disease-causing potential of sequence alterations. *Nature methods*. 2010;7(8):575-6.
14. Krawczak M, Ball EV, Stenson P, Cooper DN. HGMD: The Human Gene Mutation Database. In: Letovsky S, editor. *Bioinformatics: Databases and Systems*. Boston, MA: Springer US; 1999. p. 99-104.
15. Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, Bocchini CA, McKusick VA. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledgebase of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res*. 2005;33(Database issue):D514-7.
16. Landrum MJ, Lee JM, Benson M, Brown GR, Chao C, Chitipiralla S, et al. ClinVar: improving access to variant interpretations and supporting evidence. *Nucleic Acids Research*. 2018;46(D1):D1062-D7.
17. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(1):308-11.

Histerektomi Sonrası Görülen İleusun Drenle ve Medikal Uygulamalar ile Tedavisi; Bir Olgu Sunumu

Treatment of Ileus After Hysterectomy with Drain and Medical Applications; A Case Report

Buğra ŞAHİN^{1*}, Gizem CURA ŞAHİN¹

¹Denizli Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği, Denizli / TÜRKİYE

ÖZET

Postoperatif ileus (POI), önemli morbidite ve mortalitesi olan karmaşık bir olgu olup, birçok cerrahi alanda görülebilmektedir. Bilinen riski olmayan 50 yaşında bir kadın hastaya tedaviye dirençli menometroraji tanısı ile total abdominal histerektomi ve bilateral salpengeofektomi (TAH+BSO) uygulandı. Peroperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir problemi olmayan, gaz gaita çıkışı gözlemlenen hasta postoperatif 4. günde taburcu edildi. Ancak postoperatif 6. günde kusma karın ağrısı (akut batın tablosu) ile acil servise başvurduğunda kliniği, tahlilleri ve görüntüleme yöntemleriyle ileus gelişmiş olduğu saptandı. Bunun üzerine, hastada oral alım kapatıldı, medikal tedavi olarak metoklopramid ve laktasif lavman başlandı. Yapılan görüntülenme yöntemlerinde batın içi ve cilt altı ileusa bağlı seröz sıvı izlendi ve hastaya cilt altı hemovac dren konularak batın rahatlatıldı. Yaklaşık 5 gün içinde re-operasyona gerek duyulmadan hastanın ileusu sonlandı ve hasta şifa ile taburcu edildi. Biz bu olgu sunumumuzda basit ama etkili yöntemlerle POI'nin önlenip, erken dönemde operasyona gerek kalmadan, tedavi edilebileceğini göstermiş olduk.

Anahtar Kelimeler: İleus, dren, metoklopramid.

ABSTRACT

Postoperative ileus (POI) is a complex phenomenon with significant morbidity and mortality and can be seen in many surgical fields. A 50-year-old woman with no known risk was diagnosed with treatment-resistant menometrorrhagia and underwent total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy (TAH+BSO). The patient, who did not have any problems in the perioperative and postoperative periods, and gas-fecal output was observed, was discharged on the 4th postoperative day. However, on the 6th postoperative day, when he applied to the emergency service with vomiting and abdominal pain (acute abdomen), ileus was found to have developed by his clinic, analyzes and imaging methods. Thereupon, oral intake was stopped in the patient, and metoclopramide and lactase enema were started as medical treatment. In the imaging methods performed, serous fluid related to the intra-abdominal and subcutaneous ileus was observed and the patient was relieved by placing a subcutaneous hemovac drain. In about 5 days, the patient's ileus ended without the need for re-operation and the patient was discharged with full recovery. In this case report, we have shown that POI can be prevented and treated without the need for an operation in the early period with simple but effective methods.

Keywords: Ileus, drain, metoclopramide.

GİRİŞ

İleus, klinik tanımlama olarak gaz-gaita çıkaramama durumudur. İntestinal obstrüksiyon, intestinal içeriğin distale doğru olan geçişinin parsiyel ya da tam olarak engellenmesidir (1). Strangülasyon etiyojisinde, herni, volvulus ve intusepsiyon rol almaktadır. Tıkanıklık sonucunda luminal basınç artar ve yüksek basınç küçük damarların rüptürüne, venöz/arteriyel yetmezliğe neden olur (2). Basit obstrüksiyonda barsak bir noktadan tıkanır ve hastalarda konstipasyon, bulantı, kusma, kolik tipte karın ağrısı ve abdominal distansiyon gelişir.

Postoperatif ileus (POI) genellikle onkolojik batın cerrahisi sonrası görülür. Yine de, birkaç tane histerektomi sonrası da POI görülebilir. Retrospektif bir kohort çalışmasında, yapılan yaklaşık 400.000 histerektomi arasında %0.12-1.1 oranında olduğu görülmüştür (1).

Literatürde değişkenlik göstermekle beraber postoperatif 2-7 gün arasında POI izlenmektedir (2). 2013 yılında Vather ve ark. POI tanımı hakkındaki bir metaanalizde aşağıdaki beş maddeden en az ikisinin mevcut olması kararına varmışlardır (2,3):

- mide bulantısı ve kusma,
- son 24 saat içinde katı, yarı sıvı diyetle tolerans yok,
- son 24 saat boyunca gaz veya dışkı çıkışı olmaması,
- karın şişliği,
- ileusun radyolojik kanıtı

POI için birkaç risk faktörü tanımlanmıştır: erkek cinsiyet, yüksek BMI, ileri yaş, opioid kullanımı, geçirilmiş abdominal cerrahi, hipokalemi, sigara içenler, gross kan kaybı, kan transfüzyonları, eşlik eden apendektomi, kontamine yaralar, uterus ağırlığı (> 250g), operasyon süresi (>170 dak) (1,2,4).

Biz bu olgu sunumunda TAH+BSO sonrası görülen POI'de yaptığımız medikal tedavi ve dren kullanımı ile literatürdeki tedavi seçenekleri hakkında bilgi verdik.

OLGU

50 yaşında, gravida 3 sezaryen 1 ve BMI: 28 kg/m² olan kadın hasta menoraji nedeni kliniğimize başvurdu. Yapılan ultrasonda (USG) fundal yaklaşık 2 cm subseröz-intramural myom izlendi. Endometrium, overler ve adneksler olağandı ve douglasta mayi izlenmedi. Hastanın tam kan sonucuna göre anemisi mevcuttu. Hastaya endometrial örnekleme amaçlı endometrial biyopsi yapıldı. Biopsi sonucu benign gelen hasta, menoraji şikayetinin medikal tedaviye rağmen devam etmesi üzerine hastaya histerektomi önerildi. Hastaya genel anestezi altında TAH+BSO uygulandı. Preoperatif Hb değeri 10 mg/dl olan hastanın intraoperatif Hb değeri 8 mg/dl olması üzerine hastaya 2 ünite eritrosit süspansiyonu verildi. İntraoperatif herhangi bir yapışıklık izlenmedi, komplikasyon gelişmedi. Postoperatif dönemde anemisi olmayan, vitalleri stabil olan, postoperatif gaz-gaita çıkışı gözlenen hasta taburcu edildi. Taburculukta non-steroid anti-enflamatuar, demir, antibiyotik, enoksaparin ve proton pompa inhibitörü reçete edildi. 10 gün sonra kontrole çağrıldı. Postoperatif 6. günde hasta acil servise şiddetli kusma, bulantı, karın ağrısı ile başvurdu. Muayenesinde akut batın izlenen hastanın batın BT'sinde batın orta-alt kadran ince barsak anslarında 3-3.5 cm çapa varan yaygın sıvı distansiyonu ve yer yer hava-sıvı seviyelenmeleri gözlemlendi (Resim 1). İleus olduğu düşünüldü. Ayrıca hemogram parametrelerinden

Resim 1. Batın BT (Hava sıvı seviyeleri)



hemoglobin ve lökosit değerleri normaldi. Ancak CRP değeri yüksek izlendi (34mg/L). Hastaya yapılan USG'de batın içinde yaygın sıvı ve dilate barsak ansları izlendi. Hasta taburcu olduktan sonra gaita çıkışı olmadığı ancak az da olsa gaz çıkışı olduğunu belirtmişti. Hasta bu süre zarfında genel olarak süt ve süt ürünleri de tükettiğini belirtti. Hastanın cilt altı ameliyat yerinde 2x3 cm ödemlenme olduğu gözlemlendi. Daha sonra hastanın oral alımı kesildi, mayi desteği verildi, ikili antibiyotik başlandı (seftriakson ve metronidazol). Ayrıca ondansetron 2x1 ve laktasif lavman 3x1 de başlandı. Hastaya proton pompa inhibitörü, hiyosin-N-butil bromür ve parasetamol eklendi. Genel cerrahi ile görüşülerek hastanın bu şekilde takip edilmesinin uygun olduğu tarafımıza iletildi.

Ancak tedavinin 2. gününde bulantısı ve ağrısı artan hastanın, çekilen ADBG'sinde hava sıvı seviyeleri sebat etmekteydi (Resim 2).

Resim 1. ADBG (Hava sıvı seviyeleri)



Hastanın barsak sesleri azalması üzerine tedaviye ondansetron yerine, hem antiemetik hem de prokinetik etkisi olan metoklopramid başlandı. Ayrıca batın içi sıvısı fazla olan ve cilt altı ödemi de artan hastaya, drenaj ve akut batını rahatlatmak amaçlı lokal anestezi ve USG eşliğinde cilt altı derinine doğru fasyaya yakın hemovac dren konuldu. İşlem sonrasında drene yaklaşık 1 lt seröz sıvı geldi. Hastaya ayrıca şekersiz sakız çiğnemesi söylendi. Tüm bunların sonrasında belirgin bir rahatlama görüldü. Hastada bulantı-kusma ve akut batın tablosu geriledi. Yaklaşık 1 gün sonra rejim 1'e geçen hasta, sonraki günde rejim 2-3'ü de tolere ederek ileus tablosundan kurtuldu. Hastanın ADBG ve USG'sinde hava sıvı seviyeleri, ödemli barsak ve batın içi sıvı görüntüleri kayboldu. CRP'si gerileyen hastanın gaz-gaita çıkışı sağlandı ve cilt altı ödemi de geriledi. Hastanın yaklaşık 3 gün daha serviste takibinden sonra dreni çekildi ve taburcu edildi. 1 hafta sonra kontrole çağrıldı. Olgu sunumu için hastadan yazılı ve sözlü onam alınmıştır.

TARTIŞMA

POI'yi önlemek ve tedavi etmek için, mekanizmalar anlaşılmalıdır. POI'nin kökeni çok faktörlü görünüyorsa da temelinde, enterik sinir sistemi vardır. POI üç aşamada gelişir (2): sempatik sinir sistemi yolları (gastrointestinal motilite inhibisyonu), hormonal inflamatuvar mekanizmalar (bağırsak duvarlarında proinflamatuvar moleküller artar, bağırsak epitelinin geçirgenliği bariyer artar, bu nedenle bakteriyel translokasyon meydana gelir; ayrıca bağırsakların manipülasyonu da inflamatuvar yanıtı indükler), parasempatik sinir aktivasyonu (gastrointestinal motiliteyi uyarır). Nörojenik faz perioperatif olarak ortaya çıkar ve erken düzelir, ancak inflamatuvar faz ameliyattan 3-4 saat sonra başlar ve birkaç gün sürebilir (5). Ameliyat ADH, kortizol ve aldosteronu artırır (4), bu da su ve tuz tutulmasını artırır. Bu nedenle normovolemi korunmaz, ödem POI riskini artırır (4).

Cerrahinin fizyolojik stresi intestinal paralizi dönemine neden olabilir. Gastrointestinal motilitenin geri dönüş aşamaları: 0 ila 24 saat arasında ince bağırsak, 24-48 saat arasında mide ve 48-72 saat arasında sürer (4,5).

Etkili olmayan barsak motilitesi, bağırsaklarda biriken gastrointestinal sekresyonlara neden olur ve karın ağrısı olarak kendini gösterir. Ayrıca karının simetrik distansiyonuna, mide bulantısına, kusmaya (pulmoner aspirasyona dahi sebep olabilir), şişkinliğe ve dışkı geçememesine neden olabilir. Uzun süreli POI, DVT'ye de yol açabilir (tromboz, hareket kabiliyetinde azalma, ağrı ve rahatsızlık hissi) (5). Diğer POI vakaları da sezaryen ve bağırsakta olan endometriozis (%5-12 barsaklardaki oran: çoğu lezyonlar rektosigmoidde bulunurken (%50-90), ileumu da etkileyebilir (%2-16)) bildirilmiştir (6).

Bu konuda uzman doktorlar ortak bir karar alıp, POI'yi önleme amacı ile çeşitli terapötik önlemler sundular (Tablo 1). POI'yi önlerken, anestezi seçimini dikkatlice analiz edip, mümkünse epidural analjezi tercih edilmelidir. Böylece esasında ilk başta hastanın maliyeti artmış gibi görüne de sonrasında azaltan ameliyat süresi ve cerrahi teknik sayesinde hastanın maliyeti daha az oranda görülmüş olacaktır (7).

Yapılan çalışmalarda kan transfüzyon oranının artmasının ileusun insidansını arttığı gösterilmiştir (1,2,4). Esasında bu durum ameliyat süresi uzaması ve kullanılan anestezinin miktarının da artmasına bağlanmıştır (7). Ayrıca ameliyat sonrası tüketilen süt ve süt

Tablo 1. POI tedavi ve önlenmesi

Tedavi
•Alvimopan(faz 1): μ opioid reseptörünün antagonisti. Gastrointestinal sistemdeki μ -opioid reseptörlerinin hem eksojen hem de endojen aktivasyonu, bağırsak hareketliliğinin inhibisyonu ile bağlantılıdır.
•Neostigmin: Parasempatik aktiviteyi uyarır.
•Lidokain: intravenöz infüzyon (faz 1). Ağrıyı ve sempatik uyarıyı azaltır.
•NSAID'ler – Faz 2. COX2 veya COX1 üzerindeki etkileriyle inflamasyonu azaltır.
•Prokinetik ajanlar: İntravenöz Magnezyum (sülfat magnezyum 40mg/kg bolus ve ameliyat sırasında 10 mg/kg'lık bir infüzyon)
•Metoklopramid
•Kolin sitrat
•Mosaprid sitrat
•Eritromisin
•Gastrografin
Önleme
•Epidural analjezi : Opioid içermeyen.
•Cerrahi yaklaşım: POI'nin ana mekanizmaları, faz 2 - inflamatuvar yanıtı içerir.
•Laparotomide POI riski laparoskopik yaklaşımdan daha yüksektir (bağırsağa daha çok temas)
•Sakız çiğnemek: İnflamasyon önleyici etkiye sahip olan vagal tonusu uyarır (ileusun 3. Evresi)
•Nikotin: Nikotin uygulaması, kolon geçişinde hızlanmaya ve ardından inen kolonun gevşemesine neden olur.
•Kahve
•Ameliyat sonrası erken beslenme
•Ambulasyon

ürünleri hastada laktöz intoleransı da varsa barsak içi gaz artışına neden olarak rahatsızlık hissi ve ağrıya neden olabilir. Bu durum postoperatif dönemde enterik floranın bozulması ile laktaz enziminin salınımının azalmasına bağlı olarak veya gastik hızlı geçişten dolayı laktöz intoleransından kaynaklanmaktadır (8). Biz de bu hastamıza ES replasmanı yapmıştık. Kan transfüzyonunun POI oluşumunu arttırdığı düşüncesindeyiz. Ayrıca hastamız postoperatif dönemde süt ve süt ürünlerini fazla miktarda tükettiğinden ileus oluşumunun hızlandığı düşüncesindeyiz.

POI' de ilerleyen dönemlerde sepsis dahi görülebilmekte olup (7), postoperatif dönemde hastaya antibiyotik verilmesinin önemini ortaya koymuştur. Ayrıca uzun süreli POI' de, DVT'ye neden olabilir (5). Bizim vakamızda da postoperatif dönemde hastaya antibiyotik başlanması ile lökosit değeri yükselmezken, CRP değeri batın içindeki enflamasyondan dolayı yükselmişti. Ayrıca hastamıza enoksaparin verilerek DVT riski de azaltılmıştı.

Postoperatif dönemde prokinetik ajan olan metoklopramid kullanımı ile POI görülme ihtimalini azaltıp, POI tedavisinde de etkili olduğu gözlemlenmiştir. Normal bağırsak fonksiyonu, birden fazla eylemin koordinasyonunu gerektirirken, çeşitli başka prokinetik ajanlar da gastrointestinal motilite, mukozal transport ve defekasyon reflekslerinin postoperatif dönemde tekrardan oluşmasını sağlar (7). Ayrıca sakız çiğnemenin de barsak hareketlerinin artmasına neden olduğu gözlenmiştir. Sakız çiğnemek, batın ameliyatından sonra mide gazına ve bağırsak hareketlerinin geçişine kadar geçen süreyi azaltmada az da olsa bir fayda sağlar (9). Bizim hastamıza metoklopramid 3x1 tedavisi ve şekersiz sakız ile rahatlama sağlandı.

Ayrıca yapılan bir çalışmada laparoskopik tubal ligasyon ameliyatı sonrası dren kullanılmasının da postoperatif dönemde hastanın

daha erken gaz-gaita çıkarmasına neden olduğu gözlenmiştir (10). POI oluşumunu engellemek için batın içine dren koymanın yarar sağladığı anlaşılmıştır. Biz de bu vakamızda hastamıza batına yakın cilt altına hemovac dren koyarak batın içi sıvı distansiyonunu azaltarak ileusun azalmasını sağladık.

SONUÇ

POI, postoperatif mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir ve birçok cerrahide iyi bilinmesi gereken bir durumdur. POI' yi önleyerek, teşhis ederek ve tedavi ederek hastanın hastanede kalış süresini ve hastanın maliyetini azaltmaya katkıda bulunulur. Basit ama etkili yöntemlerle (ameliyat süresini uzun tutmayarak, kan transfüzyonlarını preoperatif vererek, batın içi dren uygulayarak, metoklopramid vererek, postoperatif dönemde sakız çiğnenmesi önerilerek, laktoz intoleransı olan kişilerde süt ve süt ürünlerine postoperatif alınması kısıtlayarak ve batına dren konularak) POI önlenip, erkenden tedavi edilebilir. Daha iyi profilaksi ve gelişmiş protokollerinin uygulanması ile POI'den ve komplikasyonlarından kaçınmak mümkündür

KAYNAKLAR

1. Sheyn D, Bretschneider CE, Mahajan ST, Ridgeway B, Davenport A, Pollard R. Incidence and risk factors of early postoperative small bowel obstruction in patients undergoing hysterectomy for benign indications. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(3):251.e1-251.e9.
2. Venara A, Neunlist M, Slim K, Barbieux J, Colas PA, Hamy A, et al. Postoperative ileus: Pathophysiology, incidence, and prevention. *J Visc Surg.* 2016;153(6):439-46.
3. Vather R, Trivedi S, Bissett I. Defining postoperative ileus: results of a systematic review and global survey. *J Gastrointest Surg* 2013; 17(50):962-72.
4. Bragg D, El-Sharkawy AM, Psaltis E, Maxwell-Armstrong CA, Lobo DN. Postoperative ileus: Recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr.* 2015;34(3):367-76.
5. Carroll J, Alavi K. Pathogenesis and Management of Postoperative Ileus. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009;22(1):47-50.
6. Barbosa RN, Andres MP, Kho RM, Abrao MS. Ileum Endometriosis: A Cause of Bowel Obstruction. *J Minim Invas Gyn.* 2018;25(5): 759-60.
7. Petca A, Borislavski A, Dumitrascu MC, Sandru F, Geoarsa M, Petca RC. Postoperative Ileus Complicated with Incomplete Evisceration after Hysterectomy for Benign Pathology. *Chirurgia (Bucur).* 2020 Jan-Feb;115(1):112-9. doi: 10.21614/chirurgia.115.1.112. PMID: 32155406.
8. Ağbaba N, Ateş Özcan B. Bariatrik cerrahi sonrası gıda intoleransı. *Sağlık ve Yaşam Bilimleri Dergisi.* 2020;2(1):16-21. <https://doi.org/10.33308/2687248X.202021171>.
9. Su'a BU, Pollock TT, Lemanu DP, MacCormick AD, Connolly AB, Hill AG. Chewing gum and postoperative ileus in adults: a systematic literature review and meta analysis. *Int J Surg.* 2015 Feb;14:49-55. doi: 10.1016/j.ijssu.2014.12.032. Epub 2015 Jan 7. PMID: 25576763.
10. Sahin B, Cura Şahin G. The effect on postoperative bowel movement of intraoperative drain application during laparoscopic bilateral tubal sterilization. *Pamukkale Tıp Dergisi.* 2022;15(3):8-8.

Kesici Alet Yaralanmasına Bağlı Fasiyal Sinir Paralizisi: Olgu Sunumu

Facial Nerve Paralysis Due to Cutting Instrument Injury: Case Report

Keziban UÇAR KARABULUT^{1*}, Enver ARPACI²

¹Başkent Üniversitesi, Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Konya / TÜRKİYE

²Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik cerrahi ABD, Denizli / TÜRKİYE

ÖZET

Yedinci kafa çifti olan fasiyal sinir, öncelikle yüzün mimik kaslarının inervasyonundan sorumludur. Fasiyal paralizilerin en sık nedenlerinden biri travmalardır. Fasiyal paralizisi, önemli morbiditeler ile sonuçlanan klinik tablodur. Travmatik fasiyal paralizili hastalarda hasarın derecesinin erken tanınması ve zamanında müdahale edilmesi prognostik olarak çok önemlidir. Otuz beş yaşında erkek hasta sol kulak arkasında kesi şikayeti ile acil servise başvurdu. Kesici alet ile yapılan bir yaralanmaydı. Hastanın damar yaralanması yoktu. Kesi sütüre edildikten sonra takibinde yüzünün sol tarafında hareket kaybı olduğu görüldü. Hastada fasiyal sinir paralizisi düşünüldü. Hasta plastik cerrahi tarafından operasyona alındı. Kliniği düzeldikten sonra taburcu edildi. Sonuç olarak acil servise travmatik fasiyal sinir kesisi ile gelen hastalarda erken tanının konulması erken tedavi açısından çok önemlidir. Hızlı tanı ve tedavi ile sekelsiz iyileşme sağlanabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, fasiyal sinir, kesici alet

ABSTRACT

The facial nerve, which is the seventh cranial nerve, is primarily responsible for the maintenance of facial mimic muscles. One of the most common causes of facial paralysis is trauma. Facial paralysis is a clinical manifestation that results in significant morbidity. Early recognition and intervention of the degree of damage on time for patients with traumatic facial paralysis is very important in prognosis. Thirty-five-year-old male patient admitted to the emergency room with an incision behind the left ear. It was a sharp object injury without vascular damage. After suturing the incision, loss of movement was recognised on the left side of the face. Facial nerve paralysis is diagnosed in patient. The patient was operated by plastic surgery. He was discharged after recovery. In conclusion early diagnosis is important for early treatment in patients with traumatic facial nerve injury. Rapid diagnosis and treatment can provide sequela-free recovery.

Keywords: Emergency Medicine, facial nerve, cutting instrument

*Keziban UÇAR KARABULUT

Başkent Üniversitesi Konya Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Konya / TÜRKİYE

E-mail: dr_kezi@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-9188-0266

Geliş Tarihi: 17.02.2022

Kabul Tarihi: 15.12.2022

GİRİŞ

Fasiyal sinir; yüz kaslarını innerve ederek ruh halini ve mimikleri ifade eden; motor, sensoriyal ve sekretomotor olmak üzere toplam 10000 sinir lifi içeren karma bir kranial sinirdir (1). Anatomik olarak supranükleer, nükleer ve infranükleer olmak üzere üç ana kısımdan oluşan fasiyal sinirde paralizisi, konjenital bazı sendromlardan idiyopatik durumlara kadar çok değişik sebeplere bağlı olarak gelişebilir. İdiyopatik olanlar dışında periferik fasiyal paralizilerin en sık görülen şekli travmatik nedenli paralizilerdir. Fasiyal sinir travması; ateşli silah yaralanması ya da temporal kemik fraktürleriyle sonuçlanan kapalı kafa travmaları gibi nedenler veya sinire komşu sahalarındaki cerrahi yaklaşımlar esnasında oluşan iyatrojenik sebeplerle ortaya çıkabilir (2).

Travma sonucu sinirin doğrudan bir hasarı olmasa bile travmaya bağlı lokalize ödem ve hematoma sinir iletimini durdurabilir. Travmatik fasiyal paralizilerde tanının erken konulup, şiddetinin erkenden belirlenmesi tedavi açısından önemlidir. Tedavinin şekli ve zamanı hastanın genel durumuna, paralizinin başlama derecesine, komplet-parsiyel oluşuna, akut veya gecikmiş şekilde ortaya çıkmasına, eksternal travmalarda yaranın temiz veya kontamine olmasına, hasarın lokalizasyonuna göre belirlenir (3).

Travma ile beraber hemen ortaya çıkan paralizilerde kesi varsa, kesi yerinin etrafından itibaren sinirin iletimi hemen kaybolur. Travmatik fasiyal paralizilerde klinik bulgular ışığında erken müdahale büyük önem taşır (4).

Bu yazıda; acil servise kesici alet yaralanması sonrası başvuran bir olgu sunulmaktadır. Amacımız; bu olgudan yola çıkarak, travmatik nedenlerle fasiyal paralizinin etkilerini ve erken tanının önemini vurgulamaktır.

OLGU

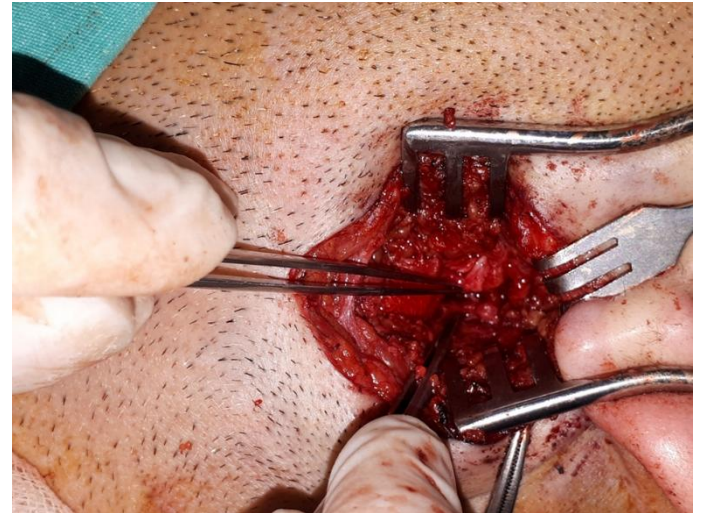
Otu beş yaşında erkek hasta, sol kulağından başlayıp yüzün sol tarafına uzanan bıçak kesisi ile acil servise başvurdu. Olgu bildirimini için yazılı ve sözlü onanımı alınan hastanın, özgeçmişinde herhangi bir özellik tespit edilmedi. Başvurusundan yaklaşık yarım saat önce bıçaklı saldırıya uğradığını bildirdi. Yüzünde kesi olması üzerine servisimize başvuran hastanın muayenesinde sol kulak lobülü alt sınırında horizontal oblik 5 cm'lik cilt kesisi mevcuttu. Kesiden aktif kanaması vardı. Aktif kanaması olması üzerine acil serviste kanama odakları durduruldu. Karotis arterle bağlantılı kanama gözlenmedi. Hastanın laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir patoloji görülmedi. Kesi suture edildi. Hasta acil serviste gözlem altına alınarak kanama ve hematoma açısından takip edildi. Takibinde ilk 30 dakika sonra hastanın yüzünün sol tarafında hareket kısıtlılığı görüldü. Yapılan fasiyal sinir muayenesinde oral, orbital ve frontal segmentleri içeren total motor kayıp olduğu tespit edildi. Travmatik fasiyal paralizisi düşünülerek plastik cerrahi kliniği ile konsülte edildi. Travmatik fasiyal sinir yaralanması ön tanısı ile hasta operasyona alındı. Plastik cerrahi tarafından fasiyal sinir primer onarımı yapıldı. Operasyondan sonra postoperatif herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi. Postoperatif 10. günden itibaren fizyoterapi amacı ile Fizik Tedavi bölümüne yönlendirildi. 6 aylık takipler sonrası, hastanın mevcut motor fonksiyon kayıplarında tatmin edici düzeyde bir düzelme olduğu görüldü.

TARTIŞMA

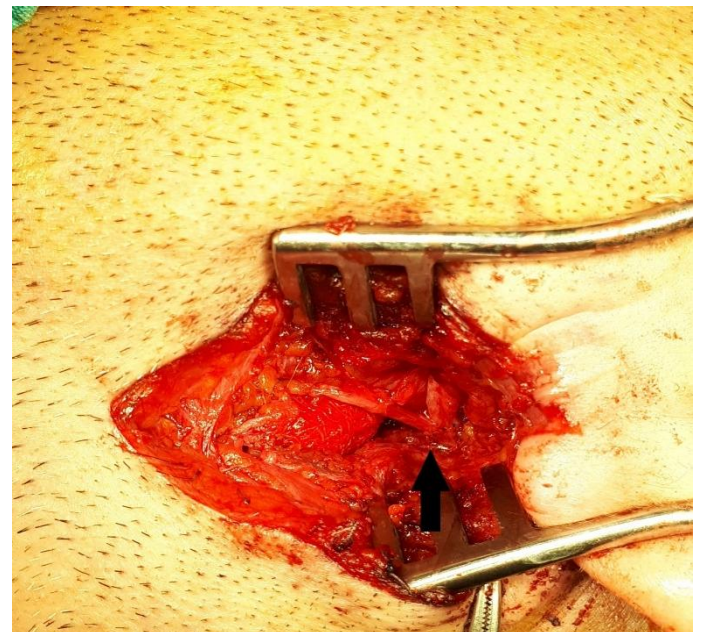
Tüm fasiyal paralizili hastalarda da en önemli semptom yüzün bir yarısında hareket kaybı, yamulma, çarpılma ya da felç olarak ifade edilebilen yüzdeki hareketin azalması ya da kaybolmasıdır (5). Yumuşak doku yaralanması ile birlikte gösteren maksillofasiyal travmalara sekonder fasiyal paralizilerde, tedavi yaralanmanın diğer unsurlar ile birlikte değerlendirilmesi ile yapılır.

Fasiyal travma hastalarında yaralanmanın akut fazında duyuşal kayıplardan şikayetçi olmamaları ve sonrasında uzun dönem takiplerinin yapılamamasından dolayı fasiyal sinir hasarları atlanabilmektedir (6). Sinirin nerede ve nasıl bir hasar gördüğünün belirlenebilmesi için yara yerinin cerrahi eksplorasyonu gereklidir. Chang ve Cass'ın 99 yılında yayınladıkları travmaya bağlı fasiyal paralizisi tedavi algoritmasında, travmanın hemen sonrasında başlayan ciddi fasiyal paralizilerde eksplorasyon yapılmasının endike olduğu belirtilmiştir (7). Bizim olgumuzda da tanı konulur konulmaz hasta operasyona alınarak eksplorasyon yapıldı (Resim 1,2).

Resim 1. Fasiyal sinir eksplorasyonu



Resim 2. Fasiyal sinir eksplorasyonu



Ateşli silah yaralanmalarına bağlı olarak gelişen fasiyal paralizi olgularında sinirde ısıya ya da dolaşım bozukluğuna bağlı gelişebilecek hasarlanmaların da akılda tutulması gerekir (8). Bel felci olan 1011 hastanın yer aldığı bir çalışmada, hastaların %84'ünde normal veya normal yüz fonksiyonuna yakın iyileşme elde edilmesine rağmen, diğer %16'sında kötü sonuçlar elde edilmiş ve bu hastalarda ek tedaviye gerek duyulmuştur (9). Bizim hastamızda tam iyileşme sağlanmış olup ek tedaviye ihtiyaç duyulmamıştır.

SONUÇ

Fasiyal sinir travmaları sinir devamlılığında bir bozulma olmasa bile paraliziyeye yol açabilmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi yöntemi prognozun seyrini olumlu yönde etkilemektedir

KAYNAKLAR

- 1.Kowalska-Ludwicka K, Cala J, Grobelski B, Sygut D, Jesionek-Kupnicka D, Kolodziejczyk M, et al. Modified bacterial cellulose tubes for regeneration of damaged peripheral nerves. Arch Med Sci 2013;9:527-34
- 2.MAY M, SHAMBOUGH GE: Facial nevre paralysis. in: Paparella MM, Shumrick DA- Glucman JL, Meyerhoff WL. eds. Otolaryngology, Volume II, Chapter 14, third ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1097-1136
- 3.DOTT N: Facial nerve reconstruction by graft bypassing the petrous bone. Arch. Otolaryngol. 78: 425,1983
- 4.S Yetişer, F Tosun, B Satar Y Ozkaptan, A Dunder. Traumatic Facial Paralysis; An Analysis Of 46 Cases And Our Clinical Approach. K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 1998; 6 (3): 126-133
- 5.Korkut N, Çelik O. Travmatik fasiyal paralizi. Otoloji ve Nöro-otoloji, Çelik O (ed), Cilt 2 içinde. İstanbul: Elit Ofset, 2013: 635-52
- 6.Schultze-MosgauS, Erbe M, Rudolph D, Ott R, Neukam FW. Prospective study on posttraumatic and postoperative sensory disturbances of the inferior alveolar nerve and infraorbitalnerve in mandibular and midfacial fractures. J Craniomaxillofac Surg. 1999;27(2):86-93
- 7.Chang CY, Cass SP, "Management of facial nerve injury" due to temporal bone trauma. American Journal of otology. 1999, 20 (1): 96-114
- 8.Müge Özçelik Korkmaz. Treatment Approaches in Facial Nerve Disorders. Sakarya Tıp Dergisi 2016, 6(3):115-119
- 9.May M, Blumenthal F, Klein SR. Acute Bell's palsy: prognostic value of evoked electromyography, maximal stimulation, and other electrical tests. Am J Otol 1983;5:1-7

Amyand Herni Kesesinde Perfore Akut Apandisit: Kinik Bulgu Olmayan Yenidoğan Olgusu

Perforated Acute Appendicitis in Amyand Hernia Sac: A Newborn Case Without Clinical Signs

Ferda ÖZLÜ^{1*}, Mahmut GÖKÇE², Mustafa ÖZÇATAL³

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana / TÜRKİYE

²Seyhan Devlet Hastanesi, Yenidoğan Kliniği, Adana / TÜRKİYE

³Seyhan Devlet Hastanesi, Çocuk Cerrahi Kliniği, Adana / TÜRKİYE

ÖZET

Neonatal apandisit nadir görülen, özgün belirtileri olmayan bir durumdur. İnkarsere kasık fitiği kesesinde normal ya da inflame apendiksin bulunmasına Amyand hernisi denir. Burada Amyand hernisi içinde perfore apandisit olan bir yenidoğan bebek, farklı klinik izlemi nedeniyle sunuldu..

Anahtar Kelimeler: Amyand hernisi, yenidoğan bebek, perfore apandisit

ABSTRACT

Neonatal appendicitis is a rare condition without specific symptoms. The presence of a normal or inflamed appendix in an incarcerated inguinal hernia sac is called Amyand's hernia. Here, a newborn baby with perforated appendicitis in Amyand's hernia is presented because of its different clinical follow-up.

Keywords: Amyand's hernia, newborn baby, perforated appendicitis

*Ferda ÖZLÜ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Neonatoloji Bilim Dalı, Adana / TÜRKİYE

E-mail: ferdaozlu72@yahoo.com

ORCID: 0000-0002-2092-8426

Geliş Tarihi: 29.07.2022

Kabul Tarihi: 25.11.2022

GİRİŞ

Neonatal apandisit nadir görülen bir durum olup özgün belirtileri olmadığı için çoğu zaman tanısı geç ve genellikle perforasyon olduktan sonra konulan bir hastalıktır (1). Neonatal apandisit görülme sıklığı % 0.04-0.2 olarak bildirilmiştir. Prematürite, obstrüksiyon (Hirschprung, Amyand herni ve Mekonyum tıkaç sendromu vb) gibi risk faktörleri eşlik edebilir (2). Neonatal apandisit kardiyak ve akciğer hastalıklarıyla birliktelik gösterebilir. Eşlik eden başka bir hastalık olmasa bile mortalitesi %25-75 'tir (3).

İnkarsere kasık fitiği kesesinde normal ya da inflame apendiksin bulunması olarak tanımlanan Amyand hernisi, ilk defa Claudius Amyand tarafından 1735 yılında tarif edilmiştir (4). Yetişkinlerde apendiks vermiformisin herni kesesi içerisinde görülme sıklığı literatürde normal apendiks için %1, inflame apendiks için %0.08-0.13 oranında bildirilmiştir (5). İnfantlarda ve yenidoğan bebeklerde çok daha nadir görülür. Amyand hernisinde klinik bulgular inkarsere herniye bağlı huzursuzluktan sepsise kadar değişkenlik gösterebilir.

Burada nadir olması nedeniyle Amyand hernisi içinde perforasyon apandisit olan bir yenidoğan bebek, farklı klinik izlemi nedeniyle sunuldu.

OLGU

Aralarında akrabalık olmayan baba ile annenin ilk gebeliğinden yaşayan ilk bebek olarak NVY ile miadında 3150 gr doğan erkek bebek, 12 günlükken sağ skrotal şişlik, kızarıklık ve ateş şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş. Bu merkezde yapılan ilk muayenesinde sağ skrotumda şişlik, hiperemi ve ısı artışı saptanan hasta skrotal abse ve sağ skrotal herni ön tanısı ile yatırılmış. Yapılan skrotal ultrasonografisinde sağ peritestiküler intraskrotal alanda 20x20x40 mm boyutunda multiseptalı ve yoğun içerikli kistik yapı içeren abse ile uyumlu bulgu saptanmış. Hastanın tetkiklerinde beyaz küre yüksekliği, CRP yüksekliği olduğundan skrotal abse tanısı konularak vancomisin ve meropenem tedavileri başlanmış. Sağ inguinal hernisi redükte edilen hastanın yatarak tedavisi sırasında kusması olmamış, oral tamamen beslenmiş ve spontan gayta çıkarmış. Hastanın skrotal kızarıklığı ve ısı artışı gerileyerek sadece lokalize şişliği kalan hasta tedavinin 7. gününde kendi isteği ile taburcu olmuş. Aynı akşamı evinde beslenerek geçiren hasta bir gün sonra, postnatal 20. gününde tedavisinin devamı için kliniğimize başvurdu. Fizik muayene incelemesinde sadece sağ skrotumda ve inguinal bölgede 3x4 cm lik ısı artışı ve kızarıklığı olmayan sert kitle palpe edildi. Hastanın batin hassasiyeti, defans ya da rebound bulgusu olmayan hastanın diğer sistem muayeneleri doğaldı. Beyaz küre ve CRP yüksekliği de saptanan hasta sağ inkarsere inguinal herni ve tam tedavi edilmemiş skrotal abse ön tanıları ile yatırıldı. Tamamı oral beslenen ve spontan gayta çıkışı olan hastanın çekilen ayakta direk batin grafisinde ileus bulgusuna rastlanmadı.

Dış merkezde aldığı vancomisin ve meropeneme devam edilen hastanın mevcut bulgular ile perforasyon apandisit, Amyand hernisi öntanımları ile inguinal eksplorasyon kararı alındı. Skrotal bölge eksplere edildiğinde skrotumdan batına kadar inguinal kanalın bütün bir kitle halinde olduğu görüldü. Kanal açılarak herni kesesine ulaşıldı. Kese açıldığında içinde yapışık halde çekum ve apendiks saptandı. Apendiksin distale yapıştığı ve perforasyon olduğu görüldü. Saptanan az miktarda püye drene edildi. Distalden perforasyon olmuş apendiks apendektomi uygulandı, çekum

yapışıklıkları açılarak redükte edildi, çekum dolaşımının iyi olduğu görüldü. Testis eksplere edildiğinde hafif ödemli ancak dolaşımı iyiydi. Herni kesesine primer onarım yapılarak operasyon sonlandırıldı. Postoperatif 2. gün oral beslenme başlanan ve iyi tolere eden hastanın, aldığı antibiyotikler 10 güne tamamlandı. Postoperatif 10. günde hafif sağ skrotal ödem dışında hiç bir belirti ve bulgusu olmadan şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Literatürde yenidoğanlarda amyand fitiği ile ilgili yayın çok az bulunduğundan, görülme sıklığı tam bilinmemektedir (6). Amyand fitiği erkeklerde sıklığı kızlara göre daha yüksek olup apendiksin normal anatomik pozisyonundan dolayı büyük çoğunluğu sağ kasık bölgesinde yerleşim göstermektedir (7). Çok daha az sıklıkta görülen sol taraf hernileri ise genellikle, intestinal malrotasyon, mobil çekum ve situs inversus gibi anatomik problemlerle ilişkilidir (8).

Amyand herninin nedenleri kesin bilinmemekle beraber kabul edilen etioloji karın içi basınç artışı teorisi. Buna göre, karın kaslarının kontraksiyonu sonucu, artan basınca bağlı olarak apendiks herni kesesi içine ilerleyerek sıkışmakta, takibinde ilerleyerek kanlanması bozulurak inflamasyon oluşmaktadır (9).

İnfantlarda apandisit insidans düşüktür. Ayrıca inkarsere inguinal herni sıklığının yüksek olması nedeni ile sıklıkla kese içinde yer alan apandisit tanısını koymak zor olabilir. Eğer inkarsere gelişmiş ise inguinal bölgede şişlik, kızarıklık saptanır ve herni kesesinin redüksiyonu zordur ya da yapılamaz. Ameliyattan önce yapılacak ultrason (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri tanı konulmasında yardımcıdır. Ancak USG'de kese içindeki apendiksin görülemeyeceği ve sıklıkla inkarsere herni olan bebeklerde genellikle BT istenilmemesine bağlı olarak tanı alamayabilirler. Tanı çoğunlukla ameliyat esnasında konulur (9). Sulu ve ark (9), Amyand hernili çocuklarda yüksek lökositöz görülme oranının tanıda yardımcı bir bulgu olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim hastamızda da kliğimize başvuru anında belirgin lökositöz mevcuttu.

Hastamızın perforasyon apandisit olmasına rağmen beslenme problemi olmaması, batin defans ve hassasiyetinin olmaması, gayta çıkışının spontan devam etmesi oldukça ilgi çekicidir. Amyand hernili olgularda da perforasyon apandisit kese içine lokalize kalmaktadır. Amyand fitiklerinde, apendektomi yapıp yapılmamasının kararı operasyon sırasında apendiksin incelenmesi, komplike olup olmadığının görülmesiyle alınmalıdır (10). Klinik bulgular bu hastalarda sepsise kadar gidebilmektedir. Ancak hastamızda sepsis klinik ve laboratuvar bulgularına rastlanmamıştır.

Sonuç olarak sağ skrotal herni ve skrotal abse düşünülen yenidoğan bebeklerde Amyand hernisi akılda tutulmalıdır. Fizik muayenede palpe edilen skrotal kitlelerde eksplorasyon gerekebilir. Yenidoğanlarda herni kesesi içerisinde apendiksin olabileceği düşünülmelidir. Net değerlendirilmeyen intraoperatif inguinal hernilerde kasık fitiği kesesi içinde apendiks fark edilemeden kese ağzı bağlanabilir ve ameliyattan sonraki dönemde komplikasyonlara neden olabilir. Özellikle sağ inguinal herni olgularında Amyand fitiği ihtimali akılda tutulmalı ve kesenin mutlaka disseke edilerek içi kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

- 1.El-Gohary MA, Salam A. Neonatal appendicitis with perforation: A case report. J Ped Surg Case Reports. 2014;2: 353–354.
- 2.Jancelewicz T, Kim G, Miniati D. Neonatal appendicitis: A new look at an old zebra. J Pediatr Surg. 2008;43:e1–5.
- 3.Schwartz KL, Gilad E, Sigalet D, Yu W, Wong AL. Neonatal acute appendicitis: A proposed algorithm for timely diagnosis. J Pediatr Surg. 2011;46:2060–2064.
- 4.Amyand C. Of an inguinal rupture, with a pin in the appendix coeci, incrusted with stone; and some observations on wounds in the guts. Phil Trans Royal Soc 1736; 39:329-342.
- 5.Hutchinson R. Amyand's hernia. J R Soc Med 1993;86:104-105.
- 6.Livaditi E, Mavridis G, Christopoulos-Geroulanos G. Amyand's hernia in premature neonates: report of two cases. Hernia 2007;11:547-549.
- 7.Meinke AK. Review article: appendicitis in groin hernias. J Gastrointest Surg 2007;11:1368-1372.
- 8.Saraç B, Saygılı Ayşe, Büyükbeşe SS, Şahin K. Apandisit ile komplike Amyand herni: Olgu sunumu. Med Bull Haseki 2015;53:320-321.
- 9.Sulu B, İşler S. Çocuklarda amyand herninin özellikleri ve bu özelliklerin ameliyat öncesi tanıda kullanılması: Deneyimlerimiz ve literatürlerin değerlendirilmesi. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2010;16:253-259.
- 10.Çığışar EB, Karadağ ÇA, Sever N, Dokucu Al. Amyand fitığında apendektomi yapılmalı mıdır? İki olgu sunumu. Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi 2013;19:488-490.

Postpartum Vulvar Pedünküle Cellüler Anjiofibrom: Olgu Sunumu

Postpartum Pedunculated Angiofibroma Of The Vulva: Case Report

Zercan KALI*

*Gözde Akademi Hastanesi, Kadın Doğum Bölümü, Malatya / TÜRKİYE

ÖZET

Cellüler anjiofibrom vulvanın nadir görülen yavaş büyüyen benign mezenkimal tümördür. Klinik semptom genelde yoktur, premenopozal yaş grubunda daha sık tespit edilir. Vulvar bölgede daha sık izlenir. Genellikle bu benign tümörlerde stroma invazyonu görülmez ve tedavide basit lokal eksizyon yeterlidir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle birlikte; gerçek insidansı net değildir 46 yaşında kadın hasta, yaklaşık 8 cm boyutlarında, iyi sınırlı, belirgin, solid, vulvada sağa deviye şekilde, sapsız kitle şikâyeti ile başvurdu. Hasta öyküsünde kitlenin 3. vajinal doğumdan hemen sonra çıktığını, adetle büyüyüp, adet bitiminde küçüldüğünü ifade etti. MR sonucu; mevcut kitlenin düzgün sınırlı, solid ,IVKM sonrası yoğun kontrast tutulumu gösterdiği tespit edildi. İmmünohistokimyasal olarak CD34:vascüler yapılar (+) ,Düz kas Aktin: fokal + tespit edildi. S100 ,ki67 %1 (+),CD31: vascüler yapılar (+) idi. ER ve PR (+) idi. Vulvovajinal cellüler anjiofibroma patofizyolojisinin daha net anlaşılması yeni tedavi rejimlerine alternatif sunacaktır

Anahtar Kelimeler: Cellüler anjiofibrom, vulvar kitle, hormon reseptör.

ABSTRACT

Cellular angiofibroma is a rare, slow-growing benign mesenchymal tumor of the vulva. There are no clinical symptoms in general, it is detected more frequently in the premenopausal age group. It is observed more frequently in the vulvar region. Stroma invasion is not usually seen in these benign tumors and simple local excision is sufficient for treatment. Although it is seen equally in men and women; the true incidence is not clear. A 46-year-old female patient presented with a well-circumscribed, prominent, solid, vulva deviated to the right pedunculated mass of approximately 8 cm. In her history, the patient stated that the mass appeared after the third vaginal delivery, enlarged with menstruation, and decreased at the end of menstruation. MRI result; determined that the present mass was well-defined, solid, and showed intense contrast enhancement after IVC. Immunohistochemically CD34: vascular structures (+), Smooth muscle Actin: focal + were detected. S100, ki67 1% (+), CD31: vascular structures were (+). ER and PR were (+). The clearer pathophysiology of vulvovaginal angiofibroma will offer an alternative to new treatment regimens.

Keywords: Cellüler angiofibroma, vulvar mass, hormone receptor.

GİRİŞ

Cellüler anjiofibrom 1997'de Nucci tarafından nadir görülen , yavaş büyüyen ,benign bir tümör olarak tanımlandı (1). Selüler anjiofibrom, en sık distal genital bölgede yerleşim gösterir. Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmekle birlikte ; gerçek insidansı net değildir .Kadınlarda en sık vulvovajinal bölgede ve erkeklerde ise skrotum, spermatik kord ve paratestiküler dokularda ortaya çıkmaktadır. 2002 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü(WHO) kadınlarda vulvada ve erkeklerde inguinokrotal bölgede görülen bu tümörün ortak adını Cellüler Anjiofibrom olarak belirlemiştir. (2,3) Klinik vulvar bölgede daha sık izlenir. Genellikle stromal invazyon görülmez ve tedavide basit lokal eksizyon yeterlidir. Çok nadir olarak ;özellikle vulvar yerleşimli olanlarda hücresel atipi/Sarkomatöz Transformasyon görülebileceği bildirilmiştir(4).Tedavisinde güvenli cerrahi sınırlarla total eksizyon ve sonrasında yakın takip önerilmektedir

OLGU

46 yaşında hastamız , yaklaşık 8 cm boyutlarında, iyi sınırlı, belirgin, solid, vulvada sağa deviye şekilde ,saplı kitle şikayeti ile başvurdu.(Resim 1)

Resim 1.



Hasta öyküsünde kitlenin 3. vajinal doğumdan hemen sonra çıktığını ,adetle büyüüp, adet bitiminde küçüldüğünü ifade etti. Kitle ağrısız idi , büyüklüğü itibari ile hastayı rahatsız etmesi üzerine başvurmuştu..Adetle olan ilişkisi nedeniyle endometriozis ön tanıda düşünüldü.Yapılan jinekolojik muayenede kitle dışında bulgu yoktu MR sonucu; mevcut kitlenin düzgün sınırlı ,solid ,IVKM sonrası yoğun kontrast tutulumu gösterdiği tespit edildi . Öntanı olarak leiomyom? leomyosarkom? olarak raporlandı. (Resim2,3) Laboratuvar parametrelerinden hematolojik ve biyokimyasal parametreleri ve CA 125 seviyesi dahil olmak üzere tümör markerları normaldi. Kitle kapsülü ile total eksize edildi, spesmen patolojik incelemeye gönderildi.Hastadan aydınlatılmış yazılı onam alınmıştır.

Resim 2.

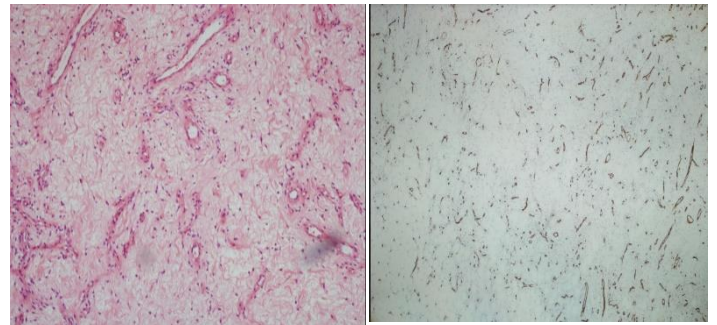


Resim 3.



İmmünohistokimyasal olarak CD34:vascüler yapılar (+) ,Düz kas Aktin :fokal + tespit edildi . S100 , ki67%1 (+),CD31: vascüler yapılar (+) idi. ER ve PR (+) idi.(Resim 4,5)

Resim 4-5.



TARTIŞMA

Cellüler anjiofibrom kadınlarda daha erken, çoğunlukla beşinci dekatta ortaya çıkma eğilimi gösterirken, erkeklerde en çok yedinci dekatta görülür (1) Kadınlarda tümör boyutu ortalama 3cm iken ,erkeklerde ise ortalama 7 cm 'dir. Kadınlarda genellikle kitle boyutu daha küçüktür. (2)

Yerleşim yerine bağlı olarak, Bartholin kisti (labia), vulvar kist, lipom, sapsız leiomyom gibi preoperatif yanlış tanı konabilir.(4). Morfolojik görüntü itibari ile soliter fibröz tümör, leiomyom, anjiyomiyofibrom ve derin agresif anjiyomiksomanın ile benzerlik gösterir, ayırıcı tanı için yapılması gerekmektedir (5,6) .

Cellüler anjiyofibromlar mikroskopik olarak, iyi sınırlı, genellikle kapsüllü ve yüzeysel dokuyu içeren, ancak bazen dermisi tutabilen hücresel bir neoplazm olarak gözlemlenir (7). Cellüler anjiyofibrom ve derin (agresif) anjiyomiksoma ayırımında anjiyomiksomanın hipocellüleri, miksoid zemini ve infiltratif sınırı anlamlıdır . (8).Literatür ile uyumlu olarak bizim hastamızın 3 yıllık yapılan takibinde henüz nüks tespit edilmemiştir.

İmmünohistokimyal olarak bakıldığında genelde , CD34 pozitifliği izlenmez. (9).Ancak bizim vakamızda ; literatür ile uyumsuz olarak CD34:vascüler yapılar pozitif tespit edildi. Düz kas Aktin fokal pozitif tespit edildi . S100 , ki67%1 (+),CD31: vascüler yapılar (+) idi.

Cellüler anjiyofibrom genellikle 5. dekad ,orta yaş hastalığı olarak düşünülmektedir. Ancak yapılan son çalışmalar ile birçok vulvovajinal mezenkimal tümörde Estrojen receptör ve/veya Progesteron receptör pozitiflikleri tespit edilmiş olup ,genç yaş grubunda da sıklığının daha fazla olduğu düşünülmüştür (9) .Literatürde asemptomatik tanımlanan bu kitle, bizim olgumuzda adetle büyüyen adet sonrası küçülme özelliği göstermesi ile literatürdeki vakalardan farklılık göstermektedir . Nitekim bu bakış açısıyla literatür incelendiğinde ; 80 yaşında meme CA ile uzun yıllar tamoksifen tedavisi alan postmenapozal bir hastada,tamoksifenin mezenkimal hücreleri uyarımına bağlı olarak vajinal hücresel anjiyofibrom vakasına rastlanılmıştır (10).

Bu bilgiler ;etyolojide hormonal değişimin de yer aldığını düşündürmektedir. Bizim vakamızda da Estrojen Receptör ve Progesteron Receptör durumu pozitif tespit edilmiştir

SONUÇ

Vulvovajinal cellüler anjiyofibroma patofizyolojisinin daha net anlaşılması yeni tedavi rejimlerine alternatif sunacaktır .Bu tümörlerin hormonal olarak küçültülmesi ; hem nüks tedavisinde ,hem de mevcut kitlelerin cerrahi eksizyonunda alternatif bir tedavi olabilir. Ayrıca çok büyük boyutta pelvik yerleşimli kitlelerde hormonal baskılanma ile tümör gerilemesi cerrahi eksizyona yardımcı olabilir ve morbiditeyi sınırlayabilir.Özetle; hormon supresif tedavi yaklaşımları gelecekte umut vaat eden bir tedavi rejimi olarak düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- 1.Nucci MR, Granter SR, Fletcher CD. Cellular angiofibroma: a benign neoplasm distinct from angiofibroma and spindle cell lipoma. Am J Surg Pathol. 1997;21 :636-644.
- 2.Mandato VD, Santagni S, Cavazza A, Aguzzoli L, Abrate M, La Sala GB. Cellular angiofibroma in women: a review of the literature. Diagn Pathol. 2015;10:114
- 3.Nielsen GP, Young RH, Dickersin GR, Rosenberg AE. Angiofibroma of the vulva with sarcomatous transformation ("angiofibrosarcoma"). Am J Surg Pathol 1997;21:1104-1108.
- 4.Mandato VD, Santagni S, Cavazza A, Aguzzoli L, Abrate M, La Sala GB. Cellular angiofibroma in women: a review of the literature. Diagn Pathol. 2015;10:114

- 5.Chen E, Fletcher CDM. Cellular angiofibroma with atypia or sarcomatous transformation: clinicopathologic analysis of 13 cases. Am J Surg Pathol 2010;34:707-714.
- 6.Cao D, Srodon M, Montgomery EA, et al. .Lipomatous variant of angiofibroma: report of two cases and review of the literature. Int J Gynecol Pathol 2005;24:196-200.
- 7.Schoolmeester JK, Fritchie KJ. Genital soft tissue tumors. J Cutan Pathol 2015;42:441-451.
- 8.Iwasa Y, Fletcher CDM. Cellular angiofibroma: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 51 cases. Am J Surg Pathol 2004;28:1426-1435
- 9.McCluggage WG, Maxwell P. Aggressive angiofibroma of pelvic parts exhibit estrogen and progesterone receptor positivity. J Clin Pathol 2000;53:603-605
- 10.Varras M, Akrivis C, Demou, E,Kitsiou, .Angiofibroma of the vagina in a postmenopausal breast cancer patient treated with tamoxifen: clinicopathologic analysis of a case and review of the literature. Int J Gynecol Cancer Mar-Apr 2006;16:581-585